

LO SHOCK*

WILLIAM W. MUIR, PhD

The Ohio State University

Riassunto

Lo shock è una sindrome che esita in una perdita critica dell'equilibrio fra apporto ed utilizzazione dell'ossigeno a livello dei tessuti. È la via comune finale della maggior parte delle patologie critiche clinicamente manifeste. Qualsiasi disturbo funzionale o condizione patologica che esiti in un grave calo della perfusione ematica può essere responsabile dello shock. I meccanismi fisiopatologici e compensatori che concorrono a determinare i segni clinici osservati negli animali colpiti continuano ad offrire nuovi punti di vista che risultano essenziali per lo sviluppo o il miglioramento degli approcci terapeutici. Ad esempio, i ruoli svolti dall'ossido nitrico e dai radicali liberi dell'ossigeno nei pazienti in stato di shock hanno offerto una varietà di opportunità terapeutiche che attualmente sono oggetto di studio. Le componenti chiave per avviare una terapia di successo in questi soggetti continuano ad essere la fluidoterapia appropriata (mediante cristalloidi, colloidali, sostituti del plasma e sangue), il sostegno della funzione contrattile del cuore (agenti inotropi) e l'ossigenazione del sangue arterioso. Il successo del trattamento dei pazienti si basa su adeguate cure infermieristiche, terapia di sostegno e trattamento degli evidenti disturbi eziologici o funzionali. Con l'aumentare della comprensione della fisiopatologia dello shock, sarà possibile sviluppare protocolli terapeutici più specifici.

Summary

Shock is a syndrome that results in a critical imbalance between tissue oxygen delivery and utilization. It is the final common pathway for most critical clinical diseases. Any functional disturbance or condition that results in a serious decrease in effective blood flow can be responsible for shock. The pathophysiologic and compensatory mechanisms that contribute to the clinical signs observed in shock patients continue to offer new insights that are essential to the development of improved therapeutic approaches. For example, the roles of nitric oxide and oxygen free radicals in shock patients have provided a variety of therapeutic opportunities that are currently being investigated. The key components in initiating successful therapy for shock patients continue to be appropriate fluid therapy (involving crystalloids, colloids, blood substitutes, and blood), support of cardiac contractile function (inotropes), and oxygenation of arterial blood. Successful management of patients is based on adequate nursing care, supportive therapy, and treatment of obvious causative or functional disturbances. As understanding of the pathophysiology of shock increases, more specific therapeutic regimens will be developed.

Lo shock è un disturbo improvviso che induce uno stato di profonda depressione fisica e consegue a traumi o lesioni di grave entità.¹ Questa definizione permette di intuire aspetti quali possibile rapidità di insorgenza, conseguenze e cause dello shock, mentre non fornisce chiari elementi circa i processi fisiopatologici che ne sono all'origine. Lo shock non equivale a tachicardia o bradicardia, ipotensione o ridotta gittata cardiaca (Q), pallore delle mucose o prolungamento del tempo di riempimento capillare o stato di incoscienza.

Dal punto di vista clinico, lo shock è l'esito finale comune a numerose patologie e deve essere considerato quale sindrome o "complesso di manifestazioni che accompa-

gnano un processo morboso qualsiasi e il cui insieme costituisce il quadro della malattia."² Il disturbo di base comune a tutte le cause di shock è la scarsa perfusione tissutale dovuta a circolazione ematica insufficiente o irregolarmente distribuita che provoca una diminuzione critica della cessione o del consumo tissutale di O₂ (rispettivamente, DO₂ o VO₂), con conseguente alterazione del metabolismo cellulare, morte cellulare e malfunzionamento o insufficienza di uno o più organi.³ Lo shock è uno squilibrio critico e pericoloso per la sopravvivenza, che si instaura fra cessione di O₂ e sostanze nutritive e fabbisogno dei tessuti e può progredire fino alla morte (Fig. 1).

CLASSIFICAZIONE

Lo shock viene classificato identificando i disturbi funzionali o le cause primarie⁴ (vedi "Classificazioni Funzio-

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 20, N. 5, maggio 1998, 549. Con l'autorizzazione dell'Editore.

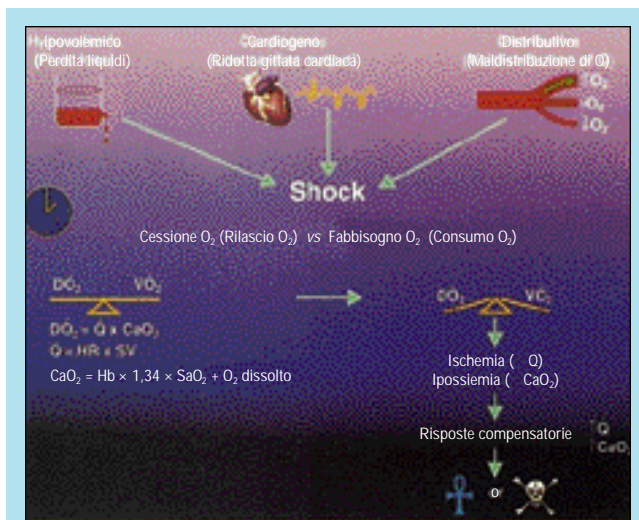


FIGURA 1 - Lo shock produce uno squilibrio critico fra rilascio di O_2 (DO_2) e consumo di O_2 (VO_2) (CaO_2 = contenuto ematico di O_2 , Hb = emoglobina, HR = frequenza cardiaca, Q = gittata cardiaca, SaO_2 = saturazione di O_2 , SV = gittata sistolica).

nali e Cause di Shock”). La logica di questo approccio risiede nell’ipotesi che individuando un’anomalia funzionale o una causa, sia possibile determinare i processi fisiopatologici associati e prescrivere una terapia appropriata.

Estendendo l’approccio funzionale all’ambito clinico, lo stato ipovolemico provoca ipotensione, depressione, debolezza, raffreddamento, secchezza e pallore delle mucose, tachicardia, oliguria o anuria e possibile coma. È possibile che il polso sia rapido, debole e di difficile palpazione. Indipendentemente dall’eziologia, la terapia più ovvia in un soggetto con queste manifestazioni cliniche è l’aumento del volume ematico e della perfusione tissutale ottenuto mediante infusione di liquidi. Tuttavia, questi segni non compaiono unicamente in corso di shock ipovolemico, bensì anche nelle forme gravi di shock cardiogeno, traumatico o settico in fase avanzata. Pertanto, è difficile prescrivere una terapia rivolta a una causa specifica ed è essenziale eseguire un esame clinico approfondito e formulare una diagnosi accurata.

L’approccio eziologico alla classificazione dello shock suggerisce che l’ipovolemia sia il disturbo principale nello shock emorragico, l’insufficienza cardiaca in corso di miocardiopatia o di aritmia cardiaca grave, la distruzione tissutale e la perdita di liquidi nello shock traumatico e la presenza in circolo di tossine e citochine in quelli settico o endotossimico. Ad esempio, in un cane ricoverato per dilatazione-torsione dello stomaco persistente da alcune ore, è possibile rilevare ipovolemia relativa e gittata cardiaca ridotta dovute a scarso ritorno venoso legato al ristagno periferico di sangue dietro allo stomaco dilatato (shock ipovolemico) oltre che ridotta funzionalità cardiaca conseguente ad aritmia e produzione e rilascio in circolo di sostanze miocardiodepressive (shock cardiogeno). Un ulteriore tipo di shock, quello distributivo, consegue alla sintesi ed al rilascio di mediatori proteici (citochine proinfiammatorie) da parte dei tessuti lesionati o ischemici ed all’assorbimento di endotossine prodotte dai batteri in ambito intestinale.

Sia il metodo funzionale che quello eziologico di classificazione dello shock sono utili per sviluppare un pro-

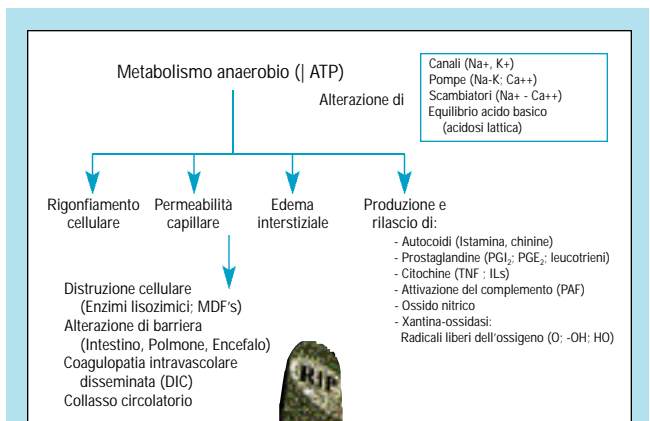


FIGURA 2 - Il metabolismo anaerobio produce un accorciamento critico di produzione di ATP, che induce distruzione cellulare e produzione di metaboliti tossici (DIC = coagulazione intravascolare disseminata, ILs = interleuchine; MDFs = fattori depressivi miocardici; PAF = fattore attivante le piastrine; PG = prostaglandina).

CLASSIFICAZIONI FUNZIONALI E CAUSE DI SHOCK

Ippovolemico

- Emorragia
- Trauma
- Disidratazione grave

Cardiogeno (bassa gittata cardiaca)

- Insufficienza cardiaca indotta da cardiopatie acquisite o congenite
- Aritmie cardiache (ad es. tachicardia ventricolare multifocale)
- Farmaci (ad es. anestetici o β -bloccanti)

Distributivo (maldistribuzione del flusso ematico)

- Sepsis ed endotossiemia
- Ostruzione (ad es. filariosi cardiopolmonare o trombosi da biforcazione)
- Anafilassi

gramma terapeutico. Quest’ultimo deve soddisfare i fabbisogni urgenti del soggetto (anomalie funzionali) in attesa di potere istituire una terapia eziologica mirata.

FISIOPATOLOGIA

Le conseguenze fisiopatologiche dell’inadeguata perfusione tissutale sono direttamente correlate a ischemia cellulare, insufficiente rilascio di O_2 e produzione di un gran numero di mediatori proinfiammatori⁵⁻¹¹ (Fig. 2; vedi “Conseguenze degli eventi di ischemia/ipossia e ripercussione tissutale e Origini e conseguenze delle sostanze infiammatorie nello shock”). L’ipossia è il fattore chiave che provoca le lesioni tissutali di tipo ischemico.

