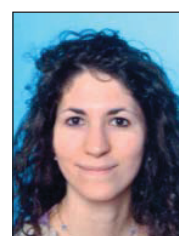


Bilancio idrico e fluidoterapia nel paziente veterinario critico: fisiopatologia e monitoraggio del bilancio idrico



Il paziente critico presenta comunemente alterazioni dell'omeostasi dei fluidi corporei ed è particolarmente sensibile agli effetti avversi di una fluidoterapia non appropriata. La disfunzione del glicocalice endoteliale è alla base di un'aumentata permeabilità vasale, che favorisce la formazione di edema interstiziale, la perpetuazione dello stato infiammatorio e, di conseguenza, contribuisce all'ipoperfusione tissutale. La fluidoterapia deve essere quindi mirata alle esigenze del singolo paziente e contestualizzata sull'andamento clinico della patologia. Si riconoscono tre fasi d'intervento: fase iniziale di rianimazione fluida; una fase successiva di mantenimento, volta a garantire un bilancio idrico equilibrato; una potenziale fase di "tossicità" della fluidoterapia, in cui provvedere alla rimozione dei fluidi in eccesso. L'andamento delle fasi sopradescritte non è sempre consequenziale, e obbliga il medico ad una frequente e metodica rivalutazione del paziente, basata sulla combinazione di indici clinici e di diagnostica collaterale, finalizzata a guidare in maniera appropriata la strategia d'intervento terapeutico.



Roberta Troia¹,
Med Vet



Massimo Giunti^{1*},
Med Vet, PhD

INTRODUZIONE

Le alterazioni dell'omeostasi dei fluidi corporei rappresentano un'evenienza comune nel paziente critico e necessitano di una fluidoterapia endovenosa appropriata. Nonostante le innumerevoli ricerche sul campo, è ancora aperto il dibattito su quale sia la migliore strategia terapeutica, in termini di dose e composizione dei fluidi. È dimostrato, tuttavia, che la fluidoterapia è in grado di influenzare in maniera significativa la prognosi in diverse condizioni cliniche.¹ Le recenti ricerche di fisiologia sulla struttura e le funzioni dell'endotelio vascolare e sui meccanismi di distribuzione dei fluidi a livello capillare, hanno contribuito a riconsiderare le indicazioni e le modalità di somministrazione dei fluidi nel pazien-

te critico.² In particolare, la migliore conoscenza della dinamica dei fluidi corporei ha posto l'accento sul "contesto" clinico in cui ci troviamo ad operare, che dovrebbe primariamente dettare la nostra scelta terapeutica.³ Un ulteriore punto chiave nella gestione della fluidoterapia è il riconoscimento della potenziale tossicità dei fluidi

Una fluidoterapia endovenosa appropriata rappresenta una componente essenziale nella terapia medica di un paziente critico, essendo in grado di influenzare in maniera significativa la prognosi.

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie - *Alma Mater Studiorum*, Università di Bologna - Via Tolara di Sopra, 50 - 40064 Ozzano dell'Emilia (BO) - Italia

*Corresponding Author (massimo.giunti@unibo.it)

Ricevuto: 30/08/2017 - Accettato: 11/10/2017

relativa alla loro composizione e dosaggio, che rende imperativo considerarli alla stessa stregua di farmaci con indicazioni d'uso specifiche, controindicazioni e possibili effetti collaterali. In Tabella 1 sono riportate la terminologia e le definizioni più comunemente utilizzate in corso di fluidoterapia.

DISTRIBUZIONE E DINAMICA DEI FLUIDI: RUOLO DEL GLICOCALICE

L'acqua costituisce circa il 60% del peso corporeo di un animale adulto in normali condizioni fisiologiche. Il contenuto di acqua corporea è solitamente maggiore nei soggetti molto giovani, mentre tende a ridursi con l'avanzare dell'età. La maggior parte dell'acqua corporea (circa il 66%) si trova all'interno delle cellule (compartimento intracellulare); l'acqua extracellulare (ECF), che rappresenta circa il 33% del contenuto totale, è ulteriormente ripartita in comparto interstiziale (75% di ECF) e comparto intravascolare (25% di ECF).⁴

La revisione dei principi di Starling, seguita alla scoperta delle funzioni del glicocalice endoteliale e della pressione transcapillare, riconsidera la dinamica dei fluidi corporei e pone le basi per il concetto di "fluidoterapia sensibile al contesto" in corso di malattia critica.

La distribuzione e la dinamica dei fluidi corporei, basate sul modello compartimentale e governate dall'equazione di Starling, sono state riviste alla luce della scoperta delle funzioni del glicocalice endoteliale, una rete, formata principalmente da glicoproteine e proteoglicani, che riveste il versante intraluminale delle cellule endoteliali (Figura 1A).⁵ Quest'ultimo è di per sé inattivo, ma è in grado di legare diverse molecole plasmatiche con le quali costituisce il cosiddetto strato endoteliale superficiale (*endothelial surface layer o ESL*), che rappresenta la forma fisiologicamente attiva del glicocalice. L'ESL svolge importanti funzioni omeostatiche, quali: modulazione della permeabilità vasale; modulazione dello *shear stress* del flusso sanguigno sulle cellule endoteliali; regolazione del tono vasomotore e del microcircolo periferico mediante rilascio di ossido nitrico; regolazione dell'interazione tra cellule ematiche e parete vasale.^{3,5} Il glicocalice rappresenta il filtro primario per le proteine plasmatiche e determina il gradiente di pressione oncotica che controlla lo scambio transcapillare di fluidi. Questo ha portato ad una revisione del principio di Starling, per cui le forze oncotiche sono applicate localmente nello spessore del glicocalice e non attraverso tutto lo strato endoteliale (Figura 1B).⁶ Il secondo fattore che interviene negli spostamenti dei fluidi a livello capillare è la pressione idrostatica transcapillare (Pc). La Pc, assieme all'ESL, influenza la permeabilità dei capillari fenestrati alle molecole di cristalloidi o colloidali che si sceglie di infondere: in condizioni di ipovolemia effettiva e ridotta

