

L'USO DEI CORTICOSTEROIDI NELLO SHOCK IPOVOLEMICO*

LORI S. WADDELL, DVM
KENNETH J. DROBATZ, DVM
CYNTHIA M. OTTO, DVM, PhD
University of Pennsylvania

Riassunto

La grande maggioranza degli studi sinora condotti sull'efficacia dei corticosteroidi nello shock ipovolemico è di tipo sperimentale. A causa di questa mancanza di indagini cliniche, si deve ancora stabilire se i riscontri sperimentali siano importanti nei pazienti colpiti da forme cliniche di shock ipovolemico. Nel presente lavoro vengono illustrati gli studi sperimentali originali a sostegno dell'impiego dei corticosteroidi in questa patologia; in molti casi le ricerche sono state condotte su animali già precedentemente trattati con corticosteroidi, non sono state correttamente pianificate dal punto di vista sperimentale o non sono state abbinate ad un trattamento collaterale mediante fluidoterapia endovenosa. Vengono illustrati i meccanismi d'azione ipotizzati per i corticosteroidi, compresi gli effetti cardiaci e vascolari, la stabilizzazione delle membrane e le azioni metaboliche, insieme alla tossicità dei corticosteroidi. Gli effetti indesiderati associati alla somministrazione di questi farmaci sono rappresentati da ulcerazione e sanguinamento gastrici, iperglicemia indotta, ritardo della guarigione ed immunosoppressione. Gli effetti utili di questi agenti nei pazienti in stato di shock sono rappresentati da prolungamento della sopravvivenza, stabilizzazione delle membrane, aumento della gittata cardiaca, vasodilatazione e miglioramento del metabolismo tissutale. Tuttavia, alcuni studi hanno riferito che i corticosteroidi aumentano la sopravvivenza di poche ore o giorni, mentre altri segnalano un incremento della pressione sanguigna, della gittata cardiaca o altre variazioni. Date le insufficienti prove a sostegno di un chiaro effetto favorevole dei corticosteroidi nello shock ipovolemico e l'esistenza di potenziali effetti collaterali, è tempo di riconsiderare il loro impiego in questi pazienti.

Summary

The vast majority of studies on the efficacy of corticosteroid in hypovolemic shock (HVS) have been experimental. Because of this lack of clinical studies, it is necessary to determine whether experimental findings are relevant in clinical patients with HVS. This article reviews original experimental studies advocating the use of corticosteroids in HVS, many of which involved pretreating the animal with corticosteroids, had poor experimental designs, or did not provide ancillary treatment with intravenous fluids. The proposed mechanisms of action of corticosteroids, including cardiac and vascular effects, membrane stabilization, and metabolic effects, are reviewed along with corticosteroid toxicity. The adverse effects associated with corticosteroids administration include gastric ulceration and bleeding, induced hyperglycemia, delayed healing, and immune suppression. The beneficial effects attributed to using corticosteroids in shock patients include improved survival, stabilization of membranes, augmentation of cardiac output, vasodilation, and improved tissue metabolism. However, some studies report that corticosteroids increase survival by a few hours, or days and others report increased blood pressure, cardiac output, or other changes. Based on insufficient evidence to support a clearly beneficial role of corticosteroids in HVS and the potential adverse effects, it is time to reconsider the use of corticosteroids in these patients.

L'efficacia dei corticosteroidi nello shock ipovolemico è stata estrapolata da numerosi studi sperimentali, ma da ben poche indagini cliniche. La definizione di efficacia è estremamente variabile. Alcuni studi segnalano che i corticosteroidi prolungano la sopravvivenza di alcune ore o giorni, mentre altri riferiscono innalzamenti della pressio-

ne sanguigna, aumenti della gittata cardiaca o altre modificazioni. Gli effetti favorevoli legati all'uso dei corticosteroidi nei pazienti in stato di shock sono rappresentati da prolungamento della sopravvivenza, stabilizzazione delle membrane, aumento della gittata cardiaca, vasodilatazione e miglioramento del metabolismo tissutale.

La cosa più importante da stabilire è se questi reperti sperimentali rivestano importanza in ambito clinico, nei soggetti che vengono portati alla visita in stato di shock ipovolemico. Al fine di scegliere razionalmente circa l'uso di corticosteroidi in corso di shock, occorre ricercare al di

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 20, N. 5, maggio 1998, 571. Con l'autorizzazione dell'Editore.

là delle pubblicazioni ed esaminare le prove sperimentali originali. La decisione di utilizzare questi farmaci deve essere basata su dati sperimentali chiari e su prove cliniche ben controllate, che dimostrino l'esistenza di effetti vantaggiosi non associati a reazioni avverse di grave entità. Nel presente lavoro vengono considerate le prove sperimentali e cliniche favorevoli all'uso dei corticosteroidi nello shock ipovolemico allo scopo di fornire informazioni sufficienti a elaborare una scelta razionale.

SHOCK IPOVOLEMICO

Il termine *shock*, indipendentemente dall'eziologia, indica uno stato di perfusione inadeguata a soddisfare i fabbisogni metabolici dei tessuti.¹ Le cause della condizione sono rappresentate da sepsi, cardiopatie, ipovolemia e anafilassi. In ambito veterinario, la condizione spesso consegue a emorragie, disidratazione e ipovolemia da episodi gravi di vomito e diarrea oppure a poliuria, ipoproteinemia, vasculiti e ustioni.

Presso il pronto soccorso veterinario della University of Pennsylvania, spesso si osservano casi di ipovolemia quale causa di shock. Dal punto di vista fisiologico, lo shock ipovolemico è suddivisibile in tre stadi. Il più precoce è quello compensatorio, riconoscibile da fattori quali aumentata frequenza cardiaca, vasocostrizione che innalza le resistenze vascolari periferiche e incremento della gittata cardiaca.¹⁻³ Queste risposte fisiologiche mantengono stabile la pressione sanguigna. Se in questo stadio viene ripristinato il volume ematico, spesso la prognosi è favorevole.^{2,3}

Quando viene perso un maggior volume di sangue, si passa allo stadio intermedio dello shock,^{2,3} caratterizzato da tachicardia, ipotermia, abbassamento della pressione sanguigna, prolungamento del tempo di riempimento capillare e scadimento della qualità del polso periferico. Si verifica vasocostrizione a carico di organi addominali, cute e muscoli, che conducono ad un inadeguato apporto di ossigeno a questi tessuti. Si osservano anche anomalie nella coagulazione del sangue, aumento della permeabilità delle membrane capillari e diminuita produzione di urina.¹⁻³

Infine, se l'ipovolemia persiste, si sviluppa lo stadio di scompenso con shock irreversibile.¹⁻³ Durante questa fase, i vasi sanguigni si dilatano provocando il ristagno del sangue nei tessuti periferici. La diminuzione del flusso ematico a livello di cuore ed encefalo induce lo sviluppo di insufficienza miocardica e provoca l'ulteriore depressione del sistema nervoso centrale. Ne consegue la comparsa di aritmie cardiache, edema polmonare associato a insufficienza respiratoria e uno stato di grave ipotensione refrattaria con pericolo di arresto cardiorespiratorio. Gli animali che raggiungono questo stadio solitamente vanno incontro a morte nonostante l'istituzione di una terapia energica che preveda inoculazione endovenosa di liquidi, integrazione di ossigeno, agenti inotropi e farmaci vasopressori.¹⁻³

