

IL FABBISOGNO CRITICO DI COLLOIDI: MANTENIMENTO DELL'EQUILIBRIO IDRICO*

REBECCA KIRBY, DVM

ELKE RUDLOFF, DVM

*Veterinary Institute of Trauma, Emergency and Critical Care
Milwaukee, Wisconsin*

Un Dobermann di 4 anni di età investito da un auto-veicolo è in stato di shock scompensato. Un gatto burmese di 15 anni di età, privo di coscienza, è in stato di coma dovuto a diabete mellito chetotico iperosmolare. Una cagna meticcina di 6 anni di età affetta da piometra è in pericolo di vita in seguito a shock settico indotto dalla rottura dell'utero. In uno schnauzer di 8 anni, lo sviluppo di pancreatite acuta ha provocato la comparsa di shock ipovolemico e distributivo. In questi casi, il comune denominatore è la necessità immediata di ripristinare l'equilibrio idrico.

La diminuzione del volume intravascolare provoca scarsa perfusione, ipossia tissutale e deplezione dell'energia cellulare. Il tono e l'integrità vascolare vengono compromessi con conseguente maldistribuzione dei liquidi fra i compartimenti intravascolare, interstiziale e intracellulare. Il ripristino della volemia deve essere rapido, energico e appropriato per riportare la circolazione a un livello normale o al di sopra della norma.¹

È difficile valutare il fabbisogno progressivo di fluidi poiché sono presenti perdite vascolari, vasodilatazione, eccessiva vasocostrizione, funzione cardiaca inadeguata, alterazioni nella composizione dei liquidi o persistenti perdite idriche. Questi fattori alterano lo stato di perfusione (indice del volume intravascolare) e di idratazione (indice del volume interstiziale e intracellulare). La permanenza dei fluidi somministrati nel compartimento intravascolare oppure il passaggio di questi negli spazi interstiziale o intracellulare dipende dalla composizione del fluido stesso oltre che dalla dinamica dei liquidi fra il compartimento e i capillari.

L'obiettivo delle misure di rianimazione e mantenimento mediante somministrazione di fluidi è di ripristinare la perfusione e lo stato di idratazione, impedendo lo sviluppo di ipervolemia con le relative complicazioni di edema polmonare, periferico e cerebrale. La somministrazione di colloidi sintetici rappresenta una parte fondamentale di questo schema di rianimazione e mantenimento del soggetto.

COMPARTI FLUIDI E DINAMICA CAPILLARE

L'acqua rappresenta il 60% del peso corporeo. Due terzi del contenuto idrico hanno sede intracellulare, mentre un terzo è extracellulare. Un quarto dell'acqua extracellulare ha sede intravascolare e tre quarti sono situati negli spazi interstiziali. Questi compartimenti sono separati da membrane completamente permeabili all'acqua, che si sposta da uno all'altro per effetto delle pressioni idrostatiche e osmotiche.

Nell'organismo, la maggior parte delle membrane cellulari è permeabile all'acqua, mentre non lo è alla maggior parte dei soluti. Quando la concentrazione dei soluti non permeanti (cioè incapaci di attraversare la membrana) è maggiore su uno dei lati della stessa, l'acqua la attraversa spostandosi verso il compartimento dove il livello di tali soluti è più elevato.² Questo processo viene definito osmosi (Fig. 1). Nel compartimento con livelli più bassi di ioni non permeanti, il contenuto idrico è maggiore; pertanto, un maggiore numero di molecole di acqua colpisce ogni poro della membrana su tale lato.

Il risultato finale è la diffusione di molecole di acqua dal lato a maggiore contenuto idrico verso quello con livelli più elevati di ioni non permeanti. L'entità della pressione richiesta sul lato opposto della membrana per contrastare questo movimento di molecole d'acqua rappresenta la pressione osmotica (Fig. 1). Quest'ultima è determinata dal numero delle particelle non permeanti contenute nella soluzione e non dal peso complessivo delle stesse.

La capacità dei soluti di indurre il fenomeno osmotico e la pressione osmotica viene misurata in termini di osmoli o (più comunemente) milliosmoli. Un'osmole è la quantità di sostanza che si dissocia nella soluzione per formare una mole di particelle osmoticamente attive. Ad esempio, 1 mole di glucosio (che non è ionizzabile) forma 1 osmole di soluto, mentre 1 mole di cloruro di sodio forma due osmoli di soluto. Le sostanze osmoticamente attive contenute nei liquidi corporei sono rappresentate da sodio, potassio, calcio, magnesio, cloro, bicarbonato, fosfati, solfati, fosfocreatina, carnosina, aminoacidi, creatina, lattato, adenosin trifosfato, esoso monofosfato, glucosio, proteine e urea.³

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 19, N. 6, giugno 1997, p. 705. Con l'autorizzazione dell'Editore.

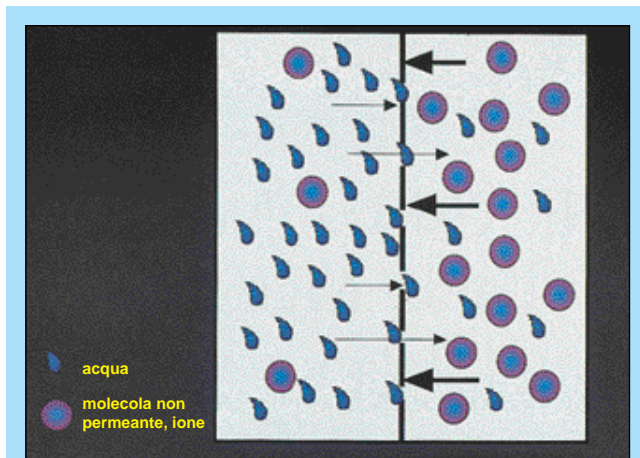


FIGURA 1 - Osmosi e pressione osmotica. Il quadrato raffigura un comparto fisso e la linea tratteggiata al centro rappresenta una membrana semipermeabile. Le molecole e gli ioni non permeanti (cerchi) disciolti nell'acqua (gocce) sono più concentrati sul lato destro della membrana che su quello sinistro. Data la maggiore concentrazione di molecole d'acqua sulla sinistra, è più probabile che queste colpiscano i pori della membrana sul lato sinistro della stessa e che passino sul lato destro piuttosto che il contrario. Il risultato di questo passaggio è l'osmosi, vale a dire una migrazione netta di acqua (freccie sottili) dal lato dove la concentrazione di soluti non permeanti è più bassa e la quantità di acqua è maggiore. La pressione esercitata sul lato opposto della membrana per contrastare il movimento dell'acqua (freccie spesse) viene definita *pressione osmotica*.