Inadeguata ossigenazione tissutale

La maggior parte delle cellule sottoposte a privazione di O_2 subisce danni temporanei o permanenti nell'arco di 5 o 10 minuti e danni irreversibili entro 15 - 20 minuti. L'ipoossigenazione tissutale altera la funzione di fosforilazione ossidativa a livello mitocondriale, con conseguente deplezione di ATP, avvio del metabolismo anaerobio e accumulo di acido lattico. La diminuzione di ATP attenua l'attività delle pompe di membrana dipendenti dalla produzione di energia (pompe di sodio [Na], potassio [K] e calcio [Ca]), con conseguente innalzamento dei livelli intracellulari di Na e Ca e rigonfiamento della cellula. Il perdurare di quest'ultimo distrugge la matrice intracellulare, con conseguente rottura delle vescicole lisosomiali contenenti enzimi reattivi e distruttivi quali elastasi, catepsina, collagenasi, fosfolipasi A_2 , fosfolipasi C e mieloperossidasi.¹⁰

Gli stati di ipoperfusione e ipossia tissutale predispongono ad accumulo di Ca nella cellula e anomalie nel ciclo intracellulare dell'elemento, fattori considerati responsabili di insufficienza cellulare e di organo.⁶ Se seguito da manovre di rianimazione che inducono riperfusione tissutale, il sovraccarico intracellulare di Ca (Ca paradosso) è imputabile a squilibrio nei processi di estrusione membranaria del Ca, alterazione nei meccanismi di scambio Na-Ca, ingresso facilitato di Ca attraverso membrane cellulari lesionate e meccanismi inadeguati di stoccaggio intracellulare dell'elemento.⁶ L'aumento del contenuto intracellulare di Ca provoca l'attivazione di proteinasi, lipasi e fosfolipasi intracellulari che contribuiscono all'inattivazione e distruzione dei sistemi enzimatici omeostatici intracellulari.

CONSEGUENZE DEGLI EVENTI DI ISCHEMIA/IPOSSIA E RIPERFUSIONE TISSUTALE

- Diminuita produzione di ATP e scomparsa dei processi cellulari che richiedono energia
- Compromissione dei processi che consumano energia (pompe di membrana) e conseguente accumulo intracellulare di Na e Ca
- Edema cellulare
- Depressione o perdita di enzimi antiossidanti
- Accumulo di leucociti neutrofili nei vasi colpiti da ischemia e danni di origine neutrofila (paradosso neutrofilo)
- Scomparsa dell'omeostasi intracellulare del Ca e accumulo di Ca (Ca paradosso)
- Produzione di radicali liberi derivanti dall' O_2 (O_2 paradosso)
- Produzione di citochine (fattore di necrosi tumorale, interleuchine e fattore attivante le piastrine)
- Perdita di integrità vascolare ed emorragie in ambito tissutale
- Anomalie di funzionamento degli organi (ad es. ridotto metabolismo epatico, ridotta funzione dei tubuli renali e aritmia cardiaca)

ORIGINI E CONSEGUENZE DELLE SOSTANZE INFIAMMATORIE NELLO SHOCK

Istamina

- Deriva dalle *mast cell* durante le reazioni antigene-anticorpo (ad es. febbre da fieno, infiammazione cutanea, asma o artrite reumatoide)

Bradichinina (il sistema callicreina-chinina)

- Deriva da numerose cellule e callicreina
- Dolore, vasodilatazione ed edema
- Stimolazione della prostaciclina

Serotonina (5-idrossitriptamina)

- Broncocostrizione
- Aggregazione piastrinica
- Aumento della permeabilità

Prostaglandine

- E_2 (vasodilatazione, eritema, iperalgesia ed edema)
- F_2 (vasocostrizione)

Trombossano A_2

- Vasocostrizione
- Aggregazione piastrinica
- Stillicidio dalle membrane lisosomiali

Leucotrieni C_4 , D_4 e E_4

- Broncocostrizione
- Vasodilatazione
- Aumento di permeabilità vascolare
- Cardiodepressione

Fattore di necrosi tumorale

- Stimolazione di mediatori infiammatori e citochine
- Produzione di adrenomedullina
- Vasodilatazione
- Depressione miocardica
- Aumento di permeabilità capillare
- Edema
- Coagulazione intravasale disseminata

Fattore di attivazione piastrinica

- Deriva dalla maggior parte delle cellule infiammatorie, endoteli e piastrine
- Effetti simil-asmatici
- Vasodilatazione
- Aumento di permeabilità capillare

Endoteline

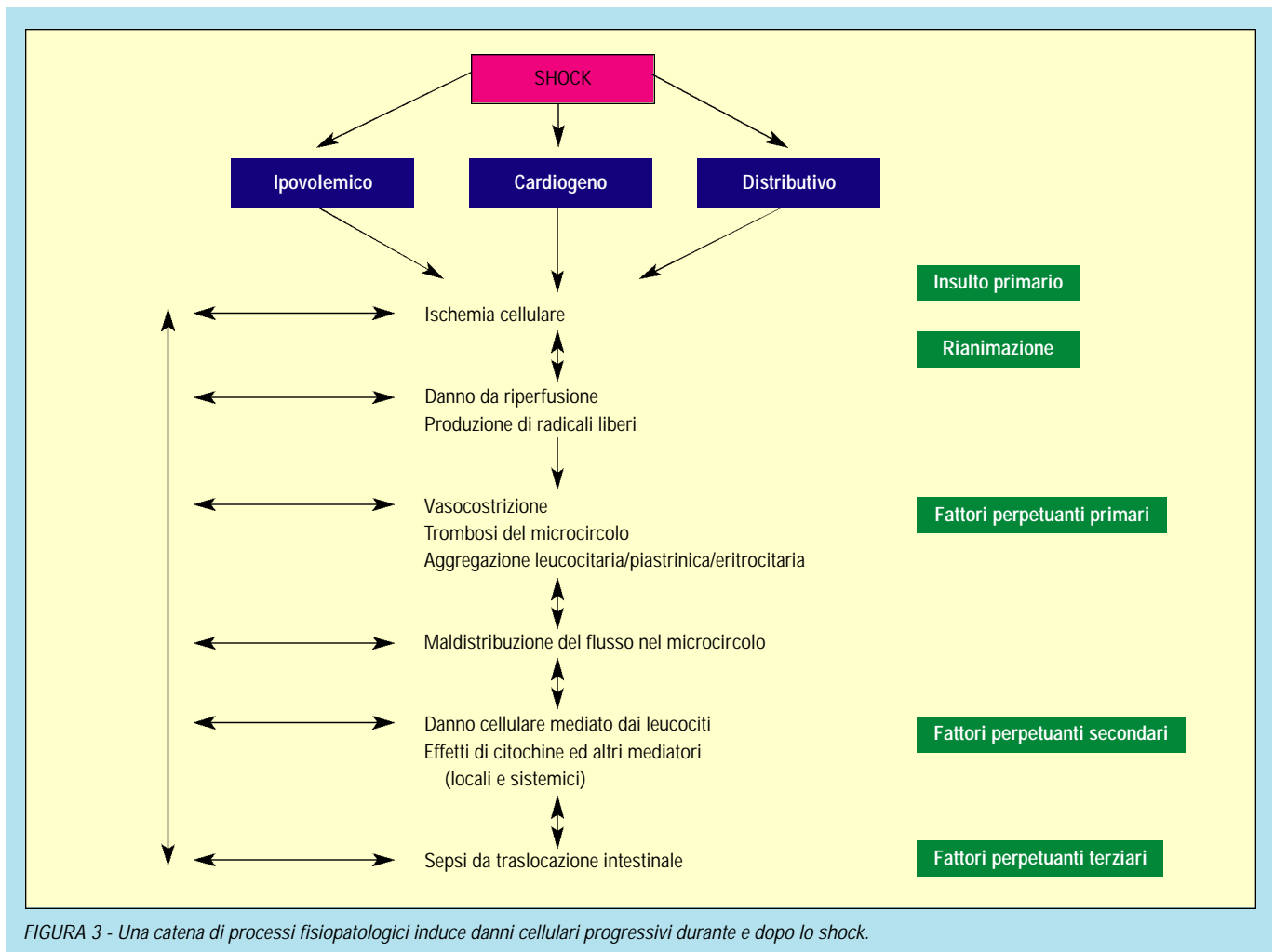
- Vasocostrizione
- Aumento di permeabilità capillare
- Edema tissutale

Ossido nitrico

- Vasodilatazione
- Ipotensione
- Aumento di permeabilità capillare
- Produzione di radicali liberi dell'ossigeno

Radicali liberi dell'ossigeno (O_2^- , H_2O_2 , OH^\cdot)

- Produzione di perossinitrito e acido perossinitrico
- Distruzione di membrane
- Lisi cellulare



Infine, la perdita di omeostasi cellulare si manifesta con una distribuzione elettrolitica intracellulare simile a quella dei liquidi extracellulari, con innalzamento dei livelli intracellulari di Na, cloro e acqua e abbassamento dei livelli di K e magnesio. Le condizioni di ischemia e inappropriata ipossia tissutali inducono produzione e accumulo di ipoxantina (un prodotto di degradazione dell'ATP) e conversione della xantina-deidrogenasi in xantina-ossidasi, un enzima responsabile della produzione di radicali liberi dell'ossigeno ad azione distruttiva sui tessuti.¹²

La cessione e il consumo di O₂ devono essere mantenuti. Quanto più lunga è la durata dell'evento che provoca lo shock, tanto più gravi sono le conseguenze^{2,3,9,10,13} e maggiore l'importanza che rivestono gli eventi secondari e terziari nel determinare la sopravvivenza del soggetto⁹ (Fig. 3). La presente trattazione è concentrata sui fattori che comportano conseguenze importanti nel soggetto, ovvero produzione di ossido nitrico (NO), danni da riperfusione e produzione di radicali liberi dell'ossigeno.

