



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA VETERINARIA**

TESI DI LAUREA

**EMERGENZE DURANTE L'ANESTESIA
GENERALE NEI PICCOLI ANIMALI.
STATO DELL'ARTE.**

Relatore: Dott.ssa GIULIA MARIA DE BENEDICTIS

Correlatore: Dott. LUCA BELLINI

Laureanda: VALENTINA RINALDO

Matricola: 509267/MV

Anno Accademico 2008/2009

INDICE GENERALE

INTRODUZIONE	3
EMERGENZE CARDIOCIRCOLATORIE	11
Cenni di fisiologia e anatomia dell'apparato cardiovascolare applicati all'anestesia	13
Effetti dei farmaci sull'apparato cardiovascolare	19
Emorragia, perdita di fluidi, ipotensione ed emodiluzione	28
Emorragia, perdita di fluidi ed emodiluzione	28
Ipotensione	46
Aritmie cardiache	56
Bradiaritmie	58
Tachiaritmie sopraventricolari	68
Aritmie ventricolari	73
EMERGENZE RESPIRATORIE	83
Cenni di fisiologia e anatomia dell'apparato respiratorio applicati all'anestesia	85
Effetti dei farmaci sull'apparato respiratorio	90
Ipossiemia	94
Ipoventilazione	105
Ipercapnia e ipocapnia	107
DISORDINI DELLA TEMPERATURA	109
Termoregolazione e anestesia	111
Ipotermia	119
Ipertermia	126
ARRESTO CARDIACO E RINIMAZIONE CARDIOPOLMONARE CEREBRALE	135
Basic Life Support	138
Advanced cardiac life support	147
Cura del paziente dopo la rianimazione	153
CONCLUSIONI	157

INTRODUZIONE

I piccoli animali oggi sono sempre più sottoposti a sedazione ed anestesia generale in modo tale da consentire l'effettuazione delle necessarie procedure mediche.

In molte realtà veterinarie, dopo l'induzione dell'anestesia, nessuna persona è assegnata al monitoraggio e alla gestione della stessa e questo spesso è causa di mortalità accidentali.

Come tutti gli eventi spiacevoli, la previsione delle possibili complicanze ed un piano di azione già pronto facilitano senza alcun dubbio la risoluzione dei problemi che si possono presentare.

Negli ultimi decenni l'anestesiologia è avanzata molto ed ha prodotto come risultato che la sicurezza anestetica è migliorata permettendo di operare pazienti sempre più vecchi e debilitati.

Questa evoluzione è dovuta sia all'uso di tecniche anestetiche e farmaci più affidabili sia al progresso nelle tecniche di monitoraggio; durante l'anestesia, infatti, le condizioni del paziente dovrebbero essere valutate continuamente per permettere di individuare ogni cambiamento avverso e prevenire il fallimento dei meccanismi di compensazione. (Redondo et al. 2007)

Fin dall'inizio l'anestesia generale sconvolge l'equilibrio fisiologico del paziente e questo può portarlo vicino a situazioni pericolose; una preparazione che consenta di affrontare questi problemi è molto importante. Il monitoraggio delle funzioni vitali è estremamente importante viste le alterazioni dell'omeostasi date dall'anestesia. Il primo tipo di monitoraggio che si può effettuare nei pazienti è un monitoraggio clinico che per mette di valutare la frequenza cardiaca, il polso, il tempo di riempimento capillare, il colore delle mucose, temperatura, il tono muscolare e i riflessi, la frequenza respiratoria e la qualità del respiro; non richiede strumentazione particolare e permette di valutare la profondità del piano anestetico ma non fornisce la misurazione di altri parametri che sono importanti per valutare lo stato del paziente anestetizzato. Il secondo tipo di monitoraggio è quello strumentale che permette di disporre di parametri vitali come la saturazione di ossigeno dell'emoglobina, la concentrazione di CO₂ di fine espirazione, la pressione sanguigna ed il ritmo cardiaco che permettono un'identificazione rapida di problemi gravi come la bradicardia, i cambiamenti nella saturazione e l'ipoventilazione. I due tipi di monitoraggio non si escludono e anzi al contrario si integrano tra di loro e permettono di avere una comprensione più completa dello stato del paziente. I veterinari che monitorizzano in maniera attenta tali parametri hanno migliori opportunità di rispondere velocemente a questi eventi negativi che possono essere dannosi. (Tranquilli et al. 2007)

Negli ultimi decenni l'anestesiologia è avanzata molto ed ha prodotto come risultato che la sicurezza anestetica è migliorata permettendo di operare pazienti sempre più vecchi e debilitati. Questa evoluzione è dovuta sia all'uso di tecniche anestetiche e farmaci più affidabili sia al

progresso nelle tecniche di monitoraggio; durante l'anestesia, infatti, le condizioni del paziente dovrebbero essere valutate continuamente per permettere di individuare ogni cambiamento avverso e prevenire il fallimento dei meccanismi di compensazione. (Redondo et al. 2007)

Fornire l'anestesia è un'attività intrinsecamente rischiosa, ma è necessaria per effettuare la chirurgia ed altre procedure invasive. Poiché l'anestesia costituisce aiuto tale da facilitare la performance chirurgica e le attuali procedure terapeutiche, ma non essendole stato ancora conferito nessun beneficio terapeutico diretto di per sé, il rischio ad essa associato dovrebbe essere il più limitato possibile. Sforzi considerevoli sono stati compiuti per numerosi anni per riuscire a rendere l'anestesia il più sicura possibile.

È importante chiarire cosa significhi sicurezza in anestesia: da un lato si può riferire alla sicurezza dei farmaci anestetici, ma, tuttavia, assumendo che i farmaci siano somministrati giudiziosamente e opportunamente, essi sono raramente causa di mortalità per qualche loro caratteristica intrinseca; dall'altro lato è chiaro che il modo in cui si provvede all'anestesia è estremamente importante per la sicurezza. Provvedere all'anestesia include la valutazione preoperatoria del piano anestetico, l'induzione dell'anestesia e la gestione della vie aeree, il monitoraggio e il mantenimento dell'anestesia durante le procedure, il risveglio dall'anestesia e, in conclusione, le cure post operatorie. La sicurezza può potenzialmente essere compromessa o aumentata durante ciascuna di queste fasi.

Una delle ragioni più importanti per cui l'anestesia ha assunto un ruolo così fondamentale nella sicurezza del paziente è stata la consapevolezza che la maniera di condurla, e non i farmaci, influenza la morbilità e la mortalità.

Sforzi per migliorare la sicurezza in anestesia si stanno conducendo da decenni e molti studi relativi alla mortalità sono stati pubblicati. Uno di questi relativo alla medicina umana eseguito da Beecher e Todd già negli anni '50, per esempio, cataloga una grande quantità di morti anestetici che virtualmente potevano essere evitate come ostruzioni del tracheotubo non riconosciute, complicazioni di blocchi nervosi e anestesia locale, ostruzioni delle vie aeree post anestesia o aspirazioni, overdose di oppioidi con risultante ostruzione delle vie aeree, ipoventilazione e ipossia, somministrazione di un farmaco errato e connessione sbagliata del cilindro del gas nel circuito di ossigeno. Gli autori hanno suggerito di non nascondere questi eventi, ma di analizzarli permettendo, così, di poter trarre insegnamento da tali errori.

Una grande varietà di danni e complicazioni può risultare dall'anestesia. (Botney 2007)

Strategie per prevedere o scoprire incidenti critici includono: migliore selezione del personale, allenamento e supervisione aggiuntiva, sviluppo di protocolli specifici, miglioramento dell'equipaggiamento e controllo dello stesso prima del suo utilizzo, valutazione preoperatoria

maggiormente completa, aggiunta di nuove modalità di monitoraggio ed uso di allarmi, miglioramento della comunicazione e di altri aspetti organizzativi. (Heine et al. 2004)

Molti studi hanno dimostrato l'importanza di pulsossimetria e di capnografia, considerandole pietre miliari del progresso in anestesiologia, perché permettono di riconoscere subito un'intubazione esofagea o l'ipossia, due rischi anestesiológicos molto comuni. (Botney 2007)

Gli errori accadono e continueranno ad accadere, ma gli anestesisti e le loro organizzazioni e società proseguono nella ricerca e nell'analisi di essi e delle loro cause.

Grandi passi in avanti nella sicurezza in anestesia sono stati fatti nei passati quaranta anni e vedono come risultato un migliore equipaggiamento (in particolare pulso-ossimetria, capnografia, aiuti alle intubazioni, allarmi da disconnessione di macchine di anestesia, pompe a infusione), una maggiore attenzione al fattore umano, ed un miglioramento dell'effetto farmacologico degli anestetici.

Recentemente in medicina umana la percentuale di mortalità in anestesia è stata stimata inferiore a uno su 20.000-30.000 anestesie effettuate. Tuttavia l'incidenza di eventi critici in anestesia è stimata essere un evento ogni quindici anestesie. (Heine et al. 2004)

Secondo un altro studio, sempre in medicina umana, la mortalità è scesa negli ultimi venti anni e percentuale attualmente la sua incidenza va da 0,05 a 10 su 10000 anestesie somministrate. (Arbous et al. 2001)

Le complicanze perioperative anestetiche non sono state valutate frequentemente nella pratica veterinaria. Il primo grande studio sulle morti correlate ad anestesia è stato effettuato nel Regno Unito circa venti anni fa e documenta il rischio di morte correlata all'anestesia nei cani e nei gatti circa allo 0,23% e 0,28% rispettivamente. (Clarke, Hall 1990)

Altri lavori internazionali successivi riportano il rischio di morte correlato ad anestesia circa allo 0,1 – 0,2% sia in cani che in gatti. (Brodbelt 2008) Anche se sostanzialmente poco comune, si può notare come questa percentuale sia più alta di quella riportata in medicina umana che si aggira attorno allo 0,02 – 0,05%. Sebbene le differenze di specie parzialmente giustifichino questa discrepanza tra la medicina umana e quella veterinaria, in ogni caso il motivo principale della diversità è da attribuirsi ai differenti standard di anestesia e questo suggerisce che in questo campo si possano attuare dei sostanziali miglioramenti. Nell'anestesia umana il livello di preparazione del personale è solitamente più alto e i pazienti sono routinariamente monitorati con più attenzione. Una valutazione sulla mortalità perioperativa nei piccoli animali e l'identificazione dei maggiori fattori contribuenti possono incoraggiare il miglioramento nella pratica veterinaria. (Brodbelt 2008)

Uno studio condotto sull'uomo nel 2001 ha dimostrato come le morti anestetiche siano primariamente correlate alla gestione cardiovascolare del paziente; un'impropria attenzione a

riguardo causa, infatti, il 52% delle morti e, a seguire, le cause di morte più comuni sono imputabili alla gestione della ventilazione (10%) e ad altri errori di gestione anestesiológica (10%). In particolare, durante l'induzione dell'anestesia, la scelta della tecnica anestetica (15%) e le performance degli anestesisti (8%) sono le cause più comuni di morte. Durante il mantenimento, come già detto, le cause più comuni sono riferite alla gestione delle emergenze cardiovascolari (35%) , delle emergenze ventilatorie (10%) e altri errori di gestione (10%) e per questi fattori l'errore umano è determinante nel 75% delle morti, mentre il fattore organizzativo nel 10%. (Arbous et al. 2001)

La prevalenza di complicazioni cardiovascolari e respiratorie in medicina veterinaria è confermato anche da uno studio di David C. Brodbelt e altri autori del 2008 svolto in 117 centri veterinari in Gran Bretagna. Durante questo studio, della durata di due anni, sono stati anestetizzati 98036 cani, 79178 gatti e 8209 conigli. Le incidenze cumulative delle morti correlate ad anestesia e sedazione sono state circa 0,17% nei cani, 0,24% nei gatti e 1,39% nei conigli. Il rischio di morte legato alla sedazione è minore rispetto al rischio di morte legato all'anestesia generale. Il rischio per i pazienti sani (ASA 1 – 2) è stato stimato in 0,05% per i cani, 0,11% per i gatti e 0,73% per i cani, mentre per i pazienti con patologie più serie (ASA 3 – 5) è stato 1,33% per i cani, 1,40% per i gatti e 7,37% per i conigli, entro 48 ore dalla procedura. (Brodbelt et al. 2008)

L'acronimo ASA sta per American Society of Anesthesiology ed indica un modo per classificare le condizioni dei pazienti da sottoporre ad anestesia. Il paziente classificato ASA 1 è un soggetto sano senza patologie sistemiche; il paziente ASA 2 è un soggetto con lieve patologia sistemica (Asma controllata, epilessia idiomatica controllata etc); il paziente ASA 3 è un soggetto con patologia sistemica non incapacitante (diabete mellito controllato, ipertermia moderata etc); il paziente ASA 4 è un soggetto con grave patologia sistemica non compensata e che rappresenta un costante rischio (grave ipertermia, iperadrenocorticismismo non controllato etc); il paziente ASA 5 è un soggetto in condizioni tali per cui non ci si aspetta una sopravvivenza di più di 24 ore. La classificazione, come si può vedere, si basa sulla presenza di patologie sistemiche e il loro grado di compensazione e non al rischio di mortalità durante anestesia. È però implicito che pazienti più malati siano maggiormente a rischio di complicazioni e morte. (Tranquilli et al., 2007)

Le morti sono state classificate anche in relazione alla causa di morte e le cause primarie di morte sono state cardiovascolari e respiratorie e le percentuali sono state, rispettivamente, circa del 74% e del 72% . Circa il 20% delle morti è avvenuto per cause sconosciute. Le cause cardiovascolari includono descrizioni di arresto cardiaco durante l'induzione o durante l'anestesia e collassi cardiocircolatori, spesso dovuti allo scarso stato di salute del paziente. Le

cause respiratorie includono casi che indicano ostruzioni delle vie aeree, ipoventilazione, fallimento degli scambi gassosi. (Brodbelt et al. 2008)

Nei piccoli animali i gatti hanno un'incidenza di morte maggiore rispetto ai cani probabilmente a causa della loro taglia relativamente piccola, con un rapporto tra area e volume elevato che li rende maggiormente suscettibili all'ipotermia e, potenzialmente, al sovradosaggio di farmaci. I gatti posseggono, inoltre, vie aeree di calibro minore ed una laringe più sensibile che li predispone a complicazioni riguardanti le vie aeree superiori. In ogni caso, la causa maggiore di rischio per i gatti sono rappresentati dalla qualità e dagli standard dell'anestesia; la terapia fluida e il supporto ventilatorio, infatti, sono usati meno frequentemente nei gatti anestetizzati. Il monitoraggio dei pazienti è spesso superficiale, infatti meno del 10% dei gatti vengono monitorati con capnografia, elettrocardiografia e pressione arteriosa. (Brodbelt et al. 2007) I gatti inoltre spesso sono soggetti difficili da "manipolare" e visitare e questo può portare a una sottostima delle problematiche del paziente felino. (Tranquilli et al. 2007)

Species	Number at risk	Number of anaesthetic- and sedative-related fatalities	Risk of anaesthetic/ sedative-related death (%)	95% CI (%)
Dog	98 036	163	0.17	0.14–0.19
Cat	79 178	189	0.24	0.20–0.27
Rabbit	8209	114	1.39	1.14–1.64
Guinea pig	1288	49	3.80	2.76–4.85
Ferret	601	2	0.33	0.04–1.20*
Hamsters	246	9	3.66	1.69–6.83*
Chinchilla	334	11	3.29	1.38–5.21
Rat	398	8	2.01	0.87–3.92*
Other small mammals	232	4	1.72	0.47–4.36*
Budgerigar	49	8	16.33	7.32–29.66*
Parrot	127	5	3.94	1.29–8.95*
Other birds	284	5	1.76	0.57–4.06*
Reptiles	134	2	1.49	0.18–5.29*
Other	50	0	0	0–7.11*

*Exact 95% confidence interval.

Tabella 1: rischio di mortalità correlata a sedazione ed anestesia nei piccoli animali (Brodbelt et al. 2007)

Cause of death	Dogs (%)	Cats (%)	Rabbits (%)
Cardiovascular cause	34 (23)	11 (6)	3 (3)
Respiratory causes	20 (13)	16 (9)	13 (13)
Either cardiovascular or respiratory	55 (37)	99 (57)	22 (23)
Neurological cause	7 (5)	8 (5)	2 (2)
Renal	1 (1)	6 (3)	0
Unknown	31 (21)	35 (20)	57 (59)
Total	148 (100)	175 (100)	97 (100)

Deaths are expressed as number of animals (per cent of total).

Tabella 2: cause primarie di morte in cani, gatti e conigli (Brodbelt et al. 2007)

Un incidente critico è definito come un evento che ha portato, o avrebbe portato se non scoperto e corretto in tempo, ad un risultato indesiderato. Nonostante diffuse critiche, il monitoraggio attento degli incidenti ha dimostrato la sua utilità in situazioni in cui i problemi sono complessi, contestuali e influenzati dalla interazione di fattori fisici, psicologici e sociali come, ad esempio, l'errore umano e l'errore del sistema di lavoro.

Gli errori umani hanno contribuito in maniera significativa alla morbilità e alla mortalità in anestesia. L'istituto americano di medicina (metti tra parentesi il nome dell'istituzione in inglese) ha definito come errore "il fallimento di un'azione pianificata dall'essere portata a termine come stabilito". Gli errori si possono suddividere in "sviste", "dimenticanze" e "sbagli". Una svista risulta da un fallimento nella realizzazione di un'azione, anche se il piano progettato era adeguato a raggiungere l'obiettivo. Le sviste sono basate sulla competenza, si verificano durante l'esecuzione di compiti altamente integrati che non richiedono il controllo cosciente o la risoluzione dei problemi. Le dimenticanze coinvolgono il fallimento di memoria come, ad esempio, dimenticare di amministrare la profilassi antibiotica. L'errore attivo si riferisce ad un evento che si verifica immediatamente prima di un incidente o infortunio. Gli errori latenti si riferiscono a problemi in agguato all'interno del sistema di lavoro che possono provocare incidenti a persone che lavorano in determinate circostanze derivanti da decisioni inappropriate prese da uno staff incurante. Un esempio potrebbe essere un carrello di anestesia caricato con il farmaco sbagliato. In anestesia il controllo di routine di attrezzature, ad esempio delle macchine anestetiche, potrebbe evitare errori. (Choy Yin 2008) Una revisione retrospettiva e l'analisi contemporanea di tutti gli incidenti anestesiolgici segnalati tra il 1 aprile 2002 e il 31

marzo 2004 presso il Birmingham Children's Hospital ha dimostrato che i fattori umani sono causa di incidenti nel 42,5% dei casi. (Choy Yin 2008)

Questa tesi si propone di essere uno studio bibliografico con l'intento, in un primo momento, di prendere in considerazione, elencare ed analizzare le cause più comuni di emergenze anestesologiche per poi fornire, in un secondo momento, un aggiornamento relativo a quelle che sono le linee guida per affrontare tali eventi negativi nella maniera migliore possibile.

EMERGENZE CARDIOCIRCOLATORIE

CENNI DI FISILOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE APPLICATA ALL'ANESTESIA

Una fondamentale comprensione e una valorizzazione del ruolo del sistema cardiocircolatorio e delle dinamiche circolatorie sono il caposaldo per una gestione sicura dell'anestesia. L'*uptake*, la distribuzione, e l'eliminazione dei farmaci anestetici dipendono dal flusso sanguigno. L'importanza del sistema cardiovascolare in pazienti sani e i diversi effetti dei farmaci anestetici sull'emodinamica enfatizza la necessità di avere queste conoscenze per poter monitorare nel miglior modo possibile lo stato del paziente. Il sistema cardiovascolare è costruito per trasportare un flusso continuo di ossigeno e nutrienti a tutti i tessuti del corpo. Le scorte di ossigeno e nutrienti e l'eliminazione dei prodotti di scarto sono facilitati dagli organi principali inclusi i polmoni dove il sangue viene ossigenato e viene eliminata l'anidride carbonica; il sistema gastrointestinale dove sono assorbiti nutrienti e acqua e vengono eliminati gli scarti; e i reni dove i prodotti del metabolismo eccessivi vengono eliminati. In modo più specifico la funzione principale del cuore è quella di pompare il sangue, quella del sistema vascolare è trasportare il sangue dalla periferia al cuore e viceversa e facilitare i processi di scambio nei tessuti periferici le funzioni del sangue invece sono quelle di essere un mezzo o un solvente per tutti i processi omeostatici e di scambio dell'organismo. (Tranquilli et al. 2007)

Anatomia

Il cuore è posizionato nella cavità toracica, il ventricolo sinistro è in posizione caudale rispetto al destro, e gli atri sono posti dorsalmente ed al di sotto della biforcazione tracheale. I setti interatriale ed interventricolare separano il cuore destro dal cuore sinistro. Mentre l'atrio destro e sinistro sono abbastanza simili, i ventricoli destro e sinistro sono spiccatamente differenti, in modo da poter svolgere funzioni simili (pompa) in contesti differenti. Il ventricolo destro, con parete più sottile e muscolatura meno sviluppata spinge il sangue nel sistema polmonare, a bassa pressione (circa 25/5 mmHg), mentre il ventricolo sinistro, che deve spingere il sangue in un sistema ad alta pressione (circa 140/80 mmHg) è caratterizzato dalla presenza di una spessa muscolatura. Il setto interventricolare ha struttura simile a quella del ventricolo sinistro. La valvola tricuspide garantisce l'unidirezionalità del flusso nel cuore destro, mentre la valvola mitrale (bicuspidale) garantisce l'unidirezionalità del flusso nel cuore sinistro. Le valvole aortica e polmonare, posizionate rispettivamente nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro e destro, garantiscono l'unidirezionalità del flusso nella circolazione sistemica e polmonare. La presenza di

4 valvole ha consentito alle camere cardiache di acquisire le caratteristiche ideali per lavorare nel loro contesto e inoltre ha reso possibile la differenziazione di due sistemi circolatori con caratteristiche enormemente differenti. Il sistema polmonare necessita di una bassa pressione per garantire ottimali scambi gassosi. Inoltre, considerata la sua estensione, ramificazione e dimensione dei capillari, per conseguire pressioni prossime a quelle sistemiche sarebbe necessario vincere enormi resistenze, con un dispendio energetico che non potrebbe essere colmato dal normale metabolismo. La presenza di altre valvole fa in modo che il sovraccarico pressorio determinato dall'insufficienza valvolare venga ridistribuito nella camera cardiaca a monte, che risponderà all'aumentato del carico divenendo ipertrofica, se possibile. Il muscolo cardiaco, un sincizio funzionale, è in grado di contrarsi in modo sincrono una volta che viene dato il via alla contrazione dalle cellule pace-maker questa si diffonde da una cellula miocardica all'altra. La disposizione delle fibre, sia circolari che longitudinali, determina una contrazione caratterizzata da accorciamento e riduzione del diametro, che risulta nella caratteristica torsione che da origine all'itto. (Corletto 2007)

Metabolismo miocardico

La muscolatura cardiaca è caratterizzata da un'efficiente gestione dell'energia disponibile. Il muscolo cardiaco utilizza con straordinaria rapidità una vasta gamma di substrati energetici ma, a differenza della muscolatura scheletrica, dipende strettamente dall'apporto di ossigeno. Il cuore è in grado di utilizzare e di rigenerare rapidamente ATP, convertendo l'energia chimica in energia meccanica, mentre non conta sul suo immagazzinamento, come invece fanno altri distretti. In circa 24 ore, il cuore umano usa e rigenera circa 5 kg di ATP, che corrispondono a 10 volte il proprio peso e 1000 volte la quantità di ATP che può immagazzinare. Quest'organo, che pesa circa lo 0.5% del peso dell'organismo intero, consuma il 10% dell'ossigeno totale. Il metabolismo energetico del cuore non dipende, quindi, dalla quantità di ATP che riesce ad immagazzinare, ma da quella che può generare. Il metabolismo energetico del cuore può essere schematizzato in tre cicli tra loro connessi, consistenti nella circolazione sistemica, nel metabolismo cellulare e nell'attività delle fibre contrattili. I tre sistemi interagiscono come tre ingranaggi connessi: un aumento della contrattilità determinerà una maggiore richiesta metabolica, che sarà soddisfatta da un aumento della circolazione sistemica. Questo meccanismo presenta importanti implicazioni fisiologiche: in animali con circolazione lenta e basso metabolismo la generazione di substrati ed il loro utilizzo è lento, mentre in animali di piccole dimensioni, con elevato metabolismo e circolazione rapida la conversione dei substrati è rapidissima. Allo stesso modo, durante l'anestesia, la diminuzione del metabolismo indotta

dall'agente anestetico determina uno stato di riposo, che riduce la velocità delle reazioni energetiche e fornisce un margine di protezione. Il tentativo di ripristinare la normale velocità del circolo, per esempio somministrando agenti con azione antimuscarinica, determina un inutile dispendio energetico locale, aumentando l'attività della pompa in assenza di una reale necessità. L'eccessivo rallentamento dell'attività contrattile, all'opposto, può determinare una insufficiente distribuzione dei substrati che non soddisfa la minima richiesta metabolica. È raro, tuttavia, che questa seconda situazione si verifichi in individui normali, in quanto la domanda metabolica viene legata alla disponibilità di substrati, quindi durante l'anestesia sia l'attività metabolica che la distribuzione dei substrati diminuiscono. La contrattilità cardiaca dipende dal movimento di calcio dalle riserve intracellulari del reticolo endoplasmico agli elementi contrattili nel citoplasma. (Corletto 2007)

