

# LA PRESSIONE ONCOTICA IN SALUTE E IN CONDIZIONI PATOLOGICHE\*<sup>1</sup>

DANIEL L. CHAN, DVM  
ELIZABETH A. ROZANSKI, DVM  
LISA M. FREEMAN, DVM, PhD  
JOHN E. RUSH, DVM, MS  
Tufts University

## Riassunto

L'uso dei colloidii sintetici rientra comunemente nel trattamento degli animali in condizioni critiche. In teoria, i loro vantaggi rispetto alla fluidoterapia con cristalloidi per aumentare il volume plasmatico sono rappresentati da maggiore rapidità e durata del ripristino della volemia, necessità di un minor volume di fluidi a parità di risultato e riduzione del rischio di sviluppo di edema. Questi vantaggi si ottengono, in parte, innalzando o mantenendo la pressione oncotica del soggetto entro valori tali da trattenere i liquidi in ambito vascolare e limitarne la fuoriuscita nell'interstizio. Normalmente, la pressione oncotica e quindi l'equilibrio idrico dipendono notevolmente dal livello di albumina in ambito vascolare. La conoscenza delle alterazioni subite dalla pressione oncotica nel corso di diverse condizioni (ad es. ipovolemia, sepsi, sindrome da risposta infiammatoria sistemica, ipoalbuminemia acuta e cronica) può guidare il clinico nell'impiego corretto della terapia colloidale.

## Summary

*The use of synthetic colloids has become commonplace in the treatment of critically ill animals. The theoretical benefits of colloid compared with crystalloid fluid therapy for increasing plasma volume include a more rapid and longer-lasting fluid resuscitation with colloids, a lesser fluid volume necessary to achieve the same level of resuscitation, and reduced risk of edema formation. These benefits are achieved, in part, by increasing or maintaining the patient's colloid osmotic pressure (COP) to retain fluid within the vasculature and limit extravasation of fluid into the interstitium. COP, and ultimately fluid balance, are normally highly dependent on the concentration of albumin within the vasculature. Understanding how COP is affected in different conditions (e.g., hypovolemia, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, acute and chronic hypoalbuminemia) can guide clinicians in the appropriate uses of colloid therapy.*

Il mantenimento dell'omeostasi dei fluidi richiede un delicato equilibrio fra i gradienti idrostatico e oncotico. Le forze coinvolte che assumono maggiore significato sono la pressione idrostatica intravascolare e la pressione oncotica plasmatica. La prima è la forza principale che induce la fuoriuscita di liquidi dai vasi, mentre la pressione oncotica plasmatica è quella che impedisce il movimento di fluidi dal comparto intravascolare a quello interstiziale. L'equa-

zione di Starling (Fig. 1) mette in relazione queste forze stabilendo che il flusso di liquidi è determinato dalla differenza dei gradienti idrostatici e oncotici rilevata fra comparti intravascolare e interstiziale. Le forze che favoriscono la filtrazione dei liquidi al di fuori dello spazio intravascolare sono la pressione idrostatica capillare e quella oncotica interstiziale, le quali vengono contrastate dalla pressione oncotica intravascolare e da quella idrostatica interstiziale. Nella maggior parte dei sistemi biologici, esiste sempre un flusso netto di liquidi diretto dallo spazio vascolare verso l'interstizio. Successivamente, il fluido interstiziale in eccesso viene riportato in ambito vascolare attraverso il sistema linfatico.

Due fattori aggiuntivi che modulano l'impatto delle forze di Starling sui flussi di liquido sono il coefficiente di riflessione e quello di filtrazione:

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 23, N. 10 ottobre 2001, 896. Con l'autorizzazione dell'Editore

<sup>1</sup> Il programma di residenza del Dr. Chan è supportato da Ralston-Purina Company. La Hill's Pet Nutrition ha fornito i fondi per la ricerca sulla pressione oncotica condotta alla Tufts University School of Veterinary Medicine.

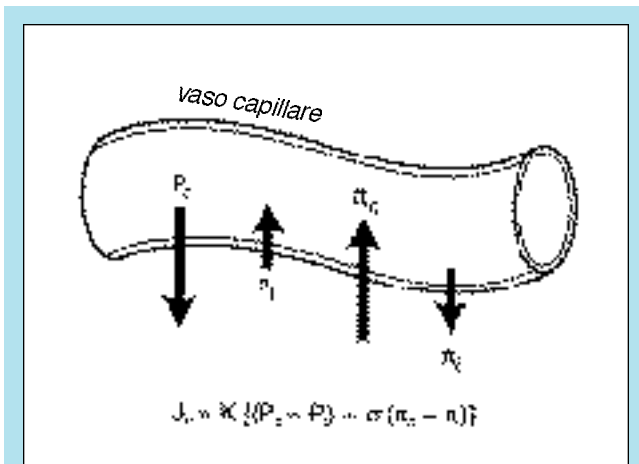


FIGURA 1 - L'equazione di Starling riconduce il flusso di liquidi ( $J_v$ ) alla differenza fra gradienti di pressione idrostatica ( $P_c - P_i$ ) e pressione oncotica ( $\pi_c - \pi_i$ ), dove  $P_c$  è la pressione idrostatica intravascolare,  $P_i$  è la pressione idrostatica interstiziale,  $\pi_c$  è la pressione oncotica intravascolare e  $\pi_i$  la pressione oncotica interstiziale.  $K$  è il coefficiente di filtrazione che rappresenta la conduttanza o la relativa facilità di passaggio transmembranario dei fluidi e  $\sigma$  è il coefficiente di riflessione, che rappresenta la permeabilità di membrana o il diametro dei pori. Le frecce indicano la direzione di ciascuna forza.