Ossido nitrico

L'ossido nitrico è un radicale gassoso libero prodotto da forme costitutive (cNOS) e inducibili (iNOS) di NO sintetasi ed è un mediatore biologico fondamentale per i nervi centrali e periferici e per le cellule endoteliali dei vasi.^{5,14-16}

L'ossido nitrico prodotto dalle sintetasi costitutive svolge un'ampia gamma di funzioni fisiologiche. A livello del sistema nervoso centrale, l'NO è mediatore della memoria a lungo termine, modifica la percezione del dolore e controlla la perfusione cerebrale. A livello periferico, l'NO viene prodotto dai nervi non-adrenergici, non-colinergici e agisce quale neurotrasmettitore per determinare il rilassamento della muscolatura liscia vascolare, gastrointestinale, del tratto urogenitale e delle vie aeree.⁵

L'ossido nitrico svolge importanti ruoli di regolazione a livello di dinamica cardiovascolare, immunomodulazione, difesa antimicrobica, aggregazione piastrinica, adesione leucocitaria, funzione enzimatica attivante il plasminogeno e attività fibrinolitica e trombolitica. Inoltre, regola il rilascio di renina e l'omeostasi di Na e acqua, con importanti funzioni di modulazione del volume vascolare. L'NO induce normalmente è irrilevante in condizioni basali, mentre viene prodotto in grandi quantità da parte di leucociti neutrofili, macrofagi, epatociti, cellule muscolari lisce dei vasi e condrociti dopo esposizione ad agenti induttori comprendenti endotossine batteriche (lipopolisaccaridi), citochine (fattore di necrosi tumorale [TNF] e interleuchine [IL] e varie sostanze proinfiammatorie (ad es. bradichinina, istamina e prostaglandine).¹⁴⁻¹⁶

In corso di shock (in particolare di tipo traumatico, settico ed endotossico), le cellule endoteliali dei vasi producono NO ed adrenomedullina, che inducono vasodilata-

zione, ipotensione e iporeattività vascolare. L'ossido nitrico potrebbe corrispondere al fattore depressivo miocardico a lungo ipotizzato, associato a stati settici o ipossici^{5,16-18} (Fig. 4). In base a queste osservazioni, è plausibile che gli inibitori dell'ossido nitrico comportino vantaggi terapeutici sostanziali nei soggetti con shock di grave entità, soprattutto se di origine settica.

Studi clinici e di base condotti con inibitori aspecifici della NO sintetasi hanno fornito risultati scarsamente incoraggianti.⁵ Benché queste sostanze inducano innalzamenti della pressione arteriosa media, comportano anche aumenti della resistenza vascolare sistemica, con conseguente riduzione della gittata cardiaca e quindi miglioramento della pressione sanguigna a spese del flusso ematico negli organi vitali.^{5,16} Inoltre, questi inibitori aumentano l'aggregazione piastrinica, favoriscono la formazione del trombo, intensificano la migrazione leucocitaria nei tessuti e potenzialmente promuovono l'insorgenza della coagulazione intravascolare disseminata.^{5,16} I vantaggi a lungo termine degli inibitori della NO sintetasi nei soggetti colpiti da shock devono ancora essere dimostrati e convalidati in ambito clinico.

Danno da riperfusione

Il danno da riperfusione consiste in lesioni e disfunzioni cellulari che fanno seguito alla rianimazione e al ripristino del flusso ematico dopo un periodo variabile di ischemia parziale o totale^{12,19-21} (Fig. 5). È probabile che un certo grado di danno da riperfusione si verifichi in ogni soggetto sottoposto a un periodo variabile di ipotensione (pressione arteriosa media inferiore a 50 mm/Hg), arresto circolatorio completo (arresto cardiaco o fibrillazione ventricolare) o scarsa perfusione tissutale (shock ipovolemico, cardiogeno o distributivo) prima che le manovre di rianimazione risultino efficaci. Solitamente, periodi brevi di ischemia o di scarsa perfusione tissutale esitano in iperemia del tessuto od organo dopo il ripristino del flusso ematico.

Entità e durata dell'iperemia sono determinate da durata e gravità del fatto ischemico e dipendono principalmente dalla produzione locale di agenti vasodilatatori (K, idrogeno, NO, adenosina e adrenomedullina). Periodi di ischemia completa o grave (flusso ematico inferiore al 20% del normale) di durata superiore a 5 minuti, producono una serie di eventi costituiti da almeno quattro situazioni interagenti, fra cui mancata perfusione (il reflusso paradossale o il fenomeno del mancato reflusso), danni da riossigenazione, produzione di enzimi e metaboliti autodistruttivi e alterazioni a carico di coagulazione ematica e trombolisi.¹⁹

Le conseguenze dei danni da riperfusione comprendono distribuzione non uniforme del flusso ematico nutritivo nei letti capillari e ipossia tissutale localizzata. I fattori ritenuti all'origine della non uniformità del flusso ematico sono rappresentati da trombosi dei microcapillari, occlusione dei capillari da parte di leucociti, rigonfiamento delle cellule endoteliali dei capillari, emoconcentrazione intravascolare (ispessimento del sangue), aumento della viscosità ematica nella microcircolazione, aumento della resistenza post-capillare ed edema interstiziale indotto da compressione extravascolare.²²⁻²⁴

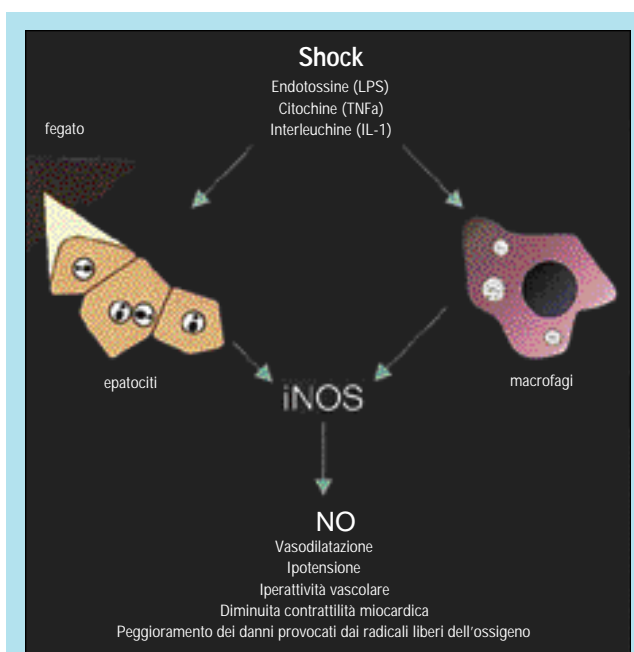


FIGURA 4 - L'induzione della ossido nitrico-sintetasi (iNOS) e la conseguente produzione di ossido nitrico (NO) rivestono importanti conseguenze fisiopatologiche (LPS = lipopolisaccaride, TNF = fattore di necrosi tumorale).

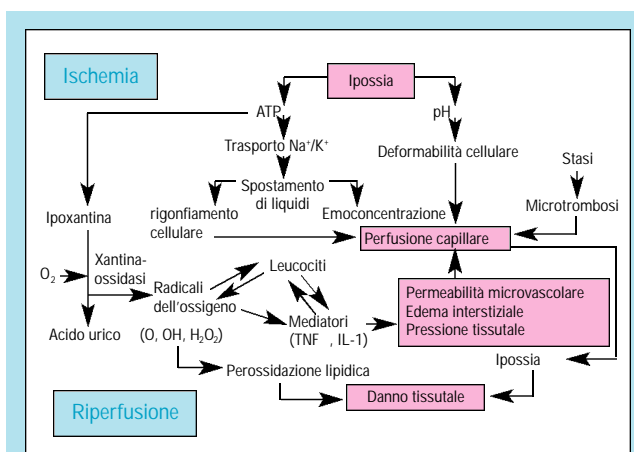


FIGURA 5 - La riperfusione dei tessuti dopo un periodo di ischemia comporta la produzione di radicali liberi dell'ossigeno che svolgono azione fortemente distruttiva a livello tissutale (IL = interleuchina, TNF = fattore di necrosi tumorale).

Radicali liberi dell'ossigeno

La formazione di prodotti ossidanti citotossici (anione superossido, perossido d'idrogeno e radicali idrossilici), derivanti dall'azione della xantina-ossidasi sull'O₂ molecolare dopo il ripristino del flusso ematico, può rappresentare la più grave conseguenza acuta della riperfusione post-ischemica associata allo shock e relativa terapia¹⁹ (Fig. 5). Normalmente, le sostanze deputate all'allontanamento dei radicali liberi endogeni (ad es. superossido dismutasi, catalasi e glutazione) eliminano anche i radicali liberi dell'ossigeno.

Tuttavia, questi enzimi sono notevolmente deteriorati durante l'ischemia e sono sovraccarichi quando i tessuti vengono riossigenati.

In corso di riperfusione, il radicale libero anione superossido viene prodotto dall'attivazione della fosfolipasi per aumento del Ca intracellulare e del metabolismo ossidativo dell'acido arachidonico di origine membranaria, unitamente all'enzima xantina-ossidasi generante ossidanti.¹² L'anione superossido a sua volta, in presenza di ferro catalizzatore metallico di transizione (derivato dalla ferritina) genera perossido di idrogeno, un potente ossidante oltre a radicali idrossilici.¹² La presenza di grandi quantità di xantina-ossidasi (prodotta da fegato e intestino in condizioni di ipoperfusione e rilasciata in circolo durante la riperfusione) è ritenuta fra i principali responsabili di malfunzionamento e danno a carico di organi distanti, oltre che di depressione miocardica.²⁰⁻²⁵

I radicali liberi dell'ossigeno vengono prodotti anche a livello di mitocondri, macrofagi e leucociti neutrofili attivati dai metaboliti dei tessuti ischemici.^{23,26,27} I macrofagi attivati elaborano fattori di necrosi tumorale e interleuchine (IL-1, IL-6 e IL-8) che inducono l'iperproduzione di radicali liberi da parte dei leucociti neutrofili e favoriscono la liberazione dagli stessi dei fattori di adesione che ne intensificano aggregabilità, marginazione, adesività, fuoriuscita dai vasi e rottura nei microvasi venosi post-capillari. Questi fattori contribuiscono al rilascio di un insieme di prodotti citotossici da cui deriva ulteriore distruzione tissutale.²⁷⁻²⁹

La produzione di fattore di necrosi tumorale e interleuchine induce l'attività procoagulante e il rilascio di prostaglandine e stimola la conversione di xantina-deidrogenasi in xantina-ossidasi, intensificando la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e la risposta infiammatoria.^{6,7,30} Le molecole di O₂ reattivo alterano la funzione cellulare, inattivano le funzioni proteiche membranarie (recettori) e inducono perossidazione lipidica, da cui deriva la distruzione della membrana cellulare. La produzione di NO e l'immediata reazione con l'anione superossido esita nella produzione di anione perossinitrito.⁸

L'azione ossidante del perossinitrito è mediata dall'acido perossinitroso ed è responsabile della distruzione di enzimi cellulari, macromolecole e lipidi. Le conseguenze comprendono perdita di funzione mitocondriale, inattivazione delle pompe di membrana, produzione di prostaglandine proinfiammatorie, distruzione del surfattante polmonare, danni ossidativi al DNA e morte cellulare apoptotica (programmata).