TRATTAMENTO

Il trattamento dello shock ipovolemico può essere suddiviso in terapia di sostegno e terapia definitiva. Le misure di sostegno sono l'aspetto principale del trattamento e

prevedono la reintegrazione del volume vascolare con soluzioni cristalloidi, colloidali e/o emoderivati. La terapia definitiva richiede la correzione del disordine primario e deve essere intrapresa al più presto possibile.^{2,3}

L'uso di corticosteroidi è stato consigliato quale terapia ausiliaria nel trattamento della condizione.⁴⁻⁶ Gli effetti attribuiti all'impiego di questi farmaci in corso di shock ipovolemico sono rappresentati da azione inotropica positiva a livello cardiaco, modificazioni del tono vascolare, stabilizzazione delle membrane (lisosomiali e capillari), miglioramento del metabolismo tissutale ed incremento della sopravvivenza.^{4,7-10} Benché in letteratura veterinaria un gran numero di pubblicazioni e di capitoli di libri sostenga l'uso dei corticosteroidi per queste ragioni,^{4,6} i dati scientifici relativi all'uso di questi farmaci sono controversi.

STUDI SPERIMENTALI

L'uso dei corticosteroidi è stato valutato in numerosi studi condotti in diversi modelli animali di shock ipovolemico.¹²⁻¹⁸ Benché esista un certo disaccordo, molte di queste indagini suggeriscono che i corticosteroidi migliorano l'esito in questi modelli.^{12-14,16} Nel presente lavoro, tutti gli studi considerati utilizzavano modelli di prelievo a pressione fissa (preparazione di Wigger) o a volume fisso per indurre una condizione di shock ipotensivo. Si tratta sicuramente dei due modelli maggiormente utilizzati. Nel protocollo di Wigger, un animale viene sottoposto a prelievo di sangue fino ad indurre uno stato ipotensivo (solitamente fino a una pressione arteriosa media compresa fra 35 e 40 mm/Hg) che viene mantenuto per un certo periodo di tempo (solitamente pari a 60 minuti); quindi, il sangue che è stato prelevato viene reinfuso. Nel modello a volume fisso, il prelievo prevede l'eliminazione di una percentuale prefissata di volume ematico, solitamente corrispondente al 50% del totale, nell'arco di 15 minuti; la quota di sangue viene reinfusa dopo un determinato periodo di tempo.¹¹

Gli studi variavano in base a specie, tipo, dose, via e momento della somministrazione di corticosteroidi, durata del trattamento e associazione di terapie ausiliarie. La maggior parte delle ricerche è stata eseguita in animali anestetizzati, sommando in tale modo alcune variabili e complicando l'interpretazione dei risultati. L'anestesia diminuisce la funzionalità miocardica e la capacità di risposta vasomotoria ed elimina gli effetti nocicettivi del dolore, che stimolano effetti cardiovascolari e risposte ormonali. Gli animali considerati in questi studi non presentavano alcun trauma tissutale se non quello indotto dall'inoculazione endovenosa.¹¹

Nella pratica clinica, il parametro più importante per stabilire l'efficacia di un farmaco nel trattamento di una condizione pericolosa per la vita del soggetto è la sopravvivenza. Diversi studi considerano quest'ultima quale criterio per definire gli effetti favorevoli dei corticosteroidi in corso di shock ipotensivo.^{12-14,16} È importante tenere presente che la definizione di sopravvivenza varia notevolmente. Gli studi che dimostrano una maggiore sopravvivenza per un periodo di 4 ore non implicano necessariamente che questo avvenga anche in un lasso di tempo di maggiore rilevanza clinica compreso fra 2 e 7 giorni. In 4

Tabella 1
Studi sperimentali

Riferimento bibliografico	Specie	Modello	Corticosteroide	Dose (mg/kg)	Via di somministrazione	Momento ^a (min)	Parametri	Esito
12	Ratti (anestetizzati)	Wiggers (pressione fissa)	Metilprednisolone Cortisolo Desametasone	40 300 8	IA	+ 240	Capacità di risposta, sopravvivenza (48 ore)	Nessun cambiamento Prolungata sopravvivenza Prolungata sopravvivenza
13	Gatti (anestetizzati)	Wiggers	Cortisolo	circa 25	IV	- 60	Pressione arteriosa media (4 ore)	Nessuna differenza di pressione arteriosa media, prolungata sopravvivenza (nessuno > 4 ore)
14	Gatti (anestetizzati)	Wiggers	Metilprednisolone	20	IV	- 60 e + 120	Pressione arteriosa media, frequenza cardiaca, pressione venosa centrale, sopravvivenza (3 ore)	Nessuna differenza nei parametri emodinamici, prolungata sopravvivenza (nessuno > 4 ore)
15	Cani (anestetizzati)	Wiggers	Idrocortisone	circa 20	IV	+60	Pressione sanguigna, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, sopravvivenza (48 ore)	Nessun significato statistico fra i gruppi
16	Cani (anestetizzati)	Wiggers	Corticosteroidi idrosolubili in fase sperimentale ^b	15 7,5 oppure 1,5	IV	+80	Pressione sanguigna, lattato, sopravvivenza (48 ore)	Prolungamento sopravvivenza, miglioramento pressione sanguigna Prolungamento sopravvivenza Nessun cambiamento, assenza di differenze nei livelli di lattato fra i vari gruppi
17	Cani (in stato cosciente)	Volume fisso (calo del 41%)	Prednisolone, succinato di sodio	8,8	IV	+ 30	Pressione arteriosa, pressione venosa centrale, pH, lattato, sopravvivenza (24 ore)	Nessun significato statistico fra i gruppi
18	Cuccioli (anestetizzati)	Volume fisso (calo del 43%)	Metilprednisolone	30	IV	- 30, 0 oppure + 30	Gittata cardiaca, pH, lattato, sopravvivenza (3 ore)	Nessun significato statistico fra i gruppi: emodinamico, metabolico o di sopravvivenza

Nota: Nessuno studio prevedeva trattamenti ausiliari. ^a Tempo 0 è definito come il momento in cui è stata raggiunta l'ipotensione.

^bAttività dei glucocorticoidi simile al prednisolone. IA = via intraarteriosa; IV = via endovenosa.

dei 7 studi elencati nella Tabella 1, i corticosteroidi miglioravano significativamente la sopravvivenza.¹²⁻¹⁸ Ciò suggerirebbe un'indicazione all'uso di corticosteroidi, ma è importante ricordare che in due di questi quattro studi, gli animali erano stati trattati con corticosteroidi *prima* dell'episodio ipovolemico e che il periodo massimo di sopravvivenza registrato per ogni soggetto era di 4 ore.^{13,14} In nessuno di questi lavori sono state istituite terapie di sostegno con liquidi o emoderivati.

