

# Fondamenti di fluidoterapia, emodinamica e compartimentazione dei fluidi nell'organismo

*Fabio Viganò*



## Introduzione

In passato la fluidoterapia veniva utilizzata per molteplici scopi ed era considerata un atto eseguito da staff medico sulla base di ipotesi derivate da esperienze empiriche, in cui si applicavano regole e formule matematiche senza una completa comprensione che i fluidi sono equiparabili a farmaci veri e propri. Di fatto, l'inappropriato utilizzo dei fluidi, in termini di tempo, tipo e modalità di somministrazione, può essere responsabile del successo o dell'insuccesso di tutto il programma terapeutico di un paziente. La medicina basata sull'evidenza (EBM) dovrebbe risolvere questi problemi e indicarci quali pratiche mediche seguire e quali hanno dato i migliori risultati. Purtroppo, l'EBM in medicina umana, circa la fluidoterapia, non è concorde, poiché i risultati, a volte, sono contrastanti e non univoci. In medicina veterinaria, il numero inferiore di pazienti e l'assenza di studi prospettici su larga scala, randomizzati e multicentrici, sono stati responsabili di una carenza di dati EBM che ha fatto sì che la pratica della fluidoterapia attingesse le proprie linee guida dalle indicazioni della medicina umana, adattandole alla medicina veterinaria. Sfortunatamente, questo tipo di approccio può essere responsabile di errori difficilmente identificabili nei nostri pazienti, in quanto molto frequentemente non sono monitorati emodinamicamente e il loro bilancio idroelettrolitico non viene valutato.

Un altro fattore che limita la raccolta dati nei nostri pazienti risiede nella difficoltà di stilare linee guida, poiché molte strutture veterinarie non possono adottarle per motivi pratici (risorse economiche limitate dei proprietari o mancanza di fondi per la ricerca) e per mancanza di risorse tecnologiche (strumentazione di monitoraggio emodinamico e del bilancio idroelettrolitico). Infine, molti pazienti critici non sono valutabili perché le terapie o le indagini diagnostiche devono essere interrotte a seguito delle richieste di eutanasia da parte dei proprietari. Queste motivazioni sono la causa della scarsità di strutture veterinarie adatte alla raccolta di dati EBM utili a migliorare la fluidoterapia e a conoscere i fabbisogni del paziente (Box 1.1).

Le conseguenze di una tale paucità di dati nei piccoli animali e della discordanza di informazioni, conclusioni e linee guida possono essere causa di errori grossolani e di una fluidoterapia non adatta alle necessità del paziente. Al fine di

### Box 1.1

### Indicazioni della fluidoterapia

- Mantenimento dell'idratazione
- Ripristino dei fluidi persi
- Ripristino del circolo
- Somministrazione di farmaci
- Supporto emodinamico

ridurre tali errori, e per valutare l'inefficacia, i danni o i successi della fluidoterapia, è necessario monitorare strettamente l'emodinamica e valutare le molecole osmoticamente e oncoticamente attive.

## Dinamica ed emodinamica dei compartimenti fluidi

L'infusione di soluzioni acquose nell'organismo può ripristinare, espandere o contrarre uno o più compartimenti dei fluidi corporei. Comprendere come si comportano i diversi tipi di fluidi nei vari compartimenti e conoscere la struttura della parete vascolare sono i primi, ma fondamentali, passi per stabilire quali e quanti fluidi somministrare.

### L'acqua

Per quantificare l'acqua presente nell'organismo è possibile misurarla utilizzando alcuni isotopi, radioattivi o non, dell'acqua (per esempio trizio o deuterio). L'attuazione di tali metodiche necessita, in mani esperte, di circa 3 ore, perciò non sono usufruibili clinicamente. Anche per la quantificazione del volume plasmatico, in genere, si ricorre a una metodica complessa, la quale prevede la somministrazione di albumina iodata seguita dal prelievo di 3-4 campioni ematici seriali (ogni 10 minuti nell'arco di circa 40 minuti) e che, allo stesso modo, non è utilizzabile clinicamente. Non solo: tale metodica non è considerata nemmeno accurata e si approssima per circa 0,91 nell'uomo [1].

Per calcolare la massa di eritrociti circolanti è possibile utilizzare traccianti come il cromo e il tecnezio, oppure il monossido di carbonio, che non è un tracciante ma è tossico. I volumi di acqua dello spazio interstiziale e intracellulare non possono essere misurati utilizzando molecole traccianti, perciò sono stati calcolati per sottrazione tra l'acqua totale, il volume plasmatico e l'ECF (Extra

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

Cellular Fluid). Tutte queste metodiche, sebbene più accurate e precise delle valutazioni cliniche statiche o dinamiche, sono più complesse e difficilmente sfruttabili nella pratica clinica; perciò sono riservate alla ricerca e non appartengono alle comuni risorse strumentali delle strutture veterinarie. Inoltre, per effettuare tali misurazioni è necessario avere pazienti emodinamicamente stabili, cosa che nei pazienti critici è difficilmente ottenibile; infine, la redistribuzione dei fluidi cristalloidi avviene in 30 minuti circa, rendendo tali misurazioni impronibili dal punto di vista pratico.

Per questi motivi è pratica comune ricorrere a una stima clinica della quantità di acqua presente nell'organismo (stato di idratazione, vedi Capitolo 3) che, purtroppo, oltre a essere imprecisa, è anche soggettiva.

### Volume ematico e gittata cardiaca

Per valutare il volume ematico (BV, Blood Volume) e la gittata cardiaca (CO, Cardiac Output) è invece possibile utilizzare tecniche di monitoraggio che ne permettono la misurazione anche in ambito clinico e nei pazienti critici. Una di tali metodiche è la *PiCCO* (Pulse Contour Cardiac Output), la quale necessita della cateterizzazione di un'arteria di grande calibro (per esempio l'arteria femorale) e del posizionamento di una linea venosa centrale. Il catetere arterioso, inserito con metodica di Seldinger, è dotato di un termistore e di un lume che consente anche la misurazione della pressione arteriosa in continuo, mentre il catetere venoso centrale è un catetere standard a cui è connesso un sensore di temperatura. L'analisi del contorno del polso (conosciuta anche come Pulse Contour) nella sua fase sistolica permette di ottenere una stima del volume di eiezione ventricolare (SV, Stroke Volume), la quale, moltiplicata per la frequenza cardiaca, consente di calcolare il CO. L'SV è un parametro utile per valutare incrementi del CO a seguito di una fluidoterapia per ripristinare un circolo efficace nei pazienti che sono "responder alla fluidoterapia". I pazienti responder alla fluidoterapia sono definiti tali quando un singolo bolo di fluidi è sufficiente a migliorare il CO o qualsiasi altro parametro utilizzato per determinare se un paziente si trova nella parte ascendente della curva di Frank-Sterling (vedi Capitolo 3, Figura 3.8). Tale metodica necessita di calibrazione per stimare la *compliance* vascolare del paziente.

Grazie alla termodiluizione, lo strumento misura le variazioni di temperatura del liquido introdotto (in genere, soluzione fisiologica o glucosata al 5% a 0-4 °C) e successivamente prelevato, per ottenere informazioni concernenti la *performance* cardiaca, il volume globale di fine diastole (GEDV, Global End-Diastolic Volume), il volume ematico totale intratoracico (ITBV, Intrathoracic Total Blood Volume), l'acqua extravascolare polmonare (EVLW, Extra Vascular Lung Water) e l'indice di funzionalità cardiaca (CFI, Cardiac Functionality Index). Lo strumento è in grado anche di calcolare la variazione dell'SV (SVV, Stroke

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

Volume Variation) e le resistenze vascolari sistemiche (SVR, Systemic Vascular Resistance). Tale metodica è di difficile applicazione nei pazienti di taglia piccola, in presenza di aritmie e nell'insufficienza aortica, ma ha il vantaggio di non necessitare di un catetere arterioso polmonare, è di rapida attuazione e fornisce dati battito per battito.

Un'altra metodica in grado di fornire informazioni circa il BV è la *LiDCO* (Lithium Dilution Cardiac Output), la quale utilizza due procedimenti: l'analisi della curva pressoria (Pulse CO System) e la termodiluizione del litio (LiDCO System). Il Pulse CO System si fonda sulla correlazione esistente tra la forza del polso e il flusso netto, trasformando la curva pressione/tempo in volume/tempo; tale metodica valuta solo la variazione dell'SV e non la sua entità. Il LiDCO System, invece, sfrutta la tecnica della termodiluizione del litio. Lo ione è somministrato in bolo in una vena periferica o centrale, quindi su una linea arteriosa periferica si inserisce un sensore in grado di valutarne la diluizione, misurando così la gittata cardiaca. Tale metodica, perciò, ha il vantaggio di sfruttare vasi periferici sia venosi sia arteriosi. La LiDCO, rispetto alla PiCCO, permette di misurare la variazione pressoria del polso (PPV, Pulse Pressure Variation). Entrambe le metodiche consentono di misurare il CO battito per battito, la risposta del paziente alla somministrazione dei fluidi e le variazioni emodinamiche indotte dalla ventilazione a pressione positiva. La LiDCO misura la pressione arteriosa invasiva (IBP, Invasive Blood Pressure), l'SV, il CO, la PPV, la SVV e le SVR, ha il vantaggio di essere mininvasiva (linee vascolari periferiche) e fornisce parametri emodinamici continui. Gli svantaggi sono: la tossicità del sangue venuto a contatto con l'elettrodo di litio, l'interferenza del litio con alcuni farmaci (per esempio i miorellassanti), la necessità di calibrazione iniziale, gli shunt intracardiaci, l'alterazione dei valori ottenuti in presenza di rigurgito aortico grave e contropulsazione aortica. Dato che la LiDCO e la PiCCO non sono metodiche di facile attuazione, ne sono state ricercate altre che permettessero di valutare parametri dinamici dipendenti dal volume circolante e dall'efficacia della fluidoterapia nel correggere i suoi deficit (Box 1.2).

