

J.-L. Vincent
D. De Backer

Il trasporto di ossigeno – la controversia sul trasporto di ossigeno

Ricevuto il 24 Novembre 2003
Accettato il 24 Giugno 2004
Pubblicato online il 16 Luglio 2004
© Springer-Verlag 2004

J.L. Vincent (✉) · D. De Backer
Department of Intensive Care, Erasme University Hospital,
Free University of Brussels,
Route de Lennik 808, 1070 Brussels, Belgium
e-mail: jlvincen@ulb.ac.be
Tel.: +32(2)5553380
Fax.: +32(2)5555455

Introduzione

La maggior parte delle attività cellulari richiedono energia sotto forma di ossigeno, per la maggior parte ottenuta dalla degradazione dell'adenosin trifosfato (ATP) e di altri composti ad alta energia. Per mantenere concentrazioni di ATP efficaci nel sistema di trasporto elettronico, l'ossigeno deve essere presente in quantità sufficiente nei mitocondri. Le cellule devono compiere una serie di attività essenziali per la sopravvivenza, incluso il trasporto di membrana, la crescita, la riparazione cellulare e processi di mantenimento. Inoltre le cellule spesso hanno funzioni facoltative, come contrattilità, trasporto elettrolitico o proteico, motilità e attività biosintetiche varie. Se la disponibilità di ossigeno è limitata, il consumo cellulare di ossigeno può cadere e diventare dipendente dall'apporto. Le prime ad essere alterate sono le funzioni facoltative, determinandosi quindi una disfunzione di organo. Se la situazione si fa più grave, anche le funzioni obbligatorie non possono essere mantenute a lungo e possono intervenire alterazioni irreversibili.

È quindi fondamentale mantenere una disponibilità di ossigeno sufficiente per le cellule; la cellula ipossica è condannata alla disfunzione e alla morte. Il mantenimento di un adeguato trasporto di ossigeno (DO_2) è essenziale per preservare la funzione d'organo, in quanto un DO_2 basso è la via diretta per insufficienza d'organo e la morte.

Il concetto di trasporto di ossigeno

La quantità di ossigeno disponibile per le cellule è determinata da numerosi fattori centrali e periferici. I fattori centrali sono correlati all'adeguatezza della funzione cardiorespiratoria (indice cardiaco e PaO_2) e della concentrazione di emoglobina, in accordo con la formula riportata nella Tabella 1. I fattori periferici si correlano alla ridistribuzione della gittata cardiaca ai vari organi e alla regolazione della microcircolazione. Quest'ultimo meccanismo è determinato primariamente dal controllo simpatico del tono vascolare, dalle risposte del microcircolo locale e dal grado di affinità delle molecole di emoglobina per l'ossigeno. Tra questi fattori centrali, la gittata cardiaca è il determinante più importante del DO_2 (Tab. 1). In realtà una caduta della concentrazione di emoglobina o della saturazione arteriosa d'ossigeno (SaO_2) possono essere compensate da un aumento della gittata cardiaca mentre non è possibile l'opposto. Infatti la SaO_2 è normalmente vicina al 100% e la concentrazione di emoglobina non può variare acutamente. Inoltre le trasfusioni ematiche non aumentano sistematicamente il DO_2 perché la gittata cardiaca abitualmente diminuisce a causa dell'associato aumento della viscosità ematica. Quindi, in condizioni fisiologiche, la gittata cardiaca deve costantemente adattarsi alla richiesta di ossigeno dell'organismo.

I fattori periferici possono essere alterati in maniera sostanziale in condizioni infiammatorie (inclusa sepsi) in cui il

Tabella 1 I determinanti del trasporto, del consumo e dell'estrazione d'ossigeno

$$\begin{aligned} \text{Trasporto d'ossigeno (DO}_2\text{)} &= CI \times Hb \times SaO_2 \times C \times 10 \\ \text{Consumo d'ossigeno (VO}_2\text{)} &= CI \times CaO_2 - CvO_2 \times 10 \\ &\text{(non considerando la quota di O}_2\text{ disciolto)} = CI \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \times C \\ \text{Estrazione d'ossigeno (O}_2\text{ER)} &= VO_2 / DO_2 = (CaO_2 - SvO_2) / CaO_2 \\ &\text{(non considerando la quota di O}_2\text{ disciolto)} = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2 \end{aligned}$$