Contemporaneamente a queste alterazioni si verifica l'attivazione della catena del complemento, che comporta l'avvio dei fenomeni di coagulazione intravascolare, consumo dei fattori coagulativi e fibrinolisi che in ultima analisi contribuisce alla coagulazione intravasale disseminata.^{10,31,32} I fenomeni di *shunt* arterovenoso si verificano precocemente nei soggetti con shock setticemico o endotossico e si sviluppano negli ultimi stadi di ogni forma di shock.^{3,33} La comparsa di *shunt* arterovenosi è imputabile alla produzione di NO inducibile e di adrenomedullina e può rappresentare una delle cause principali di maldistribuzione del flusso ematico in corso di shock settico ed endotossico.¹⁷

È possibile che lo sviluppo precoce di questi *shunt* sia il motivo principale di progressione rapida e irreversibilità dello shock in numerosi soggetti colpiti da setticemia o endotossia.

Complicazioni cliniche

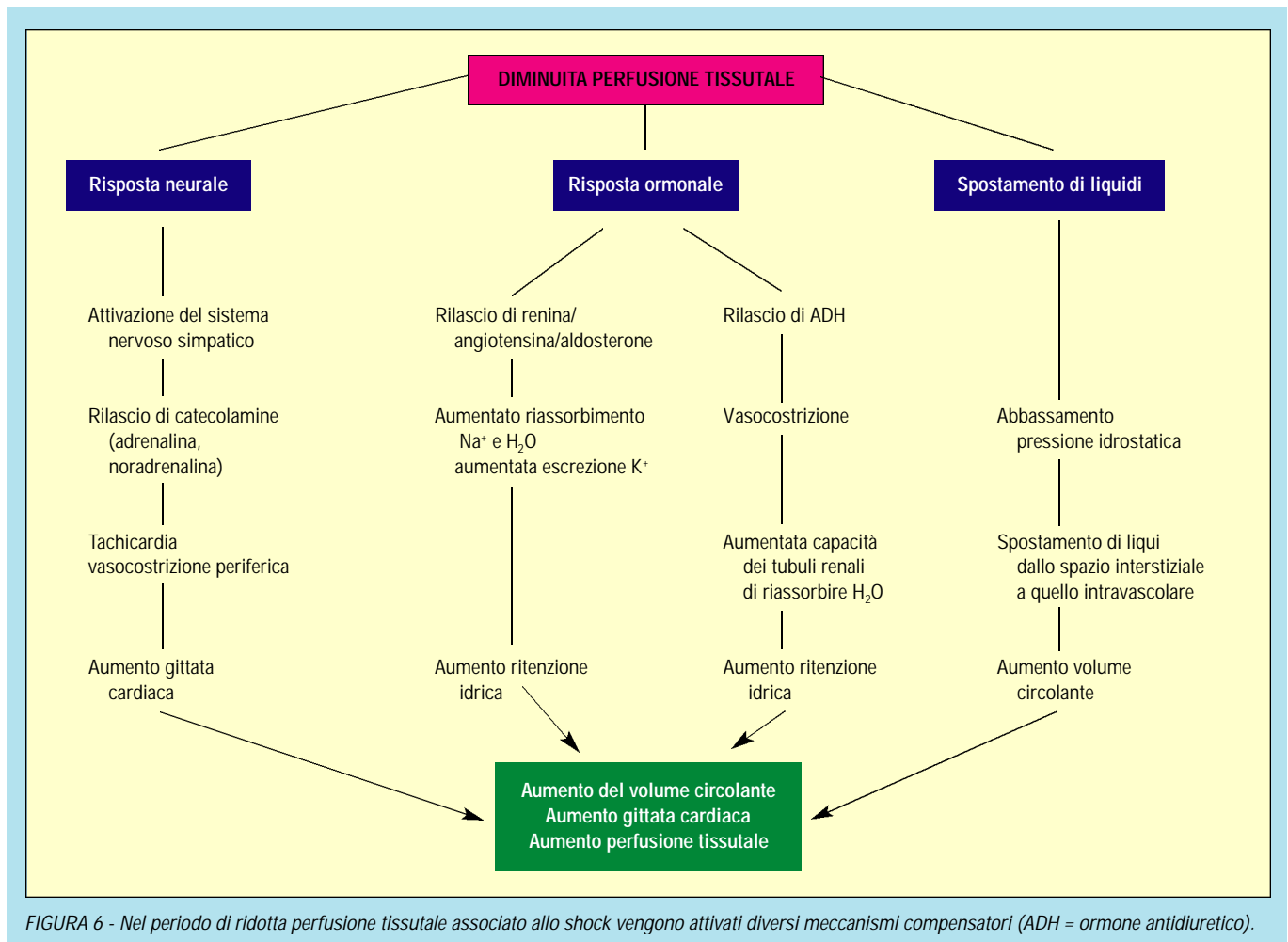
I fenomeni di ischemia o ipossia a carico dell'intestino, anche se di breve durata, inducono la produzione e il rilascio di potenti sostanze vasocostrittrici della muscolatura liscia vascolare (le endoteline) e di citochine multifunzionali che alterano le funzioni neuroendocrina, polmonare, cardiaca, epatica, renale e viscerale e che producono potenti endoteline a livello intestinale.^{20,31} Lo stato di ipossia gastrointestinale attiva i leucociti, provoca necrosi epiteliale e favorisce la disintegrazione della lamina propria con emorragie e ulcere. Da ciò deriva la trasudazione transcapillare di liquidi e lo sviluppo di edema interstiziale con comparsa di diarrea, una complicazione clinica comune della rianimazione da gravi stati di shock emorragico, ipovolemico, ipotensivo o traumatico.^{20,27,34} Ulteriori conseguenze sono rappresentate da aumento della permeabilità capillare, perdita di proteine plasmatiche e diminuzione del volume plasmatico, oltre a produzione e rilascio in circolo di xantina-ossidasi.

La perdita della barriera protettiva intestinale facilita la traslocazione batterica predisponendo il soggetto allo sviluppo di endotossia e setticemia.^{34,35} Spesso, l'assorbimento di endotossine innesca la produzione massiccia di citochine proinfiammatorie da cui ha origine la sindrome di risposta infiammatoria sistemica (SIRS).³⁰

Normalmente, i criteri indicanti la sindrome da risposta infiammatoria sistemica comprendono febbre, ipotermia, tachicardia e leucocitosi o leucopenia, indipendentemente dalla presenza o meno di uno stato settico. La diagnosi della sindrome implica la produzione di grandi quantità di citochine proinfiammatorie e l'attivazione del complemento e dei sistemi coagulativi.³² L'insieme di questi eventi viene definito *sindrome post-rianimazione*, un termine impiegato per descrivere numerosi soggetti che rispondono alla terapia aggressiva attuata immediatamente al momento dell'arrivo in clinica per contrastare lo shock o che sviluppano uno stato progressivo di insufficienza poliorganica dopo il trattamento anti-shock durante il ricovero.²⁷ Per sottolineare l'insorgenza precoce della disfunzione poliorganica è stata proposta la definizione di *sindrome da disfunzione poliorganica* per descrivere soggetti con traumi multipli, gravi perdite ematiche o sindromi infiammatorie acute (ad es. pancreatite acuta).³⁰

RISPOSTE COMPENSATORIE

Il calo della perfusione tissutale e dell'estrazione dell'O₂ dal sangue innescano una serie di risposte compensatorie intese a ripristinare il flusso sanguigno tissutale³³ (Fig. 6). I meccanismi compensatori coinvolgono i sistemi difensivi neurali e ormonali dell'ospite che comprendono, fra altri, attivazione dell'asse neurosurrenalico, in particolare il ramo simpatico del sistema nervoso autonomo, rilascio di sostanze neuroormonali (stress) (angiotensina, renina, aldosterone, ormone antidiuretico, adrenalina, ormone adrenocorticotropo e cortisolo), produzione e rilascio di autocoidi (istamina, bradichinina, serotonina e prostaglandine), attivazione del sistema immunitario e attivazione della catena dell'acido arachidonico e del complemento.^{32,33}



L'efficacia di questi meccanismi nel ripristinare un grado adeguato di cessione di O_2 , correggere i deficit di O_2 e garantire difese organiche appropriate dipende da causa e gravità dell'insulto iniziale. Un grado moderato di emorragia (perdita ematica compresa fra 30 e 50 ml/kg) produce alterazioni emodinamiche che comportano redistribuzione del flusso ematico agli organi vitali, aumento della frequenza cardiaca, vasocostrizione e spostamento di liquidi dallo spazio interstiziale al letto vascolare. Se un soggetto non viene trattato la situazione può deteriorarsi nell'arco di alcune ore, ma generalmente si ottiene una buona risposta alla fluidoterapia con dosi moderate di soluzioni cristalloidi (da 20 a 40 ml/kg) o colloidali (da 10 a 20 ml/kg) (shock reversibile).³⁶ Al contrario, in soggetti con emorragie di grave entità (perdita ematica superiore a 60 ml/kg) o shock setticemico acuto, le condizioni peggiorano rapidamente (nell'arco di minuti o ore) ed è possibile che non si ottenga alcuna risposta somministrando fluidi o altre terapie ausiliarie specifiche (shock irreversibile), soprattutto quando non sia possibile fermare l'emorragia o se la fluidoterapia sia inadeguata o ritardata.