Un altro metodo che può essere utilizzato per valutare il volume ematico di un paziente è la misurazione del rapporto LA/Ao (atrio sinistro/aorta) mediante ecografia. Questo si ottiene tramite una proiezione parasternale del cuore sia in senso longitudinale sia in senso trasversale.

### Box 1.2

#### Metodiche per la valutazione della gittata cardiaca con calibrazione

- PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output)
- LiDCO (Lithium Dilution Cardiac Output)

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

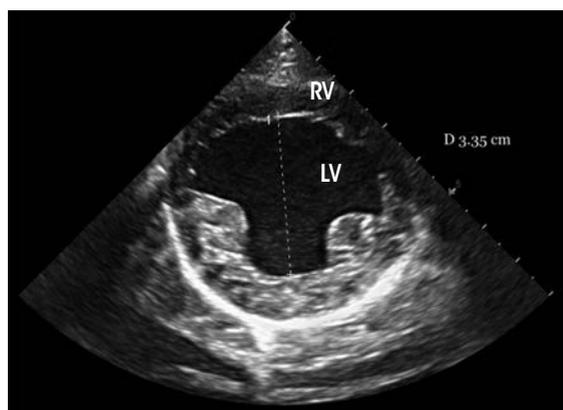
I valori standard per i cani e i gatti nella proiezione trasversale sono 1-1,5 (Figura 1.1). Nei gatti, un rapporto tra l'aorta e l'atrio sinistro superiore a 2,5 è considerato indicativo di una patologia atriale.

Nei pazienti con segni clinici di ipovolemia, una diminuzione delle dimensioni dell'atrio sinistro può confermare il problema. D'altra parte, un aumento del diametro dell'atrio sinistro senza insufficienza cardiaca congestizia retrograda o cardiomiopatia conferma l'ipervolemia.

L'esame delle camere cardiache nelle proiezioni in asse lungo e in asse corto può essere utile per diagnosticare l'iper- o l'ipovolemia. Un operatore esperto in grado di eseguire ecografie in medicina d'urgenza può facilmente notare un aumento delle camere cardiache e, quindi, valutare approssimativamente il flusso ematico totale (Figure 1.2 e 1.3).



**Figura 1.1** Rapporto LA/Ao. Visione transaortica trasversale parasternale del cuore (rapporto aortico: dimensione LA divisa per il diametro Ao). LA = atrio sinistro; Ao = aorta.



**Figura 1.2** Visione sull'asse corto. In questa visione è possibile misurare la dimensione interna del ventricolo sinistro con i muscoli papillari visibili al termine della fase diastolica. RV = ventricolo destro; LV = ventricolo sinistro.

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica



**Figura 1.3** Visione delle quattro camere sull'asse lungo. La visione sull'asse lungo è utile per valutare la dimensione delle camere cardiache. RV = ventricolo destro; LV = ventricolo sinistro; RA = atrio destro; LA = atrio sinistro.

### Parametri per valutare la risposta emodinamica

I parametri utilizzati per misurare la “reattività alla fluidoterapia” si dividono in parametri dinamici e statici (Box 1.3). I parametri dinamici sono utili per valutare se un paziente si trova nella parte ascendente della curva di Frank-Sterling (vedi Capitolo 3, Figura 3.8), ed è quindi responsivo alla fluidoterapia, o se si trova nella parte piatta della curva, e ciò potrebbe suggerire l'assenza di risposta alla fluidoterapia d'urgenza e un possibile sovraccarico circolatorio. I parametri statici, se misurati a intervalli regolari, possono fornire un trend della risposta emodinamica.

Due esempi tipici di parametri dinamici sono CO e SV misurati a intervalli regolari nel tempo. Purtroppo, la misurazione di entrambi i parametri in medicina veterinaria viene eseguita solo nei centri di ricerca e non può fare parte della routine clinica, a causa della natura invasiva della procedura, del

#### Box 1.3

#### Parametri emodinamici: statici e dinamici

##### Statici

- Anamnesi clinica
- Esame clinico
- Radiografia toracica
- CVP
- PCWP
- Bioimpedenza

##### Dinamici

- Valutazione clinica, dinamica se ripetuta
- SVV
- PPV
- Doppler esofageo
- CVC
- Occlusione di fine espirazione

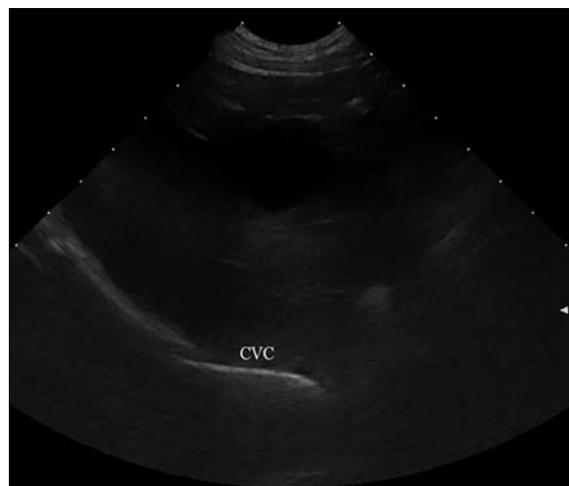
## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

fatto che solo i veterinari specializzati possono eseguirla e del costo dell'intero processo. In medicina veterinaria è possibile utilizzare metodi in grado di misurare ripetutamente e accuratamente i parametri correlati a CO e SV [27]; questi devono misurare con precisione le variazioni causate dalla fluidoterapia d'urgenza, ma non devono essere influenzati da fattori diversi dall'aumento del precarico. Le ecografie point-of-care (POCUS) possono misurare il rapporto LA/Ao, il diametro della vena cava caudale (CVC) e l'indice di collassabilità della vena cava caudale ( $CVC_{cl}$ ).

Anche la frequenza cardiaca (HR, Heart Rate) del paziente può essere utile per identificare i responder alla fluidoterapia.

Purtroppo, l'HR può essere influenzata da fattori come il dolore, le catecolamine endogene o esogene o l'ipereccitazione. Le tecniche che utilizzano il metodo POCUS possono essere apprese rapidamente, a seconda della familiarità degli operatori con lo strumento.

Il diametro della CVC può essere misurato in tre proiezioni specifiche: soprailiaca, intercostale destra e sottoxifoidea. Quest'ultima proiezione è quella in cui la misurazione dipende maggiormente dall'abilità dell'operatore. La proiezione sottoxifoidea è la più facile da ottenere: la sonda deve essere posizionata longitudinalmente, sotto la cartilagine xifoidea e rivolta verso il cranio, in modo da mostrare il diaframma. La sonda viene poi orientata per mostrare la CVC mentre attraversa il diaframma (Figura 1.4). Questo metodo è molto rapido e facile e può essere eseguito durante la POCUS dell'addome senza influenzare la procedura. La proiezione intercostale destra (detta anche epatica) si ottiene

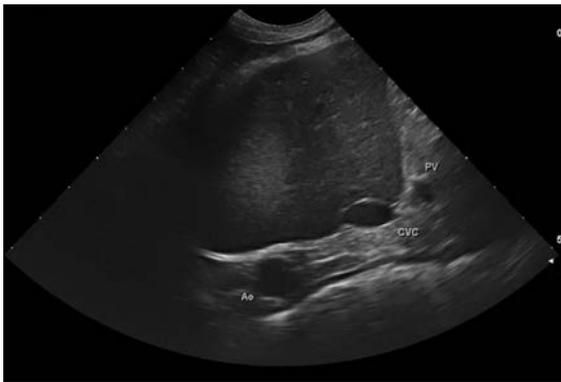


**Figura 1.4** La proiezione sottoxifoidea mostra una CVC normale mentre attraversa il diaframma. CVC = vena cava caudale.