CO gittata cardiaca, *HB* concentrazione di emoglobina, *SaO₂* saturazione arteriosa d'ossigeno, *SvO₂* saturazione venoso di ossigeno, *C* costante: rappresenta la quantità di O₂ legato ad 1 g di emoglobina (questo valore è abitualmente 1.34 o 1.39)

controllo locale del tono vasale potrebbe essere alterato, la formazione di microtrombi potrebbe determinare la chiusura di alcuni capillari e lo sviluppo di edema potrebbe contribuire all'alterazione della distribuzione del flusso ematico. Le variazioni dell'affinità per l'ossigeno dell'emoglobina possono influenzare il trasporto periferico dell'ossigeno. È importante notare che la capacità di estrazione dell'ossigeno dai tessuti è principalmente determinata dall'adeguatezza del flusso ematico nel microcircolo rispetto alla richiesta di ossigeno microregionale, L'eterogeneità della perfusione capillare porta ad alterazioni del rapporto consumo di ossigeno (VO_2)/ DO_2 [1] e quindi ad alterazioni nell'estrazione dell'ossigeno [1, 2].

Ritorno ai fondamenti – relazione tra consumo di ossigeno e trasporto di ossigeno e concetto di dipendenza consumo di ossigeno/trasporto di ossigeno

Gli esperimenti sugli animali di Cain [3], Schumacher [4] e altri [5-12] hanno fornito i dati fondamentali che caratterizzano la relazione tra VO_2 e DO_2 . Il VO_2 è indipendente dal DO_2 in un ampio range di valori, in quanto l'estrazione di ossigeno si può rapidamente adattare alle variazioni di DO_2 . Quindi quando il DO_2 si riduce acutamente per una diminuzione del flusso ematico (gittata cardiaca), della concentrazione di emoglobina (anemia) o della saturazione di ossigeno dell'emoglobina (ipossiemia), l'estrazione di ossigeno aumenta (la saturazione di ossigeno del sangue venoso misto [SvO_2] diminuisce) e il VO_2 rimane stabile per un lungo periodo. Solamente quando il DO_2 diminuisce sotto valori critici (DO_2 crit) il VO_2 comincia a diminuire. A questo

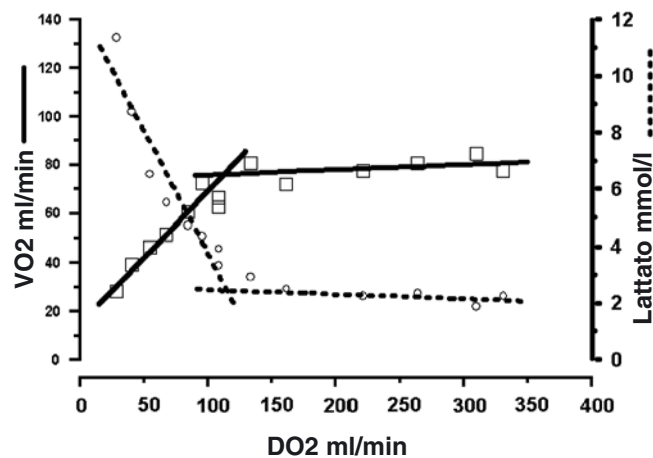


Fig. 1 La relazione tra il consumo di ossigeno (VO_2) e il trasporto di ossigeno (DO_2) quando il DO_2 è ridotto in maniera acuta con tamponamento o emorragia in animali anestetizzati (i dati sono estrapolati da diversi studi). Da notare che i livelli di lattati ematici aumentano insieme alla caduta di DO_2 sotto un valore criticamente basso ($DO_{2,crit}$)

STATI DI SHOCK

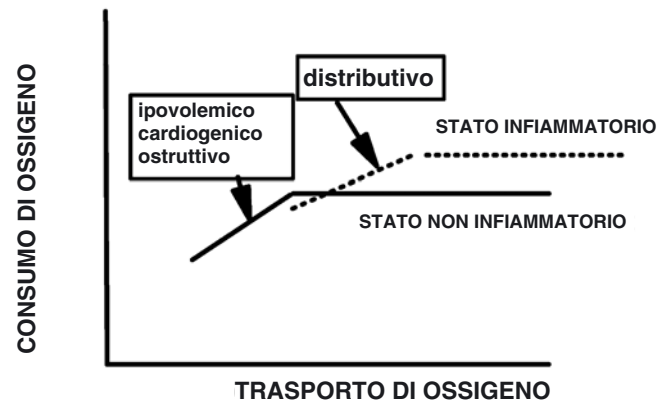


Fig. 2 Rappresentazione schematica dei quattro tipi di insufficienza circolatoria acuta. Si noti che diversi tipi di shock possono coesistere

punto si riscontra un improvviso aumento della concentrazione dei lattati ematici, che indica lo sviluppo di metabolismo anaerobio (Fig. 1).