Il coefficiente di riflessione ( $\sigma$ ) rappresenta la permeabilità di membrana alle macromolecole. I meccanismi che alterano tale permeabilità sono rappresentati dalle differenze di dimensioni e carica delle molecole stesse e dalla via di trasporto. Le macromolecole superano la membrana microvascolare passando attraverso ampi pori presenti sul lato venoso del capillare e il loro trasporto viene influenzato dalla carica delle cellule endoteliali e dalla composizione del glicocalice adiacente alla membrana endoteliale.

Il coefficiente di filtrazione ( $K$ ) rappresenta la conduttanza, ovvero la facilità con cui acqua e molecole di piccole dimensioni attraversano la membrana. Contrariamente alle macromolecole, queste ultime filtrano sia attraverso i pori di piccole che di grandi dimensioni lungo l'intero decorso della membrana capillare.<sup>1</sup>

L'interazione fra le forze di Starling è dinamica e varia notevolmente fra i diversi apparati. Ad esempio, la permeabilità delle membrane capillari all'albumina è molto elevata a livello polmonare. Ne deriva l'impossibilità di mantenere un gradiente oncotico efficace e quindi la pressione oncotica in questa sede riveste minore importanza nel controllo della fuoriuscita dei liquidi dai vasi. A scopo compensatorio, viene accentuato il drenaggio linfatico che impedisce l'accumulo dei liquidi filtrati. Questo spiega la maggiore frequenza di edema polmonare in situazioni di pressione idrostatica elevata, quali sovraccarico di liquidi e insufficienza cardiaca congestizia e il raro sviluppo dello stesso in caso di ipoproteinemia. Al contrario, la permeabilità capillare all'albumina è scarsa a livello di interstizio sottocutaneo, contribuendo a giustificare la maggiore tendenza allo sviluppo di edema periferico negli stati iponcotici. In ambito clinico, lo sviluppo di questa forma edematosa viene contrastato mediante fasciature di sostegno che innalzano la pressione idrostatica interstiziale.

## GENESI E MANTENIMENTO DELLA PRESSIONE ONCOTICA

L'albumina è la proteina che contribuisce in maggiore misura a produrre la pressione oncotica, sostenendone circa l'80% dei livelli plasmatici.<sup>2</sup> Anche altre proteine (ad es. immunoglobuline, fibrinogeno) vi contribuiscono. Si tratta di molecole plasmatiche scarsamente permeabili attraverso le membrane capillari e che pertanto rimangono concentrate in ambito vascolare. Data la scarsa permeabilità di queste proteine osmoticamente attive (albumina, immunoglobuline, fibrinogeno) si sviluppa un gradiente di concentrazione transmembranario che genera la maggior parte della pressione oncotica.

L'effetto di Gibbs-Donnan è un'altra proprietà che contribuisce in modo significativo a generare la pressione oncotica. La maggior parte delle proteine, fra cui l'albumina, è costituita da molecole dotate di carica negativa circondate da cationi uniti da legami non covalenti, quali il sodio. Questi ioni sodio agiscono indipendentemente dai propri gradienti di concentrazione e accrescono ulteriormente l'effetto di ritenzione idrica della pressione oncotica in ambito vascolare. L'effetto è additivo e aumenta in misura sproporzionata con l'innalzarsi dei livelli di albumina. Lo stato di acidemia, comune nei soggetti in condizioni critiche, abbassa la carica negativa relativa dell'albumina, limitando l'effetto di Gibbs-Donnan e abbassando la pressione oncotica effettiva.

Genesi e mantenimento della pressione oncotica (e in particolare dell'albumina) rivestono importanza negli animali sani. La relazione esistente fra sintesi di albumina e pressione oncotica non è stata completamente chiarita. La sintesi dell'albumina si verifica unicamente all'interno degli epatociti. In situazioni di stato nutrizionale adeguato e di notevole apporto di aminoacidi, si ritiene che la sintesi albuminica sia regolata dai livelli plasmatici di pressione oncotica in ambito epatico.<sup>3</sup> Tuttavia, è possibile che siano coinvolti anche altri fattori indipendenti dalla pressione oncotica.<sup>4</sup> Ad esempio l'albumina è nota come *reagente negativo di fase acuta*, definizione indicante che la sintesi della proteina viene soppressa in risposta all'infiammazione. Infatti, si discute circa la possibilità che la somministrazione di colloidali naturali o artificiali deprima la sintesi di albumina.<sup>3,5</sup> In uno studio in vitro condotto di recente è stata dimostrata una diminuzione significativa nella sintesi di albumina da parte di isolati di epatociti quando le colture venivano incubate con soluzioni di albumina e amido eterificato.<sup>5</sup>