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

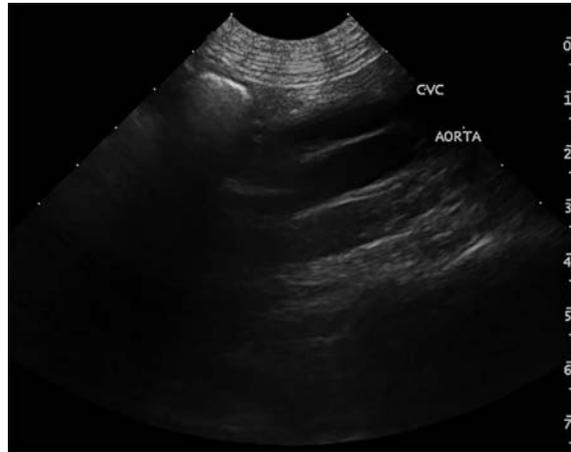
posizionando la sonda parallelamente alle costole, più precisamente al 10-12° spazio intercostale, e poi spostando la sonda dai muscoli ipoassiali verso la parte ventrale del torace. Se è visibile solo il polmone, la sonda deve essere spostata in uno o più spazi intercostali. Se è visibile solo il rene destro, la sonda deve essere spostata in alto. La posizione ottimale consente di vedere contemporaneamente la CVC, la vena porta e l'aorta (Figura 1.5), appena sotto i muscoli ipoassiali, vicino alla parte prossimale della costa. In presenza di aria, la sonda deve essere spostata verso il basso per vedere correttamente la CVC. È necessario che la CVC e l'aorta siano visibili contemporaneamente. La proiezione soprailiaca (detta anche paralombare) si ottiene posizionando la sonda sotto l'ultima costa destra, guidandola verso il rene destro ed eseguendo una rotazione mediale fino a quando l'aorta e la CVC sono visibili (Figura 1.6). Una volta fatto questo, la sonda deve essere ruotata per ottenere una visione longitudinale dei vasi, che devono essere paralleli tra loro (vedi Figura 1.6). Le variazioni del diametro della CVC sono dettate dalle variazioni della pressione intraortica nelle due fasi della respirazione. Durante la fase di inspirazione, la pressione negativa all'interno del torace spinge il sangue dall'addome verso l'atrio destro, causando la massima riduzione del diametro della CVC. Durante la fase di espirazione, si verifica il contrario, causando il massimo rilassamento della CVC [26].

Lipovolemia provoca una diminuzione del diametro della CVC; un aumento del diametro della CVC in seguito alla somministrazione di fluidi dimostra una risposta positiva alla fluidoterapia d'urgenza. Questo può verificarsi anche nei casi di rigurgito della valvola mitrale. Il solo monitoraggio del diametro della CVC non è sufficiente per misurare la risposta alla fluidoterapia in modo continuo e preciso. La variazione del diametro della CVC tra l'inspirazione e l'espirazione è denominata  $CVC_{CI}$  e può essere calcolata con la seguente formula:



**Figura 1.5** Proiezione epatica (10-12° spazio intercostale destro) che mostra la CVC, l'aorta e la vena porta. CVC = vena cava caudale; Ao = aorta; PV = vena porta.

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica



**Figura 1.6** Proiezione paralombare (soprailiaca) della CVC e dell'aorta. CVC = vena cava caudale.

$$CVC_{ci} = (CVC_d \text{ max} - CVC_d \text{ min})/CVC_d \text{ max} \quad (\text{formula n. 1})$$

$CVC_{ci}$  = indice di collassabilità della vena cava caudale;  $CVC_d \text{ max}$  = diametro massimo della vena cava caudale;  $CVC_d \text{ min}$  = diametro minimo della vena cava caudale.

Valori superiori al 50% potrebbero indicare ipervolemia, quindi il rischio di un aumento dei liquidi polmonari extravascolari (EVLW, ExtraVascular Lung Water), insufficienza cardiaca congestizia o tamponamento cardiaco. Valori inferiori al 50% vengono solitamente registrati nei pazienti ipovolemici. La variazione del diametro della CVC nei pazienti ipovolemici è molto bassa e la CVC può apparire come una vena collassata che non si espande durante il ciclo respiratorio. Nei pazienti ipervolemici, il diametro della CVC non cambia e questa apparirà come un vaso sanguigno dilatato che ha perso la sua elasticità. La risposta del paziente alla fluidoterapia può essere provata se, dopo la somministrazione di uno o più boli, si verifica un rilassamento della CVC. La misurazione del diametro della CVC può essere invalidata dalla performance cardiaca, dalle pressioni intraddominali e intratoraciche, dall'ansia, dalla tachicardia, dalla gravidanza, dall'attività fisica, dallo stress, dall'obesità, dal diabete e dall'insufficienza renale. Questo promettente strumento diagnostico deve ancora essere convalidato attraverso pubblicazioni che coinvolgano un numero significativo di cani e soprattutto di gatti.

Uno studio dedicato [2] ha dimostrato con successo la possibilità di valutare se i pazienti siano “responder alla fluidoterapia” somministrando un piccolo bolo di 4 mL di Ringer lattato in 1 minuto e misurando il diametro interno telediastolico del ventricolo sinistro normalizzato al peso corporeo

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

(LVIDDn), il punteggio del volume ventricolare sinistro (LVVS), l'indice del volume telediastolico del ventricolo sinistro (EDVI) e l'integrale del tempo della velocità aortica (VTI). Purtroppo, questa tecnica richiede competenze avanzate, poiché misurazioni inaccurate possono portare a errori nell'interpretazione dei dati. La misurazione dei parametri emodinamici ha reso sempre più importante l'uso dell'ecografia nella medicina d'urgenza e nella terapia intensiva veterinaria. L'ecografo può essere utilizzato per visualizzare l'addome e il sistema respiratorio, ma anche per monitorare dinamicamente l'efficacia della fluidoterapia.

Un nuovo metodo che deve essere ancora validato è la velocimetria elettrica (EV) [28]. L'EV può rilevare CO e SVV [3], ma dovrà essere studiata in un numero sufficiente di pazienti, sia coscienti sia in anestesia generale. Nell'uomo è nota da tempo la correlazione tra il BV e le variazioni della pressione arteriosa sistolica (SPV, Systolic Pressure Variation) [2]. Anche la variazione pressoria del polso (PPV, Pulse Pressure Variation) è strettamente correlata alla SVV e risente meno delle variazioni della pressione diastolica [3]. La PPV è un parametro più attendibile della SVV per quanto concerne la risposta emodinamica del paziente alla fluidoterapia, poiché è misurata direttamente e non con strumenti dedicati che sfruttano la Pulse Contour Analysis.

Un altro strumento utilizzato nell'uomo per determinare la risposta alla fluidoterapia, che possiede una stretta correlazione con la PPV, è l'indice di variabilità della *pletismografia del pulsiossimetro* [4,5] noto anche come PVI (Pleth Variability Index).

Il PVI è una misurazione automatica, non invasiva e continua, effettuata da uno strumento dedicato (Radical 7<sup>®</sup> Masimo), il quale è in grado di valutare le variazioni di ampiezza della pletismografia e quindi le variazioni emodinamiche durante il ciclo respiratorio. Un aumento della variabilità durante la respirazione spontanea o durante la ventilazione a pressione positiva (PPV, Positive Pressure Ventilation) indica una riduzione del volume circolante (precarico) o un aumento della pressione intratoracica. Il PVI è una variazione dell'indice di perfusione (PI, Perfusion Index) durante un ciclo respiratorio; nell'uomo, valori maggiori del 10-15% sono suggestivi di una riduzione del volume circolante e del fatto che un'espansione del volume circolante possa incrementare il CO e quindi la responsività del paziente alla fluidoterapia. Il PVI è inversamente proporzionale al volume circolante, perciò aumenti del PVI indicano una diminuzione del volume circolante; di conseguenza, maggiore è il PVI, più grave è l'ipovolemia.

Il PI è la misura percentuale dell'intensità luminosa emessa dal diodo e assorbita dal sangue arterioso pulsatile. Misura la forza del segnale e il tono vasomotore locale, con valori compresi tra 0,02 e 20%. Nell'uomo sono considerati normali valori superiori all'1%. Il PI può essere differente a seconda

### Box 1.4

### Monitoraggio della risposta emodinamica

#### Parametri per valutare la risposta emodinamica

- PPV (Pulse Pressure Variation)
- PVI (Pleth Variability Index)
- PI (Perfusion Index)
- Supporto emodinamico

della sede del monitoraggio e può variare a seconda del paziente. Si misura con la seguente formula:

$$PI = \frac{AC}{DC} \times 100 \quad (\text{formula n. 2})$$

AC = luce infrarossa assorbita dal flusso ematico pulsatile arterioso; DC = luce emessa da diodo assorbita dalla cute, flusso ematico non pulsatile e i tessuti interposti.

Il PVI si calcola misurando il PI in un arco di tempo sufficiente che includa uno o più cicli respiratori, con la seguente formula:

$$PVI = \frac{PI_{\max} - PI_{\min}}{PI_{\max}} \times 100 \quad (\text{formula n. 3})$$

Nell'uomo, in pazienti ventilati, valori >14% sono predittivi, nell'81% dei casi, di responsività alla somministrazione dei fluidi; valori <14% indicano la non responsività alla somministrazione di fluidi nel 100% dei casi. Sempre nell'uomo, è stato dimostrato che la fluidoterapia somministrata in base al monitoraggio della PPV e del PVI è in grado di migliorare l'esito [6] e di ottimizzare lo stato emodinamico nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale [7]. Le limitazioni di tale monitoraggio sono: le possibili alterazioni in presenza di un aumento della pressione addominale o di un'insufficienza cardiaca destra; la necessità di avere un ritmo sinusale e il torace chiuso; l'assenza di una validazione in medicina veterinaria; le eventuali differenze del PI e del PVI nei nostri pazienti in ventilazione spontanea e controllata (Box 1.4).