Elettrofisiologia cardiaca

Il compito principale del cuore è quello di generare una forza contrattile sufficiente a distribuire il sangue nell'organismo. Affinché ciò avvenga, le cellule cardiache devono prima essere eccitate. L'eccitazione normalmente inizia spontaneamente nel nodo senoatriale; successivamente il potenziale d'azione si diffonde da cellula a cellula a tutto il muscolo cardiaco. Il passaggio dello stimolo tra atri e ventricoli avviene preferenzialmente attraverso il nodo atrioventricolare e quindi si distribuisce nel ventricolo attraverso il fascio di His. Il potenziale d'azione, durante il passaggio attraverso il nodo atrioventricolare, viene rallentato, per consentire un adeguato riempimento ventricolare durante la sistole atriale e prima della sistole ventricolare. Qualora il potenziale d'azione raggiunga il ventricolo attraverso vie accessorie, a rapida conduzione, il risultante deficit nella fase di riempimento tardivo del ventricolo causa un deficit sistolico. A livello macroscopico, l'attività elettrica cardiaca può essere monitorata utilizzando l'elettrocardiogramma, come avviene durante l'anestesia. La base fisiologica per la normale eccitabilità e conduzione cardiaca è il movimento transmembranario di ioni Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- attraverso speciali canali controllati dal potenziale di membrana stesso e dal legame con mediatori endogeni. (Beghelli et al. 1998)

Le principali alterazioni dell'elettrofisiologia cardiaca sono rappresentate da:

- alterata conduzione
- refrattarietà disomogenea
- formazione ripetitiva dell'impulso in fibre che non dovrebbero essere pace-maker (automaticità anormale)
- depolarizzazione anormale che determina un potenziale ectopico

- rientro dell'eccitazione che sostiene un pace-maker ectopico

Se la causa all'origine del disturbo osservato è un'alterazione dell'equilibrio omeostatico miocardico o di utilizzazione dei substrati, solitamente l'alterazione è reversibile. Al contrario, qualora la causa del disturbo fosse anatomica, il difetto solitamente è non facilmente correggibile. Toni cardiaci, ECG, pressione nelle camere cardiache e ciclo cardiaco possono essere correlati. La contrazione isovolumetrica consiste nella contrazione miocardica quando le valvole aortiche e polmonari sono ancora chiuse; la pressione nel ventricolo aumenta, fino a quando le valvole si aprono e quindi la pressione diminuisce durante la fase di eiezione. In modo simile, il rilassamento isovolumetrico è la fase di rilassamento ventricolare tra la chiusura delle valvole aortiche e polmonari e l'apertura delle valvole atrioventricolari. Tale fenomeno è possibile poiché la fase di rilassamento non è, come si potrebbe pensare, completamente passiva. La capacità del miocardio di rilassarsi è detta lusiotropia. Qualora la capacità lusiotropica del ventricolo diminuisca (miocardiopatia ipertrofica e dilatativa, tachicardia) il deficit diastolico compromette anche la fase sistolica successiva. Un rallentamento della frequenza cardiaca, indotto farmacologicamente aumenta il tempo di rilassamento, migliorando la fase diastolica, a meno che il deficit non sia indotto da un oggettivo irrigidimento del ventricolo, come può accadere in miocardiopatie allo stato terminale o dopo un arresto cardiaco. Un altro approccio potrebbe consistere nell'aumentare il precarico, favorendo un riempimento più rapido delle camere cardiache. Tale manovra, tuttavia, deve essere effettuata con attenzione, in quanto in individui con ridotta compliance ventricolare può risultare in ridotta contrattilità ed aumento della pressione nel piccolo circolo. Durante il riempimento ventricolare la pressione sale lentamente, fino a quando la contrazione atriale determina un aumento della pressione. Quando la valvola atrioventricolare si chiude, la pressione nell'atrio diminuisce rispetto al picco conseguito durante la contrazione atriale, per poi riaumentare quando la contrazione ventricolare isovolumetrica crea tensione nelle valvole atrioventricolari. Il riempimento rapido ventricolare determina una diminuzione della pressione atriale, visibile come onda v a livello atriale. Il corretto funzionamento del sistema cardiocircolatorio è la condizione necessaria per il normale funzionamento di organi ed apparati. L'anestesia interferisce, in misura variabile, con la normale attività cardiocircolatoria e, pertanto, può compromettere in modo transitorio o permanente la funzione di altri organi ed apparati. Per comprendere gli effetti dei farmaci somministrati e degli interventi fisiologici effettuati durante l'anestesia, è necessario chiarire in modo semplice alcuni concetti:

- Precarico: il precarico è la lunghezza della fibra cardiaca a riposo (quindi nel cuore *in situ* il volume ventricolare al termine della diastole). All'aumentare del precarico, aumenta la contrattilità cardiaca (legge di Frank-Starling), ma la relazione non è lineare, in quanto una

eccessiva distensione compromette la contrattilità. La venodilatazione e l'ipovolemia diminuiscono il precarico.

- Postcarico: Il postcarico è la pressione generata dal ventricolo al termine della sistole, quindi dipende dalla resistenza che si oppone alla contrazione ventricolare. Nel cuore il postcarico è comunemente identificato con le resistenze periferiche. È interessante notare, tuttavia, che la stessa contrattilità contribuisce all'aumento del postcarico, poiché aumenta la pressione generata. La vasocostrizione aumenta il postcarico, mentre la vasodilatazione lo diminuisce. In generale, l'aumento del postcarico favorisce un aumento della pressione arteriosa, ma è legato ad una diminuzione della portata cardiaca.

- Contrattilità: La contrattilità è la capacità della fibra miocardica di contrarsi in risposta ad uno stimolo e ad una definita lunghezza. Non è possibile misurare direttamente la contrattilità, poiché essa viene influenzata da precarico, postcarico e frequenza cardiaca. A parità di pre e postcarico, la contrattilità influisce in modo diretto la portata cardiaca e quindi la perfusione periferica.

Il controllo della perfusione tissutale non dipende, tuttavia, esclusivamente dall'attività di pompa del cuore. Il flusso generato dal cuore è, infatti, intermittente, mentre la perfusione di organi ed apparati deve essere continua. Il sistema vascolare converte il flusso intermittente in un flusso continuo pulsatile, assorbendo energia durante la sistole e restituendola successivamente, durante la fase diastolica. L'energia elastica viene, quindi, convertita in energia cinetica. La durata della fase in cui il vaso restituisce l'energia cinetica è una proprietà intrinseca del vaso, dipendente dalla sua complicità ed elasticità. Quando la durata della diastole aumenta eccessivamente, la trasmissione di energia cinetica può non riuscire a sostenere il flusso per tutta la diastole. Clinicamente, ciò è evidente durante la bradicardia indotta da oppioidi, nella quale la pressione diastolica diminuisce significativamente ed in misura proporzionale all'entità della bradicardia. Il corrispondente aumento del precarico risultante dalla più lunga diastole (la fase di riempimento del cuore è più lunga) determina un aumento della gittata cardiaca e quindi della pressione sistolica. La forma dell'onda generata dipende dalla rigidità delle arterie, dalle resistenze periferiche, dalla competenza/stenosi della valvola semilunare aortica e dalla frequenza cardiaca. L'irrigidimento dei condotti aumenta la differenza tra pressione sistolica e diastolica (pressione del polso), mentre la loro complicità determina riduzione della pressione del polso; l'aumento delle resistenze periferiche causa una "riflessione" dell'onda pressoria, determinando la comparsa di "gobbe" nell'onda del polso e l'aumento della pressione diastolica. L'effetto della frequenza cardiaca è stato già esposto. Il sistema venoso contiene circa il 70% del volume circolante, mentre il sistema arterioso contiene il restante 30%. Tale rapporto può essere alterato in caso di ipovolemia, in risposta alla quale il sistema

cardiocircolatorio metterà in atto risposte per preservare la pressione arteriosa: inizialmente la vasocostrizione riduce il volume del letto arterioso, mantenendo la pressione arteriosa, quindi il cuore inizierà a battere con maggior frequenza, spostando sangue dal circolo venoso a quello arterioso. Ciò determinerà una diminuzione dello stato di riempimento del circolo venoso, individuabile misurando la pressione venosa centrale, ed in parte compensata dalla venocostrizione indotta dalle catecolamine circolanti. A livello dei singoli organi ed apparati, la distribuzione della portata cardiaca non è omogenea ed esistono differenti meccanismi di controllo. Il rene, per esempio, riceve circa il 25% della portata cardiaca e riesce a mantenere la perfusione costante, all'interno di un range di pressione arteriosa media da 80 a 150 mmHg (nei mammiferi). Al contrario, la perfusione del distretto splancnico (circa il 25% della portata cardiaca) dimostra scarsa autoregolazione e quindi dipende in misura importante dalla pressione arteriosa. La liberazione di catecolamine (shock, dolore, stress) e l'ipotensione influenzeranno, quindi, in misura maggiore il distretto spancnico rispetto al rene, a meno che la pressione arteriosa non raggiunga valori inferiori al limite di autoregolazione. La perfusione di cute e muscoli diminuisce drasticamente in corso di ipotensione o liberazione di catecolamine. Cervello e miocardio dimostrano un processo di autoregolazione simile a quello del rene, ma riescono a preservare la propria perfusione anche quando la pressione media arteriosa raggiunge i 40-50 mmHg, in assenza di altri fattori di disturbo (per esempio aumento della pressione intracranica, nel caso del cervello). È interessante notare come l'apparato cardiocircolatorio abbia stabilito delle chiare priorità: pressione arteriosa a scapito di perfusione di alcuni tessuti (cute e muscoli), mediante vasocostrizione periferica ed aumento della frequenza. Tale logica di funzionamento deve essere sempre considerata dall'anestesista, poiché consente di comprendere a fondo gli eventi cui talvolta è necessario far fronte. (Corletto 2007; Tranquilli 2007)

EFFETTI DEI FARMACI SULL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

Farmaci della premedicazione

Tra i farmaci della premedicazione, quelli che deprimono in misura minore il sistema cardiovascolare appartengono alla classe delle **benzodiazepine**. L'effetto emodinamico predominante è una riduzione lieve della pressione sanguinea che è causata da una minor resistenza vascolare periferica. Il meccanismo per il quale le benzodiazepine mantengono relativamente stabile l'emodinamica coinvolge la conservazione dei riflessi che mantengono l'omeostasi, ma alcuni elementi indicano che il riflesso pressorio è alterato sia dal diazepam che dal midazolam. Il midazolam causa una diminuzione pressoria più grande rispetto alle altre benzodiazepine, ma l'effetto ipotensivo è comunque minimo e comparabile a quello visto con il tiopentale. Nonostante l'ipotensione il midazolam è sicuro ed efficace per l'induzione dell'anestesia anche in pazienti con severe stenosi aortiche. Gli effetti emodinamici di midazolam e diazepam sono dose dipendenti: più alti sono i livelli plasmatici più elevata sarà la diminuzione di pressione; in ogni caso c'è un punto di plateau del farmaco nel quale avvengono minimi cambiamenti pressori. Il ritmo cardiaco, la pressione di riempimento ventricolare e la gittata cardiaca sono mantenuti dopo l'induzione con le benzodiazepine. Nei pazienti con elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro il diazepam e il midazolam producono un effetto simil-nitroglicerina diminuendo la pressione di riempimento e incrementando la gittata cardiaca. In ogni caso lo stress da intubazione e da chirurgia non è bloccato dal midazolam per questo spesso le benzodiazepine sono combinate con oppioidi, questo fa sì che ci sia un effetto additivo tra i farmaci e quindi l'ipotensione generata sia molto più grave rispetto a quella generata usando i farmaci singolarmente. Il meccanismo di questo effetto emodinamico sinergico non è ancora del tutto capito, ma probabilmente è legato alla diminuzione del tono simpatico quando i due farmaci sono somministrati insieme. Ci sono evidenze che il diazepam e il midazolam diminuiscono le catecolamine circolanti. (Miller et al. 2005; Tranquilli et al. 2007)

I tranquillanti **fenotiazinici** possono essere impiegati con successo nella premedicazione di pazienti cardiopatici; l'acepromazina, in particolare, a causa della spiccata azione ipotensiva (vasodilatazione periferica) determina una diminuzione del postcarico e questo effetto la rende indicata in caso di insufficienza ventricolare sinistra e forme dilatative del miocardio. La somministrazione preventiva della molecola ad alti dosaggi, inoltre, previene l'insorgenza di disturbi del dromotropismo, nonché di aritmie di origine ventricolare, in soggetti anestetizzati

con barbiturici e alotano. In ogni caso la somministrazione di acepromazina ha effetti drammatici sul sistema cardiocircolatorio in quanto la gittata cardiaca il volume di eiezione e la pressione sanguinea media diminuiscono fortemente. Quando l'acepromazina viene somministrata in animali anestetizzati con isofluorano il decremento della pressione sanguinea è drammatico ad alte dosi (1 mg/kg) si possono verificare aumenti della frequenza cardiaca e tachicardia. La somministrazione di acepromazina produce effetti negativi sull'ematocrito degli animali, scende del 20% - 30% dopo 30 minuti dalla somministrazione e rimane sotto la base-line per 2 ore. Inibisce inoltre l'aggregazione piastrinica ma non sembra alterare l'emostasi nei cani sani. (Tranquilli et al. 2007)

Gli effetti degli **α_2 agonisti** sul sistema cardiocavascolare sono un decremento della frequenza cardiaca, un decremento delle resistenze vascolari sistemiche, un indiretto decremento della contrattilità cardiaca, della gittata cardiaca e della pressione sanguinea. Con la formulazione di α agonisti sempre più selettivi c'è la speranza di eliminare gli effetti cardiovascolari e massimizzare gli effetti ipnotici e analgesici. Nell'uomo un'iniezione intravenosa di 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di dexmedetomidina causa un iniziale crescita della pressione sanguinea e un decremento della frequenza cardiaca in 5 minuti dopo la somministrazione. L'iniziale incremento della pressione sanguinea è causata dall'effetto della dexmedetomidina sui recettori α_2 periferici. La frequenza cardiaca torna alla normalità dopo 15 minuti e la pressione gradualmente scende del 15% sotto la base-line in 1 ora. La dexmedetomidina causa una profonda bradicardia e occasionalmente blocchi senoatriali. Questo fa pensare che possa essere un beneficio nel miocardio ischemico; studi su modelli animali hanno dimostrato come abbia degli affetti benefici sul miocardio ischemico diminuendo il consumo di ossigeno e ridistribuendo il flusso coronario dalle zone non ischemiche a quelle ischemiche. La dexmedetomidina diminuisce il livello di lattato sierico nel modello cane per le ischemie coronariche con associato decremento della frequenza cardiaca e delle catecolamine misurate. (Miller et al. 2005) Gli effetti emodinamici degli α_2 agonisti nel cane sono tipicamente descritti come una risposta bifasica della pressione sanguinea con una diminuzione del ritmo cardiaco e dell'indice cardiaco, un incremento della resistenze vascolari sistemiche e della pressione venosa centrale. Sono riportati invece minimi cambiamenti nella pressione delle arterie polmonari o nella pressione a cuneo dei capillari polmonari. Studi sulla dose dipendenza di questi effetti hanno dimostrato che la medetomidina causa cambiamenti emodinamici qualitativamente simili in dosi tra 1 e 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ endovena, questi cambiamenti sono minori alle dosi di 1 e 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Gli effetti cardiovascolari vicino al massimo si hanno con una dose di medetomidina di 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dosi più alte hanno effetti addizionali molto piccoli sulle funzioni cardiovascolari. Questo ha dimostrato un limite sulla dosedipendenza degli effetti cardiovascolari. L'iniziale aumento della pressione sanguinea risulta dalla vasocostrizione

periferica causata dall'attivazione dei recettori post-sinaptici α_2 sulla muscolatura liscia vasale periferica. Questo è associato con aumentato tono vagale e un decremento della frequenza cardiaca (fase 1). Nell'uomo la pressione cardiaca poi cade quando la vasocostrizione diminuisce e l'effetto ipotensivo centrale predomina (fase 2). Il tono nervoso simpatico è diminuito, e questa fase è associata con una prolungata diminuzione della frequenza cardiaca. L'esatta collocazione dei recettori responsabili dell'effetto ipotensivo centrale non è conosciuta. I recettori post-sinaptici α_2 , e imidazoloni nel sistema nervoso centrale sono probabilmente coinvolti. La bradicardia che si osserva comunemente dopo la somministrazione di α_2 -agonisti durante la seconda fase può risultare da una azione simpaticolitica centrale che non coinvolge l'attività vagale efferente. In ogni caso l'osservazione clinica che bradicardia (durante la fase 2) non risponde all'atropina non supporta totalmente questa ipotesi. Le caratteristiche della pressione sanguinea sembrano in parte determinate dal dosaggio. Dosi molto alte $> 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ causano una durata più lunga dell'ipertensione associate a un persistente incremento delle resistenze vascolari. A dosi più basse l'effetto centrale predomina e la pressione sanguinea diminuisce fino a raggiungere valori di pre-trattamento o inferiori. La pressione sanguinea resta in range accettabili in cani a cui si somministrano $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ di dexmedetomidina e poi anestetizzati con propofol o isoflurano e questo suggerisce che la vasocostrizione periferica data dalla dexmedetomidina predomina. Questi risultati dimostrano la grande sensibilità dei cani all'azione vasocostrittrice degli α_2 -agonisti rispetto all'uomo dove l'ipotensione è il principale effetto emodinamico. La gittata cardiaca diminuisce dopo la somministrazione di α_2 -agonisti nei cani, il meccanismo preciso non è noto ma molti ne sono stati proposti inclusi: l'effetto depressante diretto, una funzione ridotta in risposta all'incremento del postcarico mediato dagli α_2 -agonisti e un'ipossia miocardica e una disfunzione in risposta alla vasocostrizione coronarica. (Murrell et al. 2005) In conclusione l'uso in pazienti cardiopatici dovrebbe essere attentamente ponderato; infatti la stimolazione dei recettori adrenergici post-sinaptici operata da questa classe di preanestetici, infatti, induce vasocostrizione per contrazione della muscolatura liscia vasale e, per attivazione del riflesso barorecettoriale, spiccata bradicardia. (Bufalari 2007)

Agenti dell'induzione

Tra gli effetti cardiovascolari del **propofol** il più rilevante è l'ipotensione, dovuta a riduzione di: gittata cardiaca, contrattilità miocardica, frazione di eiezione e resistenze vascolari sistemiche. La somministrazione di alti dosaggi in fase di induzione sortisce un effetto simpaticolitico a causa di una interazione con i recettori adrenergici alfa e beta; la modesta bradicardia che ne deriva può essere esacerbata dalla concomitante somministrazione di farmaci ad azione vagotonica

(oppiacei, α_2 -agonisti). Quindi, diversamente da quanto si verifica in seguito alla somministrazione di tiopentale, il propofol non favorisce la tachicardia indotta dall'azione dei barorecettori dei glomi carotidei e aortici in seguito alla ipotensione sistemica (resettaggio dei recettori). Inoltre, studi condotti nell'uomo hanno messo in evidenza che il propofol non altera l'attività elettrica cardiaca, mantenendo immodificata la lunghezza del tratto Q-T; il prolungamento di detto intervallo, indotto da alcuni anestetici, può essere associato alla comparsa di extrasistoli e tachicardia ventricolare. (Bufalari 2007)

Gli effetti cardiovascolari del propofol sono stati valutati sia nel suo uso durante l'induzione e durante il mantenimento dell'anestesia. L'effetto più prominente del propofol è un decremento della pressione sanguinea durante l'induzione. Nell'uomo indipendentemente dalla presenza di un problema cardiovascolare una dose di induzione da 2 a 2.5 mg/kg produce una riduzione dal 25% al 40% della pressione cardiaca. Il decremento della pressione arteriosa è associato a un decremento del rapporto gittata cardiaca/indice cardiaco e dell'indice di gettata sistolica (stroke volume) e delle resistenze vascolari sistemiche. Quando si parla specificatamente di funzione del ventricolo destro il propofol induce una riduzione marcata nella discesa della relazione tra pressione di fine sistole del ventricolo destro e volume. Il decremento della pressione dopo una dose inducente di propofol appare essere dovuta alla vasodilatazione ed una possibile depressione miocardica in ogni caso l'effetto depressante diretto del propofol è controverso. Molti studi in vitro per valutare la funzione miocardica a concentrazioni terapeutiche di propofol non hanno dimostrato un'azione isotropa negativa. Questo rilievo si è osservato anche nel cuore di suinetti appena nati che può far pensare ad un vantaggio nell'uso del propofol rispetto agli anestetici volatili in questo gruppo di età. Un altro meccanismo che può contare per il decremento della gittata cardiaca dopo la somministrazione di propofol è forse la sua azione sul sistema simpatico di conduzione del cuore. Il propofol ad alte concentrazioni abolisce l'effetto inotropo della stimolazione degli adrenergici α ma non dei β e incrementa l'effetto lusitropico (rilassamento) della stimolazione dei β . (Miller et al. 2005)

La depressione cardiovascolare dei **barbiturici** è la risultante sia di effetti centrali che periferici (vascolari e cardiaci). L'effetto cardiovascolare primario da induzione con barbiturico è la vasodilatazione periferica risultante in una riunione di sangue nel sistema venoso. Un decremento della contrattilità è un altro effetto ed è correlato alla riduzione di calcio disponibile per le miofibrille. In aggiunta la frequenza cardiaca è aumentata. I meccanismi di diminuzione di gettata cardiaca includono l'azione inotropica negativa diretta, la riduzione del riempimento ventricolare a causa dell'incremento della capacità e il decremento transiente del tono simpatico dal sistema nervoso centrale. L'incremento della frequenza cardiaca che accompagna l'induzione con tiopentale probabilmente risulta dall'attivazione del riflesso barorecettoriale simpatico del

cuore in risposta alla caduta della gittata e della pressione. Il tiopentale produce un effetto inotropo negativo dose dipendente che è causato da una diminuzione dell'afflusso del calcio dentro le cellule con la risultante di diminuire il calcio nel sarcolemma. L'indice cardiaco non cambia o è ridotto, e la pressione media è mantenuta o di poco ridotta. Le infusioni e le dosi bassi di tiopentale tendono ad essere accompagnate da piccoli cambiamenti emodinamici che si notano invece con iniezioni di boli rapidi. (Miller et al. 2005) Diversamente dal propofol, l'ipotensione generata dal tiopentale sodico è dovuta principalmente all'azione isotropa negativa, responsabile di una diminuzione della gittata cardiaca, e in misura minore alla vasodilatazione periferica. La tachicardia riflessa che ne consegue può essere di considerevole entità e determinare un aumento del lavoro cardiaco e della richiesta di ossigeno da parte del muscolo miocardico. La concomitante somministrazione di farmaci ad azione simpaticolitica può aggravare questo stato ipotensivo. È noto, inoltre, che la somministrazione di tiopentale e il successivo mantenimento dell'anestesia con alotano può esacerbare l'effetto, prodotto dall'alotano, di sensibilizzazione del miocardio al rilascio di catecolamine endogene. Non è raro pertanto il riscontro di aritmie, per lo più di origine ventricolare, nel corso di anestesia con tiopentale sodico. A causa degli importanti effetti cardiocircolatori che produce, questa molecola deve essere impiegata con cautela in pazienti cardiopatici; in questa categoria di soggetti, al fine di ridurre la quantità di farmaco necessaria per ottenere l'ipnosi, si consiglia la preventiva somministrazione di benzodiazepine e di oppioidi in fase di premedicazione o durante l'induzione stessa. Tuttavia, l'effetto inotropo negativo marcato rende l'uso del tiopentale controindicato nei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa. La riduzione della contrattilità impone cautela nell'impiego di questo agente ipnotico nei gatti affetti da cardiomiopatia ipertrofica: la diminuzione della gittata cardiaca che ne deriva, infatti, causa ipoperfusione coronarica che, in un miocardio ipertrofico che presenti un fabbisogno basale di ossigeno superiore alla norma, può rendersi responsabile di un grave scompenso. (Bufalari 2007)

La **ketamina** produce un aumento della pressione cardiaca, della gettata sistolica e della frequenza cardiaca mentre mantiene la resistenza vascolare periferica. Questi effetti solitamente raggiungono il massimo dopo 2 minuti dall'iniezione e si assestano dopo 15-20 minuti. C'è una grande variazione di risposte individuali, e occasionalmente può esserci un grande incremento della pressione sanguinea non correlata a una anamnesi di ipertensione pre-operatoria. Si pensa che questa risposta adrenergica sia mediata centralmente e l'uso di depressanti centrali come le benzodiazepine in premeditazione possa inibire questo effetto. Queste proprietà fanno della ketamina l'agente inducente ideale per i pazienti in shock ma la meno appropriata per i pazienti con severe malattie cardiache ischemiche. La ketamina si è visto aumentare il flusso sanguigno coronarico questo beneficio è probabilmente negato dal suo effetto di aumentare il

consumo di ossigeno da parte del miocardio. (Craven 2007) Gli effetti inotropo e cronotropo positivi della ketamina si traducono in un aumento in vivo della gittata cardiaca e della pressione arteriosa sistemica e del piccolo circolo, nonché in un incremento del lavoro cardiaco e della richiesta di ossigeno da parte dei miociti. Nell'uomo la somministrazione endovenosa di dosi cliniche di ketamina è seguita, nell'arco di 3-5 minuti, da un incremento della pressione sistolica pari a 20-40 mm Hg. Poiché determina un aumento della contrattilità del miocardio può esserne consigliato l'impiego in cani affetti da cardiomiopatia dilatativa, seppure con cautela: i suoi effetti emodinamici, infatti, la rendono scarsamente indicata in pazienti cardiopatici sottoposti a chirurgie di lunga durata, poiché l'aumento della richiesta di ossigeno e del lavoro cardiaco potrebbero non essere ben tollerati per periodi di tempo. (Bufalari 2007)

Analgesici oppiacei

Numerosi studi hanno dimostrato che abbondanti dosi di oppioidi amministrati da soli o come anestetico primario danno una stabilità emodinamica durante il periodo operatorio. La scelta dell'oppioide modifica il profilo emodinamico perioperatorio.