Indipendentemente dal difetto funzionale che provoca lo shock, è fondamentale comprendere la risposta all'ipossia per apprezzare i danni cellulari che ne conseguono. L'aumento dell'attività del sistema nervoso centrale e periferico associata al rilascio di noradrenalina e adrenalina dalla midollare del surrene produce alterazioni emodinamiche tipiche dello stress^{4,10,33} (Fig. 6). Si verifica un au-

mento di frequenza cardiaca, contrattilità miocardica, gittata cardiaca e tono vasomotore arterioso e venoso in risposta alla maggior parte delle cause di shock, ad eccezione della setticemia in cui è possibile un iniziale abbassamento delle resistenze vascolari periferiche. Gli aumenti del tono vasomotore arterioso e venoso accrescono le resistenze vascolari polmonare e sistemica, il consumo miocardico di O_2 e il lavoro miocardico e riducono la gittata cardiaca quando il cuore è debole o insufficiente, predisponendo il soggetto allo sviluppo di uno o più dei cosiddetti circoli viziosi¹⁰ (Fig. 7).

Durante gli stadi iniziali dello shock, lo stato di costrizione arteriolare e venulare può contribuire a sostenere o innalzare la pressione arteriosa media e a mantenere la perfusione tissutale. In numerosi soggetti in stato di shock, la contrazione splenica aumenta il volume ematico e produce emoconcentrazione. La costrizione arteriolare può indurre una diminuzione della gittata cardiaca (soprattutto nei soggetti con insufficienza cardiaca) e della perfusione renale e splancnica, mentre i flussi coronarico e cerebrale in un primo momento sono mantenuti.

In caso di notevole riduzione della gittata cardiaca, il flusso ematico cerebrale e quello coronarico diminuiscono con conseguente depressione e calo del rendimento cardiaco. Se la gittata non viene riportata entro o sopra i valori normali, l'acidosi lattica associata a produzione e rilascio di fattori tissutali locali (adenosina, NO o adrenomedullina) inducono dilatazione arteriolare, favoriscono lo svilup-

po di ipotensione e ristagno vascolari e riducono ulteriormente il volume ematico efficace a causa del passaggio transvascolare (capillare) di acqua, elettroliti e proteine verso l'interstizio.

In sintesi, l'interazione fra vari processi emodinamici, umorali, ormonali, neuroendocrini e citotossici, attivati da ipoperfusione tissutale e ridotta cessione di O_2 , è all'origine delle modificazioni compensatorie che si verificano in corso di shock e che infine esitano nella sopravvivenza o nella morte del soggetto. Il successo della terapia dipende dalla normalizzazione della cessione di O_2 ottenuta riportando entro od oltre la normalità i parametri di perfusione tissutale, pressione sanguigna e volume ematico.^{3,37-40}

MONITORAGGIO

Il controllo periodico di parametri quali colore delle mucose, tempo di riempimento capillare, ematocrito, produzione di urina, pressione venosa centrale e pressione arteriosa fornisce informazioni generali che, tuttavia, non sono sempre sufficienti a determinare l'esito a lungo termine della condizione³ (Tab. 1). Benché questi parametri spesso si normalizzino nelle prime fasi seguenti la terapia, in molti soggetti le condizioni continuano a peggiorare, non si

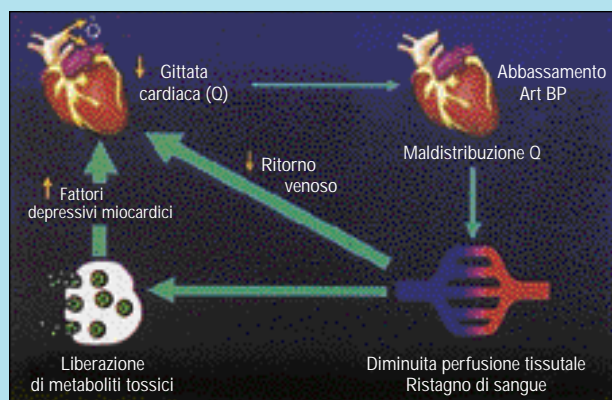


FIGURA 7 - Lo shock può dare origine a circoli viziosi (Art BP = pressione arteriosa).

ottiene alcuna risposta proseguendo la terapia e si sviluppa uno stato di shock irreversibile a cui fa seguito la morte.

Pertanto, quali sono i parametri più importanti che occorre monitorare durante lo shock? Quali sono i criteri guida più adatti ai fini prognostici? Quali sono i metodi più affidabili per valutare la terapia dello shock? Le risposte a queste domande non sono ancora definitive, ma esistono dati che indicano che le misurazioni più affidabili per prevedere la percentuale di successo sono relative a gittata cardiaca, pH, livelli sierici o ematici di lattato e cessione e consumo di O_2 ⁴⁰ (Tab. 2).

Poiché la determinazione della cessione di O_2 richiede la misurazione del flusso ematico (gittata cardiaca, ml/min) oltre che del contenuto di O_2 nel sangue arterioso e in quello venoso (ml O_2 /100 ml di sangue), esami che non vengono eseguiti di routine tanto nelle cliniche universitarie quanto negli ambulatori privati, è probabile che, in ambito veterinario, la valutazione critica circa l'utilità clinica di queste variabili non riguardi l'immediato futuro.

Tabella 1
Variabili clinicamente utili per la valutazione dello shock

| Variabile | Valore o condizione normale |
|---|-----------------------------|
| Colorazione delle mucose | rosa |
| Tempo di riempimento capillare (sec) | 1-2 |
| Frequenza respiratoria (atti/min) | |
| Cane | 10-20 |
| Gatto | 20-40 |
| Frequenza cardiaca (battiti/min) | |
| Cane | 70-180 |
| Gatto | 150-210 |
| Valore ematocrito (%) | 35-45 |
| Concentrazione di emoglobina (g/dl) | 12-16 |
| Temperatura (°C) | 38-39 |
| pH | 7,35 - 7,45 |
| Livelli di acido lattico (mM/l) | < 1,0 |
| Pressione parziale di O_2 nel sangue venoso (mm Hg) | 30-40 |
| Pressione venosa centrale (mm Hg) | 0 - 3 |
| Pressione arteriosa (mm Hg) | |
| Sistolica | 100-150 |
| Diastolica | 60-110 |
| Media | 80-120 |

Tabella 2
Variabili misurate e ricavate per la valutazione di trasporto di ossigeno e perfusione tissutale

| Termine | Formula | Intervallo normale |
|--------------------------------|--|-------------------------------|
| Tensione arteriosa di O_2 | - | 80-100 mm Hg |
| Tensione di O_2 venosa mista | - | 30-45 mm Hg |
| CaO_2 | $CaO_2 = (Hb \times 1,34 \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$ | 16-22 ml O_2 /dl |
| CvO_2 | $CvO_2 = (Hb \times 1,34 \times SvO_2) + (0,003 \times PvO_2)$ | 12-17 ml O_2 /dl |
| $Ca - vDO_2$ | $Ca - vDO_2 = CaO_2 - CvO_2$ | 3-5 ml O_2 /dl |
| Q | - | 150-200 ml/kg/min |
| VO_2 | $VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times CO$ | 100-150 ml/min/m ² |
| DO_2 | $DO_2 = CO \times CaO_2$ | 500-800 ml/min/m ² |

CaO_2 = contenuto arterioso di ossigeno; $Ca - vDO_2$ = differenza artero-venosa di contenuto di ossigeno; CvO_2 = contenuto venoso di ossigeno misto; DO_2 = rilascio di ossigeno; Hb = emoglobina; PaO_2 = pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso; PvO_2 = pressione parziale di ossigeno nel sangue venoso; SaO_2 = saturazione di ossigeno nel sangue arterioso; SvO_2 = saturazione di ossigeno nel sangue venoso; VO_2 = consumo di ossigeno.

Tuttavia, la cessione di O_2 dipende da valori adeguati di pressione di perfusione tissutale, volume ematico (pressione venosa centrale e produzione di urina), concentrazione ematica di emoglobina (valutata mediante l'ematocrito) e contenuto ematico di O_2 (Fig. 8). La consapevolezza di queste associazioni consente di individuare la terapia.

L'uso di analizzatori del sangue a risposta immediata, di tipo portatile, fornisce dati utili riguardo pH, gas ematici ed elettroliti. Attualmente, i mezzi più pratici per determinare la risposta alla terapia e formulare la prognosi prevedono valutazioni frequenti di parametri quali aspetti comportamentali e stato di coscienza, pressione arteriosa, misurazione diretta o indiretta del grado di ossigenazione tissutale e del flusso ematico, variazioni di frequenza o ritmo cardiaco, variazioni di frequenza o ritmo respiratorio, colore delle mucose, tempo di riempimento capillare e produzione di urina. Riveste altrettanta importanza la determinazione di valore ematocrito, proteine totali e livelli arteriosi o venosi di lattato (Tabb. 1 e 2).