Nei pazienti umani in condizioni critiche, l'abbassamento della pressione oncotica è stato associato ad aumento di mortalità.<sup>6</sup> Anche negli animali in condizioni critiche sono stati rilevati abbassamenti anomali di pressione oncotica, ma non è stata stabilita un'effettiva correlazione fra questi e l'esito del processo patologico.<sup>7</sup> È possibile che il rapporto fra i valori di pressione oncotica plasmatica e interstiziale rivesta maggiore importanza rispetto al solo valore plasmatico. Le condizioni che provocano ipoalbuminemia acuta comportano un abbassamento notevole della pressione oncotica intravascolare rispetto a quella interstiziale e possono indurre quadri di ipovolemia, ipossigenazione tissutale e sviluppo sistemico di edemi.<sup>2,8</sup> Ad esempio, in un caso di perdita ematica acuta significativa, seguita da

infusione massiccia di soluzioni cristalloidi, l'abbassamento di pressione oncotica induce la formazione di edemi. Benché nella maggior parte degli individui lo sviluppo di edemi periferici non comporti conseguenze gravi, in caso di intervento chirurgico intestinale, la formazione di un edema in quella sede mette in pericolo la vita del soggetto poiché aumenta il rischio di deiscenza dell'anastomosi.<sup>9</sup>

Nei casi di ipoalbuminemia cronica, rilevabili in corso di patologie quali enteropatia proteinodisperdente e nefropatia proteinodisperdente, i valori di pressione oncotica si abbassano sia nello spazio interstiziale che in quello vascolare; pertanto il rapporto fra i due compartimenti viene conservato e l'equilibrio idrico viene mantenuto. In questi soggetti si riscontra un abbassamento di pressione oncotica, mentre sono assenti segni di edema, tranne in caso di somministrazione di soluzioni cristalloidi. In assenza di edema periferico, la terapia colloidale offre scarsi vantaggi in questi casi cronici.

## ALTRI PARAMETRI DI MISURAZIONE DELL'EQUILIBRIO IDRICO

Come descritto, la pressione oncotica bilancia quella idrostatica. Quest'ultima dipende da pressione sanguigna arteriosa, resistenze pre- e postcapillari e pressione venosa.<sup>10</sup> Nella pratica, la misurazione della pressione idrostatica risulta difficile, benché la pressione di incuneamento del letto capillare polmonare (PCWP, misurata mediante un catetere Swan-Ganz) e quella venosa centrale (PVC) possano rivelarsi utili data la correlazione clinica esistente fra queste e la precedente. Inoltre, è stato dimostrato che un gradiente PCWP- pressione oncotica consente di prevedere con precisione la presenza di edema polmonare nei pazienti umani in condizioni critiche,<sup>11</sup> mentre in ambito veterinario tale relazione non è stata dimostrata e la pressione di incuneamento del letto capillare polmonare non viene misurata di routine. Oltre alle forze idrostatica e oncotica, anche l'aumento di permeabilità vascolare comporta un impatto notevole sull'equilibrio idrico.

## MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ONCOTICA

La pressione oncotica può essere calcolata oppure misurata direttamente. Poiché la proteinemia determina in parte la pressione oncotica, sono state proposte equazioni per valutare i valori di quest'ultima in base ai livelli di proteine totali.<sup>12</sup> Queste equazioni forniscono valori che corrispondono adeguatamente alla pressione oncotica nei pazienti umani sani, mentre sono inaffidabili in quelli in condizioni critiche.<sup>13,14</sup> Questo dipende in parte da variazioni nel pH ematico, in particolare da stati di acidemia, che influenzano l'effetto di Gibbs-Donnan. I tentativi di applicare queste equazioni nei cani e nei gatti non hanno prodotto risultati affidabili.<sup>15</sup> Benché il sistema di valutazione della pressione oncotica attraverso i livelli di proteine totali sia stato perfezionato impiegando nuove formule, la misurazione diretta rimane il metodo di elezione per la determinazione dei valori

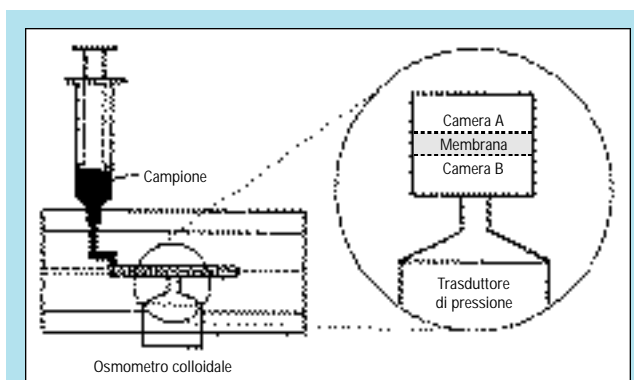


FIGURA 2 - Rappresentazione schematica di un osmometro colloidale. Un campione (siero, plasma o sangue intero eparalizzato) prelevato dal soggetto viene inoculato nella camera A, permettendo l'instaurarsi di un equilibrio con la camera B di controllo (contenente soluzione fisiologica allo 0,9%). Le camere A e B sono separate da una membrana sintetica dotata di permeabilità selettiva. La pressione colloidale del campione induce il passaggio di acqua e molecole di piccole dimensioni dalla camera B alla camera A con abbassamento della pressione nella camera inferiore. Questa pressione negativa viene misurata dal trasduttore e uguaglia la pressione oncotica del campione contenuto nella camera A.

pressori nei soggetti in condizioni patologiche.<sup>14-16</sup> In sede clinica, la misurazione diretta della pressione oncotica si effettua impiegando un osmometro colloidale che fornisce risultati rapidi e affidabili (ad es. Wescor® 4420, Logan, UT; Fig. 2).