Tabella 1 - Comuni definizioni in fluidoterapia

Terminologia	Definizione
Idratazione	Contenuto di acqua intracellulare e interstiziale. La riduzione di acqua a questi livelli si identifica con il termine di <i>disidratazione</i> . L'eccesso di liquidi intracellulari e interstiziali è chiamato <i>iperidratazione</i> .
Volemia	Volume effettivo circolante intravascolare. Quando la volemia di un paziente si riduce si parlerà di <i>ipovolemia</i> ; al contrario, l'eccesso di fluidi all'interno del comparto intravascolare è identificato con i termini di <i>ipervolemia</i> o <i>sovraccarico volumetrico</i> .
Bolo di fluidi	Somministrazione di una dose di fluidi (es., 20 ml/kg di soluzione cristalloide isotonica nel cane) in massimo 15 minuti per correggere uno shock ipovolemico ipotensivo.
Fluid challenge	Somministrazione di una dose di fluidi (es., 3-10 ml/kg di soluzione cristalloide isotonica nel cane) in 5-10 minuti con rivalutazione per ottimizzare la perfusione tissutale.
Mantenimento	Quota di fluidi necessaria a soddisfare i fabbisogni fisiologici del paziente non somministrabile per via orale. Deve includere anche la quota di rimpiazzo per le perdite continue patologiche (es., vomito, diarrea, poliuria).
Bilancio idrico giornaliero	Bilancio dei fluidi che un paziente riceve (<i>input</i> ; alimentazione, fluidoterapia, farmaci, <i>flushing</i> delle linee infusionali) ed elimina (<i>output</i> ; perdite urinarie, gastroenteriche, versamenti cavitari, drenaggi, etc.). Un bilancio idrico negativo si verifica quando le perdite sono superiori rispetto all' <i>input</i> ; il bilancio idrico è positivo quando, al contrario, l' <i>intake</i> di fluidi è maggiore rispetto all' <i>output</i> .

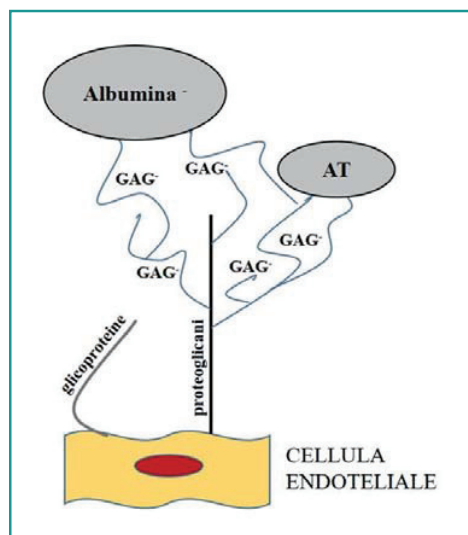


Figura 1A - Struttura del glicocalice. AT, antitrombina; GAG, glicosaminoglicani. Modificata da Chelazzi et al., 2015.

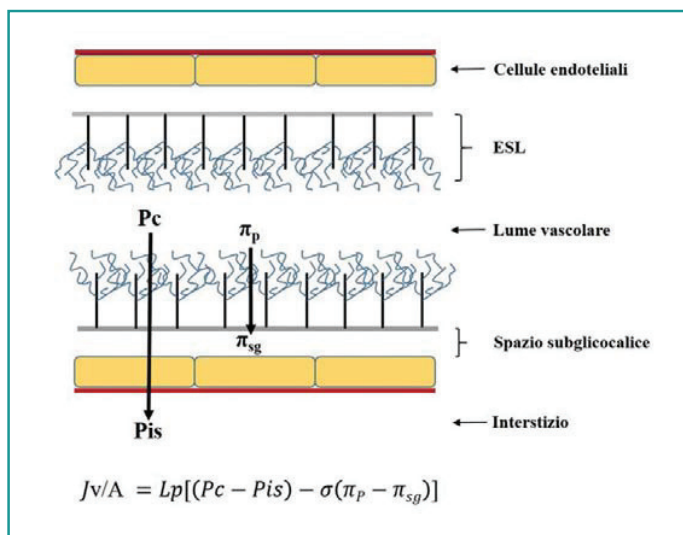


Figura 1B - Revisione dell'equazione di Starling. ESL, strato superficiale endoteliale; J_v/A , volume di filtrazione per unità di superficie endoteliale; L_p , conduttanza idraulica; P_c , pressione idrostatica capillare; P_{is} , pressione idrostatica interstiziale; σ , coefficiente di riflessione osmotico; π_p , pressione oncotica su versante plasmatico di ESL; π_{sg} , pressione oncotica nello spazio subglicocalice. Modificata da Alphonsus e Rodseth, 2014.

P_c , la ritenzione intravascolare dei fluidi, indipendentemente dalla loro composizione, sarà massimizzata. Viceversa, qualora la somministrazione di questi avvenga in condizioni di euolemia o ipervolemia (e quindi di P_c normale o elevata) in capillari dilatati (ad esempio in corso di sepsi, o durante l'anestesia generale), l'effetto di espansione volumetrica sarà minimo, mentre aumenterà il loro *leakage* nell'interstizio. Il concetto di "fluidoterapia sensibile al contesto" (o *context-sensitive fluid therapy*) si riferisce appunto al diverso effetto dei fluidi (in termini di tipo di molecola e rapidità di infusione) in relazione al contesto di intervento.³ Oltre a regolare lo spostamento transcapillare di fluidi e proteine, il glicocalice partecipa al controllo della diapedesi leucocitaria, fungendo da barriera fisica in grado di orientare il reclutamento locale di globuli bianchi a livello di tessuti vascolarizzati infiammati. Questa funzione del glicocalice, data l'estrema fragilità della sua struttura, è fortemente compromessa in condizioni di infiammazione sistemica o sepsi, traumi o chirurgie maggiori, danni da ischemia-riperfusion, in cui il danno endoteliale determina alterazioni clinicamente rilevanti, favorendo la perpetuazione dello stato infiammatorio e la formazione di edema interstiziale.^{3,6} Tra gli insulti associati ad una degradazione del glicocalice e di conseguenza ad un'alterazione dell'omeostasi dei fluidi, deve essere presa in seria considerazione anche una condizione di ipervolemia iatrogena acuta associata a rilascio di peptide natriuretico atriale.^{3,7} Non esistono purtroppo, nella pratica clinica, indicatori dello stato del glicocalice o della P_c , che potrebbero permetterci di anticipare gli effetti sistemici del-

la fluidoterapia. La conoscenza della fisiopatologia della malattia critica e il monitoraggio di alcune variabili dinamiche, che tratteremo nei paragrafi successivi, rappresentano quindi gli strumenti principali su cui poter contare nella gestione quotidiana del paziente intensivo.