## Volume ematico

La misurazione del BV richiede un monitoraggio invasivo di non semplice applicazione nei nostri pazienti. Per questo motivo si stanno realizzando numerosi studi per valutare il BV e la risposta alla fluidoterapia utilizzando parametri

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

dinamici come le variazioni di volume della *vena cava caudale* (CVC, Caudal Vena Cava). La CVC ha una parete sottile, quindi sensibile alle variazioni di volume al suo interno. Durante le fasi della respirazione la CVC cambia di diametro. È opportuno rammentare che il compartimento venoso contiene circa i 2/3 del volume circolante e che la CVC è il vaso venoso più grande nei nostri pazienti. Durante l'inspirazione la pressione negativa nel torace riduce il flusso ematico all'interno della CVC, mentre durante l'espirazione l'aumento della pressione toracica causa un maggior flusso nella CVC, provocandone un aumento di diametro. In uno studio recente [8] è stata effettuata la sua misurazione durante le due fasi della respirazione; i dati così ottenuti hanno messo in evidenza che il rapporto CVC/diametro dell'aorta, misurato nella regione sottolombare del rene sinistro, può essere utilizzato per valutare il BV in cani sottoposti a trasfusione di sangue. Tale metodica potrebbe rivelarsi un metodo non invasivo per la valutazione della riduzione del BV dopo un'emorragia; non è conosciuta invece la sua significatività in caso di sovraccarico circolatorio, così come dopo un eccesso di somministrazione di fluidi, e nessuno studio è stato effettuato a tale proposito nel gatto. Altri limiti di tale metodica sono l'impossibilità di avere dati in modalità continua, la probabile non attendibilità in presenza di aumento della pressione intraddominale (per esempio dopo chirurgia o versamenti in addome) e la morfologia del paziente.

### Valutazione della gittata cardiaca e del volume di eiezione ventricolare

Una metodica per valutare in modo non invasivo l'SV e il CO nell'uomo è l'utilizzo del *Doppler esofageo*. Con questa metodica, attraverso la bocca si introduce in esofago una sonda ecografica dotata di Doppler che, misurando il diametro dell'aorta, la distribuzione e la velocità del flusso ematico, è in grado di valutare il precarico cardiaco [9]. I problemi di questa tecnica sono la necessità di effettuare un'anestesia generale e un'intubazione per proteggere le vie aeree da possibili episodi di vomito, la necessità di effettuare ogni volta un settaggio della misurazione e l'impossibilità di ottenere un monitoraggio continuo. L'*ecocardiografia transesofagea* è simile al Doppler esofageo in termini di parametri misurati, vantaggi e svantaggi, ma la sua attendibilità nei nostri pazienti non è stata ancora validata.

La *bioimpedenza*, una metodica utilizzata in medicina umana per valutare i liquidi corporei, si avvale della misurazione di correnti di piccola entità che attraversano i tessuti e sono ostacolate dalla presenza dell'acqua. Nell'uomo, tale metodica è stata utilizzata per valutare sia l'ICF (Intra Cellular Fluid) sia l'ECF (Extra Cellular Fluid); in medicina veterinaria non esistono pubblicazioni per la validazione di tale metodica nei piccoli animali. È una misurazione statica del BV

### Box 1.5

#### Parametri per valutare il volume ematico, la gittata cardiaca e il volume di eiezione ventricolare

##### Valutazione del volume ematico

- POCUS (point-of-care ultrasound)
- CVC

##### Gittata cardiaca e volume di eiezione ventricolare

- Doppler esofageo
- Ecocardiografia transesofagea
- Bioimpedenza
- Velocimetria elettrica

e, nell'uomo, è in stretta correlazione con l'acqua totale, risultando perciò utile nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia, nella dialisi e nell'insufficienza renale in stadio terminale. Non è utile per determinare il volume intravascolare e la risposta alla fluidoterapia [10] (Box 1.5).

## Pressione venosa centrale e pressione capillare polmonare

La *pressione venosa centrale* (CVP, Central Venous Pressure) e la *pressione capillare polmonare* (PAOP, Pulmonary Artery Occlusion Pressure, o PCWP, Pulmonary Capillary Wedge Pressure) sono parametri statici del precarico e sono state utilizzate in passato per guidare e valutare la risposta del paziente alla fluidoterapia, ma studi recenti in medicina veterinaria e umana ne hanno messo in discussione l'attendibilità [11-13].

Per questo motivo se ne sconsiglia l'utilizzo per monitorare il volume circolante (BV) e come guida per valutare la risposta alla fluidoterapia nei pazienti critici o se i fluidi sono stati somministrati in eccesso, poiché la CVP aumenta oltre i valori normali solo quando la *compliance* vascolare (elasticità della parete venosa, soprattutto dei grossi vasi) è stata superata.

La CVP è la pressione della parte venosa della circolazione, mentre la pressione arteriosa sistolica media (MAP, Mean Arterial Pressure) è la pressione della parte arteriosa del circolo. La CVP è utile per rilevare riduzioni del CO nello shock cardiogeno dovute a insufficiente precarico; in questi casi una riduzione della CVP indica la necessità della somministrazione di fluidi, mentre valori elevati sono suggestivi di pneumotorace iperteso o tromboembolismo polmonare. La CVP è utile altresì nella gestione dell'insufficienza cardiaca cronica, in quanto valori elevati causano un deterioramento della funzione renale. La CVP, infatti, potrebbe essere considerata come la pressione di "uscita" del compartimento interstiziale.

### Monitoraggio emodinamico clinico

Se non si può effettuare un monitoraggio invasivo o dinamico mediante POCUS per valutare il BV e l'efficacia della fluidoterapia o ammine vasoattive, si consiglia di richiedere l'anamnesi del paziente e di effettuare ripetutamente il seguente *monitoraggio clinico* (Capitolo 3) e di laboratorio, rilevando almeno i seguenti parametri:

- stato di coscienza;
- tempo di riempimento capillare (TRC) e colore delle membrane mucosali;
- frequenza cardiaca;
- temperatura corporea;
- rilassamento della vena giugulare;
- pressione arteriosa media (MAP) e sistolica;
- polso (caratteristiche e qualità);
- cute (elasticità, turgore, secchezza, temperatura delle estremità);
- shock index (HR/SAP,  $\geq 0,9$  prognosi infausta);
- edema periferico;
- produzione di urine e loro peso specifico;
- lattatemia;
- urea o creatinina.

Alcuni di questi parametri (polso, stato di coscienza, cute, CRT) sono soggettivi e non sono punti di riferimento assoluti. I valori di tali parametri devono essere spiegati al momento della scelta della terapia, nel referto medico e al cambio di turno per ridurre la possibilità di errori e affinché i medici e il personale paramedico possano prendere decisioni basate sugli stessi standard. Purtroppo il monitoraggio clinico non è affidabile per valutare il BV e non è in grado di identificare i soggetti che rispondono ai fluidi, anche se un miglioramento di questi parametri indicherebbe una risposta positiva al trattamento. Più parametri clinici vengono registrati, più accurati saranno nel monitoraggio dello stato emodinamico.

### Distribuzione dell'acqua nell'organismo

L'acqua costituisce circa il 60% del peso corporeo. La parte presente nel compartimento intravascolare (IV, Intra Vascular) e interstiziale è chiamata extracellulare ed è indicata con l'acronimo ECF (Extra Cellular Fluid), mentre quella intracellulare è indicata come ICF (Intra Cellular Fluid) (Figura 1.7).

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

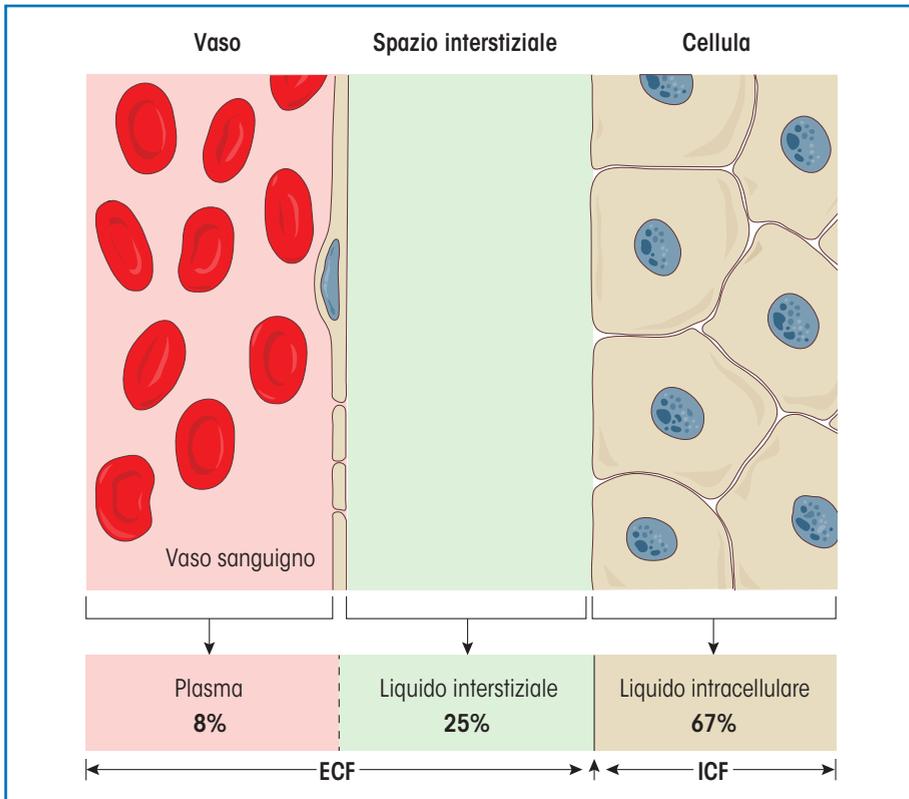


Figura 1.7 Compartimenti fluidi. ECF = Extra Cellular Fluid; ICF = Intra Cellular Fluid.