L'osmolalità di una soluzione rappresenta la concentrazione di particelle osmoticamente attive presenti in soluzione espresse in termini di osmoli di soluto per *chilogrammo di solvente*. L'osmolarità è la concentrazione nella soluzione di particelle osmoticamente attive espresse in termini di osmoli di soluto per *litro di soluzione*. Facendo riferimento a soluzioni estremamente diluite dell'organismo, i termini *osmolalità* e *osmolarità* spesso vengono utilizzati scambievolmente.

La parete dei capillari è costituita da cellule (e non soltanto da membrana cellulare) che poggiano su una membrana basale. I pori compresi fra le cellule della parete capillare sono più larghi di quelli presenti nelle membrane cellulari; ne consegue che la parete capillare è più permeabile rispetto alla maggior parte di queste ultime. A differenza delle membrane cellulari, la parete capillare è permeabile a tutti gli ioni presenti nel plasma ad eccezione delle proteine plasmatiche anioniche.⁴ Poiché queste proteine sono le uniche sostanze disciolte che non passano prontamente attraverso i pori della parete capillare, sono responsabili della pressione osmotica generata a tale livello.

I termini *pressione colloidosmotica* (COP) e *pressione oncotica* vengono utilizzati per distinguere la pressione osmotica agente sulla parete capillare da quella esercitata a livello di membrana cellulare.²

Le molecole proteiche producono una pressione oncotica soltanto quando non sono in grado di passare attraverso i pori dei capillari. La pressione oncotica viene generata quando queste molecole, giunte in prossimità di un poro, anziché superarlo ne vengono respinte.³ In conseguenza a tale meccanismo, i livelli proteici nel plasma vengono mantenuti entro valori circa tre volte superiori a quelli del liquido interstiziale.

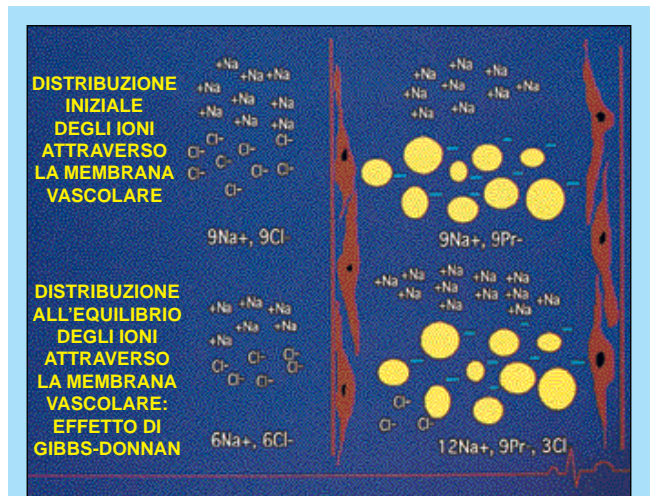


FIGURA 2 - Effetto di Gibbs-Donnan. Gli anioni proteici non diffusibili (cerchi gialli grandi; Pr = proteine) alterano la distribuzione degli ioni diffusibili (Na⁺ = sodio; Cl⁻ = cloro) attraverso la membrana.³

Quando tutte le molecole proteiche vengono respinte, si attribuisce ai pori un coefficiente di respingimento pari a 1. Quando nessuna particella viene respinta, tale coefficiente è pari a 0. I coefficienti di respingimento dei capillari variano in base alla localizzazione di questi nell'organismo; infatti, nei capillari encefalici è pari a 1, mentre è pari a 0 in quelli dei sinusoidi epatici.

Quanto più elevato è il numero di particelle non diffusibili per millilitro, tanto maggiore è l'effetto della pressione osmotica. Ad esempio, 1 g di albumina (69.000 Da) contiene più particelle di 1 g di globuline (140.000 Da); quindi, l'albumina è la proteina dotata di maggiore attività osmotica. Tuttavia, le globuline e il fibrinogeno contribuiscono alla pressione oncotica del plasma.

Anche le forze elettrostatiche influenzano il movimento delle particelle elettricamente cariche attraverso le membrane. Quando il sistema è in equilibrio, non esistono differenze di cariche elettriche attraverso una membrana permeabile. Il sodio è l'unico catione quantitativamente importante presente nel liquido interstiziale e in sede intravascolare. Il cloro e il bicarbonato sono gli anioni principali in ambito interstiziale.

In teoria, la proteinemia deve essere direttamente proporzionale alla pressione oncotica di cui è all'origine. Tuttavia, per effetto dell'equilibrio di Gibbs-Donnan, la pressione oncotica esercitata dalle proteine plasmatiche supera il valore previsto sulla base dei livelli proteici (Fig. 2). Questo effetto fa sì che la pressione oncotica sia superiore del 50% circa rispetto a quella determinata dalla pressione osmotica delle sole proteine. Di conseguenza, l'osmolalità del plasma è approssimativamente 1,3 volte superiore a quella interstiziale o intracellulare.

Data la facilità con cui ioni e acqua diffondono dai capillari, qualsiasi fluido che li contenga (cristalloide), se inoculato per via endovenosa, è in grado di attraversare la membrana capillare. Esiste un movimento continuo di acqua e ioni dai capillari verso l'interstizio; tuttavia, tale passaggio non riguarda l'intera dose endovenosa di cristalloidi. La legge di Starling (vedi il riquadro) descrive le forze che influenzano il volume di liquidi che resta nei capillari (Fig. 3).