Benché in molti di questi studi sia stato notato un prolungamento dei tempi o delle percentuali di sopravvivenza nei gruppi trattati con corticosteroidi, rimangono da chiarire i metodi impiegati e i meccanismi alla base degli esiti favorevoli, che non sempre sono stati resi noti. Le opposizioni ai procedimenti impiegati in molti di questi lavori sono state elencate adeguatamente da Schertel e Muir in questi termini: "La maggior parte degli studi non prevedono controlli, i soggetti non sono scelti in modo casuale, la somministrazione di farmaci e placebo non è eseguita alla cieca e non è stato identificato un traguardo per gli effetti vantaggiosi del farmaco".³

Effetti cardiaci

I corticosteroidi sono indispensabili per mantenere funzionalità e contrattilità cardiaca entro i limiti normali.¹⁰ Nei pazienti umani e negli animali con ipoadrenocorticism, lo sviluppo di insufficienza cardiovascolare consegue a diminuzioni di gittata cardiaca, frequenza cardiaca e picco di lavoro del ventricolo sinistro.¹⁰ Inizialmente, si riteneva che i soggetti in stato di shock ipovolemico presentassero un certo grado di insufficienza surrenalica e la somministrazione di corticosteroidi era intesa a correggere questo deficit. Tuttavia, alcuni studi dimostrano ben presto che in questi individui erano presenti innalzamenti della cortisolemia e prolungata emivita del cortisolo.¹⁰ Inoltre, i vantaggi attribuiti ai corticosteroidi venivano osservati con dosaggi elevati e non con dosi fisiologiche.¹⁰ In ogni caso, il fatto che la funzionalità cardiaca normale richieda dosi fisiologiche di corticosteroidi non implica che l'impiego di questi farmaci in dosi elevate la migliori.

Benché numerosi studi abbiano preso in considerazione gli effetti indotti da dosi elevate di corticosteroidi su gittata cardiaca e resistenze vascolari periferiche, i risultati sono stati variabili. Gli studi rivolti agli effetti cardiovascolari sono stati condotti su animali interi, preparazioni di cuore e polmone isolati e tessuto cardiaco.^{19,21} I risultati degli studi eseguiti in vitro su preparati di cuore e polmone sono elencati nella Tabella 2. Queste ricerche suggeriscono che i corticosteroidi somministrati in dosi uguali o doppie rispetto ai livelli fisiologici inducono effetti favorevoli, mentre in dosaggi maggiori (pari o superiori a dieci volte il livello fisiologico), divengono tossici, causando effetti inotropi negativi, diminuzione dell'indice del lavoro del ventricolo sinistro e anomalie di contrazione.^{19,20} Attualmente, in letteratura veterinaria si consiglia la somministrazione di 2-4 mg/kg di desametasone fosfato sodico (o di una dose equivalente di un altro corticosteroide).⁴⁻⁶ Questa dose è pari a circa 100 volte il livello fisiologico.

Tabella 2
Effetti cardiaci (in vitro)

Riferimento bibliografico	Specie	Modello	Corticosteroide	Concentrazione	Effetto
19	Ratti	Preparazione di cuore e polmone	Cortisone	10 µg/100 ml (2X livello fisiologico) 50 µg / 100 ml 500 µg / 100 ml	↑ indice del lavoro del ventricolo sinistro ↓ indice del lavoro del ventricolo sinistro ↓ indice del lavoro del ventricolo sinistro
20	Gatti	Tessuto cardiaco isolato	Cortisone	1 µg / ml (livello fisiologico) 40 µg / ml	Protettivo Tossico: inotropo negativo, contrazioni anomale
21	Gatti	Preparazione di cuore intero Tessuto cardiaco isolato	Metilprednisone	1 µg / ml 10 µg / ml 1 X 10 ⁻⁵ M (3,74 µg/ml)	Protettivo ↓ ampiezza di contrazione e frequenza cardiaca Prolungata vitalità in condizioni di ipossia

Effetti vascolari

È stato ipotizzato che i corticosteroidi modifichino la reattività vascolare, sia inducendo vasodilatazione che vasoconstrizione. Poiché entrambe queste situazioni si possono verificare nei soggetti in stato di shock, è stato ipotizzato che contrastandole si migliori la perfusione tissutale permettendone il ritorno alla normalità.

Le prime ricerche suggerivano che l'effetto vascolare indotto dai corticosteroidi corrispondesse a vasodilatazione dovuta al blocco dei recettori α -adrenergici,²² ma indagini successive non confermarono questa ipotesi che in seguito venne ritirata.²³ Un gruppo di ricercatori propose che la vasodilatazione si sviluppasse quale effetto diretto dei corticosteroidi sui vasi sanguigni.²⁴ Tuttavia, somministrando metilprednisolone nel cane si otteneva un leggero aumento delle resistenze vascolari periferiche, benché questa differenza non fosse significativa quando confrontata con i controlli. Sia nei cani normali che in quelli sottoposti a surrenalectomia acuta, l'idrocortisone non induceva alcun effetto sulla resistenza vascolare dell'arto anteriore; inoltre, fra questi soggetti non si rilevava alcuna differenza nella risposta alle sostanze vasoattive.²⁵ Altura e Altura hanno condotto ricerche circa l'inibizione indotta dai corticosteroidi sulle sostanze vasoconstrictrici.²⁶ I risultati ottenuti dimostrarono che i corticosteroidi provocavano l'inibizione dose-dipendente della vasoconstrizione indotta da adrenalina, noradrenalina e vasopressina. Tuttavia, in un altro studio, Glenn e Lefer non furono in grado di rilevare effetti emodinamici diretti del metilprednisolone utilizzato in dosi sufficienti a prolungare i tempi di sopravvivenza in gatti con shock emorragico.¹⁴ Questi risultati sono elencati nella Tabella 3.

Come meccanismo d'azione dei corticosteroidi è stato ipotizzato anche il potenziamento degli effetti vasoconstrictori delle catecolamine.²⁷ Inizialmente, questa teoria è stata formulata studiando soggetti in stato di shock settico, nel corso del quale si verifica in genere notevole vasodilatazione. Nella maggior parte dei pazienti che vengono portati alla visita con shock ipovolemico, è presente uno stato di vasoconstrizione^{2,3} e risulterebbe dannoso intensificarlo.

Per spiegare l'azione dei corticosteroidi sulla vascolarizzazione sono stati proposti numerosi meccanismi differenti, fra cui blocco dei recettori α -adrenergici, vasodilatazione diretta, accentuazione della risposta vascolare alle catecolamine e inibizione di sostanze vasoconstrictrici. Gli effetti noti dei corticosteroidi sono mediati dall'alterazione dell'espressione genica e della sintesi proteica.²⁸ Gli effetti vascolari segnalati in alcuni studi possono essere attribuiti agli effetti esercitati da questi farmaci sui mediatori del tono vascolare. I corticosteroidi riducono la sintesi di fosfolipasi A_2 e quindi di tutti i prodotti della cascata dell'acido arachidonico (Fig. 1).^{29,30}

Due fra questi prodotti sono il trombossano, un potente vasoconstrictore, e la prostaciclina, un importante vasodilatatore.³¹ Inoltre, il pretrattamento con corticosteroidi inibisce l'induzione della ossidnitrico-sintetasi inducibile, che rappresenta un potente vasodilatatore prodotto dalle cellule endoteliali dei vasi e dai macrofagi.³² L'effetto osservato in sede sperimentale dipende dal modello impiegato oltre che dal momento della somministrazione di corticosteroidi.