FLUIDOTERAPIA ENDOVENOSA E BILANCIO IDRICO NEL PAZIENTE INTENSIVO: UN EQUILIBRIO INSTABILE

Il paziente ospedalizzato in terapia intensiva è, per definizione, un paziente complesso, in cui è frequente riscontrare alterazioni della volemia e dello stato di idratazione (Tabella 1). L'infiammazione sistemica, il danno endoteliale e la disfunzione d'organo sono comuni reperti in corso di malattia critica, che alterano la dinamica e la conseguente distribuzione dei fluidi corporei, compromettendo l'omeostasi del bilancio idrico. La strategia di fluidoterapia (in termini di volumi, tipo di fluidi e rapidità di somministrazione) dovrebbe essere strettamente modulata sullo stato clinico del paziente e sulla fase e durata della patologia sottostante.¹ L'**individualizzazione della fluidoterapia endovenosa** è, ad oggi, raccomandata nella gestione del paziente intensivo al fine di ottimizzarne i benefici e minimizzarne gli effetti avversi.^{1,3,8}

Un approccio alla fluidoterapia recentemente proposto in medicina umana schematizza l'andamento clinico della patologia critica, indipendentemente dalle sue specifiche, in tre fasi (Figura 2): una fase iniziale di instabilità emodinamica in cui è indicata una fluidoterapia

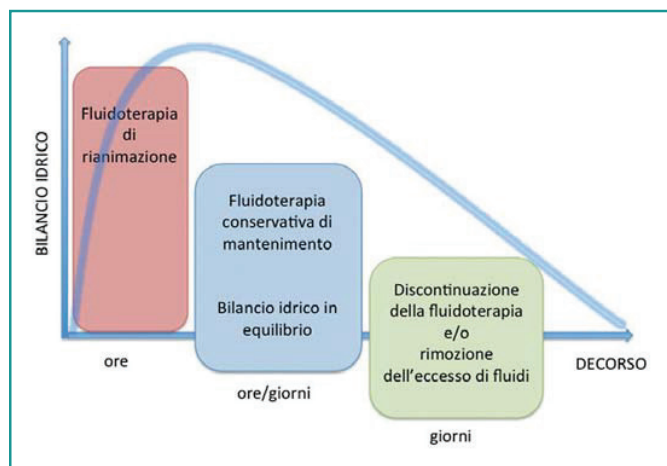


Figura 2 - Dinamica dei fluidi e del bilancio idrico sul modello delle 3 fasi della patologia critica.

È opportuno individualizzare la fluidoterapia endovenosa in base alle necessità del singolo paziente e alla fase della malattia critica in cui questo si trova.

di riperfusione; una fase successiva, di mantenimento, in cui la fluidoterapia ha lo scopo di garantire un bilancio idrico equilibrato; una fase finale in cui, qualora persistano la flogosi sistemica e le conseguenze ad essa associate (vasodilatazione periferica, *leakage* capillare, danno d'organo), la fluidoterapia è considerata "tossica" perché promuove il sovraccarico volumetrico e l'ipoperfusione.^{1,3,8,9} Nella situazione ideale il paziente critico, adeguatamente supportato, manifesta una transizione progressiva dalla fase di riperfusione a quella di mantenimento e successiva guarigione. Tuttavia, la natura dinamica della malattia critica spesso preclude la continuità lineare delle fasi sopradescritte, e obbliga il medico ad una frequente e metodica rivalutazione dell'assetto emodinamico e del bilancio idrico del soggetto intensivo.⁹

FASI FISIOPATOLOGICHE DELLA MALATTIA CRITICA: FLUIDOTERAPIA E BILANCIO IDRICO "SU MISURA"

Fase di rianimazione/riperfusione

Una fluidoterapia rianimatoria precoce, finalizzata ad aumentare la gittata cardiaca e ripristinare la perfusione tissutale, è raccomandata nel paziente critico con una deplezione della volemia effettiva circolante; tuttavia una rianimazione fluida eccessiva è associata ad un tasso più elevato di complicazioni e di mortalità.^{3,4,8,10} Diventa perciò cruciale determinare accuratamente lo stato volumico

del paziente, valutarne la risposta alla rianimazione fluida e riconoscere, in questo modo, il soggetto **fluido-responsivo**. Nella pratica clinica, l'esame fisico diretto e diverse indagini collaterali possono essere combinate con queste finalità, avendo consapevolezza dei limiti e dell'accuratezza diagnostica dei singoli parametri.

Esame fisico diretto - Il soggetto ipovolemico presenta alterazioni più o meno conclamate dei parametri di perfusione, quali depressione sensoriale, pallore mucosale con aumento del tempo di riempimento capillare, tachicardia, polso periferico difficilmente percepibile o assente, ipotermia, ipotensione (Tabella 2).^{4,11} La presentazione clinica dello shock ipovolemico, tuttavia, può essere simile a quella di altre forme di shock che non necessariamente beneficiano di rianimazione fluida. Inoltre, nel gatto, la risposta della frequenza cardiaca all'ipovolemia è meno prevedibile rispetto a quanto si osserva nel cane, ed è comune riscontrare sia tachicardia che bradicardia.¹¹ È da notare che, in presenza di ipovolemia lieve e/o acuta, alcuni tra gli indicatori del macrocircolo citati in precedenza possono presentarsi "nella norma": se l'ipotensione riflette, generalmente, instabilità emodinamica, una pressione arteriosa "normale" non assicura un assetto cardiocircolatorio stabile.¹¹ Nelle fasi precoci di shock la valutazione combinata di più variabili emodinamiche può risultare vantaggiosa; il rapporto tra frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistolica, definito come *shock index*, si è dimostrato essere un potenziale indice predittivo di shock emorragico nella specie canina.^{12,13} Allo stesso modo, l'ipotensione non sempre si accompagna ad una ridotta Pc, e quindi ad una reale necessità di espansione volumetrica (sepsi, anestesia generale).³

L'oliguria (produzione urinaria < 1 ml/kg/h) nel paziente fluido-responsivo è indice di una risposta compensatoria renale, caratterizzata da urine concentrate e ridotta escrezione urinaria di sodio,¹⁴ per cui può rappresentare un *trigger* per l'inizio di una rianimazione fluida. Tuttavia, l'oliguria è anche un potenziale indice di danno renale acuto (AKI) non fluido-responsivo, in cui l'utilizzo di fluidi può essere controproducente e deve essere attentamente ponderato.¹⁵

Pressione venosa centrale - CVP - La CVP rappresenta un indice statico indiretto della pressione di riempimento dell'atrio destro (*preload*). Nonostante risulti uno strumento poco sensibile nel prevedere la risposta ai fluidi, una sua valutazione dinamica durante la fase di rianimazione potrebbe rappresentare una misura di sicurezza per evitare di proseguire la fluidoterapia rianimatoria in presenza di pressioni atriali elevate (Tabella 2).¹¹ Tuttavia, va segnalato che in pazienti con una risposta adrenergica compensatoria all'ipovolemia, e conseguente venocostrizione, il ripristino di un normale *preload* con la fluidoterapia di riperfusione può esitare in una atte-