Alcuni autori segnalano che talune condizioni alterano i valori di pressione oncotica rilevati dall'osmometro colloidale. Certi artefatti, quali campioni notevolmente emolizzati, provocano falsi innalzamenti dei valori registrati imputabili alla presenza di emoglobina libera, mentre l'uso di liquidi anticoagulanti durante la raccolta del campione produce un effetto di diluizione con falso abbassamento delle misurazioni.<sup>17</sup> Normalmente, le immunoglobuline rappresentano solo una delle componenti minori della generazione della pressione oncotica. Tuttavia, nei casi di ipergammaglobulinemia grave (ad es. mieloma multiplo, peritonite infettiva felina) si possono verificare innalzamenti notevoli della pressione oncotica.<sup>15</sup> Non è chiaro quali siano le conseguenze di innalzamenti di entità anomala, benché i valori elevati di pressione oncotica possano inibire la sintesi di albumina con possibile sviluppo di ipoalbuminemia.<sup>4,5</sup> Solitamente, le modificazioni patologiche associate a ipergammaglobulinemia vengono attribuite ad aumenti della viscosità ematica e a deposizione di complessi immunoglobulinici, mentre non sembrano collegate a variazioni della pressione oncotica.

Diversi studi hanno individuato i valori normali della pressione oncotica negli animali utilizzando l'osmometria colloidale. Nel cane, i livelli plasmatici normali di pressione oncotica sono compresi fra 14 e 27 mm/Hg, mentre nel gatto variano da 21 a 34 mm/Hg.<sup>2,15,16</sup> Inoltre, vengono segnalati valori medi di pressione oncotica nel sangue intero canino pari a  $19,9 \pm 2,1$  mm/Hg e pari a  $24,7 \pm 3,7$  mm/Hg in quello felino.<sup>18</sup> Tuttavia, come accade per qualsiasi test di laboratorio, l'intervallo di riferimento deve essere stabilito in base al tipo di osmometro colloidale e al protocollo impiegato.

## EQUILIBRIO IDRICO IN CONDIZIONI PATOLOGICHE

La dinamica normale dei vari comparti fluidi viene alterata nel corso di diversi stati patologici. Le possibili modificazioni comprendono:

- Aumento della permeabilità vascolare
- Abbassamenti acuti o cronici di albuminemia (e pressione oncotica)
- Innalzamenti della pressione idrostatica intravascolare

L'aumento della permeabilità vascolare è una fra le condizioni più complesse riscontrabili nei soggetti in condizioni critiche e fa parte dei casi in cui l'uso dei colloidali sintetici risulta più controverso. Le patologie associate ad aumento della permeabilità vascolare comprendono sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), sindrome da difficoltà respiratoria acuta (ARDS), polmonite, sepsi, vasculite, danno da riperfusione, pancreatite e anafilassi.<sup>10,17,19,20</sup> Inoltre, sono associate ad aumento della permeabilità vascolare anche situazioni quali avvelenamenti (ad es. da puntura di api o vespe o da morso di serpenti), traumi, ustioni, inalazione di fumi e trasfusioni di sangue ripetute.<sup>19</sup> Le citochine infiammatorie sono in grado di indurre modificazioni a carico delle cellule endoteliali che accrescono la permeabilità microvascolare e favoriscono la fuoriuscita di liquidi dai capillari.<sup>21</sup> Ad esempio, in corso di riperfusione del tessuto ipossico, le giunzioni endoteliali delle membrane capillari si separano, con aumento di numero e dimensioni dei pori delle membrane stesse.<sup>22</sup> Negli stati settici, si ritiene che il danno endoteliale consegua, in parte, all'azione dei leucociti neutrofili attivati in stato di degranolazione.<sup>23</sup> Di conseguenza, l'accresciuta permeabilità capillare è responsabile della perdita di albumina e di abbassamento della pressione oncotica plasmatica. Quest'ultimo evento favorisce la filtrazione di liquidi dal comparto intravascolare e induce lo sviluppo di edema e perdita liquida nel terzo spazio. L'ipovolemia che ne consegue contribuisce allo sviluppo di disfunzioni cardiovascolari e ipoperfusione tissutale in corso di sepsi.

Nei soggetti con sindrome da difficoltà respiratoria acuta, le citochine rilasciate in risposta agli stimoli settici e infiammatori provocano alterazioni della permeabilità capillare. Solitamente, questi individui vengono sottoposti a fluidoterapie aggressive, che comportano un innalzamento nella pressione idrostatica polmonare. L'associazione di questi effetti favorisce la filtrazione di liquidi nell'interstizio polmonare con possibile disturbo dei processi di ematosi.<sup>19</sup> L'accresciuta permeabilità riduce il gradiente oncotico fra vascolarizzazione e interstizio polmonare, limitando l'azione della pressione oncotica sul flusso di liquidi. Lo stato di iperpermeabilità costituisce un disturbo anche nei soggetti che ricevono colloidali sintetici. Benché alcuni dati suggeriscano che le macromolecole di medie dimensioni attenuerebbero in parte l'eccessiva permeabilità, la maggior parte dei colloidali sintetici sono rappresentati da soluzioni eterogenee contenenti macromolecole di diverse dimensioni. Ad esempio, l'amido eterificato contiene molecole comprese fra 20 e 2500 kD (amido eterificato al 6% in cloruro di sodio allo 0,9%). Le particelle di dimensioni ridotte passano facil-

mente attraverso le membrane capillari e si riversano nell'interstizio polmonare, inducendo un potenziale peggioramento dell'edema locale.<sup>24</sup>