La diretta somministrazione di μ -agonisti nel sistema nervoso centrale degli animali produce molto comunemente ipotensione e bradicardia. La maggior parte degli oppioidi riducono il tono simpatico e incrementano quello vagale e parasimpatico. Occasionalmente gli oppioidi producono un effetto paradossale. Una risposta cardiovascolare iperdinamica è stata riportata durante l'induzione con alte dosi di fentanyl. Questo è stato attribuito a una attivazione simpatica centrale. Il fentanyl incrementa il rilascio di norepinefrina da alcune terminazioni nervose simpatiche, e inibisce l'uptake di norepinefrina nei cani. (Miller et al. 2005)

Le azioni cardiache dirette degli oppioidi e in particolare i loro effetti sui meccanismi di contrattilità miocardica sono significativamente minori rispetto a quelli di altri anestetici iniettabili o inalatori. In ogni caso recettori per gli oppioidi sono dimostrati esistere nei miociti cardiaci di ogni specie. La morfina diminuisce il calcio transiente ma non la contrazione cardiaca e incrementa la sensibilità dei miofilamenti al calcio attraverso l'azione dei recettori δ_1 degli oppioidi espressi nel cuore. È anche dimostrato che la morfina decrementa la forza isometrica di contrazione dei muscoli striati. Molti studi comunque dimostrano che il fentanyl ha un effetto isotropo positivo, come il sufentanil, che includono il rilascio di catecolamine o la diretta attivazione adrenergica miocardica. Normalmente la maggior parte delle variabili emodinamiche rimane invariata anche dopo una grossa dose di fentanyl. Una piccola depressione dell'indice cardiaco e della funzione di pompa è stata riportata nell'uomo dopo somministrazione di sufentanil. Studi nei cani hanno dimostrato piccoli cambiamenti emodinamici con dosi moderate (160 $\mu\text{g}/\text{kg}$) di alfentanil e una

transitoria stimolazione cardiaca (incremento della contrattilità del ventricolo sinistro, e della velocità del flusso aortico) con dosi molto grandi (5 mg/kg). Nei cani il ramifentanil produce effetti emodinamici che includono un decremento nella contrattilità e nella gittata cardiaca e un incremento della frequenza cardiaca e della pressione. Gli oppioidi possono deprimere la conduzione cardiaca. Il fentanyl rallenta la conduzione nel nodo atrioventricolare e prolunga l'intervallo RR, il periodo refrattario del nodo atrioventricolare. Gli oppioidi possono anche prolungare l'intervallo QT. Clinicamente i disturbi di conduzione dovuti ad a oppioidi sono molto rari. (Miller et al. 2005)

L'effetto predominante e usuale degli oppioidi è nella frequenza cardiaca. Gli oppiacei possono essere impiegati nei pazienti cardiopatici durante tutto il periodo perioperatorio. Gli agonisti puri deprimono in misura variabile la contrattilità miocardica e, attraverso una stimolazione diretta del nucleo vagale, potenziano il tono parasimpatico inducendo bradicardia. L'uso di **mepetidina** e **morfina** dovrebbe essere attentamente ponderato, poiché entrambe queste molecole possono determinare un massivo rilascio di istamina (soprattutto per via endovenosa) cui conseguono vasodilatazione periferica e diminuzione della pressione arteriosa talvolta anche molto marcata. La morfina, inoltre, presenta anche un effetto bradicardizzante spiccato che, pur diminuendo la richiesta di ossigeno da parte del miocardio, la rende poco indicata in soggetti affetti da disturbi del dromotropismo (blocchi atrioventricolari di I e di II). In pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia non particolarmente invasive, in cui si preveda una stimolazione algica di intensità medio-bassa, può giovare la somministrazione di agonisti parziali o agonistiantagonisti: il **butorfanolo**, ad esempio, esplica un effetto ipotensivo pari solo al 13% rispetto a quello determinato dalla morfina. Gli oppiacei agonisti puri di nuova generazione (**fentanyl**, **sufentanil**, **alfentanil** e **remifentanil**) presentano i vantaggi di avere un blando effetto inotropo negativo e bradicardizzante, di non liberare istamina e di non sensibilizzare il miocardio alle catecolamine. Il loro impiego perioperatorio consente di ridurre il dosaggio degli agenti ipnotici o dissociativi necessari per indurre l'anestesia generale nonché la MAC degli alogenati; il loro potere analgesico, inoltre, consente di evitare l'innescarsi dei meccanismi neuroendocrini alla base del dolore, e quindi la liberazione di catecolamine e altri mediatori chimici che potrebbero causare un aumento del lavoro cardiaco sovraccaricando il comparto cardiocircolatorio. (Bufalari 2007)

Alogenati

Sebbene l'effetto inotropo negativo sia più marcato per alcune molecole (**alotano** ed **enflurano**), tutti gli anestetici inalatori, compresi i più moderni **desflurano** e **sevoflurano** deprimono la contrattilità del miocardio normale sia in vivo sia in vitro. La depressione dell'inotropismo è dose correlata ed è dovuta ad un'alterazione dell'omeostasi del Ca^{2+} intracellulare e dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti; la riduzione del rilascio di Ca^{2+} da parte del reticolo sarcoplasmatico (RS) che ne consegue determina una deplezione delle riserve dello stesso ione disponibili per l'attivazione contrattile e, quindi, una diminuzione della contrattilità dei miociti. L'alotano e l'enflurano, ma non l'**isoflurano**, stimolando una massiva liberazione di Ca^{2+} dal RS producono un'azione caffeino-simile che si traduce in un transitorio e modesto aumento della contrattilità, che precede una sua grave riduzione. L'effetto inotropo negativo degli alogenati viene potenziato da condizioni di ipocalcemia, nonché dalla somministrazione di Ca^{2+} antagonisti, o di antagonisti dei β_1 adrenorecettori, mentre può essere contrastato dalla somministrazione di Ca^{2+} esogeno e di agonisti dei β_1 -adrenorecettori. La riduzione della funzione diastolica, dovuta ad un allungamento del tempo di rilascio isovolumetrico, non comporta tuttavia una alterazione della distensibilità delle camere ventricolari; al contrario, da studi condotti su cani affetti da cardiomiopatia dilatativa si evince che l'isoflurano può migliorare sensibilmente gli indici di rilasciamento e di riempimento dei ventricoli. Tali proprietà lo rendono indicato in questi pazienti nonostante l'azione isotropa negativa. Sebbene gli alogenati riducano la qualità della performance cardiaca globale, poiché alla riduzione della contrattilità si associa anche una diminuzione del precarico e del postcarico, la combinazione di questi effetti si traduce in una conservazione dell'efficacia meccanica del cuore. Isoflurano e desflurano riducono le resistenze vascolari sistemiche in maniera dose-dipendente, viceversa l'alotano determina l'effetto opposto mentre questo parametro emodinamico non viene modificato in maniera significativa dal sevoflurano. Gli anestetici volatili causano effetti cronotropi negativi diretti tramite depressione dell'attività del nodo senoatriale. Tuttavia, le modificazioni della frequenza cardiaca in vivo sono dovute principalmente all'interazione degli agenti volatili con l'attività dei riflessi barorecettoriali. Infatti, tutti, seppure con dei meccanismi d'azione distinti, determinano decremento della pressione arteriosa dose-dipendente: alotano ed enflurano abbassano la contrattilità miocardica e riducono la gittata cardiaca; isoflurano, sevoflurano e desflurano riducono il postcarico del ventricolo sinistro, mentre l'inotropismo è conservato in maggior misura. L'aumento della pressione dell'atrio destro, verosimilmente imputabile all'effetto inotropo negativo, rende l'uso di alotano ed enflurano poco indicato in pazienti affetti da disturbi del piccolo circolo, edema

polmonare e patologie dell'apparato respiratorio in grado di ridurre il numero di alveoli funzionanti. Nel corso di anestesie prolungate si può osservare una attenuazione degli effetti emodinamici negativi prodotti dagli alogenati; poiché la somministrazione di propanololo invece li esacerba, è verosimile che tale miglioramento sia legato all'aumentata attività del sistema nervoso simpatico. Tutti gli anestetici volatili producono vasodilatazione diretta delle arterie coronariche alterando la regolazione intracellulare del Ca^{2+} nella cellula muscolare liscia coronaria. In particolare, l'interazione con i canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e recettore-dipendenti riduce l'ingresso dello ione all'interno della cellula e, quindi, la sua biodisponibilità. L'aumento del flusso coronarico che ne deriva può esplicare un'azione protettiva nei confronti di eventuali condizioni ischemiche del miocardio. L'effetto protettivo degli alogenati nell'ischemia miocardica e nel danno da riperfusione, sembra da attribuire non solo all'aumento della perfusione coronaria, ma anche all'azione inotropica e cronotropica negativa e all'effetto lusotropo di queste molecole che, pur salvaguardando la funzione bioenergetica mitocondriale, determinano riduzione del fabbisogno miocardico di ossigeno. Il sevofluorano, inoltre, sembra avere anche un'azione protettiva diretta nei confronti dei danni da riperfusione, essendo associato ad una ridotta produzione di diossigeno, un marcatore indiretto dei radicali reattivi dell'ossigeno. (Bufalari 2007; Miller et al. 2005)

Il sevofluorano appare essere simile all'isofluorano e al desflurano con poche eccezioni. Il sevofluorano non è associato con un incremento della frequenza cardiaca in pazienti adulti mentre alte MAC di isofluorano e desflurano e rapidi aumenti nella contrazione inspirata è associata a tachicardia. L'incremento della concentrazione di sevofluorano progressivamente induce un decremento della pressione sanguinea in maniera simile agli altri anestetici inalatori. Negli animali il sevofluorano sembra essere meno potente sulla vasodilatazione coronarica rispetto all'isofluorano e nei cani non è associato al fenomeno della redistribuzione del flusso coronario. Il sevofluorano diminuisce la contrattilità miocardica in maniera simile all'isofluorano e al desflurano e non potenzia le aritmie cardiache indotte da epinefrina. (Ebert et al. 1995)

EMORRAGIA, PERDITA DI FLUIDI IPOTENSIONE ED EMODILUIZIONE

La perdita di sangue durante la chirurgia può essere insidiosa o ovvia; anche i fluidi corporei sono persi durante la chirurgia per trasudazione, sequestro o evaporazione. Lo stravasamento di fluidi in uno spazio non funzionale o sequestrati in edema è comunemente riferito come perdita nel terzo spazio; il primo e il secondo spazio sono rispettivamente lo spazio intracellulare ed extracellulare. Queste perdite possono ridurre il volume di sangue circolante significativamente. Un decremento del volume di sangue circolante è mal tollerato in un paziente anestetizzato. Quantificare la perdita di sangue è importante, ma può essere difficile e quindi spesso la severità dell'emorragia è determinata dall'impatto che ha sul paziente. Una severa perdita di sangue causa tachicardia, una riduzione della pressione sanguigna, pallidità delle mucose e decremento del polso.

Le risposte fisiologiche alla perdita di sangue che sono rese meno efficaci o mascherate dall'anestesia e dai farmaci anestetici (eg. α_2 agonisti), fortemente enfatizza il bisogno di un appropriato monitoraggio per la scoperta precoce e la correzione dell'ipovolemia.

La perdita di sangue può essere rimpiazzata con cristalloidi, colloidi come il plasma, soluzioni a base di emoglobina, destrani, sangue intero o una combinazione di queste soluzioni. (Tranquilli et al. 2007)

EMORRAGIA, PERDITA DI FLUIDI ED EMODILUIZIONE

Stimare la perdita di sangue.

Il volume di sangue in un adulto rappresenta il 7% del peso corporeo (EBV estimated blood volume). Il volume di sangue varia con l'età e lo stato fisiologico: soggetti in soprappeso o anziani hanno un volume di sangue in percentuale minore.

Stimare la perdita di sangue è complicato da diversi fattori inclusa la perdita di liquido con l'urina e lo stabilirsi di edemi tissutali. Un metodo relativamente semplice per stimare le perdite di sangue acute è considerare il comparto intravascolare come un compartimento singolo, nel quale l'emoglobina cambia a seconda del sangue perso e di fluidi riperfusi. Quando i volumi persi non sono rimpiazzati durante l'emorragia, la concentrazione di emoglobina resta costante. In questa condizione per stimare la perdita di sangue si può seguire una semplice tabella

(riferita ad un essere umano cosciente) che divide l'emorragia in 4 classi: la classe I è uno stato di non shock, mentre la classe IV è un evento preterminale che ha bisogno di immediato intervento.

Parametri / Classi	I	II	III	IV
Perdita di sangue (%)	< 15%	15 – 30%	30 – 40%	> 40%
Frequenza Cardiaca (battiti/min)	< 100	> 100	> 120	> 140
Pressione sanguinea	normale	diminuita	diminuita	diminuita
Frequenza respiratoria (respiri/min)	14 – 20	20 – 30	30 – 40	> 35
Sintomi del CNS	normale	ansioso	confuso	letargico

Diversamente, quando le perdite di sangue sono rimpiazzate con infusioni di fluidi la perdita di sangue stimata (EBL estimated blood loss) si può ottenere con la seguente formula:

$$EBL = EBV \times \ln(H_i/H_f)$$

Dove H_i e H_f sono l'ematokrito iniziale e quello finale. Implicitamente in questa equazione è assente la perdita urinaria o la dispersione di fluidi intravascolari nei tessuti.

L'infusione di fluidi in assenza di sanguinamento porta ugualmente ad un abbassamento della concentrazione di emoglobina. Usando il modello a un compartimento, una prima approssimazione dell'emodiluizione con fluidi infusi è la seguente:

$$H_f = EBV \times H_i / (EBV + \text{volume infuso})$$

Questa è la stima più bassa di H_f perché la somministrazione di fluidi e l'espansione dei fluidi intravascolari attiva meccanismi di compensazione che fanno aumentare il *glomerular filtration rate* e diminuire il volume plasmatico. È impossibile stimare gli effetti di una trasfusione di sangue in un paziente con un sanguinamento in atto. Misurare la pressione venosa centrale o preferibilmente la pressione dell'arteria polmonare è necessario per stimare il grado di emorragia o i fluidi di rimpiazzo che sono necessari. (Gutierrez et al. 2004; Cohen 2006)

Alterazioni del trasporto sistemico di ossigeno durante uno shock emorragico.

Il decremento del volume di sangue circolante durante severe emorragie deprime la gittata cardiaca e abbassa la pressione di perfusione degli organi. Emorragie severe danneggiano il trasporto sistemico di ossigeno e di nutrienti ai tessuti e produce uno stato di shock. Una comprensione più chiara della fisiopatologia dello shock emorragico si ottiene definendo il processo di trasporto e scambio di ossigeno. Tutto l'ossigeno trasportato (DO_2) è il prodotto dell'indice cardiaco e del contenuto di ossigeno del sangue arterioso (CaO_2). Il contenuto di ossigeno nel sangue arterioso è così calcolato: $13.4 \times [Hb] \times SaO_2 + 0.03 PaO_2$, dove $[Hb]$ rappresenta la concentrazione di emoglobina nel sangue, SaO_2 la saturazione di ossigeno dell'emoglobina e PaO_2 la pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso.

In condizioni aerobiche normali, il consumo di ossigeno (VO_2) è proporzionale al metabolismo e varia a seconda delle necessità energetiche del corpo. VO_2 può essere calcolato usando il principio di Fick come la differenza tra l'ossigeno trasportato e l'ossigeno lasciato ai tessuti:

$VO_2 = \text{indice cardiaco} \times (CaO_2 - CmvO_2)$, dove $CmvO_2$ è l'ossigeno contenuto nel sangue venoso misto. Calcolare VO_2 con l'equazione di Fick non tiene conto del consumo di ossigeno polmonare, che può essere sostanziale durante un danno acuto ai polmoni. (Gutierrez et al. 2004; Cohen 2006)

Relazione tra trasporto di ossigeno e consumo durante uno shock emorragico

Un rapido decremento del volume sanguigno può portare a diminuire la gittata cardiaca e DO_2 con piccoli cambiamenti in VO_2 , perché il flusso sanguigno si distribuisce preferibilmente in tessuti con grande richiesta metabolica. L'aumentata efficienza di utilizzo di ossigeno durante l'ipossia è riflessa da un aumento della frazione di ossigeno estratto dal sangue. L'abbassamento delle resistenze vascolari regionali dovute ad adenosina, prostaglandine, e ossido di azoto induce la redistribuzione ipossica del flusso sanguigno. Malgrado questo, la risposta microvascolare organo specifica in tutti gli organi, tranne che nel cuore, è di diminuire il flusso sanguigno durante una severa ipovolemia. Un'altra risposta all'emorragia è un incremento del numero di capillari aperti negli organi che sono in grado di farlo, per esempio nei muscoli scheletrici solo una frazione di capillari è di solito aperta per accomodare il passaggio di elettroliti, mentre i capillari rimanenti permettono solo il passaggio del plasma. Durante l'emorragia il numero di capillari aperti aumenta proporzionalmente al grado di ipossia. Il

reclutamento di capillari accorcia la distanza di diffusione tra i globuli rossi e i tessuti e incrementa l'area dei capillari per la diffusione dell'ossigeno. L'effetto complessivo del reclutamento di capillari è il mantenimento del flusso di ossigeno nei tessuti a una tensione di ossigeno capillare minore che rappresenta la risposta vitale negli organi al limite dell'ipossia. Un severo e sostanziale decremento in DO₂ eventualmente supera la risposta microvascolare all'ipossia. Come il flusso di ossigeno cala i mitocondri non possono sostenere un metabolismo aerobico e VO₂ diminuisce. Il grado di DO₂ associato con l'iniziale declino di VO₂ è definito come DO₂ critica (DO₂crit). Esperimenti su animali hanno mostrato come DO₂crit è praticamente un parametro costante non curante del metodo usato sperimentalmente per diminuire DO₂, in anemia, ipossiemia o ipovolemia. (Shoemaker 1987; Gutierrez et al. 2004)

Ipovolemia e anemia isovolemica

Pazienti con emorragia massiva possono avere condizioni che vanno da una severa ipovolemia in cui il volume di sangue scende senza cambiamenti nella concentrazione di emoglobina, ad una anemia isovolemica nella quale un estremo decremento nella concentrazione di emoglobina si verifica con un volume normale o aumentato.

L'ipovolemia si verifica in sanguinamenti rapidi in pazienti che non ricevono fluidi in infusione. L'importanza del volume circolante è stato dimostrato in animali sottoposti a sequenziali prelievi di aliquote di sangue da una vena centrale. Questi esperimenti hanno dimostrato che VO₂ rimane costante, mentre il volume di sangue circolante diminuisce. VO₂ cade rapidamente e la morte segue rapidamente sotto un DO₂crit di 8 – 10 mlO₂/min per kg. In questo frangente critico il decremento del volume sanguigno si avvicina al 50% senza cambiamenti nella concentrazione di emoglobina. L'ipovolemia è associata ad un sostanziale decremento della gittata cardiaca e della tensione di ossigeno venoso.

Una infusione aggressiva di fluidi può produrre condizioni di anemia isovolemica che è caratterizzata da un adeguato volume di sangue, ma da un decremento della concentrazione di emoglobina e una ridotta capacità di trasporto di ossigeno. L'anemia isovolemica si verifica quando le trasfusioni di sangue non sono disponibili. Anemie isovolemiche sperimentali sono state prodotte prelevando aliquote di sangue da una vena centrale e rimpiazzando l'esatto ammontare di volume con soluzioni colloidali come l'albumina. Gli animali sottoposti alla progressiva anemia isovolemica mostrano una DO₂crit prossima a 10 mlO₂/min per kg. La DO₂crit è raggiunta ad una concentrazione di emoglobina pari a circa 4.0 g/dl (corrispondente ad un ematocrito < 18%).

L'anemia isovolemica è associata ad un incremento di gittata cardiaca e tensione di ossigeno nel sangue venoso misto maggiore di quelle notate per ipovolemia o ipossiemia. Un'acuta emodiluzione isovolemica decrementa le resistenze vascolari sistemiche e incrementa la frequenza cardiaca, il volume di gettata sistolica, e l'indice cardiaco, ma non ci sono cambiamenti nella VO₂ o nel lattato plasmatici. (Gutierrez et al. 2004; Cohen 2006; Monk 2005)

Risposta cellulare alla perdita acuta di sangue

Lo shock si compensa quando la DO₂ sistemica scende sotto la DO₂crit e i tessuti passano a fonti anaerobiche per l'energia. Sotto queste condizioni la funzione cellulare è mantenuta fin tanto che la resa combinata delle fonti energetiche aerobiche e anaerobiche provvede sufficiente ATP per la sintesi di proteine e il processo contrattile. Alcuni tessuti sono più resistenti all'ipossia di altri: i muscoli scheletrici e quelli lisci sono molto resistenti e gli epatociti non presentano danni irreversibili dopo 2,5 ore di ischemia, mentre le cellule cerebrali rimangono danneggiate anche dopo pochi minuti di ipossia; l'intestino è particolarmente sensibile ad un decremento della perfusione; la mucosa gastrica e intestinale mostrano evidenza di metabolismo anaerobico prima che un decremento della VO₂ sistemica sia riscontrato.

Uno shock non compensato risulta in un danno irreversibile ai tessuti che si verifica quando le scorte di ATP aerobiche e anaerobiche non sono sufficienti per mantenere le funzioni cellulari.