Bassi flussi (shock ipovolemico, cardiogenico o ostruttivo), ipossia anemica o ipossica sono caratterizzate da una diminuzione del DO_2 ma preservano il rapporto di estrazione di ossigeno (O_2ER , il rapporto tra DO_2 e VO_2) in maniera che il DO_2 crit rimanga normale. Nello shock distributivo la capacità di estrazione di ossigeno è alterata tanto che lo O_2ER critico è tipicamente diminuito. Queste condizioni sono solitamente associate ad un aumento del DO_2 crit e in questa condizione il VO_2 può diventare dipendente dal DO_2 anche quando quest'ultimo sia normale o elevato. Queste osservazioni sono state fatte dopo la somministrazione di endotossina [13] o dopo iniezione di batteri vivi [14]. Complessivamente queste osservazioni aiutano a caratterizzare i 4 tipi principali di shock circolatorio (Fig. 2). Certamente, questa classificazione è in qualche modo semplicistica, in quanto diversi tipi di alterazione possono coesistere, in particolare durante shock cardiogenico [15].

Controversie cliniche

Ci sono almeno due controversie nell'applicazione sull'uomo di questi dati fisiologici. Una comprende il concetto di dipendenza VO_2/DO_2 "non fisiologica" e l'altra il bisogno di aumentare il DO_2 a valori sopranormali.

La prima controversia – dipendenza consumo di ossigeno/trasporto di ossigeno "non fisiologico"

I primi studi sull'uomo [16-18] suggerivano che i pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) potevano mostrare dipendenza VO_2/DO_2 . Comunque questi studi avevano problemi metodologici in quanto i dati venivano

ottenuti dall'insieme di tutti i pazienti.

Infatti studi seguenti indicarono che la dipendenza VO_2/DO_2 poteva intervenire in alcuni individui ma non in altri. Alcuni studi hanno correlato il fenomeno all'iperlattacidemia in quanto il VO_2 aumentava quando il DO_2 veniva incrementato con l'infusione di liquidi per via endovenosa o con agenti vasoattivi in pazienti con alte concentrazioni di lattati ma non in quelli con concentrazione di lattati normali [19-22]. Bhiari e coll. [23] hanno correlato il fenomeno della dipendenza VO_2/DO_2 alla sopravvivenza in quanto hanno osservato che l'infusione di prostaciclina si associava con un incremento del VO_2 soprattutto nei pazienti deceduti.

Alcuni gruppi di ricercatori hanno messo in dubbio questi concetti in base a vari argomenti.

Primo argomento: limitazione delle concentrazioni di lattati ematici

L'utilizzo della concentrazione di lattati ematici in alcuni di questi studi potrebbe non identificare correttamente i pazienti con dipendenza VO_2/DO_2 . Inoltre elevate concentrazioni di lattati ematici non riflettono necessariamente il metabolismo anaerobio secondario a ipossia cellulare. Altri meccanismi incluso l'aumento della glicolisi, l'alterazione della clearance dei lattati o un anomalo metabolismo del piruvato. Tutti questi fattori potrebbero contribuire all'iperlattacidemia che si osserva negli stati settici.

Risposta: è vero che l'iperlattacidemia da sola non è sufficiente a confermare la presenza del fenomeno di dipendenza VO_2/DO_2 ma che questa dovrebbe essere confermata anche con altri segni clinici di alterata perfusione tissutale. Dopotutto il fenomeno VO_2/DO_2 è indice di insufficienza circolatoria acuta (shock). Anche quando siano ben considerate le limitazioni delle concentrazioni del lattato ematico [24], l'aumento della concentrazione ematica di lattato rimane un indicatore prognostico affidabile, superiore in realtà ai valori di DO_2 e VO_2 [25].