Tabella 3
Effetti vascolari

Riferimento bibliografico	Meccanismo d'azione proposto	Specie	Corticosteroide	Dose	Via	Effetto
24	Vasodilatazione- azione diretta	Cani	Metilprednisolone	15-30 mg/kg	IV	Nessuna variazione nelle resistenze periferiche
25	Vasodilatazione	Cani, perfusione del solo arto anteriore	Idrocortisone	80 mg	IA	Nessun effetto sulla resistenza vascolare dell'arto anteriore o cambiamento nella risposta alle sostanze vasoattive
14	Vasoattivo, sia vasoconstrizione che vasodilatazione	Gatti	Metilprednisolone	20 mg/kg	IV	Nessun effetto emodinamico diretto
26	Inibizione di sostanze vasoconstrictrici	Ratti	Idrocortisone Metilprednisolone	150 mg/kg 300 mg/kg 15 mg/kg 30 mg/kg	IV	A dosaggi elevati, inibizione di vasoconstrizione indotta da adrenalina, noradrenalina e vasopressina

IV = via endovenosa; IA = via intraarteriosa.

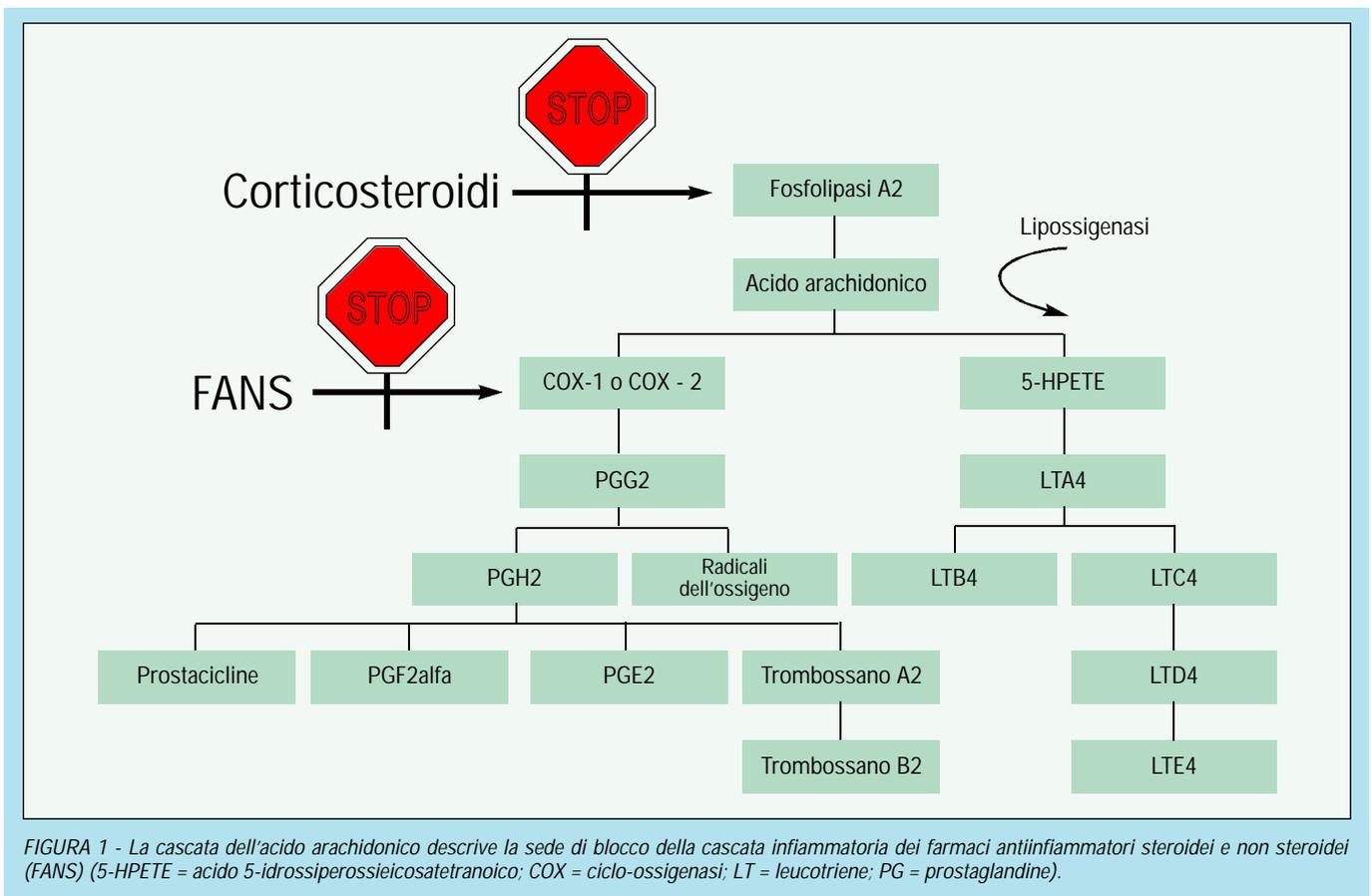


FIGURA 1 - La cascata dell'acido arachidonico descrive la sede di blocco della cascata infiammatoria dei farmaci antiinfiammatori steroidei e non steroidei (FANS) (5-HPETE = acido 5-idrossiperossieicosatetranoico; COX = ciclo-ossigenasi; LT = leucotriene; PG = prostaglandine).

Stabilità di membrana

I lisosomi contengono enzimi quali α -glucuronidasi, fosfatasi acida, DNAasi e RNAasi acida, catepsine e altre idrolasi.³³⁻³⁵ Questi enzimi agiscono su sostanze quali proteine cellulari, acidi nucleici e polisaccaridi e possono indurre fenomeni di autolisi cellulare.³³⁻³⁵ È stato ipotizzato che la rottura dei lisosomi a livello di fegato, pancreas e milza contribuisca in misura importante allo sviluppo dello shock. Nel corso di fasi ipovolemiche sono state riscontrate sostanze lisosomiali a livello di fegato e milza.³⁴ Neutrofili e macrofagi attivati rilasciano alcune di queste sostanze;^{33,35} pertanto, è possibile che i ricercatori in realtà abbiano misurato il grado di attivazione e reclutamento leucocitario piuttosto che l'entità della distruzione lisosomiale nelle cellule di ogni specifico organo.