Il collasso delle pompe di membrana trasportatrici di ioni, in particolare quelle associate alla regolazione di calcio e sodio, risulta in una perdita di integrità di membrana e trasudazione cellulare. Altri meccanismi che portano a danni irreversibili durante l'ipossia sono la deplezione di energia cellulare, l'acidosi cellulare, la generazione di radicali liberi dell'ossigeno e la perdita di nucleotide adenina dalla cellula. (Gutierrez et al. 2004)

Risposta sistemica alla perdita di sangue acuta

La prima risposta alla perdita di sangue è un tentativo di formare un coagulo nel sito di emorragia. Come l'emorragia prosegue, i recettori delle catecolamine, dell'ormone antidiuretico e del natriuretico atriale rispondono alla percezione della perdita di volume tramite vasocostrizione delle arteriole e delle arterie muscolari e tramite l'incremento della frequenza cardiaca. Lo scopo di queste risposte compensatorie è incrementare la gittata cardiaca e

mantenere la pressione di perfusione. La produzione di urina diminuisce e la sete viene stimolata per mantenere il volume di sangue circolante.

Un paziente che sanguina profusamente può sviluppare tachipnea e ipotensione. Come l'ipovolemia peggiora e progredisce l'ipossia tissutale, l'incremento della ventilazione compensa l'acidosi metabolica prodotta dall'incremento della produzione di anidride carbonica. I meccanismi compensatori sono eventualmente sopraffatti dal volume perso e il flusso sanguigno renale e splancnico diminuisce, come pure la pressione sanguinea. La perdita della pressione di perfusione coronarica ha un effetto negativo sulla contrattilità miocardica. (Gutierrez et al. 2004; Martel et al. 2002)

Uno studio del 2005 ha voluto valutare gli effetti di una ipovolemia moderata nelle funzioni cardiopolmonari dei cani. In questo studio l'ipovolemia non è stata associata a cambiamenti di pH_a (ph arterioso) e questo è stato attribuito a un decremento compensatorio della PaCO₂ e a un incremento del BDa (arterial base deficit). La PaCO₂ è scesa a 32.9 mmHg ed è stato attribuito principalmente al decremento della perfusione e alla stimolazione dei chemocettori centrali e periferici. La PaO₂ in corso di ipovolemia (da 100.5 a 108.3 mmHg) è aumentata; questo è attribuito primariamente all'iperventilazione e secondariamente alla diminuzione della mescolanza di sangue venoso. La PAO₂ (alveolar PO₂) è aumentata da 106 a 118 mmHg e la A-a PO₂ (alveolar - arteriar PO₂ gradient) è cresciuta da 5.5 a 8.9 mmHg. L'incremento iniziale di A-a PO₂ indica un decremento dell'efficienza di ossigenazione dei polmoni che può essere attribuito all'incremento del mismatch ventilazione/perfusione che avviene durante l'ipovolemia. Il calcolo della mescolanza di sangue venoso è considerato un indice più affidabile dell'efficienza di ossigenazione polmonare, e questo parametro è sceso dal 2.9% al 1.4%; questo dimostra una migliorata efficienza di ossigenazione dei polmoni. L'ipovolemia e il decremento del flusso sanguigno polmonare decrementano consistentemente la mescolanza di sangue venoso. L'ipovolemia, il decremento della gittata cardiaca e il decremento della pressione arteriosa polmonare sono associate ad una riduzione della perfusione delle regioni non declivi dei polmoni, che aumenta lo spazio morto di ventilazione alveolare. Il flusso sanguigno attraverso le regioni polmonari declivi è diminuito; questo può avere l'effetto di incrementare il rapporto tra ventilazione e perfusione regionale e migliorare l'ossigenazione in queste unità polmonari. La PmvO₂ (mixed venous PO₂) è scesa da 49.1 a 34.9 mmHg in questo studio; questo è stato attribuito all'aumento dell'estrazione di ossigeno dei tessuti secondaria alla ridotta perfusione e trasporto di ossigeno. Quando il contenuto di ossigeno venoso è basso, una grande quantità di ossigeno può diffondere nel flusso sanguigno capillare per normalizzare la PaO₂. In una unità polmonare con basso rapporto ventilazione/perfusione questo può ridurre l'ossigeno alveolare e il gradiente di pressione parziale per la diffusione nel sangue. Il processo di equilibrizzazione ha

bisogno di più tempo per completarsi e dal momento che gli eritrociti trascorrono solo un periodo di tempo alla membrana di scambi gassosi può non esserci tempo sufficiente per una completa equilibratura alveolare – capillare. Normalmente l'equilibrio viene raggiunto prima che il sangue lasci l'area di scambi gassosi, ma la combinazione di una $P_{mv}O_2$ più bassa e una minor PAO_2 regionale possono impedire una normale ossigenazione del sangue. L'effetto netto dell'ipovolemia in questo studio è stato di diminuire la mistura di sangue venoso e l'incremento della $PaCO_2$. In conclusione una moderata ipovolemia causa una modesta acidosi lattica e iperventilazione. Un incremento di $a-mv\ PCO_2$ (arterial – mixed venous PCO_2) suggerisce una minor rimozione di CO_2 dai tessuti. La mescolanza venosa scende implicando che l'ipovolemia migliori l'efficienza di ossigenazione dei polmoni. L'ipovolemia diminuisce marcatamente l'indice di lavoro cardiaco. CI e DO_2 diminuiscono di 53% e 57% rispettivamente, ma non raggiungono livelli di DO_2 critici. L'estrazione di ossigeno aumenta del 206% prevenendo un marcato abbassamento di VO_2 (17%). (Haskins et al. 2005)

Emorragia e anestetici inalatori

Anche se nuovi e sicuri farmaci anestetici iniettabili sono stati sviluppati negli ultimi venti anni, l'anestesia totalmente endovenosa non ha trovato ampia accettazione nella pratica veterinaria dei piccoli animali e l'anestesia bilanciata che incorpora farmaci iniettabili e anestetici inalatori rimane la forma di anestesia più usata nei piccoli animali. Tra i vari anestetici correntemente disponibili l'alotano e l'isoflorano sono stati usati largamente nei cani e nei gatti e le loro proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono state ben descritte. Un nuovo interesse per l'anestesia inalatoria si è verificato dall'introduzione del sevoflorano. Molti studi hanno mostrato come l'isoflorano e il sevoflorano producano effetti cardiorespiratori simili, risultanti in una depressione cardiorespiratoria dose dipendente nel cane e nell'uomo. Quando sono comparati con l'alotano, l'isoflorano e il sevoflorano hanno il vantaggio di possedere un coefficiente di ripartizione sangue – gas più basso una caratteristica che permette di avere un induzione e un risveglio più rapidi. Nei cani il sevoflorano ha una induzione più liscia e veloce che l'isoflorano mentre le caratteristiche di risveglio sono simili. (Tranquilli et al. 2007)

Il sanguinamento intraoperatorio rappresenta una seria complicazione, specialmente se l'anestesia è mantenuta con agenti inalatori, perché questi sopprimono l'attività efferente autonoma in maniera dose dipendente e inibiscono i meccanismi di compensazione cardiovascolare (e.g. il riflesso barocettore). Negli animali coscienti generalmente si riscontrano segni di shock quando la perdita di sangue supera il 30 – 40% del totale del volume circolante. Al contrario, durante l'anestesia anche una perdita di sangue superiore al 10% del volume

circolante può essere sufficiente a evidenziare segni di decompensazione cardiovascolare. Nonostante isoflorano e alotano sopprimono la risposta barorecettoriale, l'isoflorano in ogni caso fa mantenere meglio i meccanismi di compensazione, perché il ritmo cardiaco tende a rimanere più elevato rispetto che con l'alotano in presenza dello stesso grado di ipotensione. Degli studi hanno suggerito che il sevoflorano mantenga in qualche modo il riflesso barorecettoriale, con un incremento del ritmo cardiaco in presenza di ipotensione che contribuisce a mantenere la gittata cardiaca nei cani. Dati sperimentali dimostrano che l'isoflorano causa meno depressione della gittata cardiaca e della contrattilità miocardica rispetto all'alotano allo stesso grado di ipotensione. Questo ha dato l'evidenza che sevoflorano e isoflorano producano effetti cardiovascolari simili; si è ipotizzato che questi agenti mantenessero le funzioni cardiorespiratorie meglio che l'alotano durante l'emorragia. Si è dimostrato che l'isoflorano mantiene in maniera migliore le funzioni cardiorespiratorie rispetto all'alotano nell'immediato periodo dopo (fino a 30 minuti) una massiva perdita di sangue. Bisogna considerare che l'ipotensione indotta dalla perdita di sangue diminuisce la MAC degli anestetici inalatori. In studi precedenti si è visto che l'emorragia riduce la MAC di alotano dallo 0.98% allo 0.78%. In situazioni cliniche di perdite di sangue importanti la concentrazione dell'anestetico inalatorio dovrebbe essere ridotta per evitare il collasso cardiocircolatorio per una eccessiva profondità di anestesia. Isoflorano e sevoflorano producono effetti emodinamici simili prima dell'emorragia tranne che per la frequenza cardiaca che è più elevata nel caso dell'isoflorano in questo periodo. In uno studio fatto in cani con ventilazione meccanica, il sevoflorano ha mantenuto valori di frequenza cardiaca più elevati rispetto all'isoflorano, mentre l'indice di contrattilità miocardica e la gittata cardiaca sono simili per entrambi gli agenti. Durante la respirazione spontanea il risultante incremento della PaCO₂ e l'effetto meccanico della respirazione spontanea sul ritorno venoso tendono a migliorare le funzioni cardiovascolari. Molti studi hanno dimostrato come gli agenti alogenati producano ipotensione in maniera dose dipendente: per l'isoflorano e il sevoflorano la diminuzione della pressione arteriosa è correlata al decremento delle resistenze vascolari, mentre l'ipotensione indotta da alotano è associata a un decremento della gittata cardiaca. L'induzione sperimentale di shock emorragico è stata largamente usata come metodo per valutare gli effetti degli anestetici nei pazienti ipovolemici. In ogni caso una comparazione tra questi studi è difficile, perché sono stati usati metodi diversi per indurre gli shock emorragici. Al di là della tecnica per indurre uno shock ipovolemico, l'emorragia pressione guidata è stata largamente usata. Seguendo questo metodo il sangue è stato tolto costantemente fino a che la pressione è scesa a un valore prestabilito (usualmente 40mmHg).

In nuovi studi, invece, un volume predeterminato di sangue è stato tolto per indurre shock emorragico, perché è stato teorizzato che una emorragia volume guidata possa dare una migliore comparazione emodinamica tra i vari agenti. L'uso di questo ultimo metodo ha rivelato che l'isoflorano mantiene in maniera migliore la pressione arteriosa durante il periodo immediatamente successivo a una massiva perdita di sangue. I cani anestetizzati con isoflorano hanno mostrato un minor grado di depressione cardiovascolare dopo l'emorragia. Il valore più alto di MAP osservato immediatamente dopo aver tolto il volume di sangue non è solo correlato al mantenimento di un indice cardiaco migliore, ma anche a un incremento dell'indice di resistenza vascolare periferica dal valore basale.

I cambiamenti emodinamici indotti da shock emorragico (riduzione della pressione venosa centrale e del volume di gittata ventricolare, tachicardia riflessa, incremento delle resistenze vascolari polmonari e sistemiche) sono ben stabiliti. La soppressione dell'attività simpatoadrenale è implicata come causa di aumento della sensibilità alla perdita di sangue. Le resistenze vascolari polmonari aumentano dopo emorragia in animali anestetizzati con isoflorano, sevoflorano e alotano. I meccanismi coinvolti nella regolazione del tono vascolare polmonare sono complessi e coinvolgono la produzione di ossido di azoto ed endotelina dall'endotelio vascolare polmonare in aggiunta a fattori estrinseci come il sistema renina-angiotensina. La risposta alla perdita di sangue acuta diventa più dipendente dal sistema renina-angiotensina durante l'anestesia inalatoria; è possibile che questo sistema contribuisca ad aumentare le resistenze vascolari polmonari.

L'isoflorano e il sevoflorano non presentano effetti cardiovascolari simili dopo l'induzione di uno shock emorragico; anche se entrambi gli agenti sono ritenuti produrre cambiamenti emodinamici simili, studi recenti hanno dimostrato che il sevoflorano causa una depressione cardiaca maggiore che l'isoflorano. Bernard et al. (1992) hanno osservato che anche se sevoflorano e isoflorano hanno effetti simili nella circolazione epatica e sistemica nei cani, il sevoflorano causa una depressione maggiore della gittata cardiaca rispetto l'isoflorano. (Teixeira Neto et al. 2007)

Trattamento dello shock emorragico

L'obiettivo principale della rianimazione è fermare la fonte di emorragia e ristorare il volume circolante. Pazienti con sanguinamento attivo devono avere infusione di fluidi intravascolari affinché l'ossigenazione dei tessuti non sia compromessa anche con una bassa concentrazione di emoglobina finché il volume circolante è mantenuto. La concentrazione di emoglobina durante i sanguinamenti ha un valore diagnostico dubbio in quanto ci vuole del tempo perché i

vari compartimenti intravascolari si riequilibrano. La terapia dovrebbe essere guidata dall'entità del sanguinamento e dai cambiamenti dei parametri emodinamici, come la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca, la gittata cardiaca, la pressione venosa centrale e la saturazione del sangue misto venoso. (Gutierrez et al. 2004; Anjaria et al. 2008)

Ripristino del volume di fluido intravascolare

Quattro questioni dovrebbero essere considerate quando si tratta uno shock emorragico: il tipo di fluido da dare, quanto darne, quanto velocemente, e quando finisce la terapia. Il fluido ideale per la rianimazione non è stato stabilito, ma l'uso dei cristalloidi (ringer lattato o soluzione fisiologica) è raccomandato dall'American College of Surgeons. Le soluzioni colloidali come l'albumina e hetastarch possono essere somministrate per aumentare il volume circolante rapidamente; in ogni caso è stato notato come l'uso di soluzioni con albumina non hanno dimostrato di essere più efficaci dei cristalloidi nelle fasi iniziali della rianimazione.

C'è un continuo interesse nel ruolo della soluzione salina ipertonica durante la rianimazione in corso di shock ipovolemico. Ci sono alcune evidenze che l'uso di salina ipertonica nei pazienti traumatizzati con traumi chiusi alla testa può essere efficace.

I sostituti del sangue sono stati provati in varie forme. Ci sono studi che dimostrano come la somministrazione di soluzioni contenenti emoglobina possa portare dei benefici rispetto all'uso dei cristalloidi. L'uso del sangue e dei sostituti del sangue è necessario quando la perdita di sangue stimata da emorragia supera il 30% del volume sanguigno. Determinare questo punto è molto difficile durante un'emorragia acuta a causa dell'emodiluzione causata dai fluidi somministrati. (Gutierrez et al. 2004; Us et al. 2001; Anjaria et al. 2008)

Tipi di fluidi da infondere

Cristalloidi

Le soluzioni di cristalloidi contengono solo acqua ed elettroliti, hanno solo una pressione osmotica, ma non oncologica, sono poco costosi e facili da preparare, sono sempre visti come un gruppo uniforme di soluzioni con piccole differenze tra loro, ma questa è una visione semplicistica. Ci sono infatti profonde differenze tra le maggiori soluzioni isotoniche (soluzione fisiologica, soluzione di Hartmann, e soluzioni di ringer lattato) in termini del loro effetto acido-base durante la rianimazione e ci sono ancora più differenze tra soluzioni isotoniche e ipertoniche. (Bellomo 2002) Inoltre potassio, calcio e lattato sono comunemente aggiunti per

rendere la composizione più simile a quella del plasma. Per causare una significativa espansione del volume plasmatico un grande volume di cristalloidi deve essere infuso e questo può portare a un accumulo di fluidi nello spazio interstiziale. L'incremento del fluido extracellulare può causare edema tissutale che può teoricamente portare a un peggioramento della perfusione degli organi, sia per una compressione dei piccoli vasi sia creando una maggior distanza di diffusione dai tessuti. Comunque l'infusione di una grande quantità di cristalloidi causa un significativo edema tissutale, ma non ci sono evidenze che possa diminuire la perfusione tissutale. (Grocott 2002) Il ringer lattato è il più frequentemente disponibile e il più frequentemente usato tra le soluzioni saline bilanciate durante lo shock ipotensivo emorragico. È sicuro e poco costoso e si equilibra rapidamente in tutto il compartimento extracellulare, ripristinando il deficit di fluido extracellulare associato alla perdita di sangue. A causa del rapido equilibrio delle soluzioni saline bilanciate nello spazio extracellulare, volumi molto grandi sono richiesti per reintegrare il volume perso; questo risulta in un decremento della pressione oncologica intravascolare. Anche se l'uso dei cristalloidi è diventato di routine per reintegrare i fluidi durante una perdita di sangue acuta, molti studi hanno posto domande riguardanti l'effetto di queste infusioni sull'aspetto della risposta immunitaria allo shock emorragico. È stato osservato da Rhee et al. che le soluzioni di ringer lattato esacerbavano l'attività superossidativa dei neutrofili e ne aumentavano l'aderenza. È stato anche dimostrato che una terapia aggressiva con i cristalloidi è seguita da un incremento dell'attivazione delle citochine, incluse IL-1, IL-6 e TNF. Il significativo vantaggio delle soluzioni di ringer disponibili è che forniscono una fonte di bicarbonato come risultato del metabolismo del lattato con CO₂ e H₂O e, diversamente dal bicarbonato, le soluzioni di ringer lattato non precipitano calcio quando sono aggiunte a altri fluidi intravenosi. (Krausz 2006)

Solution	Osmolarity (mOsmol/l)	pH	Na ⁺ (mm)	Cl ⁻ (mm)	K ⁺ (mm)	Ca ²⁺ (mm)	Glucose (mg/l)	HCO ₃ ⁻ (mm)	Lactate (mm)
Glucose 5%	252		-	-	-	-	50	-	-
Glucose 50%	2520		-	-	-	-	500	-	-
Sodium chloride 0.9%	300	5.0	154.0	154.0	-	-	-	-	-
Sodium chloride and glucose	262		30.0	30.0	-	-	40	-	-
Ringer's solution	309		147.0	156.0	4.0	2.2	-	-	-
Compound sodium lactate ^a	278		131.0	111.0	5.0	2.0	-	-	29.0
Plasmalyte B	298.5	5.5	140	98	5	-	-	50	-

^aCompound sodium lactate = Hartmann's solution or Ringer's Lactate solution.

Tabella 3: comparazione di contenuti, osmolarità e pH di soluzioni cristalloidi per le somministrazioni endovenose. (Grocott 2002)

Colloidi

Le soluzioni colloidali contengono acqua ed elettroliti, sono isotoniche e contengono anche una classe di agenti che a causa della loro taglia conferiscono pressione oncotica alla soluzione. Questi agenti possono essere naturali (albumina) o sintetici (destrani, starches, gelatine) e possono essere isooncotiche o iperoncotiche (20% di albumina). Questi agenti sono diversi in termini di peso molecolare, proprietà molecolari, farmacocinetica, farmacodinamica ed effetti emodinamici e collaterali. (Bellomo 2002; Anjaria et al. 2008) L'uso delle soluzioni colloidali che tendono a rimanere nel comparto intravascolare è stato sostenuto per il trattamento dello shock emorragico. Molte soluzioni colloidali sono state studiate nella pratica clinica incluse l'albumina umana, hydroxyl ethyl starc (HES) e i destrani. Siccome le soluzioni colloidali rimangono brevemente nel comparto intravascolare, un volume minore di fluido è necessario per ottenere la stabilità emodinamica rispetto alle soluzioni con cristalloidi. In ogni caso, le soluzioni colloidali sono più costose, possono legare e diminuire il calcio ionizzato sierico, diminuiscono il livello di immunoglobuline circolanti e possono compromettere il volume dei fluidi extracellulari invece che ripristinarlo. Numerosi studi hanno comparato le terapie con colloidali in contrasto con quelle con cristalloidi. Non c'è nessuna evidenza clinica che una appropriata terapia con soluzioni saline bilanciate sia associata a effetti dannosi sulle funzioni polmonari quando è guidata dai parametri emodinamici. Nessun effetto di protezione post terapia dei colloidali sulle funzioni polmonari è stata dimostrata anche se le soluzioni colloidali producono una espansione del volume intravascolare transiente più grande dei cristalloidi. (Krausz 2006)

Solution	Colloid	MW	DS	Na ⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mM)	K ⁺ (mM)	Ca ²⁺ (mM)	Glucose (mg/l)
Gelofusin (4%)	Succinylated gelatin	30 000	-	150	150	-	-	-
Haemacel (3-5%)	Polygeline	30 000	-	145	145	5.1	6.25	-
EloHaes 6%	Hetastarch	60 000	-	150	150	-	-	-
HAES-steril 6% or 10%	Hetastarch	70 000	0.5	150	150	-	-	-
Hespan 6%	Hetastarch	70 000	0.7	150	150	-	-	-
Pentaspán 6% or 10%	Pentastarch	63 000	0.45	150	150	-	-	-
Gentran 40	Dextran 40	40 000	-	150	150	-	-	-
Gentran 40	Dextran 40	40 000	-	-	-	-	-	50
Gentran 70	Dextran 70	70 000	-	150	150	-	-	-
Gentran 70	Dextran 70	70 000	-	-	-	-	-	50
Macrodex	Dextran 70	70 000	-	150	150	-	-	-
Macrodex	Dextran 70	70 000	-	-	-	-	-	50

DS, degree of substitution; MW, molecular weight.

Tabella 4: contenuti di alcune soluzioni colloidali per somministrazioni endovenose (Grocott 2002)

L'apparente associazione tra l'uso dei colloidi e l'aumento della morbilità e della mortalità ha spinto i ricercatori a sviluppare colloidi sintetici migliori che producono meno complicazioni serie. Come questi nuovi colloidi sono diventati più largamente disponibili linee guida per il loro uso effettivo furono necessarie. Il rinnovato interesse per i colloidi naturali, come l'albumina umana, hanno aggiunto un dilemma sul tipo di fluidi da usare nelle diverse condizioni. Le raccomandazioni per l'uso dei colloidi nei pazienti veterinari devono prendere in considerazione fattori come una base razionale fisiologica, i dati disponibili di efficacia e la sicurezza del paziente.

I dati sui colloidi in veterinaria sono limitati e l'estrapolazione dalle altre specie continua dalle basi delle correnti raccomandazioni per la terapia fluida con colloidi nei pazienti veterinari.