Secondo argomento : accoppiamento matematico dei dati

Ci sono importanti problemi metodologici nella valutazione della relazione VO_2/DO_2 . La maggior parte degli studi che valutavano la relazione tra VO_2 e DO_2 hanno calcolato VO_2 e DO_2 dalle stesse variabili, cioè gittata cardiaca, concentrazione di emoglobina e SaO_2 portando un accoppiamento matematico dei dati. Alcuni ricercatori si sono chiesti se il VO_2 dovesse essere "misurato" dall'analisi dei gas espirati piuttosto che "calcolato". Significativamente il fenomeno di dipendenza VO_2/DO_2 non è mai stato riportato quando è stata utilizzata la calorimetria indiretta per la determinazione indipendente del VO_2 .

Risposta: non si possono negare possibili problemi metodologici. Ad ogni modo la determinazione del VO_2 dalla misurazione diretta potrebbe non essere migliore per diverse ragioni. Primo: anche quando qualcuno a volte si riferisce

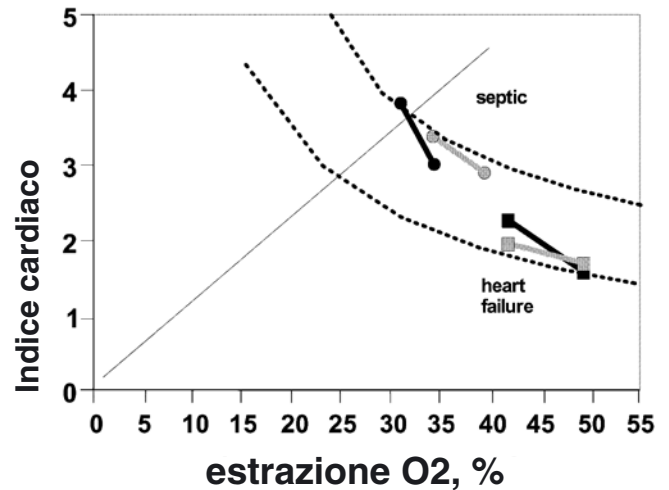


Fig. 3 Diagramma del rapporto indice cardiaco/estrazione di ossigeno (O_2ER) durante infusione rapida di dobutamina che indica la dipendenza consumo di ossigeno (VO_2)/trasporto di ossigeno (DO_2) in pazienti con livelli aumentati di lattato (*barre scure*) ma non in quelli con normali livelli di lattato (*barre grigie*) (dati da [22]). La linea di riferimento si riferisce alla risposta fisiologica allo sforzo. Le linee tratteggiate curve rappresentano isoplete dei vari livelli di VO_2 . Se il VO_2 rimane stabile ed è indipendente da DO_2 i punti nel grafico si muovono paralleli alle isoplete del VO_2 . Se vi è dipendenza VO_2/DO_2 i punti attraversano le isoplete VO_2 .

a "calcolato versus misurato" dimentica il fatto che il VO_2 è sempre calcolato come il prodotto tra il flusso (flusso ematico o gassoso) e differenza in contenuto di ossigeno (tra il sangue arterioso e il sangue venoso o tra i gas inspirati e espirati). Infatti la formula utilizzata per "calcolare" il VO_2 con la calorimetria indiretta è abbastanza complessa. Secondo: la calorimetria indiretta ha essa stessa delle limitazioni ed è fonte di errore, quando siano richieste alte FiO_2 . Inoltre la calorimetria indiretta è un metodo fuorviante; necessita infatti di tempo per la sua attuazione e preparazione e non è facilmente accessibile in condizioni di urgenza. Di conseguenza i pazienti studiati con questa tecnica erano usualmente stati stabilizzati. In questi pazienti stabili il fenomeno di dipendenza VO_2/DO_2 non ha potuto essere documentato con nessun metodo [26].

L'importanza del problema metodologico è probabilmente meno serio di quanto si pensi. Primo una complessa analisi condotta da Stratton e coll. [27] ha rivelato che i problemi metodologici determinati dalla stima di VO_2 e DO_2 sono probabilmente minori quando l'aumento di DO_2 è significativo. Secondo, risposte differenti sono state riportate in gruppi di pazienti differenti incluso sopravvissuti versus deceduti [23], pazienti con o senza iperlattacidemia [20-22] e pazienti stabili o non stabili dal punto di vista emodinamico [28]. Le variazioni di DO_2 erano simili nei due gruppi in maniera che il rischio di accoppiamento matematico non era limitato al gruppo con dipendenza VO_2/DO_2 . Terzo: osservazioni simili sono state fatte utilizzando la relazione indice cardiaco / O_2ER , in cui non ci sono problemi di accoppiamento matematico dei dati (Fig. 3).