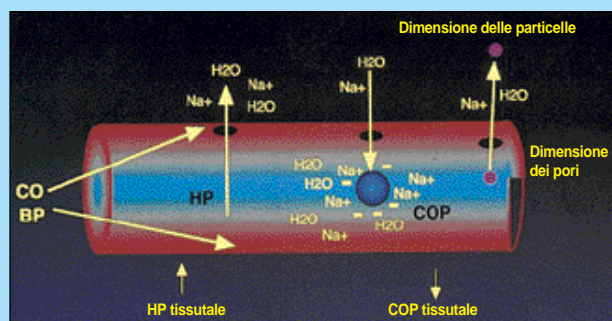


FIGURA 3 - Dinamica capillare. Le forze che favoriscono la fuoriuscita di liquido dai capillari comprendono pressione idrostatica (HP), derivante dalla gittata cardiaca (CO), pressione sanguigna (BP) e pressione colloidosmotica tissutale (COP). La pressione colloidosmotica plasmatica e la pressione idrostatica tissutale favoriscono la ritenzione di liquido nei capillari. Il cerchio scuro rappresenta gli anioni non diffusibili che danno origine all'effetto di Gibbs-Donnan e contribuiscono alla pressione colloidosmotica del plasma. Le dimensioni dei pori e il coefficiente di filtrazione della membrana capillare consentono di stabilire quali molecole attraversino la membrana capillare (Na⁺ = sodio; H₂O = acqua).

Normalmente, le forze interagiscono per favorire la fuoriuscita del liquido dai capillari esercitando una pressione netta di 13 mm Hg.³ Solitamente, un livello di proteine totali pari a 7,3 g/dl produce una pressione oncotica di 28 mm Hg.

Quest'ultima viene contrastata dall'insieme di pressione idrostatica capillare di 30 mm Hg, pressione oncotica del liquido interstiziale di 8 mm Hg e pressione negativa del liquido interstiziale libero di 3 mm Hg. Questi valori possono variare da un tessuto all'altro, in base al coefficiente di respingimento dei capillari.

Diverse condizioni possono intensificare il movimento dei liquidi dallo spazio intravascolare all'interstizio. Ad esempio, in situazioni quali ipervolemia, ipertensione o ipoalbuminemia è possibile che la pressione idrostatica intravascolare superi la pressione oncotica. Il movimento dei liquidi aumenta anche in caso di allargamento dei pori delle membrane capillari (ad es. nei casi di infiammazione sistemica o vasculite) oppure quando la pressione oncotica intravascolare si abbassa scendendo al di sotto di quella interstiziale (ad es. in seguito a passaggio di molecole di colloidi nell'interstizio). In queste situazioni, la rete dei vasi linfatici interstiziali è deputata all'assorbimento del fluido interstiziale e delle proteine in eccesso e alla reimmissione delle stesse nel comparto intravascolare. Tuttavia, il numero e la capacità dei vasi linfatici varia da un tessuto all'altro e quando la capacità linfatica viene sopraffatta, ne deriva lo sviluppo di edema interstiziale.

CARATTERISTICHE DEI LIQUIDI

La composizione del liquido somministrato, unitamente alla dinamica capillare, determina le modalità di distribuzione dello stesso. Numero, carica e dimensioni delle particelle disciolte nell'acqua determinano il tipo di movimento del fluido fra i vari comparti liquidi. Esistono due categorie principali di liquidi somministrati, rappresentate

Legge di Starling

$$V = [K_f (P_c - P_{if}) - \sigma (\pi_c - \pi_{if})] - Q_{lymph}$$

dove v = volume; k_f = coefficiente di filtrazione; P = pressione idrostatica; c = capillare; if = fluido interstiziale; σ = dimensione dei pori della membrana; π = pressione oncotica e Q_{lymph} = flusso linfatico che riporta nella circolazione il fluido interstiziale e l'albumina.

da cristalloidi e colloidi. Un cristalloide è una soluzione acquosa contenente particelle di piccole dimensioni dotate di attività osmotica normale nei liquidi corporei e capaci di attraversare le membrane capillari. Alcuni esempi sono rappresentati dalle soluzioni fisiologica normale, di Ringer lattato, fisiologica ipertonica e glucosata al 5% in acqua (Tab. 1). Un colloide è una soluzione acquosa contenente particelle di grandi dimensioni che normalmente non possono attraversare le membrane capillari, ma che in genere contengono anche particelle di piccole dimensioni e permeanti. Alcuni esempi di colloidi sono rappresentati da sangue intero, plasma, idrossietil-amido, destrano, albumina concentrata e gelatine.

La capacità del liquido somministrato di indurre il passaggio di acqua attraverso la membrana cellulare dipende dall'osmolalità del liquido stesso in rapporto all'osmolalità intracellulare. Il sodio fornisce il maggiore contributo all'osmolalità dei fluidi corporei interstiziale e intravascolare, trattandosi dello ione presente in maggiore concentrazione. Pertanto, il movimento di cristalloidi fra i comparti intravascolare, interstiziale e intracellulare è determinato dal contenuto di sodio nel liquido inoculato in rapporto alla concentrazione del catione in questi comparti.

Il valore di osmolalità del liquido rispetto al valore intracellulare viene definito tonicità del liquido. Un liquido ipotonico (ad es. una soluzione acquosa di destrosio al 5%) è dotato di osmolalità più bassa rispetto al liquido intracellulare. Il glucosio in soluzione viene metabolizzato permettendo all'acqua libera in sede intravascolare di distribuirsi secondo le proporzioni descritte nella Tabella 2.

I fluidi ipertonici contengono un maggior numero di particelle osmoticamente attive per unità di volume o di peso rispetto al liquido intracellulare. Dopo avere inoculato per via endovenosa una soluzione ipertonica di NaCl (ad es. 3,0%, 7,0% oppure 7,5%), l'acqua passa dallo spazio intravascolare al comparto extravascolare. Il conseguente innalzamento dei livelli interstiziali di sodio comporta un aumento della tonicità interstiziale e favorisce il passaggio di acqua dal comparto intracellulare verso l'interstizio. Pertanto, il liquido inizialmente si sposta dai comparti interstiziale e intracellulare verso lo spazio intravascolare. Tuttavia, poiché il sodio è in grado di superare la parete dei capillari, la maggior parte della quota che viene somministrata infine passa dai vasi verso l'interstizio in seguito all'innalzamento della pressione idrostatica nei capillari. Questo aumento della tonicità interstiziale comporta un'ulteriore riduzione del volume intracellulare (Tab. 2).