L'uso diffuso di colloidi sintetici in veterinaria è attribuita a diversi fattori: la ragione primaria è la ricerca di una alternativa ai cristalloidi quando una grande quantità di questi sono somministrati. Con l'incremento della somministrazione di cristalloidi c'è un decremento della pressione oncotica plasmatica e un incremento della pressione idrostatica e questo può portare alla formazione di edema periferico. Siccome i colloidi generano una pressione oncotica maggiore di quella ottenuta con i cristalloidi o con il plasma o con il sangue, sono ritenuti preferibili in situazioni dove una somministrazione di molti fluidi è richiesta o quando il paziente è a rischio di edema periferico. Ogni tipo di colloide genera una pressione oncotica diversa e uno dei criteri di scelta dovrebbe essere questo. Anche se la somministrazione di colloidi può interferire positivamente sulla pressione oncotica del paziente, solo dati limitati sono disponibili in veterinaria per quantificare questo effetto nei pazienti veterinari. Sulla base di questi piccoli studi attualmente è ritenuto che l'effetto sulla pressione oncotica dei colloidi sia naturali che sintetici sia modesta. La maggior parte dei dosaggi raccomandati in veterinaria non sono basati su studi sul loro effetto sulla pressione oncotica plasmatica o sull'espansione ottimale del volume, ma sono estrapolati dalle linee guida per la medicina umana. Molte referenze veterinarie citano come 20 – 30 ml/kg/d il dosaggio massimo per i colloidi sintetici. Queste raccomandazioni arrivano da riferimenti che dosaggi più alti possono avere un impatto negativo sul sistema coagulativo e qualsiasi modifica a queste raccomandazioni deve prendere in considerazione questi aspetti legati alla sicurezza. Specifici effetti dei colloidi sintetici sulla coagulazione includono il decremento della concentrazione del fattore VIII e del fattore di Von Willebrand (sotto al limite aspettato per l'effetto della diluizione), disturbo alla funzione delle piastrine e interferenze con la stabilizzazione del coagulo di fibrina aumentando la sua vulnerabilità alla degradazione fibrinolitica. Studi recenti confermano l'effetto negativo delle più comunemente disponibili preparazioni HES (450/0.7 e 670/0.75) sul sistema coagulativo e il dosaggio massimo di sicurezza per questi prodotti è approssimativamente di 20 ml/kg/d anche

se dosaggi di 30 – 40 ml/kg/d sono stati usati nella pratica clinica. In animali con coagulopatie pre-esistenti dovrebbero essere usati i dosaggi più bassi e questi pazienti possono richiedere trasfusioni di plasma se è necessaria una terapia con colloidali sintetici. Nuove preparazioni di colloidali sintetici con un minore impatto sul sistema coagulativo hanno un dosaggio di sicurezza massimo attorno ai 50 ml/kg/d. Altri vantaggi di questi nuovi colloidali includono le proprietà antinfiammatorie che sono particolarmente utili nei pazienti critici. In ogni caso, il dibattito su quale tipo di fluido è ottimale per la rianimazione continua; acquisire una migliore comprensione di come diversi fluidi influenzano la risposta dell'ospite ci può consentire di affrontare i disturbi diversi dal deficit di volume. (Chan 2008)

Fluid	Mean MW (kDa)	Molar substitution	COP (mm Hg)	Recommended maximal dose (mL/kg/d)	Other effects
Dextran 70	70	N/A	61.7 ± 0.5	20	Impairs primary and secondary hemostasis; may negatively impact renal function
4% succinylated fluid gelatin: Gelofusine	30	N/A	N/A	N/A	Anaphylactoid reactions
3.5% urea cross-linked gelatin: Haemaccel	35	N/A	15.2 ± 0.3	N/A	Anaphylactoid reactions
6% hetastarch in 0.9% NaCl	600	0.7	32.7 ± 0.2	20	Impairs primary and secondary hemostasis; may negatively impact renal function
6% hetastarch in balanced electrolyte solution: Hextend	670	0.75	37.9 ± 0.1	20	Impairs coagulation to a lesser degree compared with other hetastarches
10% pentastarch	200	0.5	32.0 ± 1.4	33	Minimal effects on coagulation
6% tetrastarch: Voluven	130	0.4	37.1 ± 0.8	50	Minimal effects of coagulation; may attenuate inflammatory mediators and decrease capillary permeability
HBOC—Oxyglobin	200	N/A	43.3 ± 0.1	N/A	Vasoconstriction

Abbreviation: HBOC, hemoglobin-based oxygen carrier.
Data from Chan DL, Freeman LM, Rozanski EA, et al. Colloid osmotic pressure of parenteral nutrition components and intravenous fluids. *J Vet Emerg Crit Care* 2001;11(4):269-73; and Humm K, Chan DL. Colloid osmotic pressure of synthetic colloids available in veterinary clinical practice [abstract]. *J Vet Intern Med* 2007; 21(3):656.

Tabella 5: proprietà chimico fisiche e dosaggi raccomandati di colloidali sintetici disponibili in commercio (Chan 2008)

Soluzioni ipertoniche

Studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che un piccolo volume di salina ipertonica (5ml/kg NaCl 7.5%) con o senza destrani può essere una soluzione efficace per la terapia iniziale. Le soluzioni ipertoniche migliorano il flusso microvascolare, controllano la pressione intracranica, stabilizzano la pressione arteriosa e la gittata cardiaca con una infusione di piccolo volume senza effetti deleteri sulle funzioni immunitarie, però in studi animali il trattamento con salina ipertonica dopo un danno a un grosso vaso risulta in un aumento del sanguinamento dal vaso danneggiato, in una decompensazione emodinamica e in un incremento della mortalità. L'uso di salina ipertonica, invece, dopo un danno ad un organo solido (massivi danni alla milza) ha migliorato la stabilità emodinamica e non ha aumentato il sanguinamento dal organo solido danneggiato. (Krausz 2006; Us et al. 2001; Anjaria et al. 2008)

Durante l'emorragia, l'effetto della perdita acuta di sangue è alleviata dall'incremento delle resistenze vascolari e dell'attività simpatica che agiscono mantenendo la pressione e la gittata

cardiaca a livelli normali. Se il volume di sangue scende sotto un certo limite, il ritorno venoso è diminuito e quindi anche la gittata cardiaca. L'incremento di gittata cardiaca è più prominente se si somministra soluzione salina ipertonica rispetto a semplice ringer lattato. L'ematocrito e la concentrazione di ossigeno diminuiscono sia con la somministrazione di soluzione ipertonica sia con la somministrazione di cristalloidi isotonici; entrambi causano emodiluzione e questo diminuisce il contenuto di ossigeno. Ci sono significative differenze nel sodio e nell'osmolarità dopo circa 5 minuti dalla somministrazione di salina ipertonica. In ogni caso, questi valori decrementano con il tempo. Infatti i livelli alti di sodio che sono osservati in questa fase iniziale diminuiscono rapidamente dopo il termine dell'infusione a causa della diluizione del fluido extracellulare e l'escrezione attraverso i reni. Questo fatto è legato ovviamente alla quantità di sodio contenuta nella salina ipertonica. In ogni caso, è importante enfatizzare che nelle rianimazioni sperimentali nelle quali è usato ringer lattato la stabilità emodinamica è ottenuta più tardi somministrando in totale la stessa quantità di sodio della soluzione salina ipertonica. Infatti il sodio ha un ruolo fondamentale nella funzionalità delle membrane cellulari e aiuta a risistemare il potenziale di membrana che è disturbato spesso dopo ipotensione. L'incremento del sodio interstiziale previene il passaggio di fluido dentro le cellule durante lo shock emorragico severo. In alcuni studi si sono verificate situazioni di ipernatriemia dopo la somministrazione di salina ipertonica. In conclusione, si può dire che la soluzione salina ipertonica ha un effetto benefico nei parametri circolatori durante le fasi iniziali di rianimazione in uno shock emorragico dove il tempo e il tasso di infusione è limitato. (Kentner et al. 2005; Us et al. 2001)

Sostituti del sangue

Sono reputati fluidi per la rianimazione efficaci che possono migliorare la capacità di trasporto di ossigeno senza problema di immagazzinamento, compatibilità e trasmissione di malattie che sono associate alle trasfusioni standard di sangue.

I sostituti del sangue trasportatori di ossigeno si possono dividere in due tipi: trasportatori di ossigeno sintetico, basati su fluorocarbene, e prodotti emoglobinici umani o non umani privi di stroma. Le emulsioni di fluorocarbene sono facili da produrre, hanno una lunga conservazione e hanno un effetto immunogeno e infettivo minimo. I potenziali svantaggi sono la richiesta di un alta FiO₂ e una rapida clearance plasmatica. I trasportatori di ossigeno basati sull'emoglobina hanno una notevole capacità di trasporto di ossigeno, un effetto oncotico apprezzabile e una conservazione prolungata. Gli svantaggi includono la corta emivita plasmatica, la potenziale tossicità renale, l'effetto ipertensivo e il potenziale effetto immunogeno. (Krausz 2006; Anjaria et al. 2008; Callan, Rentko 2003)

Ci sono molti potenziali vantaggi nell'uso dei sostituti del sangue rispetto alle trasfusioni di sangue: l'eliminazione delle potenziali trasmissioni di agenti infettivi, l'eliminazione del tempo per verificare la compatibilità, la minor possibilità di reazioni da trasfusione e la possibilità di usare la stessa soluzione in pazienti con gruppi sanguinei diversi, la lunga durata di conservazione, la mancanza degli effetti deleteri del tempo nel sangue conservato, non richiedono condizioni particolari di conservazione, l'abilità di alterare le caratteristiche del trasporto di ossigeno, il miglioramento del flusso del microcircolo. (Habib et al. 2004)

Uno dei primi impedimenti all'avanzamento e all'uso dell'emoglobina non legata a cellule è che si ritiene causi ipertensione e vasocostrizione. Mentre questo è ben tollerato da pazienti giovani e sani, nei pazienti anziani con malattie cardiovascolari può portare alla compromissione dei tessuti.

È risaputo che l'emoglobina ha una grande affinità per NO che si lega al ferro dell'eme come fa con O₂. Quando NO è stato scoperto essere un fattore rilassante derivato dall'endotelio (EDRF), la conclusione originale fu che la ripulitura di NO attuata dall'emoglobina libera da cellule spiegasse la vasocostrizione associata all'emoglobina. Se questa teoria fosse vera metterebbe in serio dubbio il futuro sviluppo dei trasportatori di O₂ su base emoglobinica, visto che modificazioni che riducono il legame con NO non sono solamente costose, ma anche interferiscono con il trasporto di O₂. Un'osservazione che non può essere spiegata con la teoria del NO è che molte emoglobine modificate, tutte con lo stessa affinità per NO, avevano effetti differenti nella pressione sanguinea dei ratti. Questa scoperta suggerì che forse O₂ di per sé, un conosciuto vasocostrittore, avesse un effetto fisiologico quantitativamente più grande di NO. Inoltre, insieme all'evidenza teorica e pratica che l'emoglobina libera da cellule è più efficiente negli scambi di O₂ rispetto all'emoglobina dei globuli rossi, si è raggiunto un nuovo concetto per progettare nuovi parametri per prodotti a base di emoglobina clinicamente efficaci: grande affinità per l'ossigeno e una bassa concentrazione. Il primo prodotto così costruito è Hemospan. Anche se questo prodotto ha rilevanti proprietà come "terapeutico dell'ossigeno", ha alcune limitazioni come sostituto del sangue. Hemospan può facilitare il trasporto di ossigeno dai globuli rossi ai tessuti dove la PO₂ tissutale è molto bassa, ma questa sua principale applicazione avviene solo dove rimangono alcuni eritrociti. Una volta approvato per l'uso clinico, l'esperienza potrà presto indicare quanto può essere utile e quanto può aiutare a ridurre il peso delle scorte di sangue. Hemospan può essere anche la soluzione ideale da infondere in pazienti in stato di shock, perché oltre all'abilità di ossigenare i tessuti è un potente estensore del volume sanguigno. Una conclusione generale da questo studio è che forse l'emoglobina libera da cellule non sarà mai un completo rimpiazzo per il sangue, perché rompe il disegno fondamentale: il sistema circolatorio possiede una grande flessibilità nel trasporto di ossigeno ai

tessuti critici, ma sempre a basse concentrazioni. Una emoglobina capsulata forse può mimare il trasporto di ossigeno effettuato dai globuli rossi. (Winslow 2008)

Sangue

La medicina trasfusionale è gradualmente diventata sempre più fattibile nella pratica dei piccoli animali, con un migliore accesso ai prodotti derivati dal sangue o attraverso donatori in loco, l'acquisto di prodotti dalla banca del sangue, programmi di donatore esterno e la disponibilità di sostituti di componenti de sangue. Comunque l'uso della terapia trasfusionale richiede la conoscenza dei gruppi sanguinei e della prevalenza anticorpale e la conoscenza del loro significato per minimizzare il rischio di reazioni avverse includendo l'uso di donatori selezionati e di esami di screening che facilitino la scoperta della incompatibilità sierologia.

Gli eritrociti possiedono particolari antigeni (glicoproteine o glicolipidi) sulla superficie delle loro membrane cellulari che permettono di classificarli in gruppi sanguinei. Una caratteristica di questi antigeni è la loro abilità di attivare una reazione causata dagli anticorpi anti-eritrociti circolanti nel donatore o nel ricevente. Questi anticorpi si sviluppano naturalmente o se indotti da una trasfusione precedente. Una situazione grave e potenzialmente mortale è quella in cui l'interazione porta alla distruzione per emolisi dei globuli rossi. Nei gatti con gruppo sanguineo B che ricevono sangue di tipo A la distruzione rapida dei globuli rossi è mediata dalle IgM e dalla fissazione del complemento, come pure dal rilascio di sostanze vasoattive. Questo causa uno shock e generalmente accade quando il paziente possiede anticorpi contro i globuli rossi del donatore. In altre situazioni la reazione è meno severa e la più importante conseguenza è che la trasfusione perde di efficacia a causa del tempo medio di sopravvivenza dei globuli rossi trasfusi che è drammaticamente ridotto. (Lanevski et al. 2001)

Gruppi sanguinei dei gatti. I gatti hanno un sistema di gruppi sanguinei AB e i loro globuli rossi possono essere A, B o, raramente, AB. A e B sono alleli in uno stesso locus dove A è dominante su B. I gatti con sangue tipo A possono essere etero o omozigoti mentre i gatti di tipo B sono omozigoti. Il terzo allele, AB, che è recessivo all'allele A ma dominante sull'allele B è imputato a determinare il tipo AB. La frequenza dei gruppi sanguinei felini varia a seconda della razza e della locazione geografica, ma la maggior parte dei gatti (>95%) hanno gli eritrociti di tipo A; meno del 5% dei gatti possiede eritrociti di tipo B. La maggior parte dei gatti tipo B hanno potenti anticorpi naturali anti-A e quindi una trasfusione di sangue tipo A su un gatto tipo B risulta in una reazione emolitica acuta. La vita media degli eritrociti trasfusi in questa trasfusione è circa un'ora. Circa il 30% dei gatti tipo A possiede dei deboli anticorpi agglutinanti anti-B e quindi solo una reazione minore si verifica quando un gatto tipo A riceve eritrociti di tipo B; la vita media di questi globuli rossi trasfusi è di circa 2 giorni. I gatti di tipo AB non

posseggono anticorpi né anti-A né anti-B e quindi possono ricevere tecnicamente sangue sia A che B, ma gli anticorpi anti-A presenti sul sangue di tipo B possono scatenare una reazione. Idealmente due tipi di donatori felini sono desiderabili: gatti di tipo A per la maggioranza e avere disponibilità di gatti tipo B se possibile. (Hohenhaus 2004)

Gruppi sanguinei dei cani. La terminologia per definire i gruppi sanguinei canini è cambiata nel tempo; correntemente è usato il prefisso DEA (dog erythrocyte antigen). I gruppi sanguinei più importanti sono DEA-1 (1.1 e 1.2) e DEA-7. Il gruppo DEA-1 possiede 4 alleli; un cane può essere DEA-1 negativo o DEA-1.1 o DEA-1.2 positivo. Recentemente è stato descritto anche il gruppo DEA-1.3. La trasfusione di sangue DEA-1.1 in un ricevente DEA-1 negativo causa la formazione di alloanticorpi anti-DEA-1.1 e come risultato una riduzione della vita dei globuli rossi trasfusi.

Più importante, però, è che più trasfusioni nello stesso paziente con lo stesso tipo di sangue risultano in una crisi emolitica acuta. Simile all'incompatibilità di DEA-1.1, trasfusioni di eritrociti di tipo DEA-1.2 in un ricevente DEA-1 negativo che possiede alloanticorpi anti DEA-1.2 risulta nella vita media dei globuli rossi trasfusi di 12 ore. Al contrario, DEA-7 è antigene non eritroide solubile che adsorbe alla superficie delle cellule. I cani che sono DEA-7 negativi possono avere naturalmente alloanticorpi anti-DEA-7, ma la loro importanza è ancora dibattuta. Per queste ragioni il donatore canino ideale dovrebbe essere DEA-1.1 e -1.2 negativo. Nello screening per i cani donatori i cani negativi per DEA-1.1 dovrebbero essere anche testati per DEA-1.2. Altri gruppi canini sono infrequenti e le trasfusioni incompatibili con questi gruppi sanguinei generalmente non risultano in reazione da trasfusioni cliniche, ma l'emivita dei globuli rossi trasfusi diminuisce. (Hohenhaus 2004; Lanevski et al. 2001)

IPOTENSIONE

L'ipotensione si incontra comunemente durante l'anestesia e può essere blanda e autolimitante. Una ipotensione continuata e non corretta può danneggiare la perfusione degli organi fino al punto che risulta in un danno ischemico irreversibile; quando organi vitali sono coinvolti, può portare a danni neurologici permanenti, cardiomiopatie o insufficienza renale. Nelle pazienti gravide può compromettere lo stato di salute del feto. Quando si verifica in modo acuto una ipotensione profonda può annunciare o precipitare in un arresto cardiaco. In pazienti con riserva cardiaca limitata, anche livelli relativamente blandi di ipotensione (in gradi considerati accettabili con tecniche anestetiche standard) possono essere problematici in termini di ischemia miocardica. Questo è stato dimostrato con le morti associate a propofol nei pazienti ASA III – IV. La riserva cardiaca è ridotta anche in pazienti in sepsi, con problemi renali e con traumi maggiori oltre che in quelli con malattie miocardiche intrinseche.

L'ipotensione è comunemente associata ad anomalie di altri segni vitali, in particolare la frequenza cardiaca e il ritmo. Similmente possono essere presenti anomalie di ossigenazione e di scambio di gas come evidenziato da desaturazione su pulso-ossimetro e problemi con la ventilazione. È importante determinare quale anomalia rappresenti il primo problema e questo può influenzare la diagnosi differenziale e la gestione. Questo problema è degno di considerazione in quanto presenta implicazioni per il carico di lavoro e la gestione del tempo. In molti casi l'ipotensione deve essere adeguatamente gestita dal riconoscimento di semplici pattern e, in tali circostanze, una eliminazione completa di tutte le possibili cause in ogni episodio si tradurrebbe in trattamenti inutili e procedure invasive. (Morris et al. 2005; Tranquilli et al. 2007)

In uno studio del 2005 Morris RE et al. hanno individuato le cause più comuni di ipotensione durante l'anestesia. I farmaci hanno contribuito all'ipotensione nel 26% dei casi e sono stati considerati come causa se sono stati somministrati giusto prima o al momento dell'episodio ipotensivo. Le relazioni comunemente citano più di un farmaco, in particolare gli agenti di induzione. I farmaci più comunemente implicati sono gli agenti inducenti intravenosi, seguiti dagli agenti inalatori e alcuni casi sono rappresentati da errori con i vaporizzatori. Nel 9% dei casi l'ipotensione è stata segnalata a seguito di sanguinamenti rilevati, sanguinamenti occultati da linee intravascolari, teli e disidratazione. L'anestesia regionale è stata implicata come causa nel 14% dei casi; è stata nominata come causa quando era presente e ha contribuito all'iniziale ipotensione o ha creato delle difficoltà nella rianimazione. Altri meccanismi implicati nel causare ipotensione includono gli oppioidi neuroassiali, anestetici locali inavvertitamente somministrati

endovena, embolismi gassosi e adrenalina epidurale. Nel 17% dei report nei quali più di una causa è stata individuata, la combinazione più comune è stata ipovolemia e anestesia neuroassiale. (Morris et al. 2005)

L'ipotensione durante l'anestesia generale è stata definita come un decremento della pressione arteriosa media (MAP) sotto i 60 mmHg che corrisponde a una pressione sistolica (SAP) < 80 – 90 mmHg. Sotto queste pressioni gli organi vitali come il cervello e i reni perdono la loro abilità di autoregolare il loro approvvigionamento di sangue. In aggiunta, è congetturato che il flusso sanguigno agli organi diminuisca in proporzione al decremento della pressione sanguigna e il danno causato agli organi associato a uno scarso trasporto di ossigeno è proporzionale alla durata dell'ipotensione. L'ipotensione è riportata essere una delle complicazioni più comuni in anestesia dei piccoli animali. Le conseguenze di una bassa pressione sanguigna sono difficili da quantificare in studi di morbilità; il riconoscimento precoce e il trattamento dell'ipotensione sono una logica aspettativa per una gestione sicura dell'anestesia quando strumenti per misurare la perfusione non sono disponibili e possono essere importanti per prevenire effetti negativi se associata a un decremento del trasporto di ossigeno. Le cause di ipotensione durante l'anestesia sono multifattoriali, ma il fattore contribuyente principale è la depressione cardiovascolare degli agenti anestetici e le condizioni cliniche del paziente. La gestione dell'ipotensione durante l'anestesia include il riconoscimento e la correzione di errori nella profondità dello stadio di anestesia, le aritmie e il deficit di volume; se l'ipotensione persiste nonostante questi passi, può essere necessaria la somministrazione di farmaci inotropi per mantenere la pressione sanguigna. (Chen et al. 2007)

Diagnosi e management dell'ipotensione

Il riconoscimento dell'ipotensione include cambiamenti nella frequenza e nel ritmo cardiaco, l'accertamento della perfusione tissutale e la misurazione della pressione sanguigna sistemica. La tachicardia è la principale risposta compensatoria alla perdita di fluidi e ipovolemia, ma un incremento della frequenza cardiaca si verifica anche in situazioni di anestesia inadeguata, ipercapnia, ipossemia o per somministrazioni di farmaci (eg. Anticolinergici). (Perkowski 2007)

La perfusione tissutale può essere valutata dal colore delle membrane, il tempo di riempimento capillare, la valutazione del polso periferico, la temperatura delle estremità e la produzione di urina. Anche se il pulso-ossimetro non rileva la pressione sanguigna di per sé, è altresì capace di rilevare il polso periferico per funzionare. Perciò, come la perfusione periferica e la pressione del polso calano, il pulso-ossimetro smetterà di lavorare e questo può allertare l'anestesista sulla presenza di una depressione cardiovascolare. La pressione sanguigna può essere misurata

usando tecniche non invasive come il doppler o sistemi di misura oscillometrici o attraverso misurazione diretta della pressione arteriosa.

Le cause di ipotensione dovrebbero essere scoperte e corrette il prima possibile. L'ipotensione è molto comunemente causata da una fluidoterapia preoperatoria inadeguata o dall'insuccesso nel suo mantenimento con i fluidi intraoperatori o dalla perdita di sangue. Valutare le perdite, lo stato del volume, l'ematocrito e i fluidi somministrati è indicato. Il volume dei fluidi somministrati nei pazienti anestetizzanti è più alto (6 – 12 ml/kg/h) di quello dei pazienti svegli a causa delle perdite evaporative maggiori dal tratto respiratorio, a causa dell'aria secca che passa dal tubo endotracheale, maggiori perdite evaporative causate dall'esposizione delle cavità del corpo e perdite maggiori dal terzo spazio a causa delle manipolazioni chirurgiche. Una pressione diastolica bassa < 40 mmHg, grandi cambiamenti nella pressione sanguigna o difficoltà a tollerare la ventilazione a pressione positiva sono segni che possono allertare l'anestesista alla presenza di un'ipovolemia.

Il rimpiazzamento dei fluidi è generalmente ottenuto usando soluzioni elettrolitiche bilanciate isotoniche; i colloidi possono essere aggiunti in corso di rianimazione (20 ml/kg sono equivalenti a una dose da shock di 90 ml/kg di cristalloidi con una espansione del volume del plasma simile al volume dei colloidi somministrati).

L'ipotensione è aggravata dalla depressione miocardica e dalla vasodilatazione periferica causate da molti agenti anestetici specialmente a piani anestetici profondi. Mentre si cerca di scoprire le cause dell'ipotensione è generalmente preferibile aumentare i fluidi (a meno che il paziente non abbia altre patologie nelle quali un carico di fluidi può essere dannoso) e alleggerire il piano di anestesia. Tutti gli anestetici inalatori deprimono il sistema cardiocircolatorio o per effetto diretto sul miocardio (alotano) o diminuendo le resistenze vascolari periferiche (isoflorano, sevoflorano, deflorano). In alcuni casi è necessario cambiare tipo di anestesia: passare da una anestesia gassosa a una tecnica di anestesia iniettabile, come per esempio le infusioni di fentanyl che causano minore depressione cardiovascolare.

Il supporto farmacologico può essere indicato per supportare la pressione sanguigna se il paziente non risponde ai trattamenti o è sospettata una contrattilità miocardica diminuita. I farmaci sono scelti a seconda delle condizioni dell'animale e della risposta fisiologica.

Classi di farmaci vasoattivi per il trattamento dell'ipotensione

I farmaci vasoattivi con una durata di azione breve e rapido metabolismo sono preferiti nel trattamento dell'ipotensione. Questo permette una titolazione a effetto e, siccome la patofisiologia può cambiare rapidamente, aiuta a prevenire danni da trattamenti prolungati e

inappropriati. Il rapido metabolismo premette anche la somministrazione di questi farmaci in *constant rate infusion* (CRI). Questi farmaci hanno profondi effetti sull'apparato cardiovascolare e le conseguenze di un dosaggio inaccurato possono essere severe. (Corley 2004)

Catecolamine

Le catecolamine sono amine biologiche che svolgono la loro azione interagendo con i recettori adrenergici. Le catecolamine endogene sono epinefrina, norepinefrina, dopamina. Sono comunemente usate per trattare i disturbi cardiovascolari nei pazienti critici. Il maggior vantaggio di questi farmaci è la loro emi-vita breve che permette la titolazione all'effetto. Le proprietà di questi farmaci dipendono dalle affinità con i recettori periferici adrenergici e dopaminergici. I recettori β_1 adrenergici mediano l'incremento della gittata cardiaca aumentando la contrattilità cardiaca (inotropi positivi) e le frequenza (cronotropi positivi). I recettori β_2 adrenergici mediano la vasodilatazione periferica. I recettori α adrenergici mediano la vasocostrizione. La distribuzione dei recettori adrenergici β_1 e α è differente nell'apparato vascolare dei diversi organi; questo è clinicamente importante, perché può risultare in effetti indesiderati in alcuni organi nonostante il miglioramento generale. I recettori dopamina 1 (DA1) mediano la vasodilatazione, in particolare coronaria, renale, cerebrale e splancnica. I recettori dopamina 2 (DA2) mediano la vasodiltazione inibendo il rilascio di norepinefrina presinaptica. Ci sono alcune evidenze che le catecolamine abbiano effetti anti-infiammatori e anticoagulanti e anche se questi effetti sono benefici nei pazienti in setticemia rimangono ancora non ben spiegati. Tutte le catecolamine sono potenzialmente aritminogene per questo i pazienti che ricevono questi farmaci devono avere una monitoraggio elettrocardiografico.