Tabella 2 - Indicatori clinici, clinicopatologici e strumentali per la valutazione del bilancio idrico e delle sue alterazioni

Indicatori	Disidratazione	Ipovolemia	Iperidratazione	Ipervolemia
Clinici	cute anelastica	tachicardia	cute gelatinosa	turgore giugulare
	mucose asciutte	polso piccolo/assente	mucose umettate	versamenti cavitari
	secchezza corneale	TRC > 2 sec	chemosi	edema polmonare
	retrazione globo oculare	ipotensione (MAP < 60 mmHg)	edemi periferici	comparsa soffio sistolico/ritmo di galoppo (gatto)
		shock index > 0,9 (cane)	scolo nasale sieroso	CVP > 5-10 mmHg (gatto; cane)
		oliguria (produzione urinaria < 1 ml/kg/h)		
Clinico-patologici	↑ PCV, PT		↓ PCV, PT	
	↑ PS urinario (> 1030-1035 cane e gatto)		↓ PS urinario (< 1030-1035 cane e gatto)	
	↓ FE Sodio (< 1%)		↑ FE Sodio (> 1%)	
	↑ osmolarità plasmatica (perdite ipotoniche)		↓ osmolarità plasmatica	
Ecografia point-of-care		vena cava/aorta < 1		↑ vena cava/aorta
		↓ volume ventricolo sn		↑ LA/Ao
		pseudoipertrofia miocardica		↑ linee B

CPV, pressione venosa centrale; FE, frazione di escrezione; LA/Ao, rapporto atrio sinistro/aorta; MAP, pressione arteriosa media; PCV, *packed cell volume* o microematocrito; PT, proteine totali; TRC, tempo di riempimento capillare.

Numerosi indici clinici, clinico-patologici e strumentali trovano applicazione in maniera combinata per individuare il paziente fluido-reattivo e guidare la fluidoterapia di rianimazione.

nuazione di tali meccanismi di compensazione, e in un calo inatteso della CVP.¹⁰

Variabili dinamiche - Ad oggi, i più accurati indicatori di volemia e di risposta ai fluidi nell'uomo sono rappresentati da variabili "dinamiche" quali la variazione della pressione sistolica (SPV), della pressione di polso (PPV) e dello *stroke volume* (SVV), la cui misurazione avviene in pazienti in anestesia generale e ventilazione meccanica.¹⁶ Una SPV > 10% nell'uomo indica che lo *stroke volume* è particolarmente suscettibile alle variazioni della volemia che avvengono durante il ciclo respiratorio, e identifica generalmente uno stato di ipovolemia assoluta o relativa che può beneficiare di una rianimazione fluida o di un *fluid challenge*.¹⁶ La letteratura veterinaria disponibile supporta l'utilizzo della SPV come accurato indicatore di risposta alla rianimazione nel cane; tuttavia il monitoraggio delle variabili dinamiche resta circoscritto a categorie elettive di pazienti veterinari, ventilati meccanicamente e con specifici settaggi di ventilazione.¹⁷ Sebbene meno accurate rispetto agli indicatori dinamici,

alcune variabili statiche facilmente ottenibili mediante la tecnica ecografica sono utilizzate di routine nell'uomo per stimare la volemia e predire la risposta alla fluidoterapia (Video 1, Video 2).^{16,18}

La sempre maggiore accessibilità a strumenti ecografici *point-of-care* consente di monitorare alcune di queste variabili anche nel paziente veterinario, oltre che di valutarne la contrattilità cardiaca. Le fluttuazioni del diametro della vena cava caudale durante il ciclo respiratorio sono state proposte come surrogato del *preload* nella specie canina; tali fluttuazioni sono accentuate, di solito superiori al 50%, nel soggetto ipovolemico, men-



Video 1
Scansione parasternale dx_asse lungo. Deplezione volumetrica cardiaca con riduzione dei diametri ventricolari dx e sx in gatto con shock ipovolemico.
<http://cms.scivac.it/it/v/14072/1>



Video 2
Scansione parasternale dx_asse corto. Deplezione volumetrica cardiaca con riduzione dei diametri ventricolari dx e sx in gatto con shock ipovolemico.
<http://cms.scivac.it/it/v/14072/2>

Tabella 3 - Indicatori di ossigenazione tissutale

Variabile	End-point	Significato clinico	Limiti diagnostici
Lattati	< 2 mmol/l	Prodotto del metabolismo anaerobio. Un aumento è indicativo di ipossia tissutale (marker tardivo)	Ridotta clearance, disfunzione mitocondriale, glicolisi aerobica accelerata (compensatoria)
ScvO ₂	> 70%	Indicatore dell'equilibrio DO ₂ /VO ₂ . Un calo è indicativo di un aumento della O ₂ ER (marker di ipoperfusione tissutale precoce)	Sepsi e condizioni di ridotta O ₂ ER (shunting capillare, disfunzione mitocondriale)
PvaCO ₂	< 6 mmHg	Un aumento riflette un calo della gittata cardiaca (rallentamento del flusso ematico e accumulo di CO ₂ nel letto venoso)	Possibile impatto della funzionalità respiratoria. Assenza di studi negli animali d'affezione

ScvO₂, saturazione venosa di ossigeno; PvaCO₂, gap veno-arterioso della CO₂; DO₂, distribuzione di ossigeno ai tessuti; VO₂, consumo di ossigeno da parte dei tessuti; O₂ER, capacità di estrazione di ossigeno tissutale.

tre in caso di ipervolemia ed elevate pressioni nell'atrio destro la vena cava rimane distesa durante l'intero ciclo respiratorio.¹⁹ Anche il rapporto tra il diametro della vena cava e l'aorta è stato utilizzato come indicatore di volemia e di risposta alla fluidoterapia nel cane, con un'accuratezza simile a quella della SPV, con il vantaggio di essere ottenibile nel paziente sveglio che respira spontaneamente.²⁰ Alterazioni ecocardiografiche quali la riduzione del volume del ventricolo sinistro a fine diastole e l'aumento degli spessori delle pareti ventricolari ("pseudoipertrofia miocardica") sono stati proposti come indicatori di un calo del ritorno venoso negli animali d'affezione, in assenza di concomitante cardiopatia (Tabella 2).^{21,22}