Terzo argomento: effetto termogenico delle catecolamine

La dobutamina è stata utilizzata per individuare il fenomeno di dipendenza VO_2/DO_2 [22], ma questa catecolamina potrebbe aumentare il VO_2 in tutti gli individui. Il meccanismo comprende, in parte, l'aumento del metabolismo cellulare primariamente influenzato dalla stimolazione beta-adrenergica e, in parte, dall'aumento del flusso ematico che si associa all'aumento del lavoro cardiaco e all'aumento della richiesta di ossigeno dal cuore e da organi come reni e fegato, i cui bisogni sono proporzionali al flusso ematico. È da sottolineare che questi effetti metabolici possono variare da individuo a individuo [29].

Risposta: gli effetti termogenici delle catecolamine non possono essere misconosciuti, ma sono relativamente limitati alla dobutamina [26,30] e meno significativi che con l'adrenalina. Inoltre uno studio che ha comparato, in volontari, gli effetti della dobutamina a quelli del sodio nitroprussiato ha dimostrato lo stesso aumento del VO_2 con entrambe le molecole [31]; quindi questo fenomeno è probabilmente limitato.

Quarto argomento: osservazioni condotte su pazienti terminali

Questi studi sono stati condotti in animali anestetizzati non possono essere facilmente riprodotti nell'uomo, in quanto una riduzione acuta del DO_2 non sarebbe etica nella maggior parte delle situazioni. Ad ogni modo, Ronco e Coll. [32] hanno dimostrato lo stesso fenomeno nei pazienti terminali a cui erano stati sospesi i supporti vitali. Significativamente essi hanno dimostrato che il fenomeno di dipendenza DO_2/VO_2 interviene solamente a valori di DO_2 estremamente bassi, indicando quindi che questo fenomeno si verifica soltanto in condizioni estreme.

Risposta: anche se estremamente interessanti queste osservazioni fatte in pazienti terminali potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti critici.

Quindi esiste la dipendenza DO_2/VO_2 ? Sulla base di queste osservazioni si può concludere che:

1. la dipendenza VO_2/DO_2 NON esiste a livello sistemico in pazienti critici stabili, anche in quelli affetti da sepsi o ARDS [33].
2. la dipendenza VO_2/DO_2 ESISTE nei casi gravi di shock circolatorio, quando il flusso ematico è significativamente ridotto.
3. la dipendenza VO_2/DO_2 POTREBBE verificarsi a livello sistemico in pazienti con shock settico e, forse, a livello regionale in pazienti con sepsi grave. Ad ogni modo le misure sistemiche non sono sufficientemente precise per guidare la terapia in maniera efficace e le misurazioni regionali non possono essere ottenute routinariamente nei pazienti critici. Quindi resta difficile definire dove possa essere tracciato il limite.

Seconda controversia: apporto sopra normale di ossigeno versus approccio regionale versus approccio "individuale"

L'approccio con trasporto di ossigeno sopra-normale

Dato che la ossigenazione tissutale inadeguata può determinare insufficienza d'organo, ci si potrebbe aspettare che ottenere e mantenere valori sopranormali di DO_2 in tutti i pazienti a rischio di complicanze, potrebbe assicurare una disponibilità sufficiente di ossigeno alle cellule. Questa idea si basa sull'osservazione che coloro che manifestano un andamento clinico migliore abitualmente hanno valori di DO_2 superiori rispetto a quelli che sviluppano complicazioni. Utilizzando questi valori nei sopravvissuti come valori di riferimento, William Shoemaker e coll. [34] hanno suggerito che questa strategia finalizzata al raggiungimento di valori sopranormali di DO_2 (almeno 600 ml/min per m^2) potrebbe determinare una miglior prognosi. Anche se questo approccio potrebbe avere benefici in un certo tipo di popolazione [35, 36] si accompagna ad alcuni problemi. Primo, potrebbe essere vero che i pazienti con alta gittata cardiaca e DO_2 abbiano maggiori probabilità di sopravvivenza ma questo potrebbe semplicemente essere un indice della riserva fisiologica. In altre parole sono i sopravvissuti più probabilmente capaci di generare gittate cardiache più alte, mentre i pazienti più anziani o con grave compromissione cardiorespiratoria potrebbero non essere in grado di generare alte gittate cardiache e quindi avere un più alto rischio di morte. Secondo, il calcolo del DO_2 (e di altre variabili derivate) non è soltanto complesso ma è anche facilmente soggetto ad errori. Ogni variabile primaria è approssimata e la moltiplicazione di questi valori comporta il rischio di amplificare gli errori. Terzo, e più importante, l'aumento del DO_2 a valori sopranormali in tutti i pazienti "a rischio" potrebbe essere utile ad alcuni, ma dannoso per altri. Somministrare liquidi e farmaci adrenergici a pazienti che non li richiedono potrebbe essere dannoso. Quindi il beneficio di alcuni pazienti potrebbe essere largamente superato dagli effetti negativi in altri. Questo concetto è una semplificazione di un fenomeno complesso. Quando applicato ad un gruppo misto di pazienti critici, queste strategie si sono dimostrate inefficaci [37] e forse anche dannose, specialmente quando sono state somministrate alte dosi di dobutamina [38].