Tabella 1
Soluzioni cristalloidi

<i>Soluzione</i>	<i>Sodio (mEq/l)</i>	<i>Potassio (mEq/l)</i>	<i>Calcio (mEq/l)</i>	<i>Osmolarità (mOsm/l)</i>	<i>pH</i>
Isotonica					
Soluzione di Ringer lattato	130	4	2,7	273	6,7
Plasma-Lyte® A (Baxter Healthcare)	140	5	-	294	7,4
Normosol®-R (CEVA Laboratoires)	140	5	-	295	7,4
Fisiologica (0,9%)	154	-	-	308	5,7
Destrosio (2,5%) in soluzione di NaCl allo 0,45%	77	-	-	280	4,5
Ipotonica					
Destrosio (5%) in acqua	-	-	-	253	5,0
Ipertonica					
Normosol®-M in destrosio al 5% (CEVA Laboratoires)	40	13	-	368	5,2
NaCl al 7,5%	1232	-	-	2464	

Tabella 2
Distribuzione dei liquidi infusi per via endovenosa^a

<i>Fluido</i>	<i>Volume infuso (ml)</i>	<i>Conseguenti modificazioni di volume nel comparto liquido (ml)</i>		
		<i>intravascolare</i>	<i>interstiziale</i>	<i>intracellulare</i>
Destrosio (5%) in acqua	14.000	1.000	3.700	9.300
Soluzione di Ringer lattato	4.700	1.000	3.700	0
Albumina (5%)	1.000	1.000	-	-
Albumina (25%)	250	1.000	-750	0
NaCl ipertonica (7,5%)				
Immediatamente	140	1.000	-285	-575
All'equilibrio	140	170	630	-800

^a Da Zornow MH, Prough DS: Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horizons* 3 (3):495, 1995. Modificato con autorizzazione.

I colloidi concentrati (ad es. albumina al 5% e al 25%) non vengono considerati ipertonici poiché non inducono la fuoriuscita di acqua dalle cellule. Quando si somministra albumina concentrata per via intravascolare, l'acqua e il sodio passano dall'interstizio allo spazio intravascolare per effetto dell'equilibrio di Gibbs-Donnan. L'interstizio, pur potendo presentare una riduzione del volume di fluidi, è ancora isotonic. Quindi, non favorisce lo spostamento dei fluidi dallo spazio intracellulare.

I liquidi dotati di osmolalità effettiva pari a quella del comparto intracellulare non inducono alcuna modificazione nel volume cellulare e vengono definiti isotonic; inoltre, possono presentare composizione cristalloide oppure colloidale. La soluzione di Ringer lattato e quella fisiologica normale sono soluzioni cristalloidi isotoniche. Plasma, sangue intero e colloid sintetici sono colloid isotonic.

I cristalloidi isotonic si distribuiscono in modo diverso rispetto ai colloid isotonic in seguito a somministrazione endovenosa poiché le particelle di grandi dimensioni contenute in questi ultimi non possono superare le membrane capillari e perché le molecole colloidali cariche elettricamente possono esercitare l'effetto di Gibbs-Donnan.

MANTENIMENTO DELL'EQUILIBRIO IDRICO

Perfusione

La perfusione dipende da gittata cardiaca, volume intravascolare e tono vascolare. I reperti dell'esame clinico indicanti lo stato perfusionale comprendono frequenza cardiaca, frequenza e intensità del polso, tempo di riempimento capillare, temperatura rettale, temperatura cutanea periferica e stato mentale.

Il sistema cardiovascolare può adattarsi a variazioni del volume intravascolare grazie alla presenza di barocettori situati nelle pareti dei vasi in corrispondenza dell'arco aortico e della biforcazione delle arterie carotidi interna ed esterna. Quando volume intravascolare e pressione sono adeguati, i barocettori vengono stirati e inviano segnali nervosi afferenti intesi a coordinare una scarica neuronale normale e tonica del sistema simpatico centrale per mantenere l'attività cardiaca e il tono vascolare. Contemporaneamente, si verifica una stimolazione del sistema vagale allo scopo di rallentare la frequenza cardiaca. Questo meccanismo permette di mantenere la frequenza cardiaca nella norma e impedisce lo sviluppo di vasocostrizione grave in animali normali con stato perfusionale adeguato.

La condizione di ipoperfusione da cui deriva un'insufficiente ossigenazione tissutale viene definita shock. Quando si verifica una diminuzione significativa di volume intravascolare, gittata cardiaca o tono vascolare, la tensione nella parete dei vasi si riduce. Quindi, i barocettori forniscono un segnale neurale afferente che coordina un aumento degli impulsi efferenti del sistema nervoso simpatico centrale e periferico e deprime la normale scarica vagale tonica. Ne consegue uno stato di vasocostrizione e un aumento di frequenza e contrattilità cardiaca.

Negli stadi precoci dello shock nel cane, la circolazione può apparire iperdinamica, situazione evidenziata da polso saltellante, mucose rosso vivo e rapido riempimento capillare. La pressione sanguigna periferica può rimanere normale, innalzarsi oppure abbassarsi. Tuttavia, la stimolazione simpatica compensa il deficit di volume intravascolare a scapito di un maggiore consumo di ossigeno e di energia.

Quando il volume o il tono intravascolare si riducono e aumenta il tono simpatico mediato dai barocettori, si verifica lo sviluppo di shock compensatorio. Questa situazione si manifesta clinicamente con tachicardia, estremità fredde, debolezza del polso periferico, pallore delle mucose, abbassamento della temperatura rettale e prolungamento del tempo di riempimento capillare. È presente uno stato ipotensivo che può favorire lo sviluppo di disfunzioni poliorganiche. Con il progredire dello stadio di scompenso, l'aumento del tono simpatico provoca deplezione energetica e alterata produzione di energia. La frequenza e la contrattilità cardiaca diminuiscono e si verifica lo sviluppo di vasodilatazione. Nel corso di questo stadio finale dello shock, i cani presentano frequenza cardiaca normale o rallentata, assenza di polso periferico e assenza di riempimento capillare. La comparsa di insufficienza cardiaca e encefalica è imminente.