Indicatori di ossigenazione tissutale - L'obiettivo della rianimazione fluida è quello di ottimizzare la distribuzione di ossigeno ai tessuti; tuttavia, nessuno dei parametri di monitoraggio del macrocircolo fornisce indicazioni in merito allo stato del microcircolo durante la riperfusione. Le tecnologie che consentono l'osservazione diretta del letto capillare non sono disponibili nella comune pratica clinica; per tale ragione, l'uso combinato di **endpoint di rianimazione** "surrogati" dell'ossigenazione tissutale è parte del monitoraggio routinario della fluidoterapia di riperfusione.¹¹ Indicatori di perfusione quali lattati, saturazione venosa centrale (ScvO₂) e gap veno-arterioso della CO₂ (PvaCO₂) consentono di monitorare in modo dinamico e in tempo reale il grado di ipoperfusione tissutale e di guidare la stabilizzazione emodinamica, oltre a fornire informazioni prognostiche (Tabella 3).^{11,23}

Il paziente fluido-responsivo presenterà dunque un miglioramento clinico progressivo in seguito alla rianimazione fluida, documentato in varia misura dagli indicatori sopra citati. Tuttavia, in condizioni critiche quali una sepsi grave, la fluidoterapia da sola non è normalmente in grado di ripristinare un assetto emodinamico stabile. In questi pazienti può essere indicato l'utilizzo precoce di farmaci vasoattivi, quali la noradrenalina, con la finalità di aumentare il ritorno venoso e la gittata cardiaca attraverso la va-

socostrizione arteriosa e venosa, e di prevenire gli effetti deleteri di una rianimazione fluida eccessiva.^{3,24}

Fase di mantenimento

A seguito dell'iniziale stabilizzazione emodinamica, la gestione della fluidoterapia va individualizzata considerando gli *input* di fluidi necessari al paziente (emocomponenti, alimentazione enterale o parenterale, farmaci somministrati in infusione continua) e le perdite, o *output*, a cui questo è soggetto (vomito, diarrea, volumi residui gastrici, poliuria, perdite attraverso drenaggi, perdite insensibili dalle vie respiratorie).^{1,11} Spesso il paziente che supera l'iniziale fase di riperfusione e raggiunge quella di mantenimento, presenta un bilancio idrico positivo: l'attivazione fisiologica dei meccanismi neuroendocrini in risposta all'ipovolemia (rilascio di ormone antidiuretico, catecolamine endogene e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone) e la ridotta capacità escretoria dei reni possono, in associazione agli interventi di rianimazione fluida messi in atto, contribuire alla ritenzione idrica. Lo stato di infiammazione sistemica, il danno al glicocalice e, più in generale, il danno d'organo concorrono ulteriormente allo sviluppo di un bilancio idrico positivo.^{1,8,11} Per tutte queste ragioni **la fluidoterapia di mantenimento è generalmente conservativa**, ovvero mirata ad un bilancio idrico in equilibrio o negativo.^{1,11} In questa fase è opportuno associare alla frequente valutazione clinica del paziente intensivo una registrazione puntuale degli *"ins & outs"* (ogni 4-6 ore), allo scopo di verificare l'adeguatezza del bilancio idrico ed eventualmente apportare le modifiche necessarie alla terapia impostata (Figura 3).¹¹

La fluidoterapia di mantenimento è generalmente conservativa e mira ad un bilancio idrico in equilibrio.

Esame fisico diretto - I cambiamenti repentini del peso corporeo rappresentano il metodo più pratico per quanti-

ficare la perdita o il guadagno di fluidi.^{25,26} Pesare quotidianamente e più volte durante la giornata il paziente ospedalizzato è un ausilio semplice, rapido e a costo “zero” per stimarne lo stato di idratazione e la relativa risposta alla fluidoterapia, soprattutto alla luce della scarsa sensibilità degli indicatori clinici di idratazione e iperidratazione (Tabella 2).²⁶

La valutazione clinica consente generalmente di identificare uno stato di disidratazione > 5% del peso corporeo; il paziente disidratato presenterà mucose asciutte, cute anelastica e, nelle forme più gravi, disidratazione corneale e retrazione del globo oculare. I segni clinici in corso di iperidratazione risultano opposti, quali cute gelatinosa, chemosi ed edemi periferici, scolo nasale sieroso (Tabella 2; Figura 4). Esistono tuttavia, diversi fattori che limitano l'accuratezza della valutazione clinica dello stato di idratazione: la presenza di nausea e scialorrea può aumentare l'umidità delle mucose; l'uremia grave al contrario si può accompagnare a xerostomia. Anche lo stato di nutrizione e l'età del paziente influenzano la percezione clinica dello stato di idratazione; il turgore cutaneo, ad esempio, è fisiologicamente maggiore nei soggetti giovani, e tende a ridursi con l'età, per cui il grado di disidratazione sarà più facilmente sottostimato nei primi e sovrastimato negli animali anziani. Allo stesso modo sarà più difficile valutare lo stato di idratazione in un soggetto obeso, e più facile sovrastimare la disidratazione in un animale molto magro o emaciato.⁴ In presenza di sovraccarico volumetrico si assisterà ad un aumento del turgore giugulare e della pressione venosa centrale, e all'eventuale comparsa di versamenti cavitari. Le manifestazioni cliniche più marcate di ipervolemia grave interesseranno il distretto respiratorio, con tachipnea, difficoltà respiratoria progressiva ed edema polmonare.^{4,11} Vi sono, anche in questo caso, importanti differenze inter-specifiche. In generale il gatto tollera peggio l'iperidratazione e l'ipervolemia: la tendenza alla formazione di edema polmonare non cardiogeno e versamento pleurico avviene più precocemente rispetto al cane, e la distribuzione degli edemi sottocutanei è più diffusa e più difficile da rilevare clinicamente.¹¹ La comparsa di un soffio sistolico e/o di un ritmo di galoppo sono manifestazioni cliniche precoci di sovraccarico volumetrico nella specie felina.^{22,27}

Indicatori clinico-patologici - Il contenuto di fluido extracellulare influenza sia il compartimento interstiziale che intravascolare, con conseguenti alterazioni di microe-

Ore_____	Peso_____	BILANCIO IDRICO	
Entrate (input)		Uscite (output)	
Sangue.....ml		Dren. toracico.....ml	
Plasma.....ml		Dren. addominale.....ml	
Albumine.....ml		Diuresi.....ml	
Cristalloidi.....ml		Vomito.....ml	
Farmaci.....ml		Sondino gastrico.....ml	
Alimento.....ml		Diarrea.....ml	
Totale input		Totale output	
BILANCIO IDRICOml			

Figura 3 - Esempio di un foglio di lavoro per la valutazione del bilancio idrico giornaliero mediante il calcolo di *ins&outs*.