TIPI DI SHOCK

Shock ipovolemico

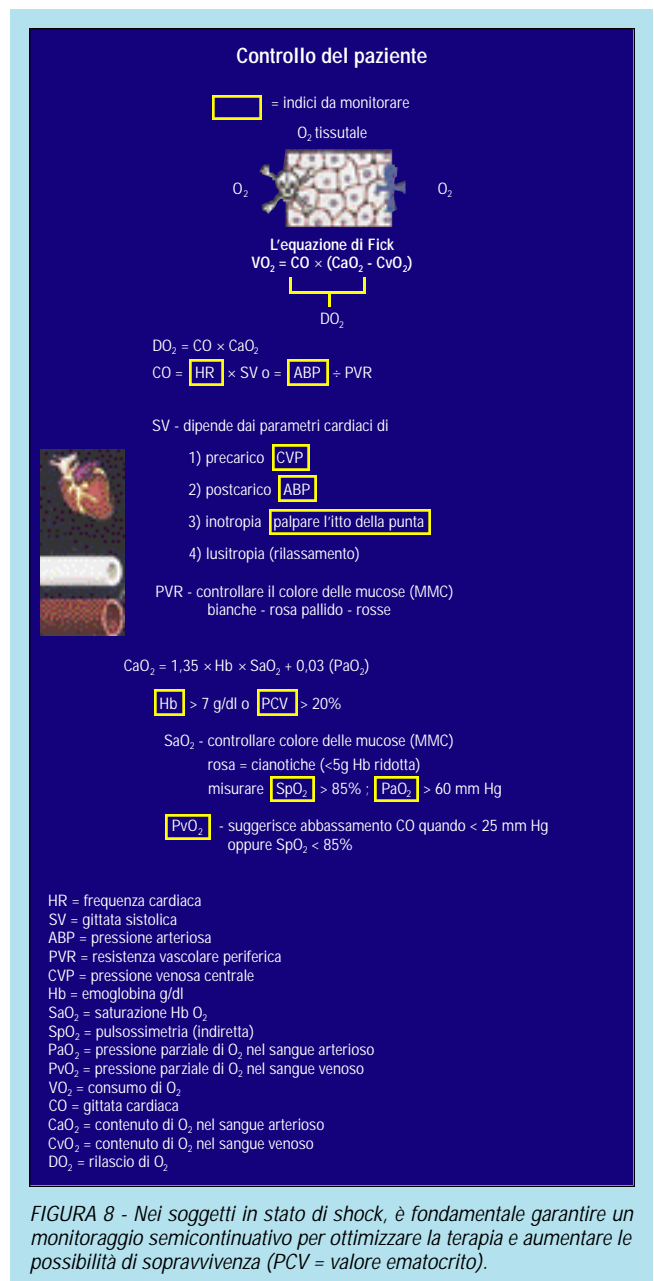
Lo shock ipovolemico è provocato da diminuzioni del volume ematico circolante imputabili a emorragie esterne o interne, vomito, diarrea, disidratazione e talvolta diuresi imponente. I segni clinici dipendono da quantità e velocità della perdita di sangue o di liquidi. Nella maggior parte dei soggetti si rileva una risposta fisiologica significativa quando la riduzione del volume di sangue o plasma è pari ad almeno il 25% (circa 10 - 15 ml/kg).

Dal punto di vista emodinamico, lo shock ipovolemico è caratterizzato da diminuzioni di gittata cardiaca, pressione arteriosa e pressione venosa centrale, mentre aumentano frequenza cardiaca e resistenza vascolare periferica. Le mucose diventano fredde e assumono una colorazione rosa pallido o bianca. La produzione di urina diminuisce. La cessione di O_2 (DO_2) si abbassa mentre il consumo (VO_2) rimane normale o aumenta a causa dello stress e dell'attivazione del sistema nervoso simpatico. L'estrazione di O_2 dal sangue arterioso aumenta e la pressione parziale di O_2 nel sangue venoso (PVO_2) diminuisce.^a

Shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno consegue direttamente all'incapacità del cuore di mantenere una gittata adeguata a causa di alterata funzione sistolica o diastolica. Le cause di shock cardiogeno comprendono cardiopatie acquisite in stadio avanzato (insufficienza mitralica o miocardiopatia), patologie congenite (pervietà del dotto arterioso o difetti del setto interventricolare), contusione miocardica traumatica

^a Per ulteriori informazioni sull'impiego dei corticosteroidi nel trattamento dei pazienti con shock ipovolemico, si invitano i lettori alla lettura dell'articolo dei Dr. Waddell, Drobatz ed Otto "L'uso dei corticosteroidi nello shock ipovolemico" a pag. 65.



acuta, grave aritmia sopraventricolare o ventricolare, tamponamento pericardico e sovradosaggio di farmaci anestetici. Poiché il disturbo principale è la riduzione della gittata cardiaca, i segni sono simili a quelli dello shock ipovolemico, ad eccezione dell'innalzamento delle pressioni di riempimento atriale. Come nello shock ipovolemico, DO_2 è ridotto, VO_2 è normale o aumentato, l'estrazione di O_2 aumenta e PVO_2 si abbassa.

Shock distributivo

Nei soggetti con shock distributivo, l'alterazione fondamentale è la maldistribuzione del flusso ematico. Il difetto presente nella condizione è sovrapponibile alla discordanza ventilazione-perfusione polmonare, ovvero, non vi è perfetto accordo fra DO_2 e VO_2 tissutale.⁴⁰ Un ruolo fisiopatologico fondamentale viene attribuito alla presenza di risposte neuromorali, autocoidi (ad es. istamina e chini-

ne), citochine e *shunt* arterovenosi.^{11,30,34,35} Le cause più comuni sono rappresentate da traumi, stati settici ed endotossiemici, anafilassi, ostruzione del flusso ematico (emboli) e reazioni ai farmaci.³⁵

Lo shock distributivo è caratterizzato da improvviso aumento della capacità vascolare, vasodilatazione periferica ad insorgenza acuta e ristagno di sangue in periferia. Nelle fasi iniziali degli stati settici o endotossiemici, spesso la gittata cardiaca aumenta e le mucose appaiono calde e iniettate (shock caldo). Con il procedere dello shock distributivo, si verifica la perdita di liquidi dal comparto vascolare oppure il sequestro degli stessi in periferia con riduzione di ritorno venoso, gittata cardiaca, pressione arteriosa e perfusione periferica da cui dipende l'aspetto pallido, freddo e appiccicoso delle mucose (shock freddo).

Negli stadi precoci dello shock distributivo, solitamente VO_2 è elevato per effetto della febbre e dell'attivazione neuromorale.⁴⁰ DO_2 risulta alterata in misura variabile; numerosi tessuti ricevono un flusso ematico insufficiente. Nelle fasi iniziali, il fabbisogno tissutale di O_2 e i valori di VO_2 aumentano notevolmente (soprattutto in caso di sepsi) e risultano alterati o ridotti dalla limitata capacità dei tessuti periferici di incrementare il metabolismo aerobico durante le ultime fasi dello shock.

Normalmente, PVO_2 è un indicatore eccellente del flusso ematico periferico e dell'adeguatezza di DO_2 . Tuttavia, in corso di shock distributivo, i valori di PVO_2 possono risultare normali, elevati oppure diminuiti.^{10,40} È possibile che l'aumento del flusso ematico tissutale in alcuni organi e l'apertura di *shunt* arterovenosi producano un valore di PVO_2 falsamente normale o elevato. I valori di pH nel sangue venoso e in quello arterioso e i livelli ematici di lattato sono i migliori indici di ossigenazione tissutale (metabolismo anaerobico) in corso di shock distributivo.

TRATTAMENTO

È necessario determinare il quadro completo del processo patologico per istituire protocolli terapeutici che non prolunghino senza motivo la sindrome. Il successo della guarigione a lungo termine dipende da regimi terapeutici che portino ai massimi livelli DO_2 e l'utilizzazione di O_2 .³⁷⁻⁴⁰ Nella maggior parte dei regimi terapeutici viene attribuita molta importanza alla somministrazione di liquidi nelle prime fasi della terapia dello shock per aumentare il volume vascolare e migliorare la perfusione tissutale.³³ Il popolare acronimo VIP sottolinea l'importanza che rivestono ventilazione e ossigenazione del sangue, infusione di liquidi e ripristino del volume vascolare e mantenimento della funzionalità di pompa miocardica e gittata cardiaca (Tab. 3).¹³

È difficile sostenere la ventilazione in cani e gatti in stato cosciente e vigili che rifiutano l'inserimento di sonde oro- o naso-tracheali. La somministrazione di O_2 (da 20 a 30 ml/kg/min) servendosi di una gabbia ad ossigeno o di una sonda nasale è relativamente semplice. Il secondo sistema viene facilitato mediante applicazione topica di un anestetico locale (ad es. lidocaina al 2%) e inoculazione endovenosa di oppiacei (butorfanolo da 0,2 a 0,4 mg/kg o buprenorfina alla dose di 0,01 mg/kg). Talvolta, si rende necessario un intervento di tracheotomia per garantire la

pervietà delle vie aeree e sostenere la ventilazione nei soggetti in fase di ipossiemia acuta.

La somministrazione di soluzioni cristalloidi o colloidali per via endovenosa o intraossea è un sistema efficace per trattare i soggetti in stato di shock.^{33,36} Tuttavia, è possibile che la somministrazione eccessiva di soluzioni cristalloidi induca stati di emodiluizione (ad es. abbassamento del valore ematocrito, ipoproteinemia e ipokalemia), congestione polmonare e insufficienza cardiaca che possono predisporre il soggetto a vari disordini iatrogeni degli equilibri acido-basico ed elettrolitico. La somministrazione di grandi quantità di liquidi che abbassano il valore ematocrito al di sotto di 20% e la proteinemia totale al di sotto di 3,5 g/dl, predispone l'organismo allo sviluppo di edema interstiziale o polmonare.

L'infusione di soluzione ipertonica di NaCl al 3% - 7% in volumi limitati (da 3 a 5 ml/kg) in caso di trauma, perdite ematiche o endotossiemia garantisce un miglioramento a breve termine (da 30 minuti a 2 ore) dei valori emodinamici superiore a quello indotto dalle soluzioni elettrolitiche bilanciate e senza i notevoli effetti diluitivi.^{13,41-43} La somministrazione endovenosa di soluzione ipertonica di NaCl al 7% associata a soluzioni colloidali (destrano-70 al 6% o amido eterificato alla dose di 5 ml/kg) è più efficace della soluzione salina ipertonica usata da sola, poiché la durata del miglioramento emodinamico (pressione sanguigna e flusso ematico) viene protratta.^{41,43}

Se l'entità dell'emorragia è superiore a 25 ml/kg, la somministrazione di sangue o di emoderivati può consentire di salvare la vita dell'animale, soprattutto in presenza di grave ipotensione, ipossiemia e ischemia.^{44,45} L'emorragia deve essere fermata o controllata (emostasi chirurgica) prima che la fluidoterapia (in particolare con soluzione salina ipertonica e soluzioni colloidali) risulti efficace.⁴¹

Quando il volume ematico circolante e gli squilibri acido-basico ed elettrolitico siano stati normalizzati, solitamente si assiste al miglioramento della funzionalità miocardica, tranne quando sia compromessa l'attività contrattile del cuore. I farmaci ad azione inotropica positiva sono utili per ripristinare l'attività contrattile e mantenere la gittata cardiaca e la pressione arteriosa. I farmaci che mantengono con maggiore efficacia le prestazioni contrattili del cuore sono rappresentati da dopamina e dobutamina (da 1 a 10 µg/kg/min).