Nel gatto, lo stadio iperdinamico dello shock si osserva raramente, tranne che nei casi di notevole dolorabilità ossea o in caso di una crisi ipertiroidica. Nei gatti con shock scompensato si riscontrano tipicamente frequenza cardiaca normale o rallentata, abbassamento della temperatura rettale, pallore delle mucose e debolezza o assenza di polso. La ragione di questa differente risposta fisiologica non è nota.

Poiché la risposta all'ipoperfusione è mediata dal tono esistente a livello delle pareti dei vasi, è necessario somministrare liquidi che permangano nello spazio vascolare allo scopo di bloccare la risposta simpatica dei barocettori che comporta deplezione di energia. Il flusso microvascolare deve essere normalizzato rapidamente per ripristinare l'ossigenazione tissutale e la produzione cellulare di energia.

Idratazione

Il termine *idratazione* si riferisce al contenuto idrico dei comparti extravascolari (intracellulare e interstiziale). Il deficit di liquidi nello spazio extravascolare viene definito disidratazione. I segni clinici della disidratazione comprendono perdita di elasticità cutanea (sollevamento della cute), secchezza delle mucose, infossamento degli occhi e secchezza corneale. Spesso, la disidratazione viene espressa in termini di perdita liquida come percentuale del peso

corporeo iniziale. Se il calo di peso corporeo supera il 10%, il soggetto viene considerato gravemente disidratato.

L'acqua è il principio nutritivo più importante dell'organismo. La sua presenza è richiesta nella maggior parte delle funzioni cellulari, fra cui la produzione di energia. Pertanto, gli stati di grave disidratazione sono situazioni critiche.

La disidratazione intracellulare comporta un aumento dell'osmolalità locale. Quindi, l'acqua si sposta dallo spazio interstiziale verso l'interno delle cellule. La perdita idrica dallo spazio interstiziale provoca un aumento dell'osmolalità in tale sede, quindi l'acqua si muove dal settore intravascolare per ripianare il deficit nell'interstizio. Nei soggetti in stato di grave disidratazione, il deficit intravascolare che ne consegue è quasi sempre associato a ipoperfusione.

Allo scopo di reintegrare i fluidi negli spazi extravascolari, si utilizzano soluzioni cristalloidi dotate di tonicità pari al plasma. Lo spostamento di liquidi che ne consegue compensa il deficit interstiziale e viene definito reidratazione. Quando lo stato di disidratazione è tanto grave da indurre ipoperfusione, la somministrazione di cristalloidi e colloidali associati è ideale per reidratare sia il comparto interstiziale che quello intravascolare.

Dinamica dei fluidi nel corso di processi patologici

La dinamica normale dei vari comparti liquidi varia nel corso di patologie gravi e negli stati di shock. Le giunzioni endoteliali a livello delle membrane capillari si possono separare durante la riperfusione di tessuti ipossici, aumentando in tale modo il numero e la dimensione dei pori della membrana stessa. Pertanto, è possibile che il coefficiente di respingimento delle proteine a livello delle membrane capillari diminuisca dopo l'insulto ischemico, con conseguente perdita di albumina attraverso la parete dei vasi.⁵ Il trasporto attivo di proteine attraverso la membrana cellulare per pinocitosi può indurre la perdita di albumina e liquidi dallo spazio intravascolare.^{6,7} Il contenuto idrico degli spazi intracellulare e interstiziale aumenta in seguito a shock emorragico poiché la depressione della pompa elettrogena provoca l'accumulo di sodio e acqua.⁸⁻¹⁰ Le condizioni di ipovolemia ed edema che ne conseguono alterano il trasporto e la diffusione di ossigeno alle cellule, danneggiando ulteriormente la membrana cellulare.¹¹

Numerosi processi patologici accrescono la permeabilità dei capillari e delle venule postcapillari. Un esempio è dato dalla sindrome di risposta infiammatoria sistemica che fa seguito ad affezioni quali enterite da parvovirus, pancreatite, shock settico, traumi imponenti, colpi di calore, esposizione al freddo, ustioni, morsi di serpente o neoplasie sistemiche. Nel corso di questa sindrome, l'azione dei mediatori dell'infiammazione induce la contrazione delle cellule endoteliali che si allontanano le une dalle altre, creando spazi intercellulari di grandi dimensioni nell'endotelio.^{12,13} Come conseguenza, si verifica la perdita di albumina dalle venule postcapillari dotate di diametro compreso fra 10 e 50 μm .¹⁴

Per effetto delle citochine circolanti, l'albumina (69.000 Da) attraversa le membrane capillari e passa nell'interstizio sia in corrispondenza della sede primaria di una lesio-

ne che in zone distanti.¹⁵⁻¹⁷ L'ipoalbuminemia che ne deriva induce un abbassamento della pressione oncotica nel plasma, con conseguente perdita di liquido intravascolare e sviluppo di anomalie perfusionali.¹⁸ Questo aumento di permeabilità vascolare accelera il movimento delle soluzioni cristalloidi dall'interno dei vasi verso lo spazio interstiziale. È necessario ripristinare e mantenere la volemia fintanto che gli effetti della reazione a cascata dell'infiammazione non siano scomparsi, evitando tuttavia di sovraccaricare il volume interstiziale. Questo obiettivo viene realizzato al meglio utilizzando soluzioni miste di colloid e cristalloidi.

Molti soggetti affetti dalla sindrome da risposta infiammatoria sistemica perdono grandi quantità di liquidi nei terzi spazi. Un terzo spazio è qualsiasi cavità, reale o virtuale, dell'organismo che non partecipa agli scambi idrici con i normali comparti liquidi. Solitamente, i fluidi fuoriescono dai locali comparti interstiziale e intravascolare in seguito a emorragie o a causa di processi infiammatori locali e aumento della permeabilità vascolare. Il risultato finale è la perdita di utilità per l'organismo di grandi quantità di liquidi. Alcuni esempi di terzo spazio sono rappresentati da tratto gastrointestinale nei cani con enterite da parvovirus, utero negli animali colpiti da piometra, cavità peritoneale nei soggetti con pancreatite ed ematomi e sieromi nei pazienti traumatizzati.