Il ruolo effettivo svolto dai lisosomi in corso di shock rimane controverso. Sono stati intrapresi alcuni studi per definire al meglio il significato della rottura lisosomiale e la sequenza cronologica che si verifica nello sviluppo dello shock. I ricercatori hanno riprodotto lo shock emorragico in 25 cani adulti impiegando il modello di Wigger, quindi hanno prelevato campioni biotipici da fegato, milza e reni a diversi intervalli di tempo per simulare gli stadi preliminare, precoce e tardivo dello shock.³⁴ È stata effettuata anche la misurazione dei livelli di fosfatasi acida nel surnatante epatico e nel siero. In fegato e milza è stata riscontrata la solubilizzazione progressiva degli enzimi lisosomiali, in modo particolare nel sistema reticoloendoteliale di questi organi. Con il progredire dello stato di shock, l'attività dell'idrolasi acida assumeva carattere più diffuso e intenso per poi diminuire.³⁴ Questi reperti vennero interpretati co-

me alterazione dell'integrità strutturale dei lisosomi. Venne rilevato un aumento significativo nell'attività solubile dell'idrolasi acida epatica al punto da rendere lo shock refrattario alla terapia (reintegrazione delle perdite ematiche) indicando che l'insufficienza del sistema reticoloendoteliale in corso di shock può conseguire a degradazione lisosomiale e autolisi di questi elementi cellulari. Queste osservazioni suggeriscono che il rilascio di enzimi lisosomiali aumenta in corso di shock ipovolemico, ma resta da chiarire se tale fenomeno sia causa, effetto o cofattore nel processo patologico.

È stato dimostrato che i corticosteroidi contribuiscono a "stabilizzare" le membrane in un'ampia varietà di condizioni in vitro, ognuna delle quali richiede un pretrattamento. I primi studi dimostrarono che il cortisolo limita il rilascio di fosfatasi acida dai lisosomi ottenuti da frazioni mitocondriali di fegato di ratto.³⁵ Studi successivi evidenziarono che il pretrattamento di questi omogenati con cortisone e idrocortisone limita il rilascio di fosfatasi acida dai lisosomi (da frazioni di fegato di ratto ricche in lisosomi) esposti all'azione di vitamina A, radiazioni ultraviolette, endotossine e streptolisina O.³⁶ Pretrattando frazioni granulari di fegato di coniglio contenenti lisosomi con cortisolo acetato o cortisone acetato, si limita il rilascio di idrolasi acide da eticolanalone o progesterone, che normalmente aumentano la liberazione degli enzimi.³³ È stato rilevato che il cortisone riduce il rilascio di fosfatasi acida dagli enzimi in isolati epatici di ratto rispetto ai controlli non trattati, confermando le osservazioni precedenti.³⁷ Sulla base di questi reperti in vitro e dato l'aumento degli enzimi lisosomiali negli animali con shock emorragico indotto, gli studi eseguiti erano intesi a stabilire se il tratta-

Tabella 4
Studi relativi agli enzimi lisosomiali

Riferimento bibliografico	Specie	Tipo di shock	Corticosteroide	Dose (mg/kg)	Via	Tempo ^{a,b} (min)	Effetto sugli enzimi
38	Ratti	Trauma da rotazione	Cortisone	circa 50	IP	-30	Fosfatasi acida
14	Gatti	Emorragico	Metilprednisolone	20	IV	-60 +120	glucuronidasi attività plasmatica catepsinosimile
39	Cani	Emorragico	Metilprednisolone	30	IV	+30	fosfatasi acida

^a Nello studio sul trauma da rotazione, il tempo 0 indica il momento precedente al trauma. Negli studi relativi ai traumi emorragici, il tempo 0 è il momento in cui è stata raggiunta l'ipotensione.

^b Lo stato ipovolemico è stato mantenuto per circa 2 ore nello studio condotto nel gatto e per 4 ore in quello condotto nel cane.

IP = intraperitoneale; IV = endovenoso.

mento con corticosteroidi avrebbe aumentato il rilascio di enzimi lisosomiali.

I ricercatori hanno misurato i livelli di idrolasi acida in animali sottoposti a shock emorragico oppure traumatico (indotto collocando i ratti in cavità cilindriche e provocando traumatismi mediante rotazione) confrontandone l'attività nel gruppo trattato con corticosteroidi rispetto a quello di controllo non trattato.^{14,38,39} Sembra che fattori quali traumi e ischemia inducano il rilascio di enzimi lisosomiali e che i corticosteroidi siano in grado di limitare l'entità di tale processo, soprattutto se somministrati prima degli eventi scatenanti. I risultati di questi studi condotti in vivo sono elencati nella Tabella 4.

Nel 1974, nell'ambito di un'ampia rassegna riguardante il meccanismo d'azione dei glucocorticoidi, Thompson e Lippman stabilirono che "anche dopo più di 10 anni di lavoro compiuto da diversi ricercatori, non esistevano ancora prove certe che l'azione farmacologica degli steroidi si espletasse attraverso un'azione diretta sulle membrane lisosomiali."²⁸ L'unico meccanismo d'azione noto dei corticosteroidi è il legame con un recettore citoplasmatico, che penetra nel nucleo cellulare sotto forma di complesso. Quest'ultimo interagisce poi con il DNA per modificare la velocità di sintesi di diverse proteine (Fig. 2).²⁸

Sono stati sollevati dubbi riguardo ad alcuni studi in cui si segnalava un diminuito rilascio degli enzimi lisosomiali.²⁸ In queste ricerche venivano utilizzati corticosteroidi in dosaggi eccessivamente elevati, tanto da ottenere risultati privi di significato clinico.^{14,38,39} Molti fra questi esperimenti dimostrarono anche pari efficacia di cortisone e cortisolo nella stabilizzazione lisosomiale in vitro, mentre soltanto il cortisolo risultava efficace in vivo.²⁸ Gli effetti di stabilizzazione di membrana indotti dai corticosteroidi sono probabilmente secondari alla loro capacità di bloccare la cascata dell'acido arachidonico e delle citochine, azione che impedisce la produzione dei radicali liberi e la perossidazione lipidica;³¹ questo consente di spiegare la maggiore efficacia del pretrattamento con corticosteroidi.

Effetti metabolici

In corso di shock, le cellule risentono della carenza di ossigeno e glucosio a causa della scarsa perfusione. La

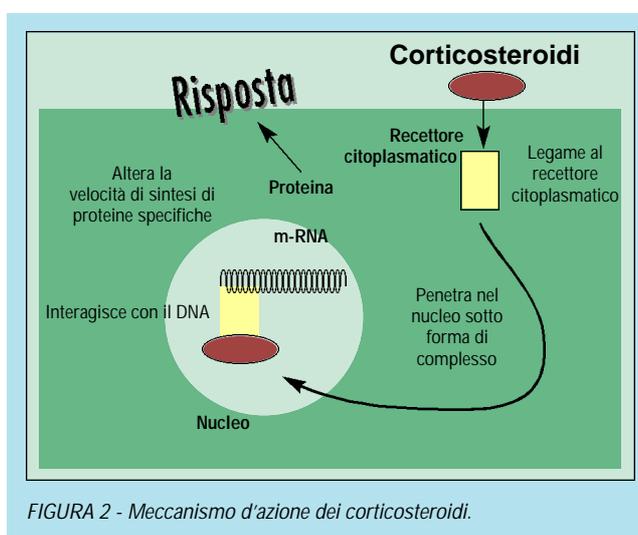


FIGURA 2 - Meccanismo d'azione dei corticosteroidi.