Drug	Adrenergic				Dopaminergic	
	β_1	β_2	α_1	α_2	1	2
Isoproterenol	+++	+++	0	0	0	0
Dobutamine	+++	++	+	+	0	0
Dopamine	++	+	++	(+)	+++	++
Epinephrine	+++	+++	+++	+++	0	0
Norepinephrine	+++	0	+++	+++	0	0
Phenylephrine	(+)	0	+++	+	0	0

+++ indicates strong affinity; ++, moderate affinity; +, weak affinity; (+), possible weak affinity; 0, no affinity.

Tabella 6: affinità recettoriali di vari farmaci catecolaminici (Corley 2004)

Drug	Dose	α_{1art}	α_{1ven}	β_1	β_2	DA
Epinephrine	Low dose	+	+	++++	++++	0
	High dose	++++	++++			
Norepinephrine		+++++	+++++	+++	?	0
Dopamine	Low dose	0	+++	+++	+++++	++++
	High dose	++++	+++	+++++		
Dobutamine	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	+	?	++++	++	0
Isoproterenol	0.0015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0	0	+++++	+++++	

Art, arterial; ven, venous; DA, dopaminergic.

Tabella 7: effetti delle catecolamine sui recettori adrenergici (Leone et al. 2008)

Non catecolamine

Tipicamente i farmaci vasoattivi non catecolamine usati nei pazienti critici agiscono sui recettori non adrenergici. Ci sono due modelli generali di azione per questi farmaci: alcuni farmaci agiscono su recettori che hanno azioni molto simili ai recettori adrenergici, altri farmaci inibiscono uno o più meccanismi d'azione mediante i quali la sepsi o l'endotossemia mediano gli effetti emodinamici. (Corley 2004)

Inotropi

Gli inotropi agiscono aumentando il volume di gettata sistolica ventricolare. La fluido terapia agisce aumentando il volume di gettata sistolica ventricolare, aumentando il volume di fine diastole. Gli inotropi invece diminuiscono il volume di fine sistole aumentando la contrattilità cardiaca. Negli animali che non rispondono alla fluido terapia gli inotropi rappresentano un modo per aumentare la gittata cardiaca e il flusso sanguineo; causano comunque un aumento del lavoro cardiaco che aumenta il consumo di ossigeno e questo può essere importante quando il trasporto di ossigeno è scarso. (Corley 2004)

Dobutamina. La dobutamina è un analogo sintetico delle catecolamine. La dobutamina compie la sua azione cardiovascolare stimolando direttamente i recettori α e β adrenergici. La sua azione è relativamente β_1 cardioselettiva con bassa affinità per i recettori β_2 e α_1 periferici; per questo ha un effetto inotropo predominante con un minor effetto cronotropo e vasocostrittivo. La somministrazione di dobutamina è solitamente associata ad una caduta variabile delle resistenze vascolari sistemiche, migliora la contrattilità cardiaca, la gittata ventricolare sistolica con un effetto relativamente piccolo sulla pressione sanguinea. (Ibrahim 2008)

A causa dei suoi effetti sui recettori β_1 la dobutamina può causare tachicardia nei cani. (Hofmeister et al. 2005)

Per questi motivi le indicazioni specifiche per l'uso di dobutamina sono una bassa gittata cardiaca o una diminuita tensione centrale di ossigeno nonostante una fluidoterapia adeguata. In un modello canino di endotossiemia la dobutamina (5 – 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ha un effetto positivo sulla perfusione splancnica e sulla produzione di urina quando comparata con la sola fluidoterapia. La dobutamina ha anche un ruolo nel migliorare la perfusione splancnica quando sono usati vasopressori come norepinefrina o epinefrina grazie alla sua azione sui recettori β_2 adrenergici. Quindi una dose bassa di dobutamina (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) è probabilmente indicata durante terapia con vasopressori. (Corley 2004)

Isoprotenolo. L'isoprotenolo è un β adrenergico; negli animali normali la sua somministrazione causa una significativa tachicardia e un decremento della pressione arteriosa limitando la sua utilità clinica. (Corley 2004)

Vasopressori

Gli agenti vasopressori agiscono aumentando il tono della muscolatura liscia vascolare, in particolar modo delle arteriole. Questo aumenta il gradiente pressorio nel letto capillare tissutale premettendo una miglior perfusione. La resistenza al flusso sanguineo è aumentata e per questa ragione è importante titolare bene i vasopressori per ottenere un bilanciamento ottimo tra pressione di perfusione e flusso. (Corley 2004)

Norepinefrina. La norepinefrina è un forte α agonista con affinità per i recettori β_1 e nessuna attività β_2 dimostrabile. La norepinefrina è usata clinicamente per riportare una adeguata pressione di perfusione di organo nello shock vasodilatativo. Le indicazioni cliniche specifiche per la noradrenalina sono una marcata diminuzione delle resistenze vascolari periferiche o una diminuzione della pressione arteriosa media che non risponde né ai fluidi né all'utilizzo di inotropi come la dobutamina. (Theilmeier, Booke 2003) L'effetto sui recettori β_1 adrenergici della norepinefrina aiutano a eliminare l'effetto negativo sulla gittata cardiaca dell'aumentato *afterload* cardiaco associato alla vasocostrizione. La gittata cardiaca può essere aumentata dal 10% al 20% come risultato dell'aumento della gettata sistolica ventricolare; dosi inappropriatamente alte di norepinefrina risultano in un decremento della gettata sistolica ventricolare a causa dell'aumento del postcarico e la riduzione della perfusione finale degli organi. La pressione sanguinea, la produzione di urina e altri parametri cardiovascolari devono essere attentamente monitorati durante l'infusione di noradrenalina. Nell'uomo in shock settico

la norepinefrina è un vasopressore più efficace della dopamina. Per quanto riguarda gli effetti negativi della norepinefrina sulla funzione renale basati su lavori con soggetti sani, è stato dimostrato non avvenire durante la sepsi e l'endotossitemia. L'aggiunta di una bassa dose di dobutamina (5 µg/kg/min) alla norepinefrina ha dimostrato avere un effetto positivo sulla perfusione splancnica nei pazienti umani in shock settico probabilmente a causa della vasodilatazione splancnica dovuta all'effetto mediato dalla dobutamina sui recettori β₂ adrenergici. (Corley 2004) Il dosaggio consigliato è 0.01 – 0.1 µg/kg/min. (Perkowski 2007)

Epinefrina. L'epinefrina è un forte agonista sia per i recettori α che β adrenergici, ma senza attività dopaminergica. L'epinefrina è un vasopressore efficace, ma il suo effetto negativo sulla circolazione splancnica limita il suo uso clinico. Al contrario della norepinefrina, l'epinefrina diminuisce il flusso sanguigno mesenterico relativo al flusso aortico in un modello di endotossitemia sui ratti. Nei pazienti umani con sepsi severe il flusso sanguigno splancnico è minore con l'epinefrina rispetto alla norepinefrina. In medicina umana il maggior uso clinico dell'epinefrina è come agente vasopressore di "salvezza" quando dopamina o norepinefrina sono inadeguate a riportare un'adeguata pressione di perfusione. La sopravvivenza è bassa quando l'epinefrina è usata per questo scopo. I pazienti possono essere refrattari alla noradrenalina per un'alterazione alla capacità di legare dei recettori α adrenergici. L'effetto vasopressore dell'epinefrina è mediato dallo stesso dai recettori α adrenergici, per questo motivo la scelta della vasopressina è più logica per il trattamento di questo shock refrattario all'epinefrina e alla norepinefrina. (Corley 2004; Ewy 2008) Il dosaggio ottimale di epinefrina non è conosciuto; nei pazienti veterinari l'epinefrina dovrebbe essere somministrata inizialmente alla dose di 0.01 mg/kg endovena, se è somministrata endotracheale il dosaggio aumenta a 0.03 – 1.0 mg/kg. (Tranquilli et al. 2007)

Dopamina. La dopamina è una catecolamina endogena precursore della noradrenalina. Attua il suo effetto cardiovascolare attraverso la sua azione nei recettori per la dopamina periferici (DA1 e DA2), nei recettori α e β adrenergici e nei recettori per la serotonina. Gli effetti dose dipendenti della dopamina sono stati spiegati tradizionalmente con il suo effetto nei diversi recettori. A basse dosi (0.5 – 2 µg/kg/min) l'azione sui recettori dopaminergici predomina creando un incremento del flusso sanguigno renale. A dosi medie (2 – 6 µg/kg/min) la stimolazione dei recettori β adrenergici porta ad un incremento della frequenza cardiaca e della gittata causando debole vasodilatazione periferica. A dosi più (> 10 µg/kg/min) alte l'attivazione dei recettori α adrenergici e della serotonina è più forte e porta a una vasocostrizione e un incremento delle resistenze vascolari. (Ibrahim CP 2008)

Alcuni clinici raccomandano la dopamina come vasopressore di prima linea, perché credono che l'azione sui recettori β_2 e dopaminergici prevenga l'eccessiva vasocostrizione di letti vascolari vulnerabili come la circolazione splancnica, mentre nella realtà ci sono evidenze che la dopamina peggiori invece che migliori la perfusione gastrointestinale. In aggiunta, la concentrazione plasmatica con una CRI è estremamente soggettiva e quindi gli effetti di una infusione di dopamina sono imprevedibili. La dopamina ha anche altri effetti potenzialmente avversi. Una infusione di dopamina risulta in una soppressione di tutti i gli ormoni ipofisi anteriore dipendenti tranne che il cortisolo nei pazienti umani. Inoltre la cessazione dell'infusione di dopamina risulta in una ipersecrezione di questi ormoni. La dopamina inoltre sopprime il chemoriflesso all'ipossia causando un decremento della risposta ventilatoria. (Corley 2004)

La dopamina è stata usata per trattare l'ipotensione arteriosa, una bassa gittata cardiaca e i blocchi atrioventricolari durante le operazioni; come detto l'attività dei recettori e gli effetti emodinamici sono dose dipendente. Questi recettori sono presenti nei cani nella circolazione mesenterica, renale e coronarica. È potente nei confronti dei recettori β_1 e all'incrementare della dose c'è un incremento dell'effetto cronotropo e inotropo positivo. A concentrazioni maggiori attiva i recettori α_1 ed è meno potente nei confronti dei recettori α_2 e β_2 . Nel cane la dopamina decrementa le resistenze vascolari periferiche a basse dosi con un modesto effetto sulla gittata cardiaca e sulla frequenza e all'aumentare delle dosi l'effetto sui recettori β_1 stimola un incremento sulla gittata cardiaca e sulla frequenza cardiaca. Quando la dose è aumentata ancora l'effetto sui recettori α_1 si è visto far ritornare le resistenze vascolari periferiche alla normalità o vicine a valori normali. La premedicazione con fenotiazine che agiscono come antagonisti sia di recettori dopamina e α_1 riducono l'efficacia della dopamina come agente vasopressore nei cani in anestesia con isoflurano, ma gli altri effetti positivi come l'incremento della gittata cardiaca non sono modificati. (Monteiro et al. 2007)

Vasopressina. La vasopressina è un vasopressore non catecolaminico conosciuto anche come ormone antidiuretico (ADH) ed è essenziale per l'omeostasi cardiovascolare. La vasopressina sta emergendo sempre più come terapia nella gestione dello shock settico e vasodilatatorio. Agisce sui recettori V1 in periferia causando vasocostrizione e nei recettori V2 nei tubuli collettori dei nefroni causando il riassorbimento di acqua. In ogni caso la vasopressina vasodilata alcuni letti vascolari e questo accade a basse concentrazioni, contrariamente all'effetto vasocostrittivo che è dose dipendente. La vasodilatazione sembra essere endotelio dipendente e mediata dall'ossido di azoto. In particolare la vasopressina dilata il letto vascolare polmonare e questo è

interessante nei pazienti in stato di shock settico in quanto il tono vascolare polmonare e le resistenze sono solitamente aumentate. (Holmes et al. 2001)

Interessantemente la vasopressina è cinque volte più potente come vasopressore nei pazienti in endotossiemia e in sepsi che nei soggetti normali. Questo è spiegato da una azione indiretta per la quale la vasopressina ripristina alcuni degli effetti vasocostrittori delle catecolamine circolanti che sono ridotte nello shock settico. La vasopressina agisce anche inattivando il canale ATP-dipendente del potassio ripristinando l'abilità dei muscoli lisci di contrarsi. Un trattamento iniziale con vasopressina permette di diminuire le dosi di vasopressore catecolaminico necessarie. (Corley 2004)

La vasopressina può esibire un effetto negativo sulla gittata cardiaca mentre aumenta la pressione arteriosa media nello shock vasodilatatorio; questo non sembra influenzare l'aumento di pressione. (den Ouden et al. 2005) La dose consigliata è di 0.2 – 0.8 U/kg endovena o 0.4 – 1.2 U/kg e causa una vasocostrizione non adrenergica. (Plunkett, McMichael 2008)

Efedrina. L'efedrina è comunemente usata per trattare l'ipotensione associata a anestesia inalatoria e anestesia spinale e l'uso è raccomandato sia per i piccoli animali che per i cavalli. L'efedrina è un simpaticomimetico noncatecolaminico che stimola i recettori α e β adrenergici sia direttamente che indirettamente stimolando la secrezione endogena di norepinefrina. L'efedrina ha il vantaggio di essere poco costosa e conveniente nell'uso come boli intravenosi, migliora la pressione arteriosa media, la gittata cardiaca e la gettata ventricolare sistolica senza causare aritmie. (Reidy, Douglas 2008; Chen et al. 2007) In uno studio del 2007 Chen HC ha comparato l'uso dell'efedrina con la dopamina in cani ipotensivi ASA 2; questo studio ha confermato che nei cani ipotensivi esposti a vari anestetici sia la dopamina che l'efedrina migliorano la perfusione come dimostrato da incrementi dell'indice cardiaco, resistenze vascolari periferiche e DO₂. In ogni caso 0.2 mg/kg di efedrina aumentano la pressione sanguigna transitoriamente e questa non è migliorata da una ulteriore dose. L'effetto iniziale dura meno di 5 minuti e pare essere contrastato da un significativo decremento delle resistenze periferiche totali. La dopamina a 10 μ g/kg/min migliora significativamente la pressione sanguigna con un incremento simile di indice cardiaco, volume di gettata sistolica ventricolare e DO₂. L'efedrina alla dose di 0.1 mg/kg IV incrementa la pressione arteriosa media significativamente per 5 minuti, mentre a una dose di 0.25 mg/kg IV l'effetto dura 15 minuti; la durata breve può essere attribuita all'uso di acepromazina in premedicazione in quanto potente α 1 agonista che produce una vasodilatazione periferica che risulta in un decremento della pressione sanguigna dose dipendente. L'effetto ridotto osservato con la somministrazione di dosi ripetute di efedrina può essere un'indicazione di tachifilassi; questo è spiegato dall'occupazione persistente dei recettori

adrenergici dalla prima dose di efedrina o dalla deplezione di tutte le scorte di norepinefrina. Alternativamente può essere presa in considerazione l'infusione continua di efedrina come nei pazienti umani anziché la somministrazione in boli, ma ricerche per stabilire dosi appropriate e gli effetti cardiovascolari di efedrina in CRI non sono ancora complete. Questo lavoro indica che l'efedrina può essere utile quando è sufficiente un breve incremento della pressione sanguinea come per contrastare l'ipotensione prechirurgica o quando ci sono ritardi nel cominciare gli altri trattamenti. (Chen et al. 2007)

Blue di metilene. Il blue di metilene è usato nella medicina umana come aggiunta ai vasopressori per contrastare la vasodilatazione nello shock settico. Il suo meccanismo d'azione è di inibire la via dell'ossido di azoto; questi effetti sulla produzione di ossido di azoto non solo riducono la vasodilatazione, ma migliorano la contrattilità miocardica. In piccoli *trial* in pazienti umani in setticemia ha dimostrato un decremento della richiesta di vasopressori catecolaminici e un miglior trasporto di ossigeno nei gruppi a cui è stato somministrato blue di metilene. L'effetto negativo principale del blue di metilene è l'ossidazione dell'emoglobina e la formazione di metaemoglobina. (Corley 2004; Weissgerber 2008)

ARITMIE CARDIACHE

Con il termine aritmie si intendono le alterazioni del regolare ritmo e della frequenza delle pulsazioni cardiache. Il ritmo cardiaco normale ha origine nel nodo senoatriale ed è definito ritmo sinusale.

Molte aritmie cardiache sono causate da condizioni mediche preesistenti, dalla somministrazione di farmaci alla premedicazione, dall'induzione e dal mantenimento dell'anestesia e dallo stimolo chirurgico. Le aritmie cardiache non richiedono trattamento a meno che non riducano la gittata cardiaca, causino una tachicardia sostenuta o possano indurre pericolose aritmie ventricolari. (Tranquilli et al. 2007)

Ogni cambiamento del ritmo cardiaco non deve essere valutato da solo: è necessario considerare tale variazione con gli eventuali segni di altri problemi clinici che devono essere identificati e trattati. Ogni frequenza cardiaca che appare fuori dalla norma deve essere valutata sulla frequenza normale del singolo paziente. Un sensibile aumento della frequenza cardiaca è dannoso quando impedisce un corretto riempimento ventricolare o incrementa il lavoro cardiaco e il consumo di ossigeno; questo dato va analizzato con attenzione specialmente in pazienti con patologie cardiache concomitanti.

Le cause più comuni di tachicardia includono anestesia inadeguata, ipovolemia, ipoperfusione tissutale, ipossiemia, ipercapnia con conseguente stimolazione simpatica.

La bradicardia deve essere trattata quando alla diminuzione della frequenza cardiaca si associano segni di ipoperfusione tissutale o aritmie cardiache (come per esempio extrasistoli ventricolari). Le cause più comuni vanno ricercate nel raggiungimento di piani anestesiológicos troppo profondi, nel caso di aumento del tono vagale da somministrazione di oppioidi o stimolazione chirurgica, o ancora correlato ad uno stato di ipossiemia o ipotermia. Nei pazienti anestetizzati si può riscontrare qualsiasi tipo di aritmia cardiaca; le più frequenti sono contrazioni ventricolari premature e blocchi atrioventricolari di secondo grado. (Perkowski 2007)

Molti dei farmaci più usati come agenti di premedicazione possono predisporre il paziente a anomalie di conduzione. L'atropina o il glicopirrolato possono causare tachicardia sinusale, un incremento del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno. I tranquillanti fenotiazinici predispongono il cuore a bradicardia sinusale e occasionalmente a blocchi atrioventricolari di primo e secondo grado; sembrano invece prevenire le extrasistoli ventricolari. La xilazina, così come tutti gli alfa₂-agonisti, causa bradicardia e blocchi atrioventricolari di secondo grado. I μ agonisti oppioidi come morfina, idromorfone, fentanyl e oximorfone causano un decremento della frequenza cardiaca aumentando l'attività vagale efferente. Gli agenti di induzione tiopentale e

ketamina incrementano la comparsa di aritmie dopo la somministrazione di epinefrina durante anestesia in alotano; questa interazione di farmaci è descritta anche per tiopentale e isoflorano. I fattori responsabili dell'insorgenza di aritmie durante il periodo chirurgico includono: riflessi autonomi da manipolazione chirurgica, alterazioni della PaCO₂, della PaO₂ e del pH ematico, disturbi del sistema nervoso centrale e patologie cardiache.

La maggior parte della aritmie non portano a cambiamenti significativi della gettata cardiaca, di conseguenza il trattamento deve essere discreto. Cambiare anestetico inalatorio, usare ventilazione a pressione positiva o aumentare il piano anestetico sono accorgimenti che possono eliminare le aritmie. Altri trattamenti per eliminare le extrasistoli ventricolari includono la correzione delle alterazioni rilevate all'emo-gas analisi o la somministrazione di piccole quantità di lidocaina endovena (0.5 mg/kg) o procainamide (1.0 mg/kg). (Tranquilli et al. 2007)

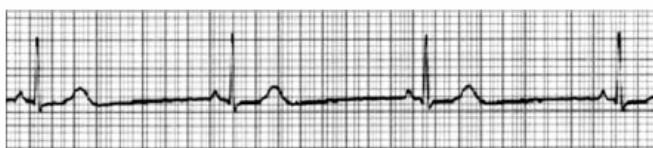
BRADIARITMIE

La bradicardia sinusale è un ritmo sinuziale nel quale la frequenza cardiaca è anormalmente bassa.

I blocchi atrioventricolari sono definiti come ritardi o blocchi della conduzione tra atri e ventricoli. Il blocco atrioventricolare di primo grado è un semplice ritardo della conduzione atrioventricolare, la conduzione atrioventricolare è più lenta ma ad ogni impulso attraversa con successo il nodo atrioventricolare; si presenta con un complesso QRS normale e un intervallo PR prolungato. Il blocco atrioventricolare di secondo grado coinvolge la completa (ma transitoria) interruzione del nodo atrioventricolare; esistono 2 sottotipi di blocco atrioventricolare di secondo grado. Il primo è il tipo Mobitz I ed è caratterizzato da un progressivo allungamento dell'intervallo PR fino a che una onda P è bloccata (onda P non seguita da complesso QRS). Il secondo, il tipo Mobitz II, mostra un intervallo PR regolare per ogni complesso QRS, ma una o più onde P sono bloccate. Il blocco atrioventricolare di terzo grado è una completa e sostenuta interruzione di conduzione tra atrio e ventricolo. Il ventricolo si depolarizza con un ritmo lento e regolare chiamato ritmo di fuga.

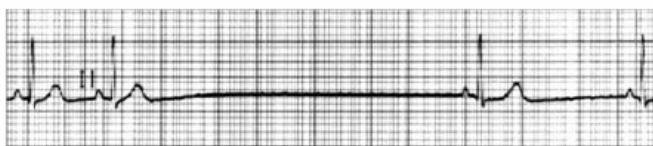
Sinus bradycardia

Normal P-wave axis with heart rate of <60 beats per minute
Every P wave followed by a QRS complex



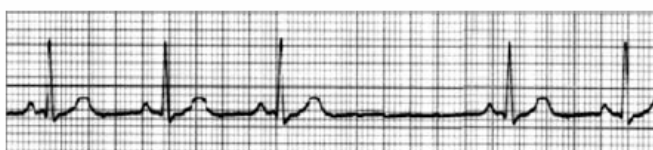
Sinus arrest

Normal P-wave axis
Every P wave followed by QRS complex
Pauses of >3 seconds without atrial activity



Sinoatrial exit block

Normal P-wave axis
Progressive shortening of PP interval until one P wave fails to conduct (second degree, type I) or sinus pause is an exact multiple of the baseline PP interval (second degree, type II [shown])



Bradycardia sinusale; arresto di seno; blocco atrioventricolare. (Mangrum et al. 2000).