Le perdite idriche nel terzo spazio rendono difficile stabilire la quantità di liquidi necessari per rianimare il soggetto e mantenere uno stato di perfusione e idratazione adeguato. Nei casi precoci della sindrome da risposta infiammatoria sistemica, i livelli sierici dell'albumina possono essere causa di confusione. Quando l'albuminemia si abbassa, il circolo linfatico riporta la proteina dall'interstizio al plasma. Questo meccanismo consente il mantenimento della pressione oncotica plasmatica nonostante l'aumento di permeabilità vascolare. La misurazione dell'albuminemia può apparire normale anche se è in atto una perdita vascolare della proteina. Quando l'albumina viene persa in un terzo spazio, si può riscontrare un deficit di albumina totale coesistente con un'albuminemia normale.

L'obiettivo della fluidoterapia è il ripristino degli stati di perfusione e idratazione entro livelli normali o al di sopra della norma. Pertanto, la somministrazione dei liquidi deve essere proseguita *ad effetto*. Le soluzioni contenenti colloid e cristalloidi associati facilitano la reintegrazione dei deficit intravascolare e interstiziale riducendo al minimo la perdita protratta di liquidi in un terzo spazio.

Scelta fra cristalloidi e colloid

I cristalloidi isotonici (ad es. soluzione di Ringer lattato) devono essere presi in considerazione per ripristinare il volume interstiziale (Tab. 2). Tuttavia, l'infusione di cristalloidi diluisce la concentrazione degli anioni proteici non permeanti, con conseguente abbassamento della pressione oncotica (Tab. 3). Il passaggio di queste soluzioni cristalloidi isotoniche nello spazio interstiziale è imputabile a perdita del gradiente osmotico, capacità dei soluti e dell'acqua di attraversare le membrane e aumento della forza idrostatica intravascolare. A distanza di 1 ora dall'inoculazione di una soluzione cristalloide isotonica nello

spazio intravascolare normale, la quota residua in tale sede sarà inferiore al 20% del volume iniziale.^{19,20}

Sangue intero, plasma e colloid sintetici, pur essendo liquidi isotonici, provvedono principalmente a reintegrare il volume intravascolare. Il colloid somministrato induce il passaggio di acqua dallo spazio interstiziale verso il comparto intravascolare e la trattiene in tale sede poiché le molecole colloidali non sono in grado di attraversare le pareti capillari. In seguito alla somministrazione di colloid, il passaggio di acqua dallo spazio intracellulare è scarso o del tutto assente.

Nella scelta del fluido che occorre somministrare ad un determinato soggetto, bisogna innanzitutto stabilire la sede del deficit e quale sia il tipo di liquido più adatto fra soluzioni cristalloidi, colloidali oppure (più comunemente) associazioni di entrambe. Quando lo stato di ipovolemia sia accompagnato da scarsa perfusione, è necessario provvedere alla reintegrazione di liquidi. Lo spazio intravascolare può essere riempito con sole soluzioni cristalloidi. Tuttavia, occorrerebbero enormi quantità di cristalloidi per mantenere un volume intravascolare tale da modificare la risposta simpatica dei barocettori e volumi di questo tipo sono in grado di abbassare drasticamente la pressione oncotica del plasma (Tab. 3).

Si consideri, ad esempio, un cane che abbia subito la perdita di 500 ml di liquidi dal comparto intravascolare. Se tale deficit deve essere reintegrato con una soluzione cristalloide, il soggetto dovrebbe ricevere 2000 ml di liquido affinché lo spazio vascolare ne contenga 500 ml a distanza di 1 ora dalla somministrazione, a condizione che i valori di pressione oncotica e pressione idrostatica del plasma siano normali e le pareti dei vasi siano integre. I restanti 1500 ml di liquido diffonderebbero nello spazio interstiziale.

Molti animali sono in grado di compensare un eccessivo volume interstiziale per un breve periodo. Nel tessuto normale, i vasi linfatici riportano grandi quantità di liquido in eccesso nel comparto vascolare. Se la funzionalità renale è nella norma, il liquido interstiziale infine verrà escreto. Tuttavia, encefalo e polmoni sono particolarmente predisposti all'insufficienza funzionale quando il flusso di liquido negli spazi interstiziali supera la capacità dei vasi linfatici di cui sono dotati. Occorre estrema cautela nell'utilizzare unicamente soluzioni cristalloidi per il trattamento dei deficit perfusionali negli animali con disordini encefalici o polmonari oppure con alterazioni significative della funzionalità renale.

L'obiettivo degli interventi di ripristino e mantenimento della volemia nei casi di shock o di sindrome da risposta infiammatoria sistemica è di garantire una reintegrazione adeguata evitando lo sviluppo di ipervolemia e delle relative complicazioni di edema polmonare, periferico e cerebrale.¹⁷ L'infusione di colloid può essere estremamente favorevole negli animali che presentano una delle due condizioni precedenti. I colloid permettono di ripristinare e mantenere la volemia con quantità di liquido inferiori a quelle necessarie quando si adoperino soluzioni cristalloidi. Di conseguenza, il recupero è più rapido e comporta minore rischio di sovraccarico.²¹⁻²³ Servendosi di colloid sintetici, l'obiettivo è mantenere la pressione oncotica del plasma al di sopra di 17 mm Hg per trattenere i liquidi nello spazio intravascolare senza favorire l'ipervolemia (Tab. 3).