mancanza di ossigeno limita il metabolismo del glucosio al ciclo glicolitico anaerobio. Il glucosio viene metabolizzato in acido piruvico, che normalmente entra nel ciclo dell'acido citrico; per contro, nel metabolismo anaerobio, il glucosio viene trasformato quasi esclusivamente in acido lattico. Con il protrarsi dell'ipossia, il livello di acido lattico nel siero e nelle cellule aumenta. Nel sangue si verifica anche l'accumulo di aminoacidi dovuto all'aumento della degradazione delle proteine nei tessuti periferici ed alla diminuita capacità del fegato ipossico di metabolizzarle. Il tessuto adiposo viene demolito, utilizzando i trigliceridi per ricavare acidi grassi liberi destinati all'ATP. Quando si verifica questo processo, vengono rilasciate grandi quantità di corpi chetonici (acido acetoacetico, -idrossibutirrato e acetone). Questi prodotti sovraccaricano le capacità dell'organismo di metabolizzarli e contribuiscono allo sviluppo di acidosi.⁴⁰

L'acidosi intracellulare è stata implicata nella lisi dei lisosomi e nel rilascio di idrolasi. Con il progredire della deplezione di energia, viene impedita la produzione di proteine fondamentali (ad es. peptidi vasoattivi), che provoca l'alterata regolazione del flusso ematico per il coinvolgimento di sostanze vasodilatatorie e vasoconstrictrici. La funzione normale di numerose proteine è impedita a causa di variazioni di pH e temperatura e del deficit energetico. Anche le cellule perdono la capacità di regolare il flusso

Tabella 5
 Riassunto degli effetti segnalati dei corticosteroidi nello shock ipovolemico

Parametro	Effetti positivi	Effetti negativi
Sopravvivenza	Prolungamento della sopravvivenza	Studi di valutazione del periodo pretrattamento privi di rilevanza clinica; sopravvivenza a lungo termine non valutata (<4 ore in tutti gli animali in alcuni studi); complicazioni legate all'anestesia non considerate; assenza di trattamenti ausiliari
Effetti cardiaci	Cardioprotettori (a livelli fisiologici)	Cardiotossici (livelli farmacologici)
Effetti vascolari	Costrizione Dilatazione	Costrizione può dimostrarsi non vantaggioso; dipendenti da dose, modello e tempo
Stabilità di membrana	Rilascio di enzimi lisosomiali	Pretrattamento necessario nella maggior parte degli studi; richiede dosi molto elevate; è rilevante?
Effetti metabolici	Gluconeogenesi Sostanze vasoattive Infiammazione	È richiesto un pretrattamento?; sostanze vasoattive; infiammazione; può rivelarsi dannosa la repressione di mediatori; come raggiungere l'equilibrio corretto?
Effetti indesiderati		Ulcere gastroenteriche; immunodepressione; rallentata guarigione delle ferite

ionico e si verifica la fuoriuscita di potassio mentre il sodio penetra in sede intracellulare, con conseguente sviluppo di edema cellulare. Infine, il deficit energetico induce modificazioni irreversibili e morte cellulare.⁴¹

Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare la capacità dei corticosteroidi di migliorare lo stato metabolico delle cellule soggette a condizioni di shock. Si verifica un aumento della gluconeogenesi che può risultare dannoso per i tessuti ischemici (ad es. in caso di trauma cranico).^{42,43} È possibile che i corticosteroidi limitino la sintesi o il rilascio di proteine (ad es. noradrenalina o vasopressina) che provocano vasocostrizione in risposta all'evento emorragico.⁴⁴ Pretrattando l'animale, si reprime anche la produzione di altri mediatori dell'infiammazione e di citochine, quindi è possibile che i corticosteroidi proteggano l'organismo dalla tossicità di queste sostanze.⁴⁴ Ad esempio, è stato dimostrato che i corticosteroidi sono potenti inibitori della sintesi dell'interleukina-1 e del fattore di necrosi tumorale da parte dei macrofagi.⁴⁵ Inoltre, è stato segnalato che i corticosteroidi riducono l'attivazione del complemento e l'aggregazione granulocitaria,⁴⁶ potendo svolgere un ruolo importante nello sviluppo di stati di shock irreversibile e di sindrome da difficoltà respiratoria acuta.

Molti di questi meccanismi avvengono attraverso modificazioni nella sintesi proteica, secondo le modalità precedentemente indicate. La sintesi proteica è un processo che richiede tempo per verificarsi e che implica la presenza nelle cellule di una quota di energia sufficiente ad assemblare nuove proteine. In condizioni di shock ipovolemico e di scarsa perfusione tissutale, è prevedibile che i processi di neoproduzione proteica risultino difficoltosi. È possibile che questa sia la ragione della migliore qualità dei risultati ottenuti in ambito sperimentale pretrattando l'animale con corticosteroidi.

STUDI CLINICI

Le ricerche cliniche riguardanti corticosteroidi e shock ipovolemico sono estremamente scarse. Gli autori non

hanno potuto reperire alcun lavoro inerente l'argomento in letteratura veterinaria e gli studi pubblicati in letteratura medica umana spesso raggruppavano casi di shock di diverso tipo anziché limitarsi alla forma ipovolemica. Un esempio di questo tipo di ricerca è quella condotta da Sambhi *et al.*,⁴⁷ in cui furono coinvolti nove pazienti colpiti da diversi tipi di shock (settico, cardiogeno e ipovolemico) e nove individui sani di controllo. I corticosteroidi impiegati erano il desametasone, il prednisolone o l'idrocortisone e venivano somministrati come dose endovenosa singola.

Gli autori della ricerca segnalano un incremento statisticamente significativo della gittata cardiaca e una riduzione delle resistenze periferiche arteriose in ognuno dei nove pazienti colpiti da shock e nei nove soggetti di controllo che erano stati trattati con corticosteroidi. I pazienti vennero monitorati per periodi compresi fra 30 e 180 minuti. Non venne segnalata la percentuale di sopravvivenza. I ricercatori conclusero che i corticosteroidi migliorano la gittata cardiaca e riducono le resistenze periferiche, probabilmente grazie all'interazione di effetti miocardici e periferici; tuttavia, non tentarono di spiegare i meccanismi d'azione di questi farmaci.⁴⁷

È necessario mettere a punto uno studio in cui i pazienti vengano suddivisi secondo il criterio di casualità in gruppi di controllo o di trattamento, che sia a doppio cieco affinché gli operatori che vi partecipano non vengano influenzati, che consenta di somministrare dosi standard di liquidi ed emoderivati e che comprenda soggetti con shock ipovolemico a insorgenza spontanea. In attesa che questo tipo di studio venga progettato, eseguito e pubblicato, proseguirà l'estrapolazione da studi sperimentali potenzialmente privi di qualsiasi rilevanza clinica. Il pericolo legato all'applicazione diretta in ambito clinico dei risultati ottenuti da studi sperimentali è stato dimostrato dal fallimento totale dell'applicazione clinica dell'anticorpo antiendotossina, nonostante l'eccellente efficacia osservata in sede di sperimentazione.^{48,49}

EFFETTI INDESIDERATI DEI CORTICOSTEROIDI

Gli effetti indesiderati associati alla somministrazione di corticosteroidi sono rappresentati da ulcere e sanguinamenti gastrici, iperglicemia indotta, ritardata guarigione e immunodepressione.⁷ Poiché i soggetti in stato di shock presentano ridotta perfusione gastrointestinale^{1,2} e sistema immunitario già in condizioni di stress, è possibile che risultino più sensibili agli effetti collaterali. Questi ultimi sono particolarmente gravi nei soggetti che richiedono interventi chirurgici per correggere la patologia primaria che ha indotto lo sviluppo dello shock ipovolemico.