L'approccio regionale

Sfortunatamente le determinazioni sistemiche di DO_2 e VO_2 potrebbero non essere sufficientemente sensibili per essere clinicamente significative. È da notare, infatti, che potrebbero fallire nella determinazione di anomalie di perfusione a livello regionale. In particolare si pensa che la circolazione splanchnica possa essere importante e le misurazioni regionali hanno dimostrato il fenomeno di dipendenza DO_2/VO_2 nel distretto epatosplanchnico. De Backer e Coll hanno valutato la relazione $VO_2/D O_2$ della regione epato-

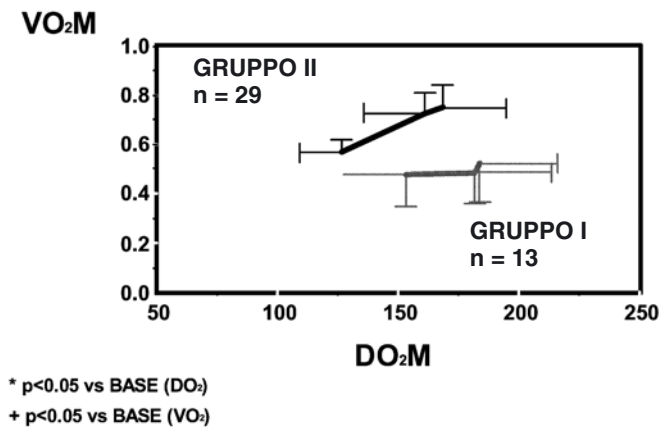


Fig. 4 Relazione tra il consumo regionale di ossigeno (VO₂)/trasporto di ossigeno (DO₂) nella circolazione splancnica di pazienti con grave sepsi. Gruppo I: i pazienti con gradiente tra saturazione di sangue venoso misto e saturazione del sangue venoso epatico inferiore o uguale al 10%. Gruppo II: pazienti con gradiente tra saturazione del sangue venoso misto e saturazione del sangue venoso epatico maggiore del 10%. I dati sono presentati come media ±SEM. (Adattato con permesso da [39]) VO₂M e DO₂M riferiti rispettivamente al VO₂ e al DO₂ mesenterici

splancnica attraverso un catetere posizionato nelle vene sopraepatiche [39]. Alcuni pazienti hanno dimostrato la dipendenza DO₂/VO₂ altri no, anche se non ci sono state differenze nei parametri clinici o biochimici (Fig. 4).

Sfortunatamente queste misurazioni non sono facilmente accessibili e questo ne limita l'applicazione come comune tecnica di monitoraggio. L'utilizzo dell'infusione di dobutamina utilizzando la tonometria gastrica potrebbe essere utile per l'identificazione di pazienti che potrebbero mostrare questo fenomeno [40].

L'approccio individualizzato

Molti ricercatori preferiscono un approccio individualizzato e titolato allo scopo di classificare i pazienti attraverso un'attenta valutazione critica e test paraclinici che includono la misurazione dell'indice cardiaco, dello SvO₂, della concentrazione ematica e di lattati e, forse, della PCO₂ regionale. Questo richiede una comprensione completa delle alterazioni fisiopatologiche.