Figura 4 - Edema tissutale in un cane sovraidratato.

matocrito (PCV o *packed cell volume*) e proteine totali (PT). Poiché i fluidi tendono a riequilibrarsi tra il compartimento interstiziale e quello intravascolare, la disidratazione sostenuta potrà causare una contrazione della volemia plasmatica e segni di relativa emoconcentrazione (aumento di PCV e PT); viceversa, l'iperidratazione esisterà in un certo grado di ipervolemia e conseguente diluizione di PCV e PT (emodiluizione).^{4,26} L'aumento dell'osmolarità plasmatica e della natriemia riflettono condizioni di disidratazione anche molto lievi, solitamente secondarie a perdite di fluidi ipotonici (es. diabete insipido centrale o nefrogenico).^{4,28} Una perdita di fluidi sostenuta può compromettere la perfusione renale ed esitare in iperazotemia. Se fluido-responsiva, e in assenza



Video 3
Scansione parasternale dx_asse lungo. Sovraccarico volumetrico tetracamereale con lieve versamento pleurico e pericardico di natura iatrogena in gatto con malattia renale cronica.
<http://cms.scivac.it/it/v/14072/3>



Video 4
Scansione parasternale dx_asse corto. Sovraccarico volumetrico tetracamereale con lieve versamento pleurico e pericardico di natura iatrogena in gatto con malattia renale cronica.
<http://cms.scivac.it/it/v/14072/4>

di danno renale strutturale, l'iperazotemia si accompagnerà tipicamente a ridotta frazione escretorica di sodio e aumento del peso specifico urinario.¹⁴

Diagnostica per immagini - La diagnostica per immagini (radiologia convenzionale ed ecografia) può essere usata in associazione alla valutazione clinica per il monitoraggio del bilancio idrico. L'ecocardiografia e l'ecografia trans-toracica, in particolare, si prestano per l'identificazione precoce di segni di sovraccarico volumetrico (Video 3, Video 4).²⁹ Il rapporto atrio sinistro/aorta (LA/Ao) è utilizzato per stimare le dimensioni dell'atrio sinistro indipendentemente dalla taglia dell'animale. Un rapporto LA/Ao > 1,3 nel cane e > 1,6 nel gatto è generalmente indicativo di sovraccarico volumetrico.^{22,30} Infine, un rapido esame ecografico del torace può consentire di identificare le "linee B", artefatti a coda di cometa che originano dall'interfaccia pleurica e la cui presenza è indicativa di un aumento di liquido extravascolare nel parenchima polmonare (a livello dell'interstizio o dell'alveolo). Seppure reperti aspecifici riscontrabili in numerose patologie polmonari, l'aumento del numero di linee B è correlato positivamente alla presenza di segni clinici e radiografici di sovraccarico volumetrico (Tabella 2).^{29,31}

La fluidoterapia è "tossica" e va discontinuata in presenza di flogosi persistente e bilancio idrico positivo.

Fase di guarigione e/o persistenza dell'insulto

Qualora non si raggiunga un controllo del processo patologico in atto e la flogosi sistemica risulti persistente e/o refrattaria, la produzione di edema tissutale è progressiva, e concorre all'insufficienza multiorganica. Il rischio di sovraccarico volumetrico in questa fase è reale soprattutto in caso di fluidoterapia aggressiva/eccessiva nelle fasi di riperfusione e mantenimento, e in presenza di condizioni che favoriscono la ritenzione idrica (danno renale acuto, sepsi). In questo scenario **la fluidoterapia è da considerarsi tossica** perché peggiora gli ede-

mi tissutali e l'ipoperfusione. La necessità di fluidi endovenosi va attentamente ponderata; può essere opportuno discontinuare la loro somministrazione per facilitare il mantenimento di un bilancio idrico negativo, e garantire l'*intake* idrico quotidiano attraverso vie più fisiologiche e sicure (nutrizione enterale). Oltre alla restrizione fluida, in caso di bilancio idrico positivo e sovraccarico volumetrico, possono rendersi necessarie terapie volte alla rimozione dei fluidi in eccesso (utilizzo di diuretici o terapia renale sostitutiva).^{1,3,8}

Lo scenario si modifica ulteriormente nella fase finale della malattia critica, qualora, al contrario, si progredisca verso la guarigione della patologia sottostante. Si assisterà, in tal caso, al ribaltamento dei meccanismi pro-infiammatori che contribuivano all'instabilità emodinamica e all'aumentata permeabilità capillare: si verifica un incremento della diuresi, l'interruzione del *leakage* capillare, e un progressivo miglioramento del danno d'organo sviluppato in precedenza.^{3,8}

BILANCIO IDRICO E IMPATTO PROGNOSTICO NEL PAZIENTE CRITICO

Individuare il paziente fluido-responsivo, ovvero il paziente il cui la gittata cardiaca migliorerà a seguito della rianimazione fluida, rimane, ad oggi, uno dei compiti più complessi del medico intensivista. L'utilizzo degli indicatori clinici e strumentali trattati in precedenza è di ausilio a questo scopo; tuttavia, la diversità delle patologie in atto e la presenza di fattori molteplici che concorrono all'instabilità emodinamica del paziente critico (ipcontrattilità miocardica, vasodilatazione periferica, ipovolemia effettiva), rendono complessa la loro interpretazione nella pratica clinica. Dai dati che emergono dalla revisione della letteratura umana, soltanto la metà dei pazienti in shock presentati in pronto soccorso risulta essere fluido-responsiva. Ciò significa che un 50% dei pazienti instabili da un punto di vista emodinamico, e trattati mediante rianimazione fluida, non solo non trarrà un beneficio reale dalla fluidoterapia endovenosa, ma sarà facilmente esposto alle complicazioni di quest'ultima.²⁴ Il sovraccarico volumetrico o *fluid overload* (FO) è definito come l'accumulo patologico di fluidi a livello extracellulare (iperidratazione e ipervolemia) e si esprime in percentuale rispetto al peso corporeo dell'ammissione in ospedale.^{29,32} Esistono varie formule matematiche proposte in letteratura per la sua quantificazione; quella seguente ha trovato applicazione in numerosi studi in medicina umana e, recentemente, anche veterinaria:^{27,32}

$$\%FO = (\text{Input} - \text{Output di fluidi}) / (\text{Peso corporeo all'ammissione}) \times 100\%$$

Una fluidoterapia aggressiva ed eccessiva rispetto al fabbisogno reale del paziente costituisce la causa iatrogena principale per lo sviluppo del FO. Tuttavia, condizioni