La gittata cardiaca è determinata dal prodotto della frequenza cardiaca per la gittata sistolica. La gittata cardiaca è influenzata dalla coordinazione tra la sistole atriale e la sistole ventricolare, e perché questo si realizzi è necessario il mantenimento di un ritmo cardiaco normale. La bradicardia può risultare in una frequenza insufficiente per sostenere la gittata cardiaca e il trasporto di ossigeno al letto capillare. Questo in particolare nei giovani, nei quali la gittata

cardiaca è più condizionata dai cambiamenti di frequenza rispetto che alle variazioni del volume di gittata sistolica. Una risposta pronta e appropriata alla bradicardia durante l'anestesia è importante in quanto i meccanismi di compensazione omeostatica sono danneggiati dagli agenti anestetici. (Watterson et al. 2005)

Le cause principali di bradicardia sono farmaci anestetici, problemi con le vie aeree o la ventilazione, riflessi autonomi e l'anestesia epidurale o spinale. Spesso si pensa di trattare la bradicardia solo quando è associata ad anomalie di pressione sanguinea, ma per esempio i problemi relativi alle vie aeree solitamente sono associati a bradicardia e normotensione mentre l'anestesia spinale è spesso associata a ipotensione. È stato dimostrato che gli eventi che causano bradicardia sono associati più comunemente di altri all'arresto cardiaco. (Watterson et al. 2005)

Cause e rimedi

I farmaci anestetici che causano più frequentemente bradicardia sono gli **oppioidi** e gli **$\alpha 2$ agonisti**. Spesso questi due tipi di farmaci sono usati in associazione per permettere di ridurre il dosaggio e gli effetti negativi di ciascuno dei due; nonostante lo stesso piano di anestesia sia raggiunto con un quantitativo di farmaco minore grazie all'interazione additiva o sinergica dei due farmaci (Jordan et al. 2003; Fairbanks et al. 2002), la bradicardia indotta da $\alpha 2$ agonisti è aggravata dall'aggiunta del farmaco oppioide. (Salmenperä et al. 1994)

Come descritto in precedenza una bradicardia troppo accentuata può essere correlata a bassa gittata cardiaca, ipotensione e ipoperfusione tissutale; perciò è importante agire rapidamente. Nel caso la bradicardia sia causata da un sinergismo oppioide e $\alpha 2$ agonista, è consigliabile per prima cosa antagonizzare il farmaco $\alpha 2$ agonista. Questa porta ad una diminuzione degli effetti cardiovascolari, infatti gli $\alpha 2$ agonisti hanno un maggiore effetto depressivo nei confronti dell'apparato cardiovascolare rispetto agli oppioidi. L'analgesia data dagli oppioidi è maggiore rispetto a quella degli $\alpha 2$ agonisti e quindi in procedure chirurgiche particolarmente dolorose l'uso del farmaco oppioide è sempre preferibile. Bisogna ricordare però che antagonizzare gli $\alpha 2$ comporta una riduzione della sedazione con possibile alleggerimento del piano anestesiológico ed è quindi importante monitorare il paziente e correggere questo eventuale problema.

In caso di sovradosaggio di farmaco $\alpha 2$ agonista sono disponibili degli antagonisti. Nei piccoli animali la yohimbina è l'antagonista per la xilazina mentre l'antipamezolo è l'antagonista di medetomidina e dex-medetomidina. Per evitare gli effetti collaterali degli $\alpha 2$ antagonisti è necessario calcolare attentamente la dose e questo calcolo è basato sulla quantità di agonista

somministrato precedentemente. Generalmente il calcolo è basato sulla proporzione agonista/antagonista, non un semplice calcolo milligrammi per kilogrammo. Quando c'è un dubbio è solitamente meglio sotto dosare l'antagonista che sovra dosarlo.

Antipamezolo. L'antipamezolo è un antagonista selettivo dei recettori α_2 adrenergici ed è usato per antagonizzare gli effetti cardiovascolari di medetomidina e dexmedetomidina in cane, gatto e molte altre specie. (Kaartinen et al. 2007; Tranquilli et al. 2007)

Quando l'antipamezolo è somministrato da solo, il picco della concentrazione plasmatica è raggiunto in 15 minuti; quando è somministrato dopo la medetomidina il picco plasmatico viene raggiunto in 25 minuti. Nei cani a cui è stato somministrato antipamezolo (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 15 – 20 minuti dopo la somministrazione di medetomidina (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) è stato rilevato un incremento della frequenza cardiaca e iniziali segni di risveglio in 5 minuti. Spesse volte gli animali iniziano a deambulare entro 10 minuti. Nei gatti a cui è stata somministrata medetomidina (80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e dexmedetomidina (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) per procedure che richiedono sedazione e analgesia è stato poi somministrato antipamezolo (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) dimostrando che l'antipamezolo antagonizza completamente gli effetti sedativi e analgesici dei medetomidina e dexmedetomidina. (Granholm et al. 2006)

La proporzione di antipamezolo da usare è circa una quantità 5–6 volte maggiore rispetto alla dose di medetomidina somministrata (Kaartinen et al. 2007). A causa degli effetti collaterali che può presentare (ipotensione e tachicardia) è meglio evitare l'uso endovenoso. In ogni caso si può usare questa via di somministrazione in situazioni di emergenza. L'antipamezolo e gli anticolinergici causano entrambi un forte incremento della frequenza cardiaca e l'uso contemporaneo di questi farmaci è sconsigliato (Kaartinen et al. 2007; Tranquilli et al. 2007).

Yohimbina. La yohimbina è usata come un antagonista selettivo dei recettori α_2 adrenergici per gli effetti sedativi e cardiovascolari della xilazina in cane, gatto e molte altre specie. La dose di yohimbina è basata sul rapporto agonista/antagonista approssimativamente di 10:1 per i cani e 2:1 per i gatti. (Tranquilli et al. 2007; Ambrisko et al. 2003)

Se la bradicardia è causata da un sovra dosaggio di oppioidi, se questi sono infusi in CRI è necessario fermare subito la somministrazione, supportare l'animale ed eventualmente utilizzare degli antagonisti dei recettori degli oppioidi come il naloxone o in assenza di tale farmaco è

possibile utilizzare il butorfanolo in quanto agonista-antagonista; agisce infatti come κ agonista ma come μ antagonista.

Naloxone. Il naloxone è un antagonista puro degli oppioidi che antagonizza ogni effetto dei farmaci oppioidi agonisti producendo un aumento dell'attenzione, della sensibilità, della coordinazione e potenzialmente aumenta la percezione del dolore. Gli effetti del naloxone sono più brevi rispetto a quelli degli agonisti dei recettori degli oppioidi, con la dose endovenosa raccomandata dura circa 30–60 minuti. Conseguentemente gli animali devono essere strettamente monitorati dopo la somministrazione di naloxone a causa del possibile effetto rinarcotizzante. Occasionalmente si verificano eccitamento o ansietà dopo l'effetto antagonista del naloxone sugli oppioidi. (Clarke et al. 2005; Tranquilli et al. 2007; Helm et al. 2008)

Dopo la somministrazione sono state descritte extrasistoli ventricolari anche se non sono molto comuni e sembrano essere per lo più scatenate da alti livelli di catecolamine circolanti. È stato dimostrato che il naloxone produce un effetto di miglioramento della contrattilità miocardica con conseguente aumento della pressione sanguigna, questo effetto è dose dipendente. Le dosi consigliate nel cane e nel gatto sono 0.002 – 0.02 mg/kg. Altri farmaci antagonisti degli oppioidi sono il nalmeffene e il naltrexone, che hanno effetti clinici che hanno una durata circa doppia rispetto al naloxone; poco è stato studiato in veterinaria su questi farmaci ma si pensa che possano essere utilizzati contro il fenomeno della rinarcotizzazione. (Tranquilli et al. 2007)

Una altra causa di bradicardia comune è l'**ipotermia** soprattutto in pazienti di piccole dimensioni. L'ipotermia severa diminuisce la risposta alle catecolamine e la responsività dei barocettori che risulta quindi in bradicardia, ipotensione e un decremento della gittata cardiaca. Sul trattamento dell'ipotermia si rimanda al capitolo di riferimento.

Le patologie cerebrali o comunque tutto ciò che crea un **aumento della pressione intracranica** causa bradicardia. La normale pressione intracranica è di 10 mmHg. L'aumento di pressione può essere dovuto a diverse cause. Quando la pressione raggiunge i 20 mmHg può danneggiare i neuroni e la perfusione cerebrale. (Jantzen 2007)

Le cause di ipertensione intracranica possono essere singole o multiple, intracraniche o extracraniche. Per quanto riguarda le cause intracraniche si riconoscono: tumori cerebrali, traumi (ematomi epidurali e subdurali, contusione cerebrale), emorragie cerebrali non traumatiche, idrocefalo (patologia molto comune in alcune razze di cane), ascessi, cisti o cause idiopatiche. Le cause extracraniche possono essere: ostruzioni delle vie aeree, ipossia, ipercapnia, ipertensione (dolore), ipotensione (ipovolemia), convulsioni, edema cerebrale,

insufficienza epatica. (Agrawal et al. 2008; Rangel-Castillo et al. 2006) Tutte queste cause devono essere tenute ben presenti soprattutto nel caso in cui ci sia bisogno di anestetizzare un paziente traumatizzato in emergenza.

L'incremento della pressione intracranica scatena il riflesso di chushing che è caratterizzato da un aumento della pressione sanguigna sistemica una depressione del ritmo cardiaco e respiratorio. Questo riflesso è causato da una super attività simpatica secondaria alla distorsione meccanica del midollo. Più recentemente è stato studiato il ruolo fisiologico di questa risposta, ed è stato postulato che l'incremento della pressione sanguigna sistolica e della pressione media si verifica come meccanismo di compensazione al fine di mantenere la pressione di perfusione cerebrale. È stato da prima suggerito che questi cambiamenti emodinamici siano mediati dalla secrezione di catecolamine scatenate dall'ischemia in certe aree cerebrali. Un recente studio condotto sull'uomo da Schimidt (2005) ha dimostrato la presenza di un baroriflesso reversibile intracranico che risponde al moderato incremento della pressione intracranica. Guyenet e Brown (2000) hanno descritto lo stato di attivazione simpatica secondaria a una ipossia midollare mediata dalla depolarizzazione dei neuroni presinaptici del midollo ventro-laterale rostrale. (Wan et al. 2008)

Se l'aumento della pressione intracranica è dovuta a cause non trattabili chirurgicamente questa può essere controllata correggendo la temperatura, la posizione della testa, la ventilazione e l'emodinamica del paziente. Una delle opportunità è quella di indurre una ipocapnia (iperventilazione; $paCO_2 < 35$ mmHg), una terapia ipersmolare (mannitolo, salina ipertonica) o indurre una ipertensione sistemica (concetto della pressione di perfusione cerebrale). Quando l'autoregolazione del flusso cerebrale è compromessa è consigliabile un trattamento iperoncotico per ridurre l'edema vasogenico e il volume di sangue intracranico. (Jantzen 2007)

Terapia iperosmolare. Il mannitolo è l'agente iperosmolare più comunemente usato per il trattamento dell'ipertensione intracranica. Più recentemente anche la soluzione salina ipertonica è stata usata a questo scopo. Pochi studi hanno comparato l'efficacia relativa di questi due agenti ipermolari. Il mannitolo ha un effetto reologico e osmotico. Immediatamente dopo l'infusione di mannitolo c'è un'espansione del volume del plasma, una riduzione dell'ematocrito e della viscosità del sangue che aumenta il flusso sanguigno cerebrale e il trasporto di ossigeno al cervello. L'effetto reologico dipende dallo stato dell'autoregolazione della pressione. In pazienti con autoregolazione intatta il mannitolo induce una vasocostrizione cerebrale che mantiene un flusso sanguigno cerebrale costante e decrementa la pressione intracranica. Nei pazienti con autoregolazione assente, l'infusione di mannitolo aumenta il flusso sanguigno cerebrale ma il decremento della pressione intracranica è meno pronunciato. L'effetto osmotico

del mannitolo aumenta la tonicità sierica e permette il drenaggio del fluido dell'edema dal parenchima cerebrale; questo processo può durare 15 – 30 minuti finché non si stabilisce un gradiente. L'osmolarità sierica sembra essere ottimale quando aumenta da 300 a 320 mOsm e dovrebbe essere mantenuta sotto i 320 mOsm per prevenire gli effetti collaterali come l'ipovolemia, l'iperosmolarità e l'insufficienza renale. Il mannitolo altera la barriera ematoencefalica e il mannitolo che supera la barriera può favorire il passaggio di fluido all'interno il sistema nervoso centrale e può così aggravare l'edema vasogenico. Per questa ragione, quando è tempo di sospendere la somministrazione di mannitolo questo dovrebbe essere fatta gradatamente per prevenire il ripresentarsi dell'aumento della pressione intracranica.

Anche la soluzione salina ipertonica somministrata a concentrazioni che variano dal 3% al 23.4% crea una forza osmotica che drena l'acqua dallo spazio interstiziale del parenchima cerebrale nel comparto intravascolare in presenza di una barriera ematoencefalica intatta riducendo il volume intracranico e la pressione intracranica. In molti studi la soluzione salina ipertonica si è dimostrata più efficace del mannitolo a ridurre la pressione intracranica; questa tra l'altro ha il chiaro vantaggio sul mannitolo nei pazienti ipovolemici e ipotensivi. Il mannitolo infatti è sconsigliato nei pazienti ipovolemici per via del suo effetto diuretico mentre la soluzione salina ipertonica aumenta il volume intravascolare e può far incrementare la pressione sanguigna e in più diminuisce la pressione intracranica. Gli effetti nocivi della soluzione salina ipertonica includono anomalie ematologiche e elettrolitiche come sanguinamenti secondari al decremento dell'aggregazione piastrinica e il prolungamento del tempo di coagulazione, l'ipocaliemia e l'acidosi ipercloremica. I dosaggi di mannitolo in CRI suggeriti sono 0.5 – 1 g/kg/h per 2 – 6 ore. (Rangel-Castillo et al. 2006; Ettinger 2005)

Iperventilazione. L'iperventilazione diminuisce la PaCO₂ e induce vasocostrizione delle arterie cerebrali alcalinizzando il liquido cefalorachidiano; questo risulta in una riduzione del flusso sanguigno cerebrale e un decremento della pressione intracranica. L'iperventilazione ha un uso ridotto nella gestione della pressione intracranica perché il suo effetto è limitato nel tempo e perché l'iperventilazione può diminuire il flusso sanguigno cerebrale tanto da indurre ischemia. L'effetto vasocostrittivo delle arteriole dura solo 11–20 ore perché poi il pH del liquido cefalorachidiano si riequilibra rapidamente con i nuovi livelli di PaCO₂. Man mano che il pH del liquor si riequilibra le arteriole cerebrali si dilatano e possono presentare un calibro maggiore rispetto a quello di partenza; l'iniziale riduzione del flusso sanguigno cerebrale avviene al costo di una possibile fase rimbalzo di incremento della pressione intracranica. Per questa ragione l'utilizzo dell'iperventilazione è ottenere tempo per attuare trattamenti più efficaci. Quando

l'ipocapnia è indotta e mantenuta per diverse ore dovrebbe essere modificata lentamente per minimizzare l'iperemia di rimbalzo. (Rangel-Castillo et al. 2006; Ettinger 2005).

L'iperkaliemia ossia un elevato contenuto di potassio nel sangue è causa di bradiaritmie e si verifica spesso in animali con insufficienza renale anche se la causa possono essere diverse come per esempio la somministrazione di farmaci (diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori), l'iperglicemia, la rhabdmiolisi e l'insufficienza surrenalica. L'iperkaliemia colpisce il tessuto miocardico di conduzione e può causare aritmie serie che includono la fibrillazione ventricolare e arresto sistolico. L'iperkaliemia può portare ad una aritmia mortale. In questa situazione si presenta un tracciato elettrocardiografico tipico caratterizzato da onde T alte ed appuntite con QT normale, allargamento del QRS, successivamente si ha un prolungato dell'intervallo PR, un esteso complesso QRS e infine asistole. (Kim et al. 2002)

La severità dell'iperkaliemia è associata a disturbi cardiaci e neuromuscolari che rendono necessario l'approccio terapeutico; lo scopo della terapia è quella di antagonizzare l'incremento del potenziale di riposo nei miocardiociti, ridistribuire il potassio dal fluido extracellulare al compartimento intracellulare ed eliminare l'eccesso del potassio dal sangue. Una iperkaliemia severa (>8 mmol/L) è associata ad aritmie cardiache gravi e disturbi della conduzione. Per risolvere immediatamente questa situazione può essere somministrato del gluconato di calcio (soluzione al 10%) da 0.5 a 1.0 ml/kg in un bolo intravenoso lento in 10 – 15 minuti per incrementare il limite del potenziale per l'eccitamento cardiaco. Il cloruro di calcio non è un sostituto adatto a causa della sua elevata potenza e del suo effetto acidificante e irritante se iniettato accidentalmente in sede extravasale. Iniezioni rapide di calcio possono provocare ipotensione e aritmie cardiache; in ogni caso durante le somministrazioni di calcio sia la pressione arteriosa che l'elettrocardiogramma devono essere attentamente monitorati. L'infusione dovrebbe essere fermata quando si osserva che il segmento S-T si eleva, l'intervallo Q-T si accorcia, si riscontra una progressiva bradicardia o ipotensione. L'effetto dell'infusione di calcio nel miocardio è rapido ma di breve durata (25 – 35 minuti) e non ha effetto sul livello di potassio sierico; l'infusione di calcio dovrebbe essere usata come mezzo per contrastare le anomalie di conduzione finché non possono essere iniziate altre terapie più durature. Una volta che la cardiotossicità è stata controllata l'abbassamento del potassio sierico può essere ottenuto promuovendo la sua traslocazione dal fluido extracellulare al fluido intracellulare con somministrazione di bicarbonato di sodio o insulina e glucosio.

Una moderata iperkaliemia (da 6.0 a 8.0 mmol/L) si può risolvere naturalmente inducendo la diuresi. Se la diuresi non può essere indotta o il potassio sierico non può essere controllato con la somministrazione di furosemide, tutti i fluidi parenterali contenenti potassio dovrebbero

essere sospesi e rimpiazzati con soluzioni prive di potassio. Il bicarbonato di sodio dovrebbe essere somministrato per correggere ogni deficit esistente; questo dovrebbe essere somministrato alla dose empirica da 1 a 2 mmol/kg endovena lenta in almeno 20 minuti in assenza di misurazioni del bicarbonato sierico. L'effetto terapeutico appare in 10 minuti e dura per 1 – 2 ore. (Ettinger et al. 2005; Weisberg 2008; DiBartola 2001; Willard 2008; Schaer 2008) Altri studi ritengono invece che la somministrazione di bicarbonato non faccia abbassare il contenuto di potassio nel sangue dopo la prima ora di somministrazione e che non abbia nessun effetto additivo alla somministrazione di insulina. (Ahee et al. 2000)

La somministrazione di bicarbonato incrementa il pH extracellulare che fa traslocare il potassio dentro le cellule scambiandolo con ioni idrogeno; è controindicato in animali con alcalosi metabolica ed è rischioso in animali overidratati. La somministrazione di bicarbonato di sodio però può far abbassare la concentrazione di calcio sierico e far precipitare l'animale in una crisi ipocalcémica. Studi recenti hanno dimostrato uguale efficacia della soluzione salina ipertonica e del bicarbonato di sodio nel ridurre la kaliemia e le alterazioni cardiache.

Una soluzione glucosata ipertonica (20%) può essere amministrata alla dose di 0.5 – 1.5 g/kg endovena come alternativa al bicarbonato di sodio. Il glucosio stimola il rilascio di insulina e promuove l'*uptake* di potassio nelle cellule. In alternativa può essere somministrata insulina regolare 0.25 – 1.0 UI/kg in combinazione a 1–2 g di glucosio endovena per ogni unità di insulina somministrata. Gli effetti del bicarbonato, del glucosio e dell'insulina sono più duraturi degli effetti del calcio ma possono essere ripetuti come a seconda delle circostanze cliniche finché il carico di potassio non è diminuito. L'iperkaliemia leggera (< 6.0 mmol/L) è raramente problematica ma dovrebbe essere monitorata può essere risolta somministrando fluidi privi di potassio o stimolando la diuresi con furosemide o bicarbonato. (Ettinger et al. 2005; Weisberg 2008; DiBartola 2001; Willard 2008; Schaer 2008)

Anche se spesso non è necessario trattare questo tipo di aritmie se l'animale si presenta ipotensivo e si presentano extrasistoli ventricolari a causa della bassa frequenza del seno è consigliabile trattare le bradiaritmie con atropina endovenosa (0.005 – 0.02 mg/kg) o con glicopirrolato (0.0025 – 0.01 mg/kg). Comunque è preferibile l'identificazione e il trattamento delle cause sottostanti della bradiaritmia. (Perkowski 2007)

Anticolinergici

Gli anticolinergici sono anche chiamati parasimpaticolitici perché bloccano gli effetti del sistema nervoso parasimpatico specialmente dell'apparato cardiovascolare e gastrointestinale. Atropina e glicopirrolato sono i parasimpaticolitici più comunemente usati in medicina veterinaria. Questi due farmaci non bloccano i recettori nicotinici colinergici e quindi sono classificati più precisamente come antimuscarinici. Ci sono tre tipi di recettori muscarinici M1 (localizzati nel sistema nervoso centrale e nei gangli autonomi), M2 (localizzati nei nodi senoatriale e atriventricolare e nel miocardio atriale) ed M3 (localizzati nelle ghiandole secretici, l'endotelio vasale e la muscolatura liscia). Perioperativamente gli anticolinergici sono utilizzati per prevenire o trattare le bradicardie gravi causate dalla manipolazione chirurgica (riflesso vagale) e dalla somministrazione di farmaci anestetici (oppioidi). La somministrazione di anticolinergici causa abitualmente tachicardia sinusale che è problematica nei pazienti con problemi cardiovascolari. La tachicardia associata all'uso degli anticolinergici porta ad un incremento del lavoro cardiaco e riduce la perfusione miocardica. Anche se l'incidenza e la severità della bradiaritmia può essere ridotta utilizzano in premedicazione questi farmaci è bene ricordare che questi hanno azione anche a livello di apparato gastrointestinale; essi infatti riducono il tono dello sfintere esofageo caudale e hanno anche un piccolo effetto sul pH dello stomaco. Questi due fattori aumentano l'incidenza di reflusso gastroesofageo nei pazienti anestetizzati e questo può essere pericoloso in pazienti non intubati o non intubati correttamente creando potenziali ostruzioni delle vie aeree e nonché laringospasmo. (Tranquilli et al. 2007; Annila et al. 1998)

Atropina. L'atropina somministrata per via endovenosa alla dose di 0.03 mg/kg ha effetto sull'apparato cardiovascolare in un minuto con un picco di effetto in 5 minuti, con aumento della frequenza cardiaca del 30 – 40% per circa 30 minuti. Gli effetti dell'atropina sugli altri apparati invece durano alcune ore. I gatti e altre specie (conigli e ratti) possiedono un enzima plasmatico, l' atropina esterasi, che accelera il metabolismo e le clearance del farmaco. A dosi terapeutiche l'atropina produce effetti limitati sul sistema nervoso centrale; un blando effetto sedativo può essere osservato e l'incidenza del vomito mediata dal sistema vestibolare può essere ridotto. L'atropina causa anche il blocco del muscolo costrittore della pupilla e del muscolo ciliare quindi produce un effetto midriatico molto lungo e una cicloplegia. Anche le secrezioni lacrimali sono ridotte e questo può contribuire a un disseccamento della cornea durante l'anestesia se non vengono applicate lacrime artificiali. L'atropina dovrebbe essere usata con discrezione in animali con glaucoma acuto e una pressione intraoculare aumentata perché l'effetto midriatico può impedire il drenaggio dalla camera anteriore.