Entro il secondo giorno di uno studio rivolto agli effetti provocati da desametazone, stato ipotensivo ed emilaminectomia in cani normali,⁵⁰ i cani appartenenti a entrambi i gruppi trattati con desametazone presentavano arrossamento delle mucose, emorragie spontanee e presenza di sangue digerito nello stomaco. Quando le lesioni vennero rilevate per la prima volta, i cani avevano assunto soltanto due dosi da 2,2 mg/kg di desametazone. Tali alterazioni non si verificarono in nessuno dei cani appartenenti al gruppo di controllo oppure a quello dei soggetti in stato ipotensivo e sottoposti a emilaminectomia non trattati con corticosteroidi.⁵⁰ Il riscontro che lo stato ipotensivo non accresca il rischio di sviluppo di ulcere gastriche non concorda con altre segnalazioni⁵¹; tuttavia, ciò può essere dovuto al fatto che l'ipotensione era stata mantenuta per appena 15 minuti. La segnalazione riguardante la comparsa di complicazioni dopo appena due dosi di corticosteroidi è particolarmente preoccupante poiché viene consigliato di somministrare una seconda dose del farmaco dopo 2,5 - 3 ore da quella iniziale in caso di ricomparsa dello shock.⁴

Il meccanismo di sviluppo delle ulcere gastriche provocate dalla somministrazione di corticosteroidi non è completamente chiarito. Questi farmaci limitano la sintesi di prostenoidi utili, quali prostaciclina e prostaglandina E₂, che svolgono un ruolo essenziale nel mantenimento del flusso ematico normale a livello della mucosa gastrica inducendo vasodilatazione attraverso il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi.³¹

Dosi singole di corticosteroidi esercitano un effetto notevole su numero e funzione dei leucociti circolanti.⁵² Si verifica una diminuzione di linfociti, monociti, leucociti eosinofili e basofili, mentre il numero dei neutrofilii aumenta. Quest'ultimo effetto deriva da un incremento del rilascio dei neutrofilii dal midollo osseo e da un prolungamento della loro emivita in circolo.⁵² Linfociti e monociti vengono ridistribuiti nel tessuto linfoide. Questi effetti presentano un picco massimo a 4 - 6 ore di distanza dalla somministrazione e rientrano nella norma entro 24 ore.⁵² La chemiotassi dei neutrofilii non viene modificata, mentre la capacità di migrare nelle sedi di infiammazione è alterata. Si ritiene che queste alterazioni dipendano da cambiamenti nelle interazioni fra neutrofilii ed endoteli vascolari. I monociti presentano un calo dell'attività battericida ed una riduzione della chemiotassi. Pertanto, i corticosteroidi impediscono l'accumulo di leucociti nelle sedi di infiammazione.⁵² Questo aspetto risulta vantaggioso per limitare lo stato infiammatorio, ma comporta un maggiore rischio di infezione. I corticosteroidi, soltanto se impiegati in dosi

molto elevate (condizione difficile da realizzare in vivo) limitano il rilascio di enzimi lisosomiali dai neutrofilii e la produzione di perossido di idrogeno e di radicali superossido e interferiscono con l'aggregazione neutrofila mediata dal complemento.⁵²

Poiché molti dei possibili effetti collaterali dei corticosteroidi possono essere provocati anche dai disturbi sottostanti, diventa difficile stabilire se questi disturbi siano secondari al processo patologico primario o se dipendano dalla somministrazione dei farmaci. Non è stato possibile reperire alcuno studio relativo a casi di trauma e di shock ipovolemico a insorgenza spontanea in cui venissero valutate le possibili conseguenze in soggetti sopravvissuti all'episodio ipovolemico iniziale.

CONCLUSIONE

Le prove a sostegno dell'uso di corticosteroidi nel trattamento dello shock ipovolemico sono limitate a studi sperimentali, molti dei quali prevedevano il pretrattamento dell'animale con questi farmaci, presentavano una struttura sperimentale inadeguata o non assicuravano terapie endovenose di sostegno. In ambito sperimentale, i parametri di cui veniva riferito il miglioramento erano esito e sopravvivenza, gittata cardiaca, diminuzione delle resistenze periferiche totali e diminuito rilascio di enzimi lisosomiali (Tabella 5). È difficile interpretare la rilevanza di questi vantaggi a causa di problemi di progettazione dello studio, assenza di randomizzazione e mancata esecuzione di queste ricerche in condizioni di doppio cieco. I possibili effetti indesiderati dei corticosteroidi comprendono immunodepressione e ulcere gastriche.

Data la quantità insufficiente di prove che sostengano chiaramente il ruolo vantaggioso dei corticosteroidi nello shock ipovolemico e i potenziali effetti indesiderati di questi farmaci, è opportuno riconsiderarne l'utilizzo nei soggetti colpiti da tale tipo di shock. Questa opinione è stata riportata in letteratura umana da Baker e Shoemaker nel 1967⁵³ ed è stata ribadita da Reichgott e Melmon nel 1973.⁷ Tuttavia, appena pochi anni più tardi, nel 1976, in assenza di nuovi reperti significativi, in letteratura veterinaria è stato pubblicato un lavoro che arrivava a concludere che i corticosteroidi rivestono una tale importanza nel trattamento dello shock (di qualsiasi tipo), che non ci si deve chiedere se utilizzarli o meno, bensì quale adoperare, in quale dosaggio e con quale frequenza.⁴ Anche se per molto tempo si è detto che nessun animale deve morire senza aver potuto godere dei vantaggi offerti dai corticosteroidi, potrebbe essere ora di lasciare che alcuni dei nostri pazienti sopravvivano senza di essi.

Note sugli Autori

I Dr. Waddell, Drobatz e Otto sono affiliati al Department of Clinical Studies, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania. Il Dr. Drobatz è Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine e i Dr. Drobatz e Otto sono Diplomate of the American College of Veterinary Emergency and Critical Care.