Quando lo stato di ipoalbuminemia consegue a sindrome nefrosica, il meccanismo esatto che provoca ritenzione idrica e sviluppo dell'edema rimane controverso. Secondo una teoria diffusa, la ritenzione renale di sodio e acqua avviene in risposta alla diminuzione del volume intravascolare che consegue a trasudamento di liquido dal plasma verso il comparto interstiziale causata da abbassamento della pressione oncotica.<sup>25</sup> Tuttavia, alcuni studi hanno avanzato dubbi circa questa teoria e attualmente si ritiene che la formazione dell'edema nei soggetti nefrosici dipenda da un meccanismo renale primario di ritenzione di acqua e sodio, indipendente dalla pressione oncotica.<sup>26</sup> Pertanto, negli individui colpiti da questa patologia è sconsigliabile l'uso di soluzioni colloidali destinate a innalzare la pressione oncotica. Analogamente, spesso si rilevano incrementi di pressione idrostatica in corso di insufficienza cardiaca congestizia. Negli animali che ne sono colpiti, spesso la terapia idratante colloidale viene evitata in relazione al sovraccarico del volume intravascolare con conseguente peggioramento dell'edema polmonare o del versamento pleurico.

## FLUIDOTERAPIA CON COLLOIDI

Il trattamento degli animali in condizioni critiche comporta tipicamente la correzione degli stati di disidratazione e di ipoperfusione, mediante infusione di liquidi per via endovenosa allo scopo di compensare le perdite idriche e mantenere l'omeostasi cardiovascolare. I fluidi somministrati per via endovenosa vengono suddivisi in soluzioni cristalloidi oppure colloidali in base alla propria composizione. Un cristalloide è una soluzione acquosa contenente particelle di piccole dimensioni che normalmente risultano osmoticamente attive nei liquidi corporei e che passano facilmente attraverso le membrane capillari. Alcuni esempi sono rappresentati da soluzione fisiologica allo 0,9%, soluzione di Ringer lattato e soluzione fisiologica ipertonica. Un colloide è una soluzione acquosa contenente sia particelle di piccole che di grandi dimensioni (superiori a 30 kD), in cui le molecole di dimensioni maggiori non sono in grado di filtrare attraverso le membrane capillari. I colloidali sono naturali (ad es. sangue intero, plasma, soluzioni di albumina) oppure sintetici (ad es. destrani, amidi idrossietilici, glutameri dell'emoglobina). Recentemente, è stata pubblicata una rassegna sulla terapia con colloidali e sui prodotti impiegati.<sup>27</sup> I composti per la nutrizione parenterale, quali soluzioni di aminoacidi, emulsioni lipidiche e soluzioni di destrosio si comportano in modo analogo ai cristalloidi e presentano valori di pressione oncotica inferiori a 1 mm/Hg.<sup>28</sup>

La terapia colloidale viene impiegata in base al principio che la pressione oncotica dell'individuo può essere influenzata dalla somministrazione di colloidali sia naturali che sintetici. Le proprietà dei diversi prodotti colloidali permettono di prevedere gli effetti che questi svolgeranno in vivo. Ad esempio, la pressione oncotica propria dei colloidali sintetici è compresa fra 29 e 65 mm/Hg e pertanto il



grado di variazione subita dalla pressione oncotica dell'organismo dipenderà da tipo e volume del colloide impiegato.<sup>18,28-30</sup> Si ritiene che l'azione sulla pressione oncotica dipenda anche da altri fattori, fra cui emivita di ogni singolo colloide e durata dell'effetto. Non è stato stabilito l'innalzamento pressorio previsto utilizzando particolari dosaggi e tipi di colloidali.

Mentre la terapia colloidale comporta numerosi vantaggi (ad es. ripristino della volemia più rapido e di maggiore durata), la somministrazione di colloidali sintetici induce possibili effetti indesiderati.<sup>20</sup> Questi ultimi si verificano raramente e sono dose-dipendenti, quali sovraccarico idrico e alterazioni dei parametri coagulativi oppure meno prevedibili come le reazioni anafilattiche/ anafilattoidi e l'insufficienza renale acuta.<sup>2,16,18</sup> Allo scopo di ridurre al minimo il verificarsi di alcuni di questi effetti, sono state individuate certe norme generali, come le indicazioni circa i dosaggi dei vari colloidali (ad es. 20 ml/kg/die per l'amido eterificato) ed il monitoraggio della pressione oncotica nel corso della terapia colloidale. Alcuni autori consigliano di utilizzare la pressione oncotica quale guida alla somministrazione dei colloidali (ad es. somministrandoli fintanto che la pressione oncotica del soggetto non raggiunga valori di almeno 15 mm/Hg).<sup>31</sup>

Tuttavia, è possibile che questo obiettivo terapeutico non sia ottimale in ogni situazione. Secondo l'esperienza degli autori, la terapia colloidale standard (da 20 a 40 ml/kg/die di amido eterificato) nella maggior parte degli animali comporta soltanto modificazioni modeste di pressione oncotica, pari a 4-5 mm/Hg al termine del trattamento. Non sembra che la somministrazione di colloidali sintetici innalzi la pressione oncotica in misura prevedibile, benché si osservi un effetto generale dose-dipendente. Il vantaggio offerto dal monitoraggio della pressione oncotica in corso di terapia colloidale appare più chiaro osservandone l'andamento piuttosto che tentando di raggiungere un determinato livello pressorio. Come per qualsiasi test di laboratorio, il valore effettivo è privo di significato se considerato al di fuori del contesto rispetto alla valutazione clinica dell'individuo.