Video 5

**Finestra acustica intercostale dx in cane
Acute Respiratory Distress Syndrome_
White Lung (linee B diffuse e confluenti).**
<http://cms.scivac.it/it/v/14072/5>

peculiari del paziente critico, quali il danno al glicocalice, la vasodilatazione periferica e il *leakage* capillare, rappresentano dei fattori predisponenti importanti per il suo sviluppo. Per tale ragione, il FO può essere interpretato come un vero e proprio *marker* di gravità clinica: più la condizione clinica del paziente è grave, maggiore è la probabilità che il FO si manifesti.^{29,32}

Diverse categorie di pazienti intensivi sono predisposte, per i meccanismi sopracitati, al FO: il danno renale acuto, la sepsi, l'insufficienza respiratoria acuta o ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), sono solo alcune delle condizioni in cui il FO e i suoi effetti sistemici negativi sono ampiamente riconosciuti (Video 5). L'accumulo di fluidi a livello interstiziale peggiora gli scambi di ossigeno e di metaboliti tra capillari e tessuti, altera l'architettura tissutale e concorre all'ipoperfusione locale. Gli effetti del FO si manifestano in maniera clinicamente più evidente con disfunzione respiratoria di vario grado, ma determinano vari tipi di complicazioni multiorganiche, quali danno renale acuto, colestasi, ritardo nella guarigione delle ferite chirurgiche, infezioni secondarie, malassorbimento intestinale, disfunzione cardiocircolatoria (Figura 5).²⁹

Il sovraccarico volumetrico, l'effetto avverso principale della fluidoterapia, peggiora la prognosi del paziente critico in quanto contribuisce all'ipoperfusione sistemica e al danno d'organo.

In medicina umana, numerosi studi sperimentali, *trial* clinici e metanalisi hanno correlato la presenza di bilancio idrico positivo e lo sviluppo di FO nel corso dell'ospedalizzazione ad *outcome* peggiori, in termini di aumentata mortalità, maggiore durata dell'ospedalizzazione, e complicazioni multiorganiche.^{8,33,34} Strategie di fluidoterapia conservative finalizzate a *target* emodinamici restrittivi e, in ultimo, la rimozione dei fluidi in eccesso mediante terapia diuretica o terapia sostitutiva renale, sono ad oggi oggetto di recenti indagini nell'uomo, anche se manca un consenso definitivo sulla loro appli-

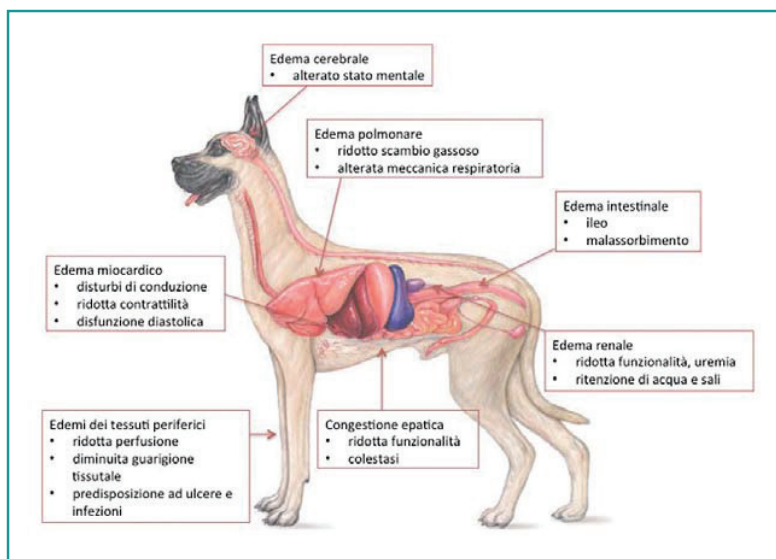


Figura 5 - Conseguenze multiorganiche dell'edema tissutale.

cazione pratica. In linea generale, dopo l'iniziale fase di rianimazione e stabilizzazione emodinamica, è indicato minimizzare la somministrazione di fluidi parenterali e tendere verso il mantenimento di un bilancio idrico in equilibrio o negativo, soprattutto nelle categorie di pazienti a rischio.^{3,33}

L'attenzione verso il monitoraggio del bilancio idrico e il rischio di FO è stato considerato recentemente nella letteratura veterinaria.^{27,32} Seppure preliminari, i risultati di uno studio retrospettivo condotto nel cane sono in parte in linea con quanto noto nell'uomo. Lo studio in oggetto evidenzia una predisposizione dei soggetti critici a sviluppare FO secondariamente alla somministrazione di una maggiore quantità di fluidi e all'escrezione di una quantità inferiore di urine. È stata osservata una correlazione positiva e significativa tra grado di FO e gravità clinica, oltre che una lieve, ma significativa associazione tra FO e aumento del rischio di morte.³²

CONCLUSIONI

Le strategie di fluidoterapia endovenosa vanno accuratamente individualizzate in base alle necessità del singolo paziente e alla fase della malattia critica. Numerosi indicatori clinici e strumentali sono di ausilio per individuare il paziente fluido-responsivo, monitorare il bilancio idrico e limitare la somministrazione di fluidi non necessari. Il sovraccarico volumetrico, l'effetto avverso principale della fluidoterapia, va evitato perché contribuisce all'ipoperfusione sistemica e al danno d'organo, e peggiora la prognosi del paziente critico.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano la Prof.ssa Alessia Diana e il Dr. Marco Baron Toaldo per i contributi video.

PUNTI CHIAVE

- Il paziente intensivo presenta spesso caratteristiche proprie della patologia critica (infiammazione sistemica, *leakage* capillare, sepsi, danno renale) che modificano la dinamica dei fluidi corporei, e lo rendono suscettibile agli squilibri del bilancio idrico e agli effetti avversi della fluidoterapia.
- Il glicocalice endoteliale riveste il versante intraluminale dell'endotelio svolgendo importanti funzioni omeostatiche nel modulare il flusso sanguigno e la permeabilità vasale. È una struttura fragile, soggetta a gravi alterazioni in corso di sepsi, trauma, ipervolemia, danno da ischemia-riperfusion.
- La fluidoterapia rianimatoria mira ad ottimizzare la gittata cardiaca e l'ossigenazione tissutale. Indicatori clinici (es. frequenza cardiaca, pressione arteriosa), ultrasonografici (es. dimensione camere cardiache), e metabolici (es. lattati) aiutano a individuare il paziente fluido-reattivo e a monitorare la rianimazione.
- Nel paziente euvolemico è indicata una fluidoterapia di mantenimento conservativa, necessaria a compensare le perdite e a raggiungere un bilancio idrico equilibrato. In caso di sovraccarico volumetrico è opportuno discontinuare la fluidoterapia e valutare strategie di rimozione dei fluidi in eccesso.
- Un bilancio idrico positivo nella fase tardiva della malattia critica va evitato, in quanto pre-dispone il paziente critico al sovraccarico volumetrico e alle sue conseguenze sistemiche (es. danno renale acuto, edema polmonare, riduzione della perfusione tissutale).