Per valutare la relazione tra VO₂ e DO₂ in maniera semplice, si potrebbe costruire un diagramma indice cardiaco/O₂ER [41] (fig. 3). Lo studio di queste variabili elimina calcoli difficili in quanto l'indice cardiaco è la variabile primaria e, O₂ER può essere calcolato facilmente (Tab 1). Ad ogni modo nella maggior parte dei casi la SvO₂ o anche la saturazione del sangue venoso centrale (ScvO₂) soltanto potrebbe essere sufficiente. Rivers e coll. [42] utilizzando la saturazione di ossigeno in vena cava superiore come guida hanno dimostrato che una terapia precoce mirata può determinare tassi di mortalità significativamente inferiori nei pazienti con sepsi gravi e shock settico. Allo stesso modo

Polonen e coll. [43] hanno dimostrato che questo approccio diminuisce la degenza ospedaliera e riduce il grado di disfunzione d'organo al momento della dimissione in pazienti dopo chirurgia cardiaca. Quindi oltre alla valutazione clinica standard, potrebbero essere utili misure ripetute dei lattati ematici e della SvO₂. La misurazione dell'eccesso di basi può anche essere utilizzata per valutare lo squilibrio tra apporto e richiesta di ossigeno quantificando l'acidosi metabolica che deriva dal metabolismo anaerobio [44]. Ad ogni modo come per i livelli di lattato ematico vi sono molte cause di acidosi metabolica e, quindi, di anomalie dell'eccesso di basi nei pazienti critici (includendo insufficienza renale, chetoacidosi, e convulsioni, ecc) e la sua interpretazione potrebbe non essere univoca. L'appropriata valutazione dei pazienti critici quindi richiede l'integrazione di diversi fattori, incluso la misura del DO₂, della diuresi, delle concentrazioni ematiche di lattato, dell'eccesso di basi, della SvO₂ e, probabilmente, di alcuni indici di perfusione regionale come la tonometria gastrica. Se ci fossero dubbi un test per VO₂ può essere eseguito per svelare la dipendenza VO₂/DO₂ ma gli errori di misurazione potrebbero a volte portare a interpretazioni inadeguate.

Conclusioni

La relazione tra VO₂/DO₂ resta un concetto importante, anche quando la sua applicazione come guida per la terapia potrebbe essere troppo semplicistica. Le discussioni su questo importante argomento ci hanno condotto a semplici ma importanti raccomandazioni:

- I pazienti con segni di scarsa perfusione tissutale, come ipotensione arteriosa, riempimento capillare lento, oliguria o alte concentrazioni ematiche di lattati, possono migliorare con somministrazioni aggiuntive di liquidi e/o agenti inotropi come la dobutamina.
- Anche se si potrebbe pensare che le concentrazioni di lattati riflettano altre anomalie cellulari oltre al metabolismo anaerobio secondario ad ipossia, l'andamento dei livelli dei lattati rimane importante, quindi un incremento dei livelli di lattati è un segnale d'allarme
- In assenza di importante insufficienza renale, la misurazione del deficit di basi può fornire un'utile indicazione di ossigenazione inadeguata.
- Qualunque sia la causa dello shock, il mantenimento di una adeguata ossigenazione tissutale è fondamentale.

Nella valutazione dell'ossigenazione tissutale nessuno dei monitoraggi disponibili, da solo, è ideale e la decisione rispetto alla necessità d'interventi atti a incrementare e mantenere il trasporto di ossigeno devono quindi basarsi sull'interpretazione combinata di misurazioni ripetute di parametri clinici, biochimici e di ossigenazione.