Nei soggetti in condizioni critiche, spesso si osserva una maggiore perdita transcapillare di liquidi e proteine.<sup>1</sup> In questi casi, l'uso protratto di cristalloidi quale terapia idratante comporta perdite significative di fluidi dallo spazio intravascolare. Riducendo il grado di permeabilità vascolare, è possibile contrastare i fenomeni di edema tissutale e ipovolemia. In alcuni studi è stato dimostrato che l'uso di destrani e di amido eterificato consente di limitare la perdita di macromolecole, probabilmente grazie all'occlusione parziale delle discontinuità endoteliali associate a talune condizioni (ad es. ischemia, sepsi).<sup>23,32,33</sup> Tuttavia, si discute circa l'uso di soluzioni colloidali eterogenee negli stati di aumentata permeabilità poiché le particelle colloidali di dimensioni minori sono in grado di passare nell'interstizio potendo provocare lo sviluppo di edema.<sup>34</sup> Inoltre, l'eliminazione dall'interstizio polmonare di queste particelle osmoticamente attive e di piccole dimensioni è particolarmente lento; pertanto, nei casi di aumentata permeabilità dei vasi polmonari, i colloidali devono essere impiegati con cautela.<sup>35</sup>

## MISURAZIONI DELLA PRESSIONE ONCOTICA NEI CASI CLINICI

I tre casi riportati nel riquadro 1 mostrano in che modo la misurazione della pressione oncotica influenzi le decisioni cliniche sia in ambito diagnostico che terapeutico negli animali. Nel caso 1, la formazione dell'edema è stata favorita da abbassamento improvviso di pressione oncotica dovuto a perdita di sangue, associato a innalzamento della pressione idrostatica conseguente a una terapia idratante aggressiva e a possibile aumento della permeabilità vascolare in seguito a trasfusioni ematiche massicce. È possibile che il ripristino del gradiente di pressione oncotica intravascolare/interstiziale per mezzo di colloidali sintetici abbia favorito la scomparsa dell'edema.

Nel caso 2 è stato misurato un livello altrettanto basso di pressione oncotica, mentre non sono stati rilevati edemi. La causa va ricercata nella cronicità della perdita proteica che ha consentito il riequilibrio della distribuzione proteica fra i compartimenti intravascolare e interstiziale, mantenendo un gradiente normale. Questo caso dimostra che non è possibile prevedere lo sviluppo di edemi soltanto attraverso la pressione oncotica.

Nel caso 3, la presenza di edema generalizzato associato a valori normali di pressione oncotica suggerisce che il processo edematoso dipenda da aumenti di permeabilità vascolare o da incapacità di eliminazione del liquido interstiziale, come avviene in caso di ostruzione linfatica associata a neoplasie. In questo caso, data la distribuzione dell'edema è improbabile supporre un'ostruzione linfatica, mentre la vasculite rappresenta la diagnosi differenziale principale. Inoltre, la normalità della pressione oncotica consente di stabilire che la terapia colloidale non era indicata. La conoscenza dei valori di pressione oncotica può facilitare la classificazione e la diagnosi delle patologie associate allo sviluppo di edema e consente di individuare le situazioni adatte all'uso dei colloidali sintetici. La pressione oncotica riveste importanza nella comprensione di aspetti quali fisiopatologia dell'edema, ripristino della volemia e terapia colloidale.

## FUTURE RICERCHE

Quando verranno ulteriormente chiariti i dubbi circa la pressione oncotica in stato di salute e in condizioni patologiche, i valori pressori individuali potranno essere impiegati quale indicatore prognostico. Mentre in alcuni studi condotti nell'uomo è stata individuata una relazione fra abbassamenti della pressione oncotica e maggiore rischio di sviluppo di edema polmonare, in ambito veterinario non sono state condotte ricerche analoghe.<sup>6</sup> La misurazione della pressione oncotica viene impiegata anche quale guida per la terapia colloidale. Tuttavia, rimane da determinare il livello pressorio ottimale raggiunto con la terapia colloidale in diverse situazioni cliniche. Data la notevole dipendenza della pressione oncotica dai livelli di albumina, è necessario valutare l'impatto del sostegno nutrizionale, sia di tipo parenterale che enterale, sulla sintesi complessiva della proteina. Lo sviluppo di nuovi colloidali sintetici dotati di minori effetti indesiderati e di maggiore persistenza intravascolare è estremamente promettente per i