I compartimenti fluidi e la quantità di acqua in essi distribuita sono:

- intracellulare (67%, circa 0,4 L/kg);
- interstiziale (25%, circa 0,13 L/kg);
- intravascolare (8%, circa 0,06 L/kg).

La fluidoterapia, però, non deve essere basata solo sulla quantità di acqua presente in condizioni normali e su quella persa dall'organismo, ma deve valutare i parametri emodinamici, il bilancio idroelettrolitico e acido-base del paziente nel momento in cui si deve somministrare. Di fatto, le condizioni antecedenti la variazione dei fluidi corporei e le alterazioni indotte dallo stesso processo morboso possono modificare le necessità del paziente, per composizione, quantità e modalità di somministrazione dei fluidi necessari. Due pazienti, anche se affetti dalla stessa patologia che ha prodotto la disidratazione o ha compromesso l'efficacia

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

### Box 1.6

### Distribuzione dell'acqua nell'organismo

L'acqua costituisce il 60% del peso corporeo ed è suddivisa in:

- intracellulare: 67%, circa 0,4 L/kg
- interstiziale: 25%, circa 0,13 L/kg
- intravascolare: 8%, circa 0,06 L/kg

del circolo, possono avere necessità differenti. Per esempio un paziente affetto da insufficienza cardiaca congestizia cronica da rigurgito mitralico avrà una ridotta capacità di tollerare un'infusione rapida di grandi volumi di cristalloidi rispetto a un paziente emodinamicamente non condizionato da aumenti della pressione arteriosa polmonare.

L'acqua si muove all'interno dei tre compartimenti per gradiente osmotico e oncotico. Le pareti che separano i tre compartimenti sono la parete vascolare e quella cellulare (vedi Figura 1.7). La prima è permeabile all'acqua e a piccoli soluti come il sodio, il cloro e il potassio (il sodio ha un diametro di circa 2-3 angstrom, il cloro di 2 Å e il potassio di circa 2,2 Å), mentre i pori di piccole dimensioni della membrana vascolare hanno un diametro di circa 40-45 Å; la parete cellulare, invece, è permeabile solo all'acqua (Box 1.6).

## Pressione osmotica

La **pressione osmotica** è esercitata da piccole particelle come il sodio, l'urea e il glucosio, mentre la pressione oncotica è esercitata da molecole di grosse dimensioni, come per esempio le proteine e gli amidi idrossietilici.

Il calcolo della pressione osmotica può essere effettuato con la seguente formula (Box 1.7):

$$\text{Osm} = 2 \times [\text{Na}^+] + \text{Glucosio (mg/dL)/18} + \text{BUN (mg/dL)/2,8} \quad (\text{formula n. 4})$$

### Box 1.7

### Calcolo delle pressioni osmotica e oncotica

#### Pressione osmotica

$$\text{Osm} = 2 \times [\text{Na}^+] + \text{Glucosio (mg/dL)/18} + \text{BUN (mg/dL)/2,8}$$

#### Pressione oncotica

$$\text{COP} = (2,1 \times \text{PT}) + (0,16 \times \text{PT}) + (0,09 \times \text{PT})$$

BUN (Blood Urea Nitrogen) = azotemia; COP= pressione colloidale-osmotica;  $[\text{Na}^+]$  = concentrazione ematica del sodio; Osm: osmolalità ematica; PT = proteine totali.

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

I valori normali della pressione osmotica sono di circa 310 mOsm/L nel cane e 320 mOsm/L nel gatto, ed è possibile misurarla con uno strumento dedicato, chiamato osmometro. Dalla formula si può comprendere che la pressione osmotica è esercitata prevalentemente dal sodio (circa 140 moltiplicato per 2) e in minor entità dal glucosio (circa 100 diviso 18) e dall'azoto non proteico (circa 25 diviso 2,8).

Secondo la legge dell'azione di massa, l'aumento della pressione osmotica in uno dei compartimenti separati da una membrana semipermeabile promuove lo spostamento di acqua dal comparto meno concentrato verso quello più concentrato, cercando di riequilibrare il sistema in termini di numero di particelle presenti da un lato e dall'altro della membrana. Inoltre, le particelle che hanno carica elettrica devono essere contenute in pari quantità in compartimenti separati da una membrana semipermeabile. La pressione osmotica è esercitata quindi dal *numero* di particelle attive presenti nel soluto all'interno di un compartimento.

Per esempio in corso di insufficienza renale con aumento dell'azotemia o di una sindrome iperosmolare come il diabete mellito con aumento della glicemia, si assisterà a un incremento della pressione osmotica nell'IV che produce uno spostamento di acqua al suo interno e una disidratazione del compartimento extravascolare. Per lo stesso motivo, con un aumento della concentrazione del sodio nell'IV, come quello che si verifica a seguito della somministrazione endovenosa di una soluzione salina ipertonica, si ha uno spostamento dell'acqua dallo spazio extravascolare verso quello intravascolare, producendo un'espansione del volume circolante.

Lo stesso gradiente osmotico può essere esercitato anche da una membrana semipermeabile come la parete cellulare, quando per esempio aumenta la concentrazione del sodio o di altre molecole osmoticamente attive all'interno della cellula. In questi casi si ha un aumento dell'ingresso di acqua, che può produrre edema cellulare; quando questo fenomeno si realizza a livello cerebrale si possono sviluppare alterazioni dello stato di coscienza come stati stuporosi, coma o morte cerebrale. A differenza della parete cellulare, attraverso la parete vascolare possono passare anche alcune proteine, dando luogo a uno scambio continuo tra le proteine dello spazio intravascolare e di quello extravascolare, con un flusso continuo di fluidi attraverso le membrane capillari tra i due compartimenti chiamato Transcapillary Escape Rate (TER).

### Pressione colloidale-osmotica (COP)

Il gradiente oncotico è generato dalle molecole di grosse dimensioni presenti nell'IV. Tutte le molecole con dimensioni >10.000 dalton possono generare un aumento della **pressione colloidale-osmotica** (COP, Colloid Oncotic Pressure). Le molecole naturalmente presenti nell'IV e in grado di generare un tale gra-

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

diente sono l'albumina, le globuline e il fibrinogeno. L'albumina è la più piccola, possiede un peso molecolare di 69.000 dalton e ha un diametro di circa 140 Å, ma è quella contenuta in maggiori quantità. Il gradiente oncotico generato dalle molecole di grandi dimensioni viene ricavato dalla formula derivante dalla legge di Starling, elaborata nel 1896:

$$J_v = K_f (P_c - P_{if}) - \sigma (\pi_c - \pi_{if}) - Q_{\text{linf}} \quad (\text{formula n. 5})$$

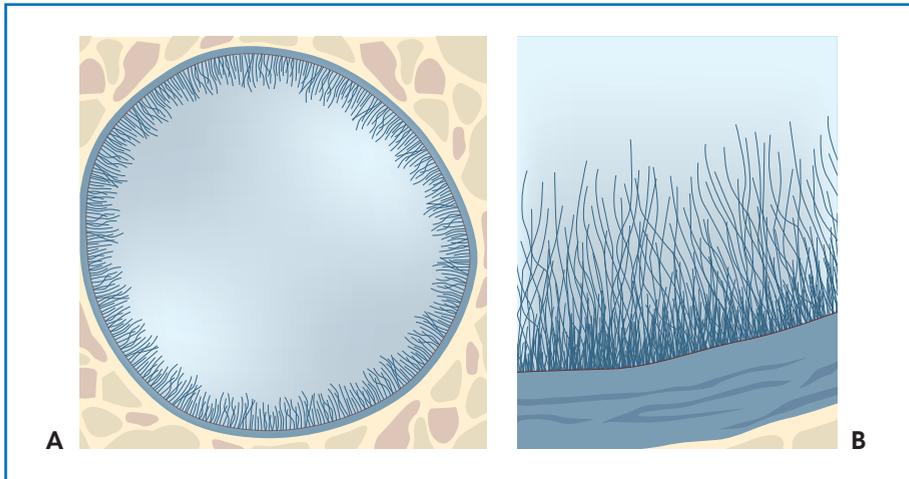
$J_v$  = flusso transvascolare;  $K_f$  = coefficiente di filtrazione;  $P_c$  = pressione idrostatica capillare;  $P_{if}$  = pressione idrostatica interstiziale;  $\pi_c$  = COP plasma;  $\pi_{if}$  = COP interstiziale;  $\sigma$  = coefficiente di riflessione;  $Q_{\text{linf}}$  = drenaggio linfatico.

Secondo tale formula si ipotizzava che i principali responsabili del passaggio dei liquidi ( $J_v$ ) da e verso lo spazio IV fossero la pressione idrostatica (IV e interstiziale) e la COP (intravascolare e interstiziale). Perciò l'aumento della pressione idrostatica era il maggior responsabile dell'aumento del  $J_v$ , così come riduzioni della COP aumentavano il  $J_v$ ; viceversa, incrementi della COP causavano un riassorbimento di liquidi dallo spazio extravascolare verso l'IV. Ciò ha indotto a scegliere terapie che, tuttavia, non producevano i risultati attesi. Per esempio la somministrazione di soluzioni contenenti albumina non produceva un riassorbimento di acqua dallo spazio interstiziale, mentre incrementi della pressione idrostatica erano responsabili di un aumento del  $J_v$  nel breve periodo, che però non si realizzava nello stato stazionario emodinamico.