Tabella 3
Risposte cliniche alla somministrazione di liquidi^a

Paziente	Peso (kg)	Fluido	Volume somministrato (ml)	Frequenza cardiaca (battiti/min)	Pressione sistolica (mm Hg)	Pressione oncotica (mm Hg) ^b	Valore ematocrito (%)	Soluti totali (g/dl)
Pastore tedesco (vomito)	30	–	0	80	58	21,1	43	4,5
		Plasma-Lyte®	2000	112	92	14,8	11	2,5
Retriever (corpo estraneo lineare)	30	–	0	138	Bassa	34,7	58	8,0
		Plasma-Lyte®	2750					
		Amido eterificato	500	–	140	20,7	43	4,0
Cane meticcio (corpo estraneo lineare)	30	–	0	160	Bassa	22,9	66	7,6
		Plasma-Lyte®	600					
		Amido eterificato	500	148	–	19,4	45	6,2
		Plasma-Lyte®	1400	148	–	12,8	40	5,0
Cane meticcio (linfosarcoma)	20	–	0	120	–	25	13	4,8
		Sangue intero	500					
		Plasma-Lyte®	350	100	134	12,9	20	5,0
Gatto comune a pelo corto (insufficienza cronica)	5	–	0	180	–	28,0	34	9,2
		Plasma-Lyte®	300	190	–	15,3	28	6,8
Cane meticcio (investito da un autoveicolo)	15	–	0	140	–	18,7	40	4,6
		Plasma-Lyte®	400	140	140	16,6	29	4,4
		Amido eterificato	500	140	120	19,8	20	3,6
		Emazie concentrate	300	–	–	16,6	27	3,0

^a In ogni caso, la prima riga indica le condizioni del soggetto al momento della visita. Le righe con lo sfondo di uguale colore indicano i fluidi che sono stati somministrati contemporaneamente. Le righe più basse di colore differente indicano la somministrazione successiva di liquidi.

^b I valori normali sono compresi fra 17 e 22 mm Hg.

Benché il costo per millilitro delle soluzioni colloidali sia superiore a quello delle soluzioni cristalloidi, l'uso precoce e oculato delle prime risulta economicamente conveniente, poiché consente di limitare il volume di liquido richiesto per un recupero ottimale, ridurre al minimo le perdite nei terzi spazi, limitare la morbidità associata al sovraccarico interstiziale e accorciare la durata complessiva del ricovero.

Quando si rendono necessarie le soluzioni colloidali, bisogna decidere se ricorrere a colloidali naturali (ad es. plasma o sangue intero), colloidali sintetici oppure a un'associazione di entrambi. Quando l'animale necessita di emazie, fattori della coagulazione, antitrombina o albumina, è necessario ricorrere agli emoderivati. Tuttavia, poiché la pressione oncotica di plasma e sangue intero trasfusi è uguale a quella di plasma e sangue intero del paziente (eccetto negli animali con ipoproteinemia) è prevedibile che gli emoderivati non inducano alcun innalzamento della pressione oncotica plasmatica. L'aumento della volemia è pari alla quantità di liquido infuso. L'aggiunta di colloidali sintetici può rendersi necessaria per innalzare la pressione oncotica e ottenere un aumento della volemia superiore al volume di soluzione colloidale infusa.

Quando la sindrome da risposta infiammatoria sistemica induce lo sviluppo di ipoproteinemia in un soggetto con funzionalità epatica normale e assenza di segni indicanti perdite proteiche significative a livello renale o intestinale, se ne deduce che i pori dei capillari siano di ampiezza sufficiente a consentire il passaggio di molecole di dimensioni pari a

69.000 Da. In questi casi, occorre scegliere una soluzione colloidale contenente particelle di dimensioni superiori a tale valore (ad es. amido eterificato o pentastarch). Vi sono meno probabilità che le molecole di dimensioni maggiori passino nell'interstizio o in un terzo spazio. In questi soggetti, la somministrazione protratta di soli cristalloidi comporterebbe innalzamento della pressione idrostatica intravascolare, ulteriore abbassamento della pressione oncotica del plasma e accelerazione del flusso di liquidi attraverso le membrane capillari e verso il comparto interstiziale liquido.

La terapia idratante di ripristino e mantenimento della volemia nei casi di shock o di sindrome da risposta infiammatoria sistemica si realizza al meglio utilizzando una soluzione colloidale sintetica associata a una soluzione cristalloide e con colloidali naturali come indicato. L'associazione di liquidi scelta per la stabilizzazione iniziale può essere differente da quella necessaria per il mantenimento. I colloidali sintetici sono economicamente vantaggiosi e facilmente reperibili e consentono di reintegrare rapidamente la volemia. Quando si somministrano soluzioni colloidali, la dose di cristalloidi deve essere ridotta dal 40% al 60% rispetto alla quantità di questi composti che verrebbe inoculata se utilizzata singolarmente. Lo scopo di questa riduzione è limitare o evitare un innalzamento drammatico della pressione idrostatica intravascolare e un abbassamento della pressione oncotica nello stesso comparto, una situazione che indurrebbe lo sviluppo di edema interstiziale.

CASI CLINICI

Nella Tabella 3 viene descritto l'effetto ottenuto sulla pressione oncotica del plasma nei soggetti in cui è stata ripristinata la volemia presso l'Animal Emergency Center. La pressione osmotica del plasma viene misurata con un osmometro per colloid. I valori normali della pressione osmotica del plasma sono compresi fra 17 e 22 mm Hg.

Il pastore tedesco aveva manifestato episodi di vomito e venne portato alla visita in stato di ipotensione e con frequenza cardiaca nella norma. Al momento della visita, vennero somministrati 2000 ml di soluzione cristalloide in forma di bolo endovenoso. La frequenza cardiaca e la pressione sanguigna del soggetto subirono un innalzamento, ma i cristalloidi indussero la diluizione degli ioni non permeanti naturali. La pressione oncotica del plasma si abbassò da 21,1 mm Hg a 14,8 mm Hg, scendendo al di sotto dell'intervallo normale.

Il retriever con un corpo estraneo lineare presentava uno stato di ipotensione al momento della visita. L'iniziale pressione oncotica del plasma era elevata (34,7 mm Hg) a causa del deficit idrico. La somministrazione di cristalloidi e colloid associati consentì di mantenere la pressione oncotica plasmatica entro i limiti normali (20,7 mm Hg) e normalizzare la pressione sanguigna.