## RIQUADRO 1. CASI CLINICI

### Caso 1

Un weimaraner maschio, intero, di 10 anni di età e 26 kg di peso è stato portato alla visita con segni di debolezza acuta ed ematemesi. Vennero rilevati valori iniziali di ematocrito pari a 32%, soluti totali pari a 4,2 g/dl e pressione oncotica pari a 16,4 mm/Hg (intervallo di riferimento da 17 a 23 mm/Hg). Il cane presentava tachicardia, debolezza, pallore delle mucose e polso scadente. Lo shock ipovolemico venne trattato energicamente nell'arco di 3 ore con 5 l (200 ml/kg) di soluzione di Ringer lattato; ciononostante, si osservò la persistenza di ematemesi grave e l'abbassamento rapido dei parametri rilevati (ematocrito 13%; soluti totali 2,1 g/dl e pressione oncotica 10,3 mm/Hg) e assenza di miglioramento delle manifestazioni emodinamiche. Nel corso della rianimazione, vennero eseguite ripetute trasfusioni di sangue (7 unità di emazie concentrate). Si notò lo sviluppo di un edema evidente, soprattutto a carico di arti e muso. In sede chirurgica venne individuata un'ulcera gastrica di grandi dimensioni che fu attribuita alla terapia con FANS contro l'artrite. L'edema periferico iniziò a risolversi soltanto dopo avere applicato per diversi giorni una terapia di sostegno comprendente infusione di colloidi sotto forma di amido eterificato e plasma fresco congelato. In seguito a questo trattamento, la pressione oncotica si innalzò fino a 14,6 mm/Hg, mentre i soluti totali arrivarono a 4,3 g/dl.



*Edema periferico da bassa pressione oncotica*

### Caso 2

Un Labrador retriever sterilizzato, di 5 anni di età e di 24 kg di peso venne portato alla visita con diarrea del piccolo intestino persistente da 8 settimane e perdita di peso. Le indagini standard di valutazione dell'apparato gastrointestinale comprendevano esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico, ripetuti esami coprologici, esami dell'addome mediante tecniche di diagnostica per immagini ed esame endoscopico con prelievi biotipici. In base a reperti clinici e caratteristiche istologiche, venne formulata una diagnosi di grave enteropatia infiammatoria linfoplasmocitaria. Nonostante i bassi livelli di albumina, pari a 1,4 g/dl (intervallo di riferimento compreso fra 3,0 e 4,2 g/dl) e i bassi livelli di pressione oncotica, pari a 10,6 mm/Hg, non venne rilevata la presenza di edema.

### Caso 3

Un Dobermann sterilizzato, di 7 anni di età e 31 kg di peso, venne portato alla visita con manifestazioni di letargia, inappetenza e edema esteso dal muso ai quattro arti. Venne eseguita un'indagine diagnostica e non venne rilevata alcuna anomalia attraverso esame emocromocitometrico, analisi delle urine, esami radiografico del torace ed ecografia addominale. Il profilo biochimico evidenziava livelli di albumina pari a 3,0 g/dl (intervallo di riferimento compreso fra 3,0 e 4,2 g/dl) e per il resto non era rilevante. I valori di pressione sistolica (130 mm/Hg), pressione venosa centrale (3 cm / H<sub>2</sub>O) e pressione oncotica (21,8 mm/Hg) rientravano nei limiti. Poiché la pressione oncotica risultava normale, non fu possibile attribuire l'edema ad abbassamento della stessa. I titoli anticorpali per erlichiosi e leptospirosi e degli anticorpi antinucleari erano negativi. I campioni biotipici di cute evidenziarono un'infiltrazione neutrofila delle pareti vascolari riferibile a fenomeni di vasculite. Poiché non fu possibile individuare alcuna causa scatenante, venne iniziata una terapia con prednisone (20 mg ogni 12 ore PO). Dopo 2 settimane di trattamento, l'edema era completamente risolto e il cane non presentava altri segni di malattia. Il prednisone venne sospeso gradualmente.

soggetti in condizioni critiche. Migliorando la conoscenza della pressione oncotica in condizioni di salute e negli stati patologici, la misurazione diretta della stessa nel corso della visita clinica assumerà un ruolo indispensabile nel monitoraggio e trattamento degli animali in condizioni critiche.

## Bibliografia

- Holbeck S, Bentzer P, Wikstrand C, Grande PO: Dextran, gelatin, and hydroxyethyl starch do not affect permeability for albumin in cat skeletal muscle. *Crit Care Med* 29(1):123-128, 2001.
- Smiley LE, Garvey MS: The use of hetastarch as adjunct therapy in 26 dogs with hypoalbuminemia: A phase two clinical trial. *J Vet Intern Med* 8(3):195-202, 1994.
- Pietrangelo A, Panduro A, Chowdhury JR, Shafritz DA: Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat. *J Clin Invest* 89:1755-1760, 1992.
- Schmid M, Schindler R, Weigand K: Is albumin synthesis regulated by the colloid osmotic pressure? Effect of albumin and dextran on albumin and total protein synthesis in isolated rat hepatocytes. *Klin Wochenschr* 64:23-28, 1986.
- Vlahos AL, Matthew H, Yu P, et al: Effects of physiologic albumin and heparan levels on hepatocytes in vitro. *J Trauma* 48(6):1075-1080, 2000.
- Rackow EC, Fein IA, Leppo J: Colloid osmotic pressure as a prognostic indicator of pulmonary edema and mortality in the critically ill. *Chest* 72:709-713, 1977.
- King LG, Culp AM, Clay ME: Measurement of colloid osmotic pressure in a small animal intensive care unit [Abstract]. *Proc 4<sup>th</sup> Int Vet Emerg Crit Care Symp*:701, 1994.
- Rackow EC, Weil MH, MacNeil AR, et al: Effects of crystalloid and colloid fluids on extravascular lung water in hypoproteinemic dogs. *J Appl Physiol* 62(6):2421-2425, 1987.