La dopamina è da preferire nei cani e nei gatti con ipotensione e bradicardia, mentre la dobutamina è più adatta in caso di ipotensione non associata a bradicardia. Entrambi i farmaci favoriscono il flusso ematico a livello di mucosa gastroenterica, migliorando così l'ossigenazione e diminuendo le probabilità di insufficienza poliorganica.⁴⁶⁻

⁴⁸ Questi agenti rivestono importanza limitata negli animali che hanno subito una deplezione volumetrica ed il successo terapeutico dipende dal ripristino del volume vascolare. Poiché entrambi i farmaci appartengono al gruppo delle catecolamine, la somministrazione richiede un monitoraggio adeguato (di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e ritmo cardiaco) per evitare l'insorgere di aritmia o ipertensione sistemica. I cani e i gatti trattati con farmaci anticolinergici (ad es. atropina o glicopirrolato) prima che con dopamina o dobutamina devono essere tenuti sotto stretto controllo a causa del possibile sviluppo di tachicardia sopraventricolare o aritmie ventricolari.

Tabella 3
Terapia nei pazienti in stato di shock

| <i>Finalità</i> | <i>Agente terapeutico</i> | <i>Obiettivi</i> | <i>Posologia consigliata</i> |
|--|--|--|--|
| Ottimizzare il volume ematico | Fluidi, soluzioni cristalloidi e colloidali, emoderivati, sangue intero | Pressione venosa centrale 5-12 cm H ₂ O Pressione di occlusione 7-20 mm Hg Pressione arteriosa (mmHg) Media: 70-20 Sistolica: 100-160 Proteine totali > 4,0 g/dl Polso forte Turgore cutaneo normale | Liquidi isotonici: soluzioni di cloruro sodico 0,9% o Ringer lattato ad effetto Soluzione ipertonica di NaCl/destrano: cloruro sodico 7% oppure cloruro sodico 7% in destrano-70 6%, 3-5 ml/kg lento Oxyglobin®: 15-30 ml/kg IV Sangue intero: 20-30 ml/kg Plasma: 10-20 ml/kg Destrano-70: 10-20 ml/kg Amido eterificato: 10-20 ml/kg Vetaplasma®: 10-20 ml/kg |
| Ottimizzare la perfusione ematica | Fluidi, sostituti del sangue, agenti inotropi, antiaritmici | Indice cardiaco: 150-200 ml/kg/min PvO ₂ > 35 mmHg Tempo di riempimento capillare < 2sec Stato vigile e capacità di risposta | Dopamina: 2-5 µg/kg/min Dobutamina: 2-5 µg/kg/min Lidocaina: 0,5-2,0 mg/kg IV Procainamide: 5-10 mg/kg IV |
| Ottimizzare cessione e consumo di ossigeno | Fluidi, sangue intero, emazie concentrate, PO ₂ inspirato, ventilazione meccanica, sostegno respiratorio, diuretici | PaO ₂ > 70 mm Hg PvO ₂ > 35 mm Hg Mucose rosee Soggetto vigile e rispondente Valore ematocrito > 20% | Emazie concentrate: 10-20 ml/kg PO ₂ inspirato: 40%-100% Furosemide: 1,0 mg/kg IV Oxyglobin®: 15 ml/kg IV |
| Ottimizzare la pressione sanguigna | Fluidi, vasopressori | Pressione arteriosa (mm Hg) Sistolica: 100-160 Diastolica: 50-100 Media: 70-120 Polso forte | Vedi: <i>ottimizzare il volume ematico</i> Dopamina o dobutamina: 5-10 µg/kg/min IV Efedrina: 0,5-5,0 mg IV lenta |
| Ottimizzare la frequenza cardiaca | Fluidi, antiaritmici | 70-160 battiti/min | Vedi: <i>Ottimizzare il volume ematico</i> Lidocaina: 1-2 µg/kg in bolo, 40-80 µg/kg/min IV Procainamide: 15-20 mg/kg IM |
| Ottimizzare la produzione di urina | Fluidi | 1 - 2 ml/kg/ora | Furosemide: 2-4 mg/kg Mannitolo (20%): 1-2 g/kg IV |
| Correggere gli squilibri acido-basici | Bicarbonato di sodio | pH da 7,3 a 7,5 | Bicarbonato di sodio per l'acidosi di origine non respiratoria: 0,5 - 1,0 mEq/kg IV |
| Controllare la sepsi | Antibiotici | Negativizzazione esame culturale e antibiogramma | Cefalotina: 20 mg/kg IV ogni 6 ore Ampicillina: 20 mg/kg IV ogni 6 ore Gentamicina: 2 mg/kg IM ogni 8 ore |
| Ottimizzare la glicemia | Glucosio Insulina amorfa | Livelli glucosio 60 - 120 mg/dl | 5%: in fluidi di mantenimento 50%: 0,5-0,2 g/kg/ora 2 unità/kg IV ogni 2-6 ore |
| Combattere il danno da riperfusione | Allopurinolo Deferossamina mesilato Dimetil solfoossido | Attenuare il danno ossidativo | Cane: 7-10 mg/kg PO tre volte al giorno Gatto: 9 mg/kg PO al giorno 5 mg/kg PO 2 ore prima dell'intervento 5-15 mg/kg IM o SC 1 g/kg IV nell'arco di 45 minuti |
| Generale | Glucocorticosteroidi | Migliorare la risposta alle altre terapie | Metilprednisolone succinato sodico: 15-30 mg/kg IV Prednisolone succinato sodico 15-30 mg/kg IV Desametasone fosfato sodico: 4-6 mg/kg IV |
| | Agenti osmotici | Prevenire il danno da riperfusione Favorire la diuresi | Mannitolo: 0,25-0,50 g/kg IV in 15-20 minuti (soluzione al 20%-25%) Dopo reidratazione: 0,5 g/kg IV lenta; ripetere la dose a intervalli di 15 minuti fino a 1,5 g/kg |

IM = via intramuscolare; IV = via endovenosa; PaO₂ = pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso; PO = per via orale; PvO₂ = pressione parziale di ossigeno nel sangue venoso; SC = via sottocutanea.

Altri farmaci utili per il trattamento dei soggetti in stato di shock comprendono glucocorticosteroidi, antibiotici (modificando in modo appropriato il dosaggio per evitare danni renali conseguenti allo shock), eliminatori di radicali liberi, diuretici e analgesici^{3,37,49-52} (Tab. 3).

La somministrazione di glucocorticosteroidi è giustificabile benché controversa; infatti, nella maggior parte dei casi di shock, la sopravvivenza non è influenzata³⁷ (vedi "Possibili vantaggi dei corticosteroidi nel trattamento dello shock").

Gli effetti favorevoli dei glucocorticosteroidi comprendono la capacità di stabilizzare le membrane lisosomiali e di inibire la fosfolipasi A₂ (l'enzima responsabile della scissione dell'acido arachidonico nei metaboliti cicloossigenasi e lipossigenasi). In numerosi animali, i glucocorticoidi inducono uno stato euforico. La loro somministrazione in associazione con vari antibiotici ad ampio spettro accresce la percentuale di sopravvivenza nei cani con shock settico ed endotossiemico indotto da batteri Gram-negativi^{52,53} (Tab. 4).

Tabella 4
Antibiotici iniettabili consigliati nel trattamento della sepsi nel cane

| Agente | Posologia | Note |
|---------------------------|--|---|
| Amikacina solfato | 30 mg/kg IV, IM o SC una volta al giorno | Eccellente spettro Gram-negativo; efficace contro alcuni microrganismi Gram-positivi; potenzialmente nefrotossico e ototossico; iniettare lentamente IV |
| Ampicillina sodica | 11-22 mg/kg IV, IM o SC ogni 6-8 ore | Spettro comprendente Gram-positivi e anaerobi; efficace contro alcuni microrganismi Gram-negativi |
| Cefazolina | 10-20 mg/kg IV o IM ogni 8 ore | Spettro Gram-positivo; efficace contro alcuni microrganismi Gram-negativi |
| Gentamicina solfato | 2-3 mg/kg IV, IM o SC ogni 6-12 ore | Eccellente spettro Gram-negativo; efficace contro alcuni microrganismi Gram-positivi; potenzialmente nefrotossico e ototossico; inoculare lentamente IV |
| Penicillina G potassica | 20.000-40.000 U/kg, IV, IM o SC ogni 4-6 ore | Efficace contro le infezioni sostenute da germi Gram-positivi e anaerobi obbligati; inoculare lentamente IV a causa del contenuto potassico |
| Trimethoprim sulfadiazina | 15-30 mg/kg IV o SC ogni 12 ore | Ampio spettro; <i>Pseudomonas</i> spp. può risultare resistente |

IM = via intramuscolare; IV = via endovenosa; SC = via sottocutanea.

POSSIBILI VANTAGGI DEI CORTICOSTEROIDI NEL TRATTAMENTO DELLO SHOCK

Limitazione degli effetti dannosi di reazioni a cascata e prodotti cellulari mediante inibizione di:

- Cascata dell'acido arachidonico (prostaglandine e leucotrieni) e fosfolipasi A₂
- Accumulo di leucociti e formazione di radicali liberi dell'ossigeno
- Attivazione del complemento
- Produzione di citochine e funzione macrofagica
- Rilascio del fattore di attivazione piastrinica e interleuchina-1

Miglioramento della perfusione regionale mediante:

- Stabilizzazione delle membrane cellulari e intracellulari
- Mantenimento dell'integrità degli endoteli capillari
- Aumento della sensibilità e densità degli adrenorecettori

Riduzione dell'edema mediante:

- Miglioramento dell'integrità degli endoteli capillari
- Miglioramento dell'emodinamica
- Induzione di effetti antiinfiammatori

Promozione degli effetti catecolaminici mediante:

- Aumento della sensibilità
- Aumento del numero dei recettori

Promozione degli effetti degli antibiotici nello shock indotto da microrganismi Gram-negativi

I dati relativi a radicali liberi dell'ossigeno ed ai loro eliminatori hanno portato a notevoli discussioni sul reale significato della produzione di specie reattive all'O₂ in corso di shock. Nell'uomo, i dati clinici e sperimentali suggeriscono che i radicali liberi svolgono un ruolo importante nello shock e che le sostanze che li eliminano possono avere effetti terapeutici vantaggiosi⁵⁰ (Tab. 3).