Grazie allo studio della parete vascolare con la microscopia elettronica (per esempio con la tecnica dell'immagine spettrale in proiezione ortogonale) e le tecniche di diluizione con il destrano 40 o il verde di indocianina, si è potuto osservare e studiare la superficie interna dell'endotelio vasale, dove è presente una sostanza viscosa chiamata glicocalice, e valutarne l'influenza sul  $J_v$ .

## Glicocalice

Il **glicocalice** è uno strato di glicoproteine e proteoglicani adeso alla superficie endoluminale dei vasi ematici e provvisto di carica negativa. Il *core* è costituito da proteoglicani (per esempio sindecano, glipicano e versicano) ai quali si legano lunghe molecole solfate (per esempio eparano, dermatano, acido ialuronico e condroitin solfato) che danno origine a una superficie che ricorda l'aspetto delle alghe marine (Figura 1.8). Tali molecole così disposte interagiscono dinamicamente con i fattori della coagulazione e con il sistema del complemento e regolano la permeabilità vascolare. Al di sotto del glicocalice si forma uno spazio chiamato subglicocalice, il quale ha una sua pressione oncotica detta del subglicocalice ( $\pi_{sg}$ ) ed è prodotta prevalentemente dall'albumina, che crea un



**Figura 1.8** Scansione al microscopio elettronico del glicocalice. **A.** Sezione di un vaso con glicocalice integro. **B.** Particolare del glicocalice.

gradiente tra la pressione oncotica endoluminale ( $\pi_p$ ) e quella del subglicocalice ( $\pi_{sg}$ ). La pressione oncotica del subglicocalice contribuisce al controllo del  $J_v$ .

Il glicocalice riveste i recettori dell'endotelio, così come altre molecole legate alle membrane endoteliali. Ha uno spessore medio di circa  $2 \mu\text{m}$  e si estende su una superficie di circa  $350 \text{ m}^2$ ; nell'uomo ha un volume pari a circa  $1700 \text{ mL}$  e i fluidi contenuti al suo interno non costituiscono una parte del volume circolante. È più spesso nei grossi vasi ( $8 \mu\text{m}$ ) e più sottile nei piccoli vasi ( $0,2 \mu\text{m}$ ). Il glicocalice è semipermeabile all'albumina e alle molecole con peso molecolare  $>70 \text{ kDa}$  e al destrano  $70$  ed è impermeabile agli RBC (Red Blood Cell). Il glicocalice presente nella maggior parte dei capillari si comporta come un filtro plasmatico per molecole di grandi dimensioni ed è permeabile all'acqua. Il glicocalice divide così lo spazio intravascolare in tre zone (Figura 1.9): il volume centrale (plasma circolante), una componente liquida non circolante (legata al glicocalice) e le emazie.

La parete vascolare differisce nei capillari dei vari tessuti e per questo motivo i cristalloidi sono efficaci per l'espansione del volume circolante, in quanto essi, non fuoriuscendo dai capillari di alcuni tessuti (per esempio encefalo, muscoli, polmoni, tessuto connettivo e capsule di organi parenchimatosi) a causa della loro struttura, incrementano lo spazio intravascolare. Viceversa, in presenza di un danno della parete vascolare e somministrazioni eccessive di cristalloidi, essi possono diffondere verso l'ECF causando edema interstiziale e possibile sindrome compartimentale [14].

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

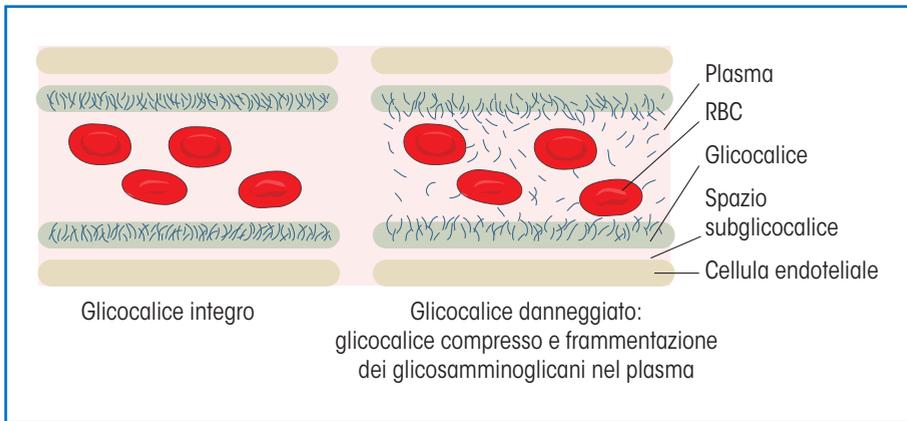


Figura 1.9 Parete vascolare e glicocalice. RBC = globuli rossi.

Nell'uomo i capillari del sistema nervoso, dei muscoli, del tessuto connettivo e dei polmoni sono capillari terminali, mentre i capillari endocrini, del plesso corioideo, della mucosa intestinale e glomerulare sono capillari fenestrati. Invece i capillari di fegato, milza e midollo non sono provvisti di glicocalice e le fenestrazioni in essi presenti permettono il passaggio anche di macromolecole come chilomicroni e lipoproteine; per questo motivo la COP non influenza il passaggio di fluidi attraverso la parete vascolare, ma esso dipende prevalentemente dalla pressione idrostatica e dal circolo linfatico (Figura 1.10) [14].

Secondo il modello del glicocalice, il  $J_v$  è influenzato anche dal  $K_f$  (coefficiente di filtrazione), in grado di condizionare la permeabilità vascolare, perché l'aumento delle sue dimensioni favorisce il passaggio dell'acqua verso lo spazio extravascolare. Il  $K_f$  è il prodotto della superficie capillare per la conduttanza idraulica e il coefficiente di riflessione ( $\sigma$ ). Il coefficiente di riflessione condiziona la permeabilità delle proteine plasmatiche, e quando il loro peso molecolare supera i 70 kDa diventano impermeabili generando la pressione oncotica. Un  $\sigma$  pari a 1,0 indica una totale impermeabilità delle membrane, un  $\sigma$  pari a 0,0 indica che le molecole attraversano liberamente le membrane. Nel cane e nel gatto il  $\sigma$  varia da 0,83 a 0,92. Nell'uomo il  $\sigma$  per l'albumina a livello muscolare è di circa 0,90-0,95, nei polmoni è di circa 0,50-0,65 e 0,8 nell'intestino e nel sottocute.

Alla luce di tali revisioni, ovvero lo studio della parete vascolare e risposte cliniche differenti da quanto ci si attendeva dalla formula di Starling (*formula n. 4*), la stessa è stata modificata ed è conosciuta come formula di Michel-Weinbaum:

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

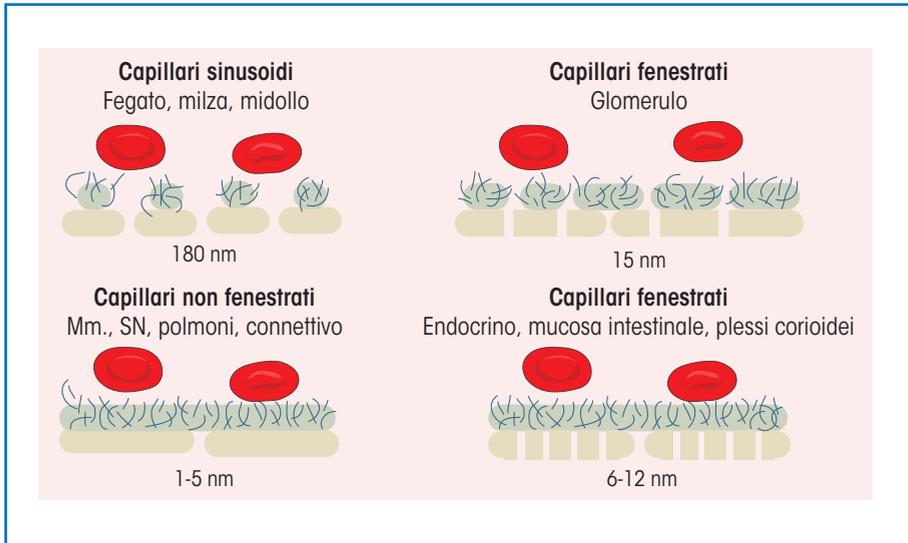


Figura 1.10 Fenotipi capillari con diametro delle relative fenestrazioni.