9. Prien T, Backhaus N, Pelster F, et al: Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 2:317-323, 1990.
10. Guyton AC: The body fluid compartments: Extracellular and intracellular fluids; interstitial fluid and edema, in Guyton AC, Hall JE (eds): *Textbook of Medical Physiology*, ed 9. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 297-313.
11. Rackow EC, Fein IA, Siegel J: The relationship of the colloid osmotic-pulmonary artery wedge pressure gradient to pulmonary edema and mortality in critically ill patients. *Chest* 82:433-437, 1982.
12. Landis EM, Pappenheimer JR: Exchange of substances through capillary walls, in Halminton WF, Dow P (eds): *Handbook of Physiology*. Washington, DC, American Physiological Society, 1963, pp 961-1034.
13. Geranton F, Chantrel F, Bouillier M, et al: Prediction of colloid osmotic pressure in renal patients. *Clin Nephrol* 53(4): 269-275, 2000.
14. Barclay SA, Bennett D: The direct measurement of plasma colloid osmotic pressure is superior to colloid osmotic pressure derived from albumin or total protein. *Intensive Care Med* 13(2):114-118, 1987.
15. Thomas LA, Brown SA: Relationship between colloid osmotic pressure and plasma protein concentration in cattle, horses, dogs, and cats. *Am J Vet Res* 53:2241-2243, 1992.
16. Brown SA, Dusza K, Boehmer J: Comparison of measured and calculated values for colloid osmotic pressure in hospitalized animals. *Am J Vet Res* 55(7):910-914, 1994.
17. Rudloff E, Kirby R: Colloid osmometry. *Clin Tefh Small Anim Dract* 15(3):119-125, 2000.
18. Culp AM, Clay ME, Baylor IA, King LG: Colloid osmotic pressure and total solids measurements in normal dogs and cats [abstract]. *Proc 4<sup>th</sup> Int Vet Emerg Crit Care Symp*:705, 1994.
19. Haupt MT, Kaufman BS, Carlson RW: Fluid resuscitation in patients with increased vascular permeability. *Crit Care Clin* 8(2):341-353, 1992.
20. Kongstad L, Moller AD, Grande PO: Reflection coefficient for albumin and capillary fluid permeability in cat calf muscle after traumatic injury. *Acta Physiol Scand* 165(4):369-377, 1999.
21. Marx G, Vangerow B, Burczyk C, et al: Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients. *Intensive Care Med* 26:1252-1258, 2000.
22. Wisselink W, Patetsios P, Panetta TF, et al: Medium molecular weight pentastarch reduces reperfusion injury by decreasing capillary leak in an animal model of spinal cord ischemia. *J Vasc Surg* 27(1):109-116, 1998.
23. Webb AR, Moss RF, Tighe D, et al: A narrow range, medium molecular weight pentastarch reduces structural organ damage in a hyperdynamic porcine model of sepsis. *Intensive Care Med* 18:348-355, 1992.
24. Holcroft JW, Trunkey DD, Carpenter MA: Extravasation of albumin in tissues of normal and septic baboons and sheep. *J Surg Res* 26:341-347, 1979.
25. Fadnes HO, Pape JF, Sundsfjord JA: A study on oedema mechanism in nephrotic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 46:533-538, 1986.
26. Ichikawa I, Renke HG, Hoyer JR, et al: Role of intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 71:91-103, 1979.
27. Kirby R, Rudloff E: The critical need for colloids: Maintaining fluid balance. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19(6):705-718, 1997.
28. Chan DL, Freeman LM, Rozanski EA, Rush JE: Colloid osmotic pressure of parenteral nutrition components and other fluids commonly used in critically ill animals. *JVECC*, in press, 2001.
29. Bumpus SE, Haskins SC, Kass PH: Effect of synthetic colloids on refractometric readings of total solids. *J Vet Emerg Crit Care* 8(1):21-26, 1998.
30. Tonnessen T, Tollofsrud S, Kongsgaard E, et al: Colloid osmotic pressure of plasma replacement fluids. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:424-426, 1993.
31. King LG: Colloid osmometry, in Bonagura (ed): *Kirks Current Vet Therapy XIII*. Philadelphia, WB Saunders Co, 2000, pp 116-118.
32. Zikria BA, King TC, Stanford J, Freeman HP: A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 105(5):625-631, 1989.
33. Oz MC, FitzPatrick MF, Zikria BA, et al: Attenuation of microvascular permeability dysfunction in postischemic striated muscle by hydroxyethyl starch. *Microvasc Res* 50(1):71-79, 1995.
34. McGrath AM, Conhaim RL, Myers GA, Harms BA: Pulmonary vascular filtration of starch-based macromolecules: Effects on lung fluid balance. *J Surg Res* 65(2):128-134, 1996.
35. Matthay MA, Berthraume Y, Staub NC: Long-term clearance of liquid and protein from the lungs of unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 59:928-934, 1985.