Bibliografia

1. Humer MF, Phang PT, Friesen BP, Allard MF, Goddard CM, Walley KR (1996) Heterogeneity of gut capillary transit times and impaired gut oxygen extraction in endotoxemic pigs. *J Appl Physiol* 81:895–904
2. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R (2002) Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H156–H164
3. Cain SM (1977) Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 42:228–234
4. Schumacker PT, Cain SM (1987) The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 13:223–229
5. Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E, Schmartz D, Vincent JL (1991) Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 71:83–93
6. Van der Linden P, Gilbert E, Paques P, Simon C, Vincent JL (1993) Influence of hematocrit on tissue O₂ extraction capabilities in anesthetized dogs during acute hemorrhage. *Am J Physiol* 264:H1942–H1947
7. Rock P, Beattie C, Kimball AW, Nyhan DP, Chen BB, Fehr DM, Derrer SA, Parker SD, Murray PA (1990) Halothane alters the oxygen consumption-oxygen delivery relationship compared with conscious state. *Anesthesiology* 73:1186–1197
8. Cilley RE, Scharenberg AM, Bongiorno PF, Guire KE, Barlett RH (1991) Low oxygen delivery produced by anemia, hypoxia and low cardiac output. *J Surg Res* 51:425–433
9. Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR (1991) Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 70:169–178
10. De Backer D, Roman A, Van der Linden P, Armistead C, Schiltz G, Vincent JL (1992) The effects of balloon filling into the inferior vena cava on the VO₂/DO₂ relationship. *J Crit Care* 7:167–173
11. Zhang H, Spapen H, Benlabeled M, Vincent JL (1993) Systemic oxygen extraction can be improved during repeated episodes of cardiac tamponade. *J Crit Care* 8:93–99
12. Zhang H, Vincent JL (1993) Arteriovenous differences in PCO₂ and pH are good indicators of critical hypoperfusion. *Am Rev Respir Dis* 148:867–871
13. Zhang H, Vincent JL (1993) Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock* 40:168–176
14. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT (1987) Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 63:1487–1492
15. Lim N, Dubois MJ, De Backer D, Vincent JL (2003) Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest* 124:1885–1891
16. Powers SR Jr, Mannal R, Neclerio M, English M, Marr C, Leather R, Ueda H, Williams G, Custead W, Dutton R (1973) Physiologic consequences of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation. *Ann Surg* 178:265–272
17. Mohsenifar Z, Goldbach P, Tashkin DP, Campisi DJ (1983) Relationship between O₂ delivery and O₂ consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 84:267–271
18. Danek S, Lynch JP, Weg JG, Dantzker DR (1980) The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 122:387–395
19. Bakker J, Vincent JL (1991) The oxygen supply dependency phenomenon is associated with increased blood lactate levels. *J Crit Care* 6:152–159
20. Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW (1985) Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis* 131:912–916
21. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW (1986) The effect of fluid loading, blood transfusion and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 134:873–878
22. Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ (1990) Oxygen uptake/supply dependency: effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis* 142:2–8
23. Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J (1987) The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med* 317:397–403
24. De Backer D (2003) Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 29:699–702
25. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL (1991) Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 99:956–962
26. De Backer D, Moraine JJ, Berré J, Kahn RJ, Vincent JL (1994) Effects of dobutamine on oxygen consumption in septic patients: Direct vs indirect determinations. *Am J Respir Crit Care Med* 150:95–100
27. Stratton HH, Feustel PJ, Newell JC (1987) Regression of calculated variables in the presence of shared measurement error. *J Appl Physiol* 62:2083–2093
28. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL (1998) Oxygen supply dependency is a hallmark of septic shock. *Intensive Care Med* 24:118–123
29. Teboul JL, Annane D, Thuillez C, Depret J, Bellissant E, Richard C (1992) Effects of cardiovascular drugs on oxygen consumption/oxygen delivery relationship in patients with congestive heart failure. *Chest* 101:1582–1587
30. Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C (1994) Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 150:324–329
31. De Backer D, Berre J, Moraine JJ, Melot C, Vanfraechem J, Vincent JL (1996) Effects of dobutamine on the relationship between oxygen consumption and delivery in healthy volunteers: comparison with sodium nitroprusside. *Clin Sci* 90:105–111
32. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russell JA, Walley KR (1993) Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 270:1724–1730
33. De Backer D, Vincent JL (1995) VO₂-DO₂ relationships are altered in some critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med* 16:394–402
34. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P (1982) Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 10:398–403
35. Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA (1993) Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 21:830–838
36. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG (2000) Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 28:3396–3404
37. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333:1025–1032

-
38. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717–1722
 39. De Backer D, Creteur J, Noordally O, Smail N, Gulbis B, Vincent JL (1998) Does hepatosplanchnic VO_2/DO_2 dependency exist in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1219–1225
 40. Creteur J, De Backer D, Vincent JL (1999) A dobutamine test can disclose hepato-splanchnic hypoperfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 160:839–845
 41. Vincent JL (1996) Determination of O_2 delivery and consumption vs cardiac index vs oxygen extraction ratio. *Crit Care Clin* 12:995–1006
 42. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
 43. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J (2000) A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 90:1052–1059
 44. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED (2001) Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27:74–83