Fluid balance and fluid therapy in the veterinary critically ill patient: pathophysiology and monitoring of fluid balance

Summary

The critically ill patient frequently suffers from fluid balance abnormalities, and is extremely sensitive to the complications of inappropriate fluid therapy. The endothelial glycocalyx dysfunction during critical illness is the main contributing factor for the development of capillary leakage, systemic inflammation and interstitial edema, ultimately leading to tissue hypoperfusion. According to the dynamic clinical status of the intensive care patients, intravenous fluid therapy must be tailored to the individual clinical condition. "Context-sensitive" fluid therapy recognizes three interventional phases: a rescue phase to correct intravascular volume depletion; a stabilization phase aimed at matching fluid losses and requirements and optimizing fluid balance homeostasis; de-escalation phase when minimization of fluid therapy and mobilization of extra fluids can be considered to avoid their toxicity. Several clinical and diagnostic tools can be used to choose the appropriate strategy of fluid administration, and to optimize fluid balance in the course of the critical illness.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards MR, Mythen MG. Fluid therapy in critical illness. *Extreme Physiology and Medicine* 3:16, 2014.
2. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. *The New England Journal of Medicine* 369:1243-1251, 2013.
3. Tatara T. Context-sensitive fluid therapy in critical illness. *Journal of Intensive Care*, 4:20, 2016.
4. Rudloff E. Assessment of hydration. In: Silverstein DC and Hopper K Ed. *Small Animal Critical Care Medicine*. Elsevier Saunders, 2015, pp. 307-310.
5. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annual Review of Biomedical Engineering* 9:121-167, 2007.
6. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 69:777-784, 2014.
7. Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Current Opinion in Critical Care* 19:282-289, 2013.
8. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N *et al.* Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals of Intensive Care* 2:S1, 2012.
9. Goldstein SL. Fluid management in acute kidney injury. *Journal of Intensive Care Medicine* 29:183-189, 2014.
10. Kalantari K, Chang JN, Ronco C *et al.* Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. *Kidney International* 83:1017-1028, 2013.
11. Boller E, Boller M. Assessment of fluid balance and the approach to

- fluid therapy in the perioperative patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45:895-915, 2015.
12. Peterson KL, Hardy BT, Hall K. Assessment of shock index in healthy dogs and in dogs with hemorrhagic shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23:545-550, 2013.
 13. Porter AE, Rozanski EA, Sharp CR *et al.* Evaluation of the shock index in dogs presenting as emergencies. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23:538-544, 2013.
 14. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: diagnostic approaches and controversies. *The Clinical Biochemist Reviews* 37:4:153-175, 2016.
 15. Perner A, Prowle J, Joannidis M *et al.* Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Medicine* 43:807-815, 2017.
 16. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T *et al.* Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Critical Care Medicine* 37:2642-2647, 2009.
 17. Rabozzi R, Franci P. Use of systolic pressure variation to predict cardiovascular response to mini-fluid challenge in anaesthetised dogs. *Veterinary Journal* 202:367-371, 2014.
 18. Kieliszczak J, Baranowski W, Kosiak W. Usefulness of ultrasound examination in the evaluation of a neonate's body fluid status. *Journal of Ultrasound* 16:125-134, 2016.
 19. Nelson NC, Drost T, Lerche P *et al.* Noninvasive estimation of central venous pressure in anesthetized dogs by measurement of hepatic venous blood flow velocity and abdominal venous diameter. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 51:313-323, 2010.
 20. Meneghini C, Rabozzi R, Franci P. Correlation of the ratio of caudal vena cava diameter and aorta diameter with systolic pressure variation in anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* 77:137-143, 2016.
 21. Fine DM, Durham HE, Rossi NF *et al.* Echocardiographic assessment of hemodynamic changes produced by two methods of inducing fluid deficit in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:348-353, 2010.
 22. Campbell FE, Kittleson MD. The effect of hydration status on the echocardiographic measurement of normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:1008-1015, 2007.
 23. Conti-Patara A, de Araujo C, de Mattos-Junior E *et al.* Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. *Critical Care* 22:409-418, 2012.
 24. Marik P, Bellomo R. A rationale approach to fluid therapy in sepsis. *British Journal of Anaesthesia* 116:339-349, 2016.
 25. Gorelick MH, Kathy MS, Shaw KN *et al.* Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics* 99:E6, 1999.
 26. Hansen B, DeFrancesco T. Relationship between hydration estimate and body weight change after fluid therapy in critically ill dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 12:235-243, 2002.
 27. Ostroski CJ, Drobatz KJ, Reineke EL. Retrospective evaluation of and risk factors analysis for presumed fluid overload in cats with urethral obstruction: 11 cases (2002-2012). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 0:1-8, 2017.
 28. Popowski LA, Oppliger RA, Lambert GP *et al.* Blood and urinary measures of hydration status during progressive acute dehydration. *Medicine and science in sports and exercise* 33:747, 2001.
 29. Claude-Del Granado R, Mehta R. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology* 17:109, 2016.
 30. Hansson K, Haggstrom J, Clarence K *et al.* Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier king charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 43:568-575, 2002.
 31. Ward J, Lisciandro GR, Keene BW *et al.* Accuracy of point-of-care lung ultrasonography for the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in dogs and cats with acute dyspnea. *Journal of American Veterinary Medical Association* 250:666-675, 2017.
 32. Cavanagh AA, Sullivan LA, Hansen BD. Retrospective evaluation of fluid overload and relationship to outcome in critically ill dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26:578-586, 2016.
 33. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ *et al.* Conservative fluid management or resuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase or critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 43:155-170, 2016.
 34. Garzotto F, Ostermann M, Martin-Langerwerf D *et al.* The dose response multicentre investigation on fluid assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Critical Care* 20:196, 2016.



CERCHI-OFFRI LAVORO?

Il servizio è telematico, libero e gratuito. **Vet-Job** prevede l'utilizzo di un archivio on-line compilato e aggiornato dagli stessi medici veterinari che cercano oppure offrono proposte di lavoro. Il portale registra più di 50.000 visite mensili, con una media di 300 annunci al mese.

Per inserire la propria offerta o richiesta di lavoro è necessaria la registrazione al servizio. Al termine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/rimuovere le proprie inserzioni e la scheda dati personale.

Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:
<http://www.vetjob.it/>