I diuretici possono essere impiegati per favorire la diuresi, mobilizzare i liquidi e ridistribuirli allo scopo di limitare le probabilità di sviluppo di edema periferico e polmonare, soprattutto nei soggetti con shock cardiogeno. La

furosemide è un diuretico dell'ansa che innalza i livelli circolanti della prostaglandina E₂ ad azione vasodilatatoria e che può favorire la perfusione periferica.

I farmaci che normalizzano o regolano la frequenza e il ritmo cardiaci oppure che contrastano in modo specifico gli effetti deleteri indotti da ipossia e ischemia (ad es. antiaritmici, calcio-bloccanti, antistaminici e bicarbonato di sodio) sono utili nel trattamento dello shock. La maggior parte di questi agenti deve essere impiegata soltanto dietro indicazione specifica. Si deve prendere in considerazione il ricorso ad un energico sostegno dei fabbisogni nutrizionali, soprattutto nei pazienti con shock neonatale, endotossico o settico. Il destrosio al 10% somministrato in dosi comprese fra 0,5 e 2,0 g/kg/ore fornisce una quantità di calorie più che sufficiente per la terapia a breve termine (1-2 ore).

CONCLUSIONE

Nei soggetti colpiti da shock, le possibilità di sopravvivenza aumentano quando vi sia una migliore comprensione di aspetti quali processi fisiopatologici, indicazioni terapeutiche e varie modalità di monitoraggio.^{3,7,33,35,54} Al fine di ottenere il massimo grado di DO₂, è fondamentale ottimizzare parametri quali volume ematico, perfusione e pressione sanguigna. Il successo del trattamento dipende dall'applicazione adeguata di misure di assistenza, terapie di sostegno e trattamento dei disturbi causali o funzionali evidenti. Quando la fisiopatologia dello shock viene chiarita, è possibile individuare un maggior numero di regimi terapeutici specifici.

Note sull'Autore

Il Dr. Muir è affiliato al Department of Veterinary Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio. È Diplomate of the American College of Veterinary Anesthesiologists and the American College of Veterinary Emergency and Critical Care.

Bibliografia

1. Stedman's Medical Dictionary, ed 24. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, p 1281.
2. Shoemaker WC: Circulatory mechanisms of shock and their mediators. *Crit Care Med* 15(8):787-794, 1987.
3. Shoemaker WC: Diagnosis and treatment of shock syndromes, in Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR (eds): *Textbook of Critical Care*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1994, pp 85-102.
4. King EG, Chin WDN: Shock: An overview of pathophysiology and general treatment goals. *Crit Care Clin* 1(3):547-561, 1985.
5. Adams HR: Physiologic, pathophysiologic, and therapeutic implications for endogenous nitric oxide. *JAVMA* 209(7):1297-1302, 1996.
6. Hotchkiss RS, Karl IE: Calcium: A regulator of the inflammatory response in endotoxemia and sepsis. *New Horiz* 4(1):58-71, 1996.
7. Moldawer LL: Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med* 22(7):S3-S7, 1994.
8. Szabo C: The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. *Shock* 6(2):79-88, 1996.
9. Waxman K: What mediates tissue injury after shock? *New Horiz* 4(2):151-152, 1996.
10. Weil MH, Von Planta M, Rackow EC: Acute circulatory failure (shock), in Braunwald E (ed): *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1988, pp 561-577.
11. Yentis SM: Cytokines and sepsis: Time for reappraisal. *Br J Anaesth* 74(2):119-120, 1995.
12. Ferrari R: Importance of oxygen free radicals during ischemia and reperfusion in the experimental and clinical setting. *Am J Cardiol Pathol* 4(2):103-114, 1992.
13. Schertel ER, Muir WW: Shock: Pathophysiology, monitoring, and therapy, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy. X Small Animal Practice*, ed 1. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 316-330.
14. Breider MA: Endothelium and inflammation. *JAVMA* 203(2):300-306, 1993.
15. Evans CH, Stefanovic-Racic M, Lancaster J: Nitric oxide and its role in orthopaedic disease. *Clin Orthop Rel Res* 312:275-294, 1995.
16. Szabo C, Thiemeermann C: Invited opinion: Role of nitric oxide in hemorrhagic, traumatic and anaphylactic shock and thermal injury. *Shock* 2(2):145-155, 1994.
17. Nishio K, Akai Y, Murao Y, et al: Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med* 25(6):953-957, 1997.
18. Helleyer PW, Johnson LW, Olson NC: Effect of N⁶-nitro-L-arginine-methyl-ester on cardiopulmonary function and biosynthesis of cyclooxygenase products during porcine endotoxemia. *Crit Care Med* 25(6):1051-1058, 1997.
19. Ar'Rajab A, Davidson I, Fabia R: Reperfusion injury. *New Horiz* 4(2):224-234, 1996.
20. Biffel WL, Moore EE: Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure. *Br J Anaesth* 77:59-70, 1996.
21. Toledo-Pereyra LH, Suzuki S: Cellular and biomolecular mechanisms of liver ischemia and reperfusion injury. *Transplant Proc* 26(1):325-327, 1994.
22. Granger DN, Kubes P: The microcirculation and inflammation: Modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leuk Biol* 55:662-675, 1994.
23. Granger DN, Kvietys PR, Perry MA: Leukocyte-endothelial cell adhesion induced by ischemia and reperfusion. *Can J Physiol Pharmacol* 71:67-75, 1993.
24. Menger MD: Microcirculatory disturbances secondary to ischemia-reperfusion. *Transplant Proc* 27(5):2863-2865, 1995.
25. Nielsen VG, Tan S, Baird MS, et al: Xanthine oxidase mediates myocardial injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion. *Crit Care Med* 25(6):1044-1050, 1997.
26. Hauser CJ: Regional macrophage activation after injury and the compartmentalization of inflammation in trauma. *New Horiz* 4(2):235-251, 1996.
27. Patrick DA, Moore FA, Moore EE, et al: Neutrophil priming and activation in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *New Horiz* 4(2):194-210, 1996.
28. Scannell G: Leukocyte responses to hypoxic/ischemic conditions. *New Horiz* 4(2):179-183, 1996.
29. Simms HH: Polymorphonuclear leukocytes: Their role as central cellular elements in shock pathogenesis. *Shock* 4(3): 225-231, 1995.
30. Baue AE: Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome—Where do we stand? *Shock* 2(6):385-397, 1994.
31. Cunningham ME, Huribal A, Bala RJ, McMillen MA: Endothelin-1 and endothelin-4 stimulate monocyte production of cytokines. *Crit Care Med* 25(6):958-964, 1997.
32. Dries DJ: Activation of the clotting system and complement after trauma. *New Horiz* 4(2):276-288, 1996.
33. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, et al: Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 10(6): 398-403, 1982.
34. Rush BF, Sori AJ, Murphy TF, et al: Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock: The link between trauma and sepsis? *Ann Surg* 207(5):549-554, 1988.
35. Deitch EA, Rutan R, Waymack JP: Trauma, shock, and gut translocation. *New Horiz* 4(2):289-299, 1996.
36. Rudolf E, Kirby R: The critical need for colloids: Selecting the right colloid. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19(7): 811-824, 1997.
37. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333(16):1025-1032, 1995.
38. Kelly KM: Does increasing oxygen delivery improve outcome in the critically ill? Yes. *Crit Care Clin* 12(3):635-644, 1996.
39. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG: Does increasing oxygen delivery improve outcome in the critically ill? No. *Crit Care Clin* 12(3):645-659, 1996.
40. Shoemaker WC, Czer LSC: Evaluation of the biologic importance of various hemodynamic and oxygen transport variables: Which variables should be monitored in postoperative shock? *Crit Care Med* 7(9):424-431, 1979.
41. Krausz MM: Controversies in shock research: Hypertonic resuscitation—Pros and cons. *Shock* 3(1):69-72, 1995.
42. Muir WW, Sally J: Small-volume resuscitation with hypertonic saline solution in hypovolemic cats. *Am J Vet Res* 50(11):1883-1888, 1989.
43. Schertel ER, Allen DA, Muir WW, et al: Evaluation of a hypertonic saline-dextran solution for treatment of dogs with shock induced by gastric dilatation-volvulus. *JAVMA* 210(2):226-230, 1997.
44. Bosman RJ, Minten J, Lu HR, et al: Free polymerized hemoglobin versus hydroxyethyl starch in resuscitation of hypovolemic dogs. *Anesth Analg* 75:811-817, 1992.
45. Rentko VT: Red blood cell substitutes. *Transfus Med* 4(4):647-651, 1992.
46. Germann R, Haisjackl M, Schwarz B, et al: Inotropic treatment and intestinal mucosal tissue oxygenation in a model of porcine endotoxemia. *Crit Care Med* 25 (7):1191-1197, 1997.
47. Kumar A: Inotropes and gut mucosal perfusion: A brake on the motor of multiple organ failure. *Crit Care Med* 25(8):1266-1267, 1997.
48. Neviere R, Chagnon JL, Vallet B, et al: Dobutamine improves gastrointestinal mucosal blood flow in a porcine model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 25(8):1371-1377, 1997.
49. Bauer M, Feucht K, Ziegenfuss T, Mani I: Attenuation of shock-induced hepatic microcirculatory disturbances by the use of a starch-deferoxamine conjugate for resuscitation. *Crit Care Med* 23(2):316-322, 1995.
50. Schiller HJ, Reilly PM, Bulkley GB: Antioxidant therapy. *Crit Care Med* 21(2):S92-S102, 1993.
51. Wang W, Wang P, Chaudry IH: Pentoxifylline increases gut ketogenesis following trauma and hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 26(1):101-107, 1998.
52. White GL, White GS, Kosanke SD, et al: Therapeutic effects of prednisolone sodium succinate vs. dexamethasone in dogs subjected to E. coli septic shock. *JAAHA* 18:639-648, 1982.
53. Hardie EM: Life-threatening bacterial infection. *Compend Contin Educ Pract Vet* 17(6):763-778, 1995.
54. Muckart DJ, Bhagwanjee S: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 25(11):1789-1795, 1997.