Il meticcio che a sua volta era stato portato alla visita con un corpo estraneo lineare presentava ipotensione. La pressione oncotica del plasma era pari a 22,9 mm Hg nonostante il deficit idrico. La proteinemia totale era bassa considerando l'aumento del valore dell'ematocrito. La somministrazione di colloid e cristalloidi associati permise di mantenere la pressione oncotica del plasma (19,4 mm Hg). Tuttavia, la sola infusione continua di cristalloidi indusse la diluizione degli anioni non permeanti e l'abbassamento della pressione oncotica del plasma al di sotto di 12,9 mm Hg.

Il cane meticcio affetto da linfosarcoma multicentrico al momento della visita era in stato di disidratazione, con pressione oncotica pari a 25 mm Hg. La somministrazione di sangue intero e cristalloidi abbassò la pressione a 12,9 mm Hg. Come indica questo caso, il sangue intero non contribuisce significativamente al mantenimento della pressione oncotica del plasma (tranne quando il paziente sia in stato di ipoproteinemia).

Il gatto domestico a pelo corto con insufficienza renale cronica era in stato di grave disidratazione e alla visita presentava una pressione oncotica elevata (28,0 mm Hg). Intervendo soltanto con Plasma-Lyte®, il valore pressorio venne abbassato a 15,3 mm Hg, al di sotto del livello normale.

Il caso del meticcio investito da un'autovettura descrive come la volemia sia stata ripristinata con successo utilizzando un'associazione di cristalloidi, colloid sintetici ed emoderivati. Il cane venne portato alla visita con frequenza cardiaca elevata e pressione osmotica colloidale nella norma. Venne sospettata la presenza di un'emorragia data la sproporzione di valore ematocrito e soluti totali. L'iniziale infusione di cristalloidi indusse un abbassamento della pressione osmotica colloidale, che venne riportata entro i valori normali con l'uso di amido eterificato. La coesistenza dello stato di emodiluizione e del probabile persistere dell'emorragia comportò l'abbassamento del valore ematocrito e dei soluti totali. Vennero utilizzate emazie concentrate per migliorare la capacità di trasporto di ossigeno del sangue.

Note sugli Autori

I Dr. Kirby e Rudloff sono affiliati al Veterinary Institute of Trauma, Emergency and Critical Care dell'Animal Emergency Center, Milwaukee, Wisconsin. Sono entrambi Diplomate of the American College of Veterinary Emergency and Critical Care. Il Dr. Kirby è anche Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

1. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Hemodynamic and oxygen transport monitoring to titrate therapy in septic shock. *New Horizons* 1:145, 1993.
2. Guyton AC: The body fluid compartments: Extracellular and interstitial fluids; interstitial fluid and edema, in Guyton AC (ed): *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 278-280.
3. Guyton AC: The microcirculation and the lymphatic system: Capillary fluid exchange, interstitial fluid, and lymph flow, in Guyton AC (ed): *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 173-180.
4. Rose BD: Physiology of body fluids, in Rose BD (ed): *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York, McGraw-Hill, 1984, pp 23-27.
5. Granger DN, Senett M, McElearney R, Taylor A: Effect of local arterial hypotension on cat intestinal capillary permeability. *Gastroenterology* 79:474-480, 1980.
6. Persson NH, Erlansson M, Svensjö E, et al: The hamster cheek pouch—An experimental model to study post ischemic macromolecular permeability. *Int J Microcirc Clin Exp* 4:257, 1985.
7. Watanabe K: Vascular permeability to macromolecules change qualitative inflammation. *Jpn J Pharmacol* 39:398, 1985.
8. Slonim M, Stahl WM: Sodium and water content of connective tissue versus cellular tissue following hemorrhage. *J Surg Forum* 19:53, 1968.
9. Shires GT, Cunningham JN, Baker CRF, et al: Alterations in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann Surg* 176:288-295, 1972.
10. Fulton RL: Adsorption of sodium and water by collagen during hemorrhagic shock. *Ann Surg* 172:861-869, 1970.
11. Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, et al: Macromolecules reduce abnormal microvascular permeability in rat limb ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 17:1306, 1989.
12. Joris I, Majno G, Corey EJ, Levis RA: The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E₄. *Endothelial contraction*. *Am J Pathol* 126:19-24, 1987.
13. Horan KL, Adamski SW, Workensh A, et al: Evidence that prolonged histamine suffusions produce transient increases in vascular permeability subsequent to the formation of venular macromolecular leakage sites: Proof of the Majno Palade hypothesis. *Am J Pathol* 123:570, 1986.
14. Majno G, Palade GE: Studies on inflammation. 1. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cytol* 11:571-605, 1961.
15. Davidson I, Gelin K, Hedman L: Hemodilution and recovery from experimental intestinal shock in rats: A comparison of the efficacy of three colloid and one electrolyte solution. *Crit Care Med* 9:42-46, 1981.
16. Hoyer RC, Bennett SH, Heelhoe GW, et al: Fluid volume and albumin kinetics occurring with major surgery. *JAMA* 222: 1255-1261, 1972.
17. Abel FL, Wolf MB: Increased capillary permeability to 125 I-labelled albumin during experimental hemorrhagic shock. *Trans NY Acad Sci* 35:243-252, 1973.
18. Morissette M, Weil MH, Shubin H: Reduction in colloid oncotic pressure associated with fatal progression of cardiopulmonary failure. *Crit Care Med* 3:115, 1975.
19. Rainey TG, Read CA: Pharmacology of colloid and crystalloids, in Chernow B (ed): *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 272-290.
20. Griffel MI, Kaufman BS: Pharmacology of colloid and crystalloids. *Crit Care Clin* 8(2):235-253, 1992.
21. Haupt MT, Rackow EC: Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with hetastarch, albumin and saline solutions. *Crit Care Med* 10:159-162, 1982.
22. Demling RH, Manohar M, Will JA: Response of the pulmonary microcirculation to fluid loading after hemorrhagic shock and resuscitation. *Surgery* 87:552, 1980.
23. Shoemaker WC, Schluchter M, Hopkins JA, et al: Fluid therapy in emergency resuscitation: Clinical evaluation of colloid and crystalloid regimens. *Crit Care Med* 9:367, 1981.