Bibliografia

1. Ganong WF: Cardiovascular homeostasis in health and disease, in Review of Medical Physiology, ed 17. Norwich, CT, Appleton & Lange, 1995, pp 575-590.
2. Kirby R: Critical care: The overview. *Vet Clin North Am Sm Anim Pract* 19:1007-1019, 1989.
3. Schertel E, Muir W: Shock: Pathophysiology, monitoring, and therapy, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 316-330.
4. Hanks GH: Therapy of shock: The corticosteroid question. *Vet Clin North Am Sm Anim Pract* 6:277-285, 1976.
5. Bistner SI, Ford RB: Shock, in Raffae M (ed): *Kirk and Bistner's Handbook of Veterinary Procedures & Emergency Treatment*, ed 6. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 39-54.
6. Fagella AM: Introduction to critical care, in Morgan R (ed): *Handbook of Small Animal Practice*, ed 2. New York, Churchill Livingstone, 1992, pp 1353-1360.
7. Reichgott MJ, Melmon KL: Should corticosteroids be used in shock? *Med Clin North Am* 57:1211-1223, 1973.
8. Lundberg D: The pharmacological basis of treatment with high dose corticosteroids in circulatory shock. *Acta Chir Scand* 526:7-12, 1985.
9. Wilson RF: Science and shock: A clinical perspective. *Ann Emerg Med* 14:714-723, 1985.
10. Lefler AM, Verrier RL: Role of corticosteroids in the treatment of circulatory collapse states. *Clin Pharmacol Ther* 11:630-655, 1970.
11. Bellamy RF, Maningas PA, Wenger BA: Current shock models and clinical correlations. *Ann Emerg Med* 15:1392-1395, 1986.
12. Weil MH, Whigham H: Corticosteroids for reversal of hemorrhagic shock in rats. *Am J Physiol* 209:815-818, 1965.
13. Lefler AM, Martin J: Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 216:314-320, 1969.
14. Glenn TM, Lefler AM: Anti-toxic action of methylprednisolone in hemorrhagic shock. *Eur J Pharmacol* 13:230-238, 1971.
15. Hakstian RW, Hampson LG, Gurd FN: Pharmacological agents in experimental hemorrhagic shock. *Arch Surg* 83:335-346, 1961.
16. Nagy S, Tarnoky K, Petri G: Effect of a water-soluble corticosteroid analogue in experimental hemorrhagic shock. *J Surg Res* 4:62-69, 1964.
17. Dillon R, Hanks GH, Nachreiner RF, Redding RW: Experimental hemorrhage in dogs: Effects of prednisolone sodium succinate. *JAAHA* 14:673-682, 1978.
18. Connors RH, Coran AG, Wesley JR, et al: Corticosteroid therapy in hemorrhagic and septic shock in puppies. *J Pediatr Surg* 15:790-796, 1980.
19. Sayers G, Solomon N: Work performance of a rat heart-lung preparation: Standardization and influence of corticosteroids. *Endocrinology* 66:719-730, 1960.
20. Tanz RD: Studies on the action of cortisone acetate on isolated cardiac tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 128:168-175, 1960.
21. Jewitt DE, Skelton CL, Sonnenblick EH: Salutary effect of methyl prednisolone on the viability of heart muscle exposed to anoxia (Abstr). *Circulation* 45-46:121, 1972.
22. Lillehei RC, Longerbeam JK, Bloch JH, Manax WG: The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations. *Ann Surg* 160:682-710, 1964.
23. Dietzman RH, Lillehei RC: The treatment of cardiogenic shock. V. The use of corticosteroids in the treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 75:274-277, 1968.
24. Dietzman RH, Bloch JH, Lillehei RC: The role of steroids as vasodilators in cardiogenic shock (Abstract). *Am J Cardiol* 21:96-97, 1968.
25. Chou CC, Rudko M, Haddy FJ: Effects of hydrocortisone on forelimb resistance responses to vasoactive agents in intact and adrenalectomized dogs (Abstract). *Clin Res* 16:433, 1968.
26. Altura BM, Altura BT: Peripheral vascular actions of glucocorticoids and their relationship to protection in circulatory shock. *J Pharmacol Exp Ther* 190:300-315, 1974.
27. Spinck WW, Vick JA: Evaluation of plasma, metaraminol and hydrocortisone in experimental endotoxin shock. *Circ Res* 9:184-188, 1961.
28. Thompson EB, Lippman ME: Mechanism of action of glucocorticoids. *Metabolism* 23:159-202, 1974.
29. Goppelt-Struebe M, Rehfeldt W: Glucocorticoids inhibit TNF alpha-induced cytosolic phospholipase A₂ activity. *Biochim Biophys Acta* 1127:163-167, 1992.
30. Johnston SA, Fox SM: Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *JAVMA* 210(10):1486-1492, 1997.
31. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, et al: Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation. *N Engl J Med* 319:689-698, 1988.
32. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA: Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109-142, 1991.
33. Weissmann G: The effect of neutral steroids and bile acids on lysosomes in vitro. *Biochem Pharmacol* 14:525-535, 1965.
34. Bell ML, Herman AH, Smith EE, et al: Role of lysosomal instability in the development of refractory shock. *Surgery* 70:341-347, 1971.
35. de Duve C, Wattiaux R, Wibo M: Effects of fat-soluble compounds on lysosomes in vitro. *Biochem Pharmacol* 9:97-116, 1962.
36. Weissmann G, Thomas L: The effects of endotoxin, endotoxin tolerance, and cortisone on the release of acid hydrolases from a granular fraction of rabbit liver. *J Exp Med* 116:433-450, 1962.
37. Tanaka K, Iizuka Y: Suppression of enzyme release from isolated rat liver lysosomes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem Pharmacol* 17:2023-2032, 1968.
38. Janoff A, Weissmann G, Zweifach BW, Thomas L: Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia. *J Exp Med* 116:451-466, 1962.
39. Clermont HG, Williams JS, Adams JT: Steroid effect on the release of the lysosomal enzyme acid phosphatase in shock. *Ann Surg* 179:917-921, 1974.
40. Schumer W, Kukral JC: Metabolism of shock. *Surgery* 63:630-636, 1968.
41. Schumer W: Cellular metabolism in shock. *Circ Shock* 2:109-127, 1975.
42. Wass CT, Lanier WL: Glucose modulation of ischemic brain injury: Review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 71:801-812, 1996.
43. Wass CT, Scheuthauer BW, Bronk JT, et al: Insulin treatment of corticosteroid-associated hyperglycemia and its effect on outcome after forebrain ischemia in rats. *Anesthesiology*, 84:644-651, 1996.
44. Munck A, Naray-Fejes-Toth A: Glucocorticoids and stress: Permissive and suppressive actions. *Ann NY Acad Sci* 746:115-130, 1994.
45. Bertini R, Bianchi M, Ghezzi P: Adrenalectomy sensitizes mice to the lethal effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 167:1708-1712, 1988.
46. Hammerschmidt DE, White JG, Craddock PR, Jacob HS: Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. A possible mechanism for their efficacy in shock states. *J Clin Invest* 63:798-803, 1979.
47. Sambhi MP, Weil MH, Udhoji VN: Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids: Cardiac output and related hemodynamic changes in normal subjects and patients in shock. *Circulation* 31:523-530, 1965.
48. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al: Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 324:429-436, 1991.
49. Greenman RL, Schein RM, Martin MA, et al: A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA* 266:1097-1102, 1991.
50. Sorjonen DC, Dillon AR, Powers RD, Spano JS: Effects of dexamethasone and surgical hypotension on the stomach of dogs: Clinical, endoscopic, and pathologic evaluations. *Am J Vet Res* 44:1233-1237, 1983.
51. Moreland KJ: Ulcer disease of the upper gastrointestinal tract in small animals: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Compend Contin Educ Pract Vet* 10:1265-1279, 1988.
52. Meuleman J, Katz P: The immunologic effects, kinetics, and use of glucocorticosteroids. *Med Clin North Am* 69:805-816, 1985.
53. Baker RJ, Shoemaker WC: Changing concepts in treatment of hypovolemic shock. *Med Clin North Am* 51:83-96, 1967.