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_p - \pi_{sg})] \quad (\text{formula n. } 6)$$

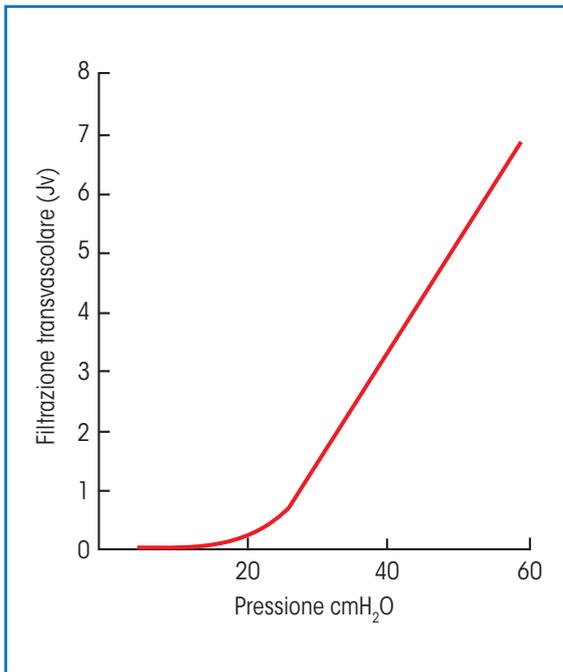
$J_v$  = flusso transvascolare;  $K_f$  = coefficiente di filtrazione;  $P_c$  = pressione idrostatica capillare;  $P_i$  = pressione idrostatica interstiziale;  $\sigma$  = coefficiente di riflessione;  $\pi_p$  = COP plasma;  $\pi_{sg}$  = COP subglicocalice.

### Conseguenze cliniche del modello glicocalice

La nuova formula non considera più come determinante la COP dell'IV e dello spazio interstiziale, ma la COP subglicocalice ( $\pi_{sg}$ ) e la COP dell'IV ( $\pi_p$ ).

La conseguenza di questa revisione [15] e lo studio delle pareti vascolari suggeriscono che il  $J_v$  dipende prevalentemente dalla pressione idrostatica, che l'aumento della COP a pressioni capillari normali (20 mmHg) non causa il riassorbimento di liquidi dallo spazio interstiziale e che incrementi della pressione idrostatica ( $P_c$ ) superiori alla pressione oncotica sono responsabili di un aumento lineare del  $J_v$  tale da causare un'impennata nella curva di filtrazione/pressione idrostatica (Figura 1.11). Attraverso studi sperimentali [16] effettuati su vasi mesenterici di rana e topo si è visto che incrementi rapidi della  $P_c$  sono responsabili di un aumento lineare del  $J_v$ , ma quando la  $P_c$  era inferiore alla  $\pi_p$ , in condizioni di stabilità emodinamica, non si verificava un riassorbimento di liquido dallo spazio interstiziale.

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica



**Figura 1.11** Relazione tra filtrazione transvascolare ( $J_v$ ) e pressione idrostatica ( $P_c$ ).

Perciò, quando si effettua una fluidoterapia con cristalloidi, al fine di evitare un edema polmonare, anche se i capillari polmonari hanno una  $P_c$  molto bassa (da  $-5$  a  $-10$  mmHg), è importante monitorare la COP ematica per non ridurla eccessivamente, poiché tale effetto aumenterebbe il  $J_v$  causando un edema interstiziale.

Sempre secondo tale revisione, in condizioni normali il plasma, il liquido interstiziale e il sistema linfatico sono posti in serie e i fluidi fluiscono continuamente da un compartimento all'altro; perciò dai capillari non si verifica riassorbimento, ma il riassorbimento avviene attraverso il circolo linfatico.

Adottando tale modello come regolazione del  $J_v$ , è stata riconsiderata anche la somministrazione tradizionale della fluidoterapia con colloidali e cristalloidi: secondo l'ipotesi di Starling, la somministrazione di cristalloidi limita la risposta fisiologica a una riduzione del volume circolante, mentre l'interpretazione rivista indica che in presenza di una riduzione della pressione endocapillare ( $P_c$ ), come avviene per esempio dopo un'emorragia, i cristalloidi infusi restano nel circolo quanto i colloidali. Tale ipotesi ha prodotto conseguenze cliniche nella scelta del tipo di fluidi (cristalloidi o colloidali, a favore dei primi) da somministrare nei pazienti ipotetici [17].

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

Inoltre, sempre nell'uomo, si è visto che il glicocalice è in grado di realizzare una sorta di "autotrasfusione", in presenza di ipotensione conseguente a perdite ematiche, pari a circa 750 mL. Tale fenomeno, nei pazienti normo- o ipovolemici, è ridotto di circa un terzo o della metà, mentre l'effetto è massimo quando si somministrano soluzioni colloidali in presenza di ipovolemia (per esempio a seguito di emorragie) e di glicocalice integro. L'espansione del circolo a seguito delle somministrazioni colloidali dipende perciò dal volume ematico circolante e dallo stato del glicocalice.

Quando si verifica un accumulo di acqua e proteine nello spazio interstiziale, come per esempio durante la sepsi o a seguito di una malattia infiammatoria sistemica come la SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), questo è riportato verso il circolo generale dal sistema linfatico e solo in piccola parte, per riassorbimento, dai capillari. Un deficit del circolo linfatico e un aumento della permeabilità capillare possono perciò produrre un eccesso di proteine e liquidi nello spazio interstiziale, causando edema interstiziale.

Il drenaggio linfatico aumenta con l'incremento dell'attività muscolare ed è ridotto dall'immobilità. I pazienti con mobilità limitata o immobili e ipovolemici, che hanno sviluppato una malattia infiammatoria come la SIRS, possono sviluppare più facilmente un edema dell'ECF a seguito dell'aumento del flusso transvascolare e di una riduzione del drenaggio linfatico. La fisioterapia e l'attività muscolare, migliorando il drenaggio dello spazio ECF, possono ridurre la necessità della somministrazione di soluzioni colloidali. L'encefalo, invece, è carente di drenaggio linfatico. In esso la membrana dei capillari è impermeabile alla maggior parte delle molecole, a eccezione dell'acqua; infatti, la barriera emato-encefalica (BBB, Blood-Brain Barrier) è impermeabile a piccole e grandi molecole (per esempio sodio e proteine). A livello encefalico, perciò, il  $J_v$  dipende prevalentemente dalla pressione idrostatica e dalla pressione oncotica e osmotica del sangue. Per questo motivo un danno della BBB, per esempio a seguito di un trauma, causa un aumento della sua permeabilità, lasciando passare piccoli soluti responsabili di un aumento del  $J_v$ , il quale è successivamente responsabile di edema interstiziale e, di conseguenza, dell'aumento della pressione intracranica.

Una perdita d'integrità del glicocalice (fenomeno conosciuto come *shedding*) causa un aumento della permeabilità vascolare soprattutto nei confronti delle proteine e di molecole con carica negativa verso lo spazio extravascolare, causando un edema perivascolare [18]. Nell'uomo la somministrazione rapida di cristalloidi causa un aumento dell'acido ialuronico, indicando un danno del glicocalice [19,20], così come gli stati infiammatori, la sepsi, il diabete, la chirurgia, l'ipertensione e il trauma sono stati associati a un danno del glicocalice [21-25].

Danni al glicocalice possono essere prodotti anche da alcuni mediatori dell'infiammazione, quali la proteina C reattiva, il fattore di necrosi tissutale,

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

### Box 1.8

### Conseguenze cliniche del modello glicocalice

- La COP subglicocalice ( $\pi_{sg}$ ) e la COP intravascolare ( $\pi_p$ ), e non la COP interstiziale, sono determinanti per il Jv
- Il Jv dipende prevalentemente dalla pressione idrostatica
- L'aumento della COP a pressioni capillari normali (20 mmHg) non causa il riassorbimento di liquidi dallo spazio interstiziale
- Incrementi della pressione idrostatica ( $P_c$ ) superiori alla pressione oncotica sono responsabili di un aumento lineare del Jv
- Quando il volume circolante è ridotto, i cristalloidi infusi restano nel circolo quanto i colloidi
- L'accumulo di acqua e proteine nello spazio interstiziale è riportato verso il circolo generale dal sistema linfatico
- La perdita d'integrità del glicocalice causa un aumento di permeabilità vascolare

COP = pressione colloido-osmotica; Jv = flusso transvascolare.

la stimolazione dei recettori A3 dell'adenosina, la bradichinina e l'attivazione di granulociti neutrofili e di mastociti. I prodotti della frammentazione del glicocalice nel circolo si comportano come molecole proinfiammatorie ad attività chemiotattica, contribuendo all'aggravamento di stati infiammatori e inibendo i meccanismi di controregolazione.

La valutazione del danno del glicocalice può essere effettuata *in vivo* con la microscopia elettronica o con la misurazione dei suoi prodotti di degradazione (per esempio il sindecano 1, l'acido ialuronico, l'eparan solfato e il condroitin solfato) (Box 1.8).

## Bibliografia

- [1] Zdolsek J, Lisander B, Hahn RG. Measuring the size of the extracellular fluid space using bromide, iohexol and sodium dilution. *Anesth Analg.* 2005;101:1770-1777.
- [2] Rick JJ, Burke SS. Respiratory paradox. *South Med J.* 1978;71:1376-1378.
- [3] Monnet X, Bleibtreu A, Ferre A et al. Passive leg raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med.* 2012;40:152-157.
- [4] Natalini G, Rosano A, Taranto M et al. Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial. *Anesth Analg.* 2006;103:1478-1484.

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

- [5] Wenqing L, Jing D, Zifeng X et al. The pleth variability index as an indicator of the central extracellular fluid volume in mechanically ventilated patients after anesthesia induction: comparison with initial distribution volume of glucose. *Med Sci Monit.* 2014;20:386-392.
- [6] Canesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Jun;24(3):487-497.
- [7] Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. *Anesth Analg.* 2010 Oct;111(4):910-914.
- [8] Cambournac M, Goy-Thollot I, Violé A, Barthélemy A. Sonographic assessment of volemia (SAV) in dogs: determination and validation of a new method. Abstract. In: Proceedings of EVECCS 2017; Dublin, Ireland.
- [9] Dark PM, Singer M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2004;30:2060-2066.
- [10] Ronco C, Kaushik M, Valle R et al. Diagnosis and management of fluid overload in heart failure and cardio-renal syndrome: the “5B Approach”. *Semin Nephrol.* 2012;32:129-141.
- [11] Hutchinson KM, Shaw SP. A review of central venous pressure and its reliability as a hemodynamic monitoring tool in veterinary medicine. *Top Companion Anim Med.* 2016;31(3):109-121.
- [12] Marik PE. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2009;24(5):329-337.
- [13] Kalantari K, Chang JN, Ronco C, Rosner MH. Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. *Kidney Int.* 2013;83(6):1017-1028.
- [14] Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012 Mar;108(3):384-394.
- [15] Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010;27:198-210.
- [16] Zhang X, Adamson RH, Curry FE, Weinbaum S. Transient regulation of transport by pericytes in venular microvessels via trapped microdomains. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:1374-1379.
- [17] Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology.* 2010;113:470-481.
- [18] Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in diseases: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol.* 2012;226:562-574.
- [19] Berg S, Engman A, Hesselvik JF, Laurent TC. Crystalloid infusion increases plasma hyaluronan. *Crit Care Med.* 1994;22:1563-1567.
- [20] Berg S, Golster M, Lisander B. Albumin extravasation and tissue washout of hyaluronan after plasma volume expansion with crystalloid or hypooncotic colloid solutions. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:166-172.

## Capitolo 1 ♦ Fondamenti di fluidoterapia ed emodinamica

- [21] Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes*. 2006;55:480-486.
- [22] Rehm M, Bruegger D, Christ F et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007;116:1896-1906.
- [23] Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1127-1132.
- [24] Steppan J, Hofer S, Funke B et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res*. 2011;165:136-141.
- [25] Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 2011;254:194-200.
- [26] Darnis E, Boysen S, Merveille A-C et al. Establishment of reference values of the caudal vena cava by fast-ultrasonography through different views in healthy dogs. *J Vet Intern Med*. 2018;32:1308-1318.
- [27] Oricco S, Rabozzi R, Meneghini C, Franci P. Usefulness of focused cardiac ultrasonography for predicting fluid responsiveness in conscious, spontaneously breathing dogs. *Am J Vet Res*. 2019;80:369-377.
- [28] Sasaki K, Mutoh Ta, Mutoh To et al. Electrical velocimetry for noninvasive cardiac output and stroke volume variation measurements in dogs undergoing cardiovascular surgery. *Vet Anaesth Analg*. 2017 Jan;44(1):7-16.

# Il cane disidratato con alcalosi respiratoria

Prevalenza					
Difficoltà tecnica					



Segnalamento	
Nome	Bianco
Specie	canina
Razza	meticcio
Sesso	maschio
Peso	22 kg
Età	4 anni

### Anamnesi

Il paziente viene portato alla visita clinica perché dalla mattina non mangia. Riesce a bere, ma saltuariamente vomita. Le feci sono normali, ma più consistenti del solito. Sono passate circa 5 ore dall'inizio della sintomatologia. Alla visita clinica si rilevano i seguenti parametri clinici:

- frequenza cardiaca: 130 bpm;
- frequenza respiratoria: 40 bpm;
- polso pieno;
- temperatura rettale: 37,9 °C;
- mucose: rosee; TRC: 2 secondi;
- pressione arteriosa: 120/60 mmHg; MAP: 40 mmHg;
- disidratazione dell'8%.

### Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio effettuati sono: l'emogasanalisi, eseguita perché il paziente, avendo avuto vomito, potrebbe avere degli squilibri elettrolitici e acido-base. La fluidoterapia deve essere mirata a trattare i fabbisogni del paziente, quindi si

esegue un esame emocromocitometrico per valutare l'ematologia e un esame biochimico per valutare l'eventuale presenza di disfunzione degli organi annessi all'apparato digerente e per verificare se, con l'approccio non tradizionale all'equilibrio acido-base, vi sono coinvolgimenti di altre componenti metaboliche.

### Emogasanalisi venosa

Non essendoci un problema a carico dell'apparato respiratorio, viene eseguito un prelievo venoso, poiché i valori ottenuti con questo campionamento sono attendibili per quanto concerne il pH, il bicarbonato, l'anidride carbonica e gli elettroliti.

- pH: 7,60;
- $p\text{vCO}_2$ : 25;
- $\text{HCO}_3^-$ : 24;
- BE: +5;
- $\text{Na}^+$ : 135 mmol/L;
- $\text{Cl}^-$ : 95 mmol/L;
- $\text{K}^+$ : 3,2 mmol/L;
- lattatemia: 2,2 mmol/L;
- AG: 19,2;
- $\text{FiO}_2$ : 0,21.

### Esami biochimici

BUN 15 mg/dL, Creatinina 1,2 mg/dL, ALT 24 U/L, AST 31 U/L, Proteine totali 8,4 g/dL, Albumina 5,3 g/dL, Bilirubina Totale 0,2 mg/dL, GGT 12 U/L, Glicemia 104 mg/100 mL, Fosfato 4,1 mg/dL.

### Esame emocromocitometrico

RBC  $8,5 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC  $14,9 \times 10^9/\text{L}$ , Hct 63%, Hb 16,3 g/dL, PLT  $320 \times 10^9/\text{L}$ , Neutrofilii  $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

### Interpretazione degli esami di laboratorio

L'emogasanalisi mette in evidenza un'alcalosi respiratoria, perché la  $p\text{CO}_2$  è bassa mentre il bicarbonato è normale; quest'ultimo non rientra nei valori della compensazione, in quanto non è ancora intervenuta la compensazione renale, al fine di trattenere bicarbonato, la causa risiede nell'alcalosi respiratoria iniziata

solo da poche ore. Secondo l'approccio non tradizionale sono presenti una moderata alcalosi e una moderata alcalosi da SID (-5 mmol/L). Tuttavia è presente anche un'acidosi da acidi deboli (aumento di proteine totali e albumina) che maschera e compensa l'alcalosi di origine respiratoria. È presente una lieve ipopotassiemia. Il profilo biochimico mette in evidenza un aumento delle proteine totali e dell'albumina, probabilmente dovuto alla disidratazione. L'esame emocromocitometrico evidenzia un aumento dell'ematocrito probabilmente dovuto alla disidratazione.

Il calcolo dell'osmolarità è quindi svolto come segue:

$$\text{Osm} = 2 \times [\text{Na}^+] + \text{Glucosio (mg/dL)}/18 + \text{BUN (mg/dL)}/2,8$$

$$\text{Osm} = (2 \times 135) + (104/18) + (15/2,8)$$

$$\text{Osm} = 281 \text{ mOsm/L}$$

L'osmolarità è più bassa rispetto alla norma a causa dell'iponatriemia.

### **Indagini diagnostiche**

Si esegue una radiografia dell'addome dalla quale si evidenzia la presenza di corpi estranei gastrici, presumibilmente piccoli sassi, come evidenziato in figura.



### **Fluidoterapia giornaliera**

La fluidoterapia da eseguirsi è una fluidoterapia di mantenimento cui va aggiunta la percentuale della disidratazione (circa 8%), le perdite in corso (dal ricovero ha avuto quattro episodi di vomito di circa 30 mL l'uno). Non è necessaria una fluidoterapia rianimatoria perché il paziente non manifesta i sintomi dello shock.

**Mantenimento:** 2 mL/kg/ora ev, che corrispondono a 44 mL/ora.

**Reidratazione:** l'8% di 22 kg corrisponde a 1760 mL che, divisi per le 24 ore, corrispondono a circa 73 mL/ora ev.

Pertanto, il totale in mL da infondere per almeno 24 ore è di 117 mL/ora ev di soluzione fisiologica. Si è scelta la NaCl 0,9% per ripristinare il sodio e l'acqua persi con il vomito; inoltre, la soluzione fisiologica, avendo un pH acido e contenendo grandi quantità di cloro, è utile per ripristinare il bilancio idroelettrolitico. Tale soluzione, però, è priva di potassio, che deve essere integrato (vedi Tabella 4.1 del Capitolo 4); in questo caso sono aggiunti 15 mEq/L in 500 mL di potassio cloruro. Per infondere correttamente la soluzione è consigliabile l'utilizzo di una pompa per infusione. Si deve monitorare il peso del paziente due volte al giorno; gli elettroliti e lo stato acido-base, almeno ogni 24 ore.

Il paziente è stato trattato in questo modo per 24 ore, poi alla fluidoterapia sono stati sottratti i 76 mL/ora della reidratazione. In seconda giornata è stato dimesso perché il vomito era scomparso e aveva ripreso l'alimentazione e l'abbeverata spontanea. Dato che i corpi estranei erano molto piccoli, non costituivano un pericolo ai fini del transito gastroenterico dell'alimento. La terapia di supporto domiciliare prevedeva un inibitore della pompa protonica per circa 7 giorni (pantoprazolo 1 mg/kg bid per os) e un adsorbente intestinale (diosmectite 1 g bid per os per 7 giorni) per agevolare la guarigione delle sospette lesioni che i corpi estranei possono avere procurato a carico della mucosa gastroenterica.