La somministrazione di atropina produce un effetto importante sulla frequenza e ritmo cardiaco. Il nodo senoatriale e il nodo atrioventricolare e il miocardio atriale ricevono input vagali del sistema nervoso parasimpatico. I recettori muscarinici sono collocati sia presinapticamente che postsinapticamente nei nodi senoatriale e atrioventricolare. La tipica risposta alla somministrazione di atropina in dosi terapeutiche (0.02 – 0.04 mg/kg) è il bloccaggio dei recettori postsinaptici muscarinici che porta ad un incremento della frequenza del seno, una accelerazione della conduzione del nodo atrioventricolare e un incremento della contrattilità atriale. La somministrazione di dosi più basse può verificarsi un transiente decremento della frequenza del nodo del senoatriale e un rallentamento della conduzione del nodo atrioventricolare; questa risposta sembra essere dovuta al bloccaggio dei recettori muscarinici presinaptici che normalmente inibiscono il rilascio di acetilcolina, una volta che si è stabilito il bloccaggio dei recettori postsinaptici questo effetto paradossale si risolve. Anche i muscoli lisci e le ghiandole secretorie delle vie aeree ricevono input parasimpatici dal nervo vago. Il bloccaggio dei recettori M3 da parte dell'atropina diminuisce le secrezioni e aumenta il diametro delle vie aeree e lo spazio morto anatomico. In passato l'atropina era somministrata prima degli anestetici inalatori nocivi (etere) per ridurre le secrezioni delle vie aeree e il potenziale laringospasmo. I moderni anestetici inalatori non causano lo stesso grado di irritazione delle vie aeree quindi l'uso routinario di atropina per questo motivo non è giustificabile. L'atropina ha anche un effetto sulla motilità gastrointestinale riducendola drammaticamente assieme alle secrezioni. (Annala et al. 1998; Tranquilli 2007; Burger et al. 2006)

Glicopirrolato. L'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione del glicopirrolato sono simili a quelli dell'atropina. Diversamente da questa la somministrazione di dosi terapeutiche di glicopirrolato ha effetti praticamente nulli quindi la sua somministrazione non induce sedazione. La somministrazione di glicopirrolato non altera il diametro pupillare e la pressione intraoculare, questo lo rende utilizzabile anche in animali con glaucoma. Gli effetti sul ritmo e frequenza cardiaca sono comparabili a quelle dell'atropina. Può essere somministrato per correggere la bradicardia intraoperatoria. Per quanto riguarda il dosaggio cani con peso < 10 kg richiedono una dose maggiore (10 µg/kg IV) mentre i cani con peso > 10 kg richiedono una dose rispettivamente più bassa (5 µg/kg IV). Le proprietà qualitative del glicopirrolato corrispondono all'atropina ma sono diverse in durata e potenza; se è somministrato alle dosi raccomandate l'effetto vagolitico dura 2–3 ore (il doppio dell'atropina), il glicopirrolato è circa 5 volte più potente dell'atropina nell'inibire la salivazione e il suo effetto dura 6 ore. (Burger et al. 2006) Come l'atropina produce effetti imponenti sul sistema gastrointestinale e la secrezione gastrica è notevolmente inibita. (Annala et al. 1998; Tranquilli 2007; Burger et al. 2006)

TACHICARDIA SINUSALE E TRACHIARITMIE SOPRAVENTRICOLARI

La tachicardia durante l'anestesia è un evento comune. Il significato clinico della tachicardia è determinato in parte dalla pressione sanguinea e dal ritmo cardiaco; la tachicardia può portare sia ad una ipotensione che a una crisi ipertensiva. (Watterson et al. 2005)

La tachicardia sinusale è un ritmo sinusale ad alta frequenza. Diagnosticare questa aritmia all'elettrocardiogramma può essere difficoltoso, perché quando il ritmo è estremamente elevato causa una sovrapposizione delle onde P e T. Le cause di tachicardia sinusale sono diverse, ma tutte hanno la caratteristica di una predominanza marcata del sistema simpatico su quello parasimpatico. È importante individuare le cause di origine e trattarle; il trattamento farmacologico delle tachicardie sinusali è raccomandato solo se la tachicardia produce segni clinici ed è poco responsiva ai trattamenti delle patologie sottostanti. Episodi di tachicardia sono scatenati molto spesso dal dolore, dallo stress e dall'eventuale uso di vasopressori. La tachicardia può essere anche una risposta riflessa all'ipossia o all'ipotensione e queste cause dovrebbero essere risolte prima di decidere ogni eventuale trattamento.

Le tachicardia sopraventricolari sono una serie di extrasistoli atriali che avvengono con una frequenza maggiore rispetto al ritmo sinusale. Possono essere intermittenti o continue e l'impulso può essere trasmesso ai ventricoli o può essere notato un blocco atrioventricolare in alcuni casi. (Ettinger et al. 2005)

Una serie di eventi fisiologici avversi può far precipitare le tachiaritmie sopraventricolari nei pazienti critici o anestetizzati. La gestione del paziente chirurgico che sviluppa tachiaritmie sopraventricolari richiede una accurata ma rapida considerazione della potenziale eziologia. L'eziologia deve essere considerata prima di decidere la terapia con l'eccezione dei casi di estrema instabilità emodinamica. Le tachiaritmie sopraventricolari sono dei segnali di allarme per condizioni potenzialmente fatali che possono essere probabilmente facilmente corrette. Le cause più comuni di tachiaritmie sopraventricolari sono l'ipossiemia, l'ipercapnia, l'acidosi, l'ipotensione, l'ipotermia, la stimolazione adrenergica (piano leggero di anestesia), il dolore, i farmaci proaritmici, i disordini miocardici o le stimolazioni meccaniche (catetere arterioso polmonare), lo shock. Pazienti con patologie cardiache strutturali sottostanti hanno un rischio maggiore di sviluppare sia aritmie sopraventricolari che ventricolari durante l'induzione dell'anestesia secondariamente all'ipotensione, lo squilibrio autonomo o la manipolazione delle vie aeree. Il vantaggio di diminuire la frequenza cardiaca in caso di tachicardia sopraventricolare è duplice: il primo è di allungare il tempo di diastole per aumentare il riempimento del

ventricolo sinistro, questo aumenta il volume di gettata ventricolare e migliora la stabilità miocardica; il secondo è di diminuire la frequenza ventricolare con riduzione del consumo di ossigeno e del rischio di ischemia cardiaca. (Thompson et al. 2004)

Farmaci antiaritmici utilizzati in corso di tachicardia e tachiaritmia sopraventricolare

Beta bloccanti

I beta bloccanti diminuiscono o rendono nullo l'effetto elettrofisiologico e aritminogeno della stimolazione β adrenergica simpatica. L'effetto dei beta bloccanti è relativo al grado prevalente di attivazione del tono simpatico; la stimolazione simpatica aumenta la probabilità dell'apertura dei canali lenti del calcio e aumenta la frequenza di scarica delle cellule *pacemaker*. L'effetto dei farmaci beta bloccanti sulla normale refrattarietà e conduzione delle cellule è modesto ed è improbabile che influenzi la ripolarizzazione cardiaca. (Ettinger et al. 2005; Auerbach et al. 2002; Gourine et al. 2008) Una constatazione comune nei pazienti con insufficienza cardiaca è che uno stato iperadrenergico e di elevati livelli di catecolamine che circolano sono indicatori di aumento del rischio di mortalità. Inoltre, studi clinici hanno dimostrato che il trattamento con beta-bloccanti ripristina la funzione cardiaca e riduce il tasso di mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca. La letteratura suggerisce anche che le modifiche in biologia e contrattilità visto nei miociti di un cuore insufficiente possono essere invertite dai beta-bloccanti (Doi et al. 2002) e come risultato degli effetti inotropo, cronotropo e dromotropo negativo la gittata cardiaca è ridotta, il fabbisogno di ossigeno miocardico e il lavoro del ventricolo sinistro sono diminuiti in tessuti normali. I beta bloccanti sono indicati per le tachicardie sopraventricolari compresi i flutter atriali, le fibrillazioni atriali e altre tachiaritmie; sono più efficaci nel controllare la frequenza ventricolare in corso di fibrillazioni atriali quando sono combinati con farmaci digitalici. Possono essere utili anche in caso di aritmie ventricolari causate da stimolazione simpatica; possono essere usati in associazione con i bloccanti dei canali del sodio nei cani in caso di tachiaritmie ventricolari refrattarie e come trattamento principale nel gatto. Le controindicazioni includono i blocchi atrioventricolari e in caso di *sick sinus syndrome*. Molti beta bloccanti non sono cardioselettivi (agiscono sia sui recettori β_1 e β_2) e causano costrizione dei muscoli lisci bronchiali; questi non sono indicati difatti in pazienti con patologie bronchiali dinamiche. A causa dei potenziali effetti collaterali le dosi di beta bloccanti devono essere calcolate con precisione; gli effetti collaterali includono ipotensione, blocchi atrioventricolari, broncospasmo e ipoglicemia.

I beta bloccanti cardioselettivi agiscono sui recettori β_1 cardiaci specialmente a dosi basse. Queste proprietà sono utili nei pazienti con asma, patologie polmonari croniche, ipoglicemia, patologie vascolari periferiche o trombosi. (Ettinger et al. 2005; Auerbach et al. 2002; Gourine et al. 2008)

Propranololo. Il propranololo è il beta bloccante standard usato in medicina veterinaria per anni e rimane il farmaco che fa da paragone ai nuovi beta bloccanti. Blocca sia i recettori β_1 che β_2 ; il propranololo è stato largamente usato come adiuvante anestetico per trattare l'ipertensione arteriosa, le aritmie e le patologie ischemiche e per prevenire la tachicardia in risposta all'ipotensione indotta. (Mahmoud et al. 2007; Ettinger et al. 2005) E' stato riportato che il propranololo aumenta la concentrazione plasmatica di norepinefrina nell'uomo. Bloccare i recettori β con il propranololo risulta in un aumento della concentrazione di norepinefrina con un conseguente aumento dell'attività α adrenergica. In ogni caso la vasocostrizione α adrenergica causata dal propranololo è di interesse nella regolazione del flusso ematico degli organi splanchnici. (Takeda et al. 2000) L'emivita del farmaco è circa 3 – 6 ore, ma l'effetto può durare anche più a lungo. La dose consigliata è di 0.05 – 0.1 mg/kg endovena. (Tranquilli et al. 2007)

Esmololo. L'esmololo è un beta-bloccante cardioselettivo a durata ultrabreve (9 minuti) e rapido *onset* (2 minuti) che è efficace nel trattare l'ipertensione arteriosa e la tachicardia nel periodo perioperatorio durante vari tipi di anestesia. Dopo una neuroanestesia per una chirurgia intracranica l'esmololo attenua le risposte cardiovascolari all'estubazione e mitiga l'incremento della velocità del flusso sanguigno cerebrale durante le emergenze. Come farmaco β_1 bloccante non è un vasodilatatore cerebrale e non ha effetti significativi sulla pressione intracranica; in ogni caso è controindicato in pazienti che sono soggetti a asma bronchiale o che hanno patologie polmonari ostruttive o una storia di insufficienza cardiaca congestizia. (Bilotta et al. 2008) A causa della prevedibilità della concentrazione plasmatica dell'esmololo e della sua breve durata d'azione offre vantaggi sugli agenti beta-bloccanti a durata più lunga. La dose consigliata è 0.01 – 0.1 mg/kg in bolo la dose in infusione è 25 – 250 μ g/kg/min. (Ettinger et al. 2005; Tranquilli et al. 2007)

Landiolo. La letteratura enfatizza l'importanza dei beta-antagonisti per prevenire l'ischemia miocardica; è cruciale risolvere la tachicardia senza ridurre la pressione cardiaca, soprattutto nei pazienti con patologie miocardiche per mantenere una adeguata perfusione coronarica. I beta-bloccanti β_1 antagonisti incluso l'esmololo non sono in grado di mantenere questi obiettivi in

quanto hanno anche un effetto ipotensivo. È stato recentemente sviluppato un nuovo β_1 antagonista, il landiololo, che ha un effetto minore a livello di pressione sanguinea. La sua emivita plasmatica è molto breve (4 minuti) e sembra per questo essere adatto a prevenire la tachicardia data dall'intubazione tracheale senza alterare la pressione sanguinea. Il landiololo ha dimostrato avere un effetto inotropo negativo minore dell'esmololo, ma la stessa efficacia cronotropa negativa e questo suggerisce il minor effetto sulla pressione sanguinea. Questa proprietà del landiololo può essere benefica per il controllo della frequenza cardiaca in pazienti compromessi da patologie severe valvolari o coronariche. (Yamazaki et al. 2005; Ito et al. 2006) Questo farmaco ha un effetto anti-cronotropro più specifico dell'esmololo con un effetto minimo sulla pressione sanguinea, anche il landiololo dimostra di non rallentare il flusso sanguigno cerebrale. (Saito et al. 2005)

Bloccanti dei canali del calcio

I farmaci antiaritmici bloccanti dei canali del calcio inibiscono selettivamente i canali lenti del calcio. Questi farmaci interrompono le aritmie che derivano da automaticità anormali e da meccanismi attivanti. Rallentano il ritmo sinusale e più profondamente la conduzione atrioventricolare bloccando i trasportatori interni del calcio; decrementando il rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico decrementano anche la forza di contrazione. Il decremento del calcio all'interno dei miociti può aiutare a decrementare la sintesi di proteine e questo attenua il processo patologico di ipertrofia. I bloccanti dei canali del calcio sono indicati per la maggior parte delle tachicardie sopraventricolari; sono controindicati invece per la bradicardia sinusale, i blocchi atrioventricolari, la *sick sinus syndrome* e l'insufficienza cardiaca. Sono classificati in agenti diidropirimidine (nifedipine, amlodipidine) che non agiscono sulla conduzione cardiaca, ma sui vasi e in agenti non diidropirimidine (verapamil, diltiazem) che hanno effetto nel nodo del seno e nel nodo atrioventricolare, ma non nei vasi. (Ettinger et al. 2005)

Verapamil. Il verapamil ha un potente effetto inotropo negativo, offre un moderato controllo della frequenza cardiaca e ha effetti minimi sui vasi. Nei cani rallenta la frequenza sinusale, aumenta il tempo di conduzione atrioventricolare o diminuisce la risposta ventricolare. (Ettinger et al. 2005) Il verapamil sopprime significativamente la conduzione atrioventricolare e blandamente la pressione sanguinea, ma non sono stati osservati cambiamenti significativi nella pressione di riempimento del ventricolo sinistro, l'automaticità sinusale, la gittata cardiaca, la conduzione intraventricolare e nella fase di ripolarizzazione ventricolare e refrattarietà; questo

suggerisce che il verapamil sopprime la conduzione del nodo atrioventricolare rispetto all'automaticità sinusale, la contrazione ventricolare e le resistenze arteriolari periferiche, nei quali i canali del calcio hanno un ruolo importante. Comparato con il propranololo, il verapamil sopprime più selettivamente l'attività del nodo atrioventricolare, mentre l'effetto dromotropo negativo è equipotente, per questo nella pratica clinica il verapamil è preferibile nel trattamento delle tachicardie sopraventricolari. (Shiina et al. 2000) Nelle tachicardie sopraventricolari acute può essere somministrato alla dose di 0.02 mg/kg endovena fino ad un massimo di 0.15 mg/kg il dosaggio in CRI è 1.0 – 10 µg/kg/min. (Shiina et al. 2000; Ettinger et al. 2005) Gli effetti collaterali possono essere ipotensione acuta, blocchi atrioventricolari, collasso o ipocalcemia; la somministrazione attenta di cloruro di calcio può correggere gli errori iatrogeni. (Ettinger et al. 2005)

Diltiazem. Il diltiazem ha proprietà antiaritmiche combinate con un minimo effetto inotropo negativo, per questo è largamente usato in gatti con cardiomiopatia ipertrofica. Il diltiazem è utile per il trattamento delle patologie coronariche in quanto dilata le arterie coronarie, decrementa la frequenza cardiaca e ha un blando effetto inotropo negativo. L'effetto del diltiazem sul flusso coronario è temporaneo e il miglioramento è rapido. (Yao et al. 2006) Per il trattamento endovenoso delle tachicardie sopraventricolari la dose raccomandata di diltiazem è 0.4 – 0.9 mg/kg o 0.25 mg/kg in almeno 2 minuti da ripetere fino alla conversione o al raggiungimento della dose massima di 4.5 mg/kg. Queste dosi alte sono da somministrare a pazienti con tachicardia, ma un cuore strutturalmente sano; per i pazienti con il cuore strutturalmente compromesso (cardiomiopatie) le dosi da somministrare sono da ridurre a un quarto della dose iniziale e poi somministrate ad effetto. (Ettinger et al. 2005)

ARITMIE VENTRICOLARI

Le aritmie ventricolari sono molto importanti perché coinvolgono l'elemento di maggior importanza della pompa cardiaca e perché possono avere ripercussioni emodinamiche molto gravi.

Le extrasistoli ventricolari o contrazioni ventricolari premature sono delle depolarizzazioni premature generate da un punto ectopico localizzato nel tessuto ventricolare. La loro individuazione può essere semplificata dal riconoscimento all'elettrocardiogramma di complessi QRS selvaggi che hanno morfologia diversa rispetto ai complessi generati dal ritmo sinusale. Molto spesso le extrasistoli hanno un complesso QRS bizzarro senza associazione all'onda P e con associata una diversa onda T (spesso molto larga). Sono solitamente seguite da una pausa compensatoria ma possono essere anche interpolate tra loro.

Le tachicardie ventricolari si possono suddividere a seconda della loro morfologia (monomorfe vs polimorfe) e la loro durata (continue vs non continue). Le tachicardie ventricolari non continue sono definite come tre o più contrazioni ventricolari premature che avvengono ad una frequenza superiore di 100 battiti al minuto e durano 30 secondi o meno senza compromissioni emodinamiche. Queste aritmie sono viste rutinariamente in assenza di patologie cardiache e spesso non richiedono il trattamento farmacologico durante il periodo perioperatorio. Al contrario in pazienti con problemi cardiaci strutturali questi ritmi non continui possono predire aritmie ventricolari pericolose per la vita. Comunque alcuni farmaci antiaritmici in pazienti con patologie cardiache strutturali e le aritmie possono peggiorare (encaina, flecainide) o migliorare (amiodarone) la sopravvivenza. (Thompson et al. 2004; Ettinger et al. 2005)

Le tachicardie ventricolari continue generalmente sono divisibili in 2 categorie: monomorfe e polimorfe. Nelle tachicardie ventricolari monomorfe l'ampiezza del complesso QRS rimane costante, mentre nelle tachicardie ventricolari polimorfe la morfologia del complesso QRS cambia continuamente. Anche se la lidocaina è tradizionalmente il primo farmaco per la terapia delle tachicardie ventricolari continue di ambo i tipi, risultati ottimi si ottengono anche con la somministrazione di procainamide o amiodarone. La necessità di trattare le aritmie potenzialmente letali in sala operatoria è di per sé evidente e, in questo contesto, i rischi della terapia farmacologica sono minori in quanto il paziente è costantemente monitorato. (Thompson et al. 2004)

Una frequenza cardiaca che incrementa rapidamente può superare il limite di frequenza ventricolare dopo il quale un grande numero di battiti non corrisponde a una grande gittata

cardiaca in quanto il tempo riempimento diastolico ventricolare è compromesso a frequenze molto elevate.

Le fibrillazioni ventricolari sono un pattern caotico di depolarizzazioni ventricolari disorganizzate che coinvolge una completa desincronizzazione dell'attività elettrica ventricolare. Emodinamicamente producono un collasso cardiocircolatorio e un arresto cardiaco; questo infatti è uno stato preagonico che porta alla morte in pochi minuti. I ritmi cardiaci che portano all'arresto cardiaco sono le fibrillazioni ventricolari, l'asistolia e la dissociazione elettromeccanica. Se sono sospettate delle fibrillazioni ventricolari le eventuali presenze di artefatti elettrocardiografici devono essere escluse infatti un contatto elettrico non ottimale tra il paziente e l'elettrocardiografo può mimare le fibrillazioni ventricolari. Alla conferma delle fibrillazioni ventricolari si deve subito attuare una rianimazione cardiopolmonare e cerebrale del paziente di cui si parlerà nel capitolo successivo. (Ettinger et al. 2005)

Le cause più comuni di aritmie ventricolari sono disordini cardiaci come le cardiomiopatie, i disturbi valvolari, disturbi cardiaci congeniti e la presenza di endocardite e anche disordini sistemici come l'ipokaliemia, l'ipomagnesemia, l'ipotensione, l'anemia, l'ipossia, traumi splanchnici, la dilatazione gastrica e i volvoli, masse addominali di varia natura, intossicazioni e l'acidosi come pure la somministrazione di farmaci anestetici come la ketamina, alotano e barbiturici. (Hamlin 2007; Thompson et al. 2004; Ettinger et al. 2005)

Gli obiettivi del trattamento di questi disturbi sono di identificare il tipo di aritmia, eliminare o in qualche modo ridurre i fattori predisponenti, controllare il ritmo cardiaco per ottimizzare la gettata cardiaca ed evitare gli effetti collaterali dei farmaci antiaritmici. (Thompson et al. 2004; Ettinger et al. 2005)

Cause e rimedi

In questo capitolo verranno discusse le cause e le strategie da mettere in atto per risolvere le aritmie ventricolari, ovviamente non verranno trattate tutte in quanto alcune sono già state trattate precedentemente (ipotensione) e altre verranno trattate in seguito (ipossia, ipercapnia) altre invece sono cause risolubili sono chirurgicamente (torsione gastrica, volvoli, masse addominali, splenomegalia) delle quali però spiegheremo la patofisiologia; poi verranno illustrati i farmaci antiaritmici usati in corso di aritmie ventricolari.

L'**ipokaliemia** si verifica quando la concentrazione del potassio sierico si abbassa sotto i 3.5 mEq/L. Le cause di ipokaliemia sono classificabili in 4 categorie maggiori: ipokaliemia da diluizione e da diminuito intake, da maldistribuzione cellulare, da perdita di potassio dal tratto

gastrointestinale, e perdita di potassio dalle urine. I segni clinici di ipokaliemia sono disturbi neuromuscolari dovuti al danneggiamento della conduzione a livello di membrane cellulari. I segni clinici di ipokaliemia si vedono di rado finché il potassio sierico non scende sotto i 2.5 mEq/L o meno. Debolezza muscolare e anomalie di conduzione cardiaca come un risultato di un blocco iperpolarizzazione nei giunzioni neuromuscolari. Gli altri segni che accompagnano l'ipokaliemia severa o cronica sono paralisi, crampi muscolari, parestesia, disfunzione dei muscoli respiratori, letargia, incapacità di concentrare le urine. L'ipokaliemia può supportare un'alcalosi metabolica per la sua tendenza di promuovere il riassorbimento nei tuboli prossimali di HCO_3 . Questo disordine acido-base può aggravare ancora l'ipokaliemia perché l'alcalosi porta il potassio intracellularmente. La somministrazione di soluzione fisiologica con l'aggiunta di cloruro di potassio mentre simultaneamente corregge la causa sottostante è essenziale per trattare l'alcalosi associata all'ipokaliemia. I cambiamenti elettrocardiografici appaiono quando la concentrazione del potassio sierico scende sotto i 2.5 mEq/L ma la loro presenza è meno affidabile rispetto ai cambiamenti che seguono l'iperkaliemia; può provocare sia aritmie ventricolari che sopraventricolari. Il trattamento dell'ipokaliemia severa o acuta con o senza concomitante alcalosi metabolica richiede la somministrazione di soluzioni contenenti cloruro di potassio. Sfortunatamente non esistono formule accurate per calcolare la dose di cloruro di potassio necessario per ristorare la concentrazione plasmatica di potassio. Un importante fatto da ricordare è che quando il cloruro di potassio è somministrato endovena il tasso di somministrazione è più importante rispetto al totale somministrato. In alcune circostanze la velocità di somministrazione non dovrebbe eccedere i 0.5 mEq/kg/h; mentre in altre circostanze la velocità di somministrazione può essere aumentata fino a 1.5 mEq/kg/h con un monitoraggio elettrocardiografico molto stretto. I piccoli animali non dovrebbero ricevere più di 10 mEq/h per la probabilità di conseguenze fatali in quanto una overdose di cloruro di potassio può causare iperkaliemia che porta a parestesia, blocchi di conduzione cardiaca, fibrillazioni e aritmie. In questo frangente è comunque importante correggere ogni deficit di magnesio coesistente perché l'ipomagnesemia causa un'addizionale perdita di potassio dai reni. (Schaer 2008; Langston 2008) Durante l'induzione dell'anestesia bisogna fare particolare attenzione all'incremento della secrezione di catecolamine legate allo stress perché possono essere causa di ipokaliemia perioperatoria; le catecolamine infatti stimolando gli adrenorecettori β_2 causano uno shift di ioni potassio dallo spazio extracellulare a quello intracellulare. (Hahm et al. 2002)

L'ipomagnesemia come causa di aritmie ventricolari ha evidenze più limitate rispetto all'ipokaliemia. L'ipomagnesemia isolata non ha mostrato avere effetti consistenti sulle proprietà elettrofisiologiche dei miociti e sull'elettrocardiogramma di uomini e animali.

(Veenhuyzen GD et al. 2003) La deplezione di magnesio sintomatica è spesso associata ad anomalie biochimiche multiple come l'ipokaliemia, l'ipocalcemia e l'alcalosi metabolica. (Agus ZS 1999) L'ipokaliemia è refrattaria alla terapia se è presente una concorrente ipomagnesemia. In questa situazione la correzione dei deficit di magnesio è necessaria prima della correzione dell'ipokaliemia. Il solfato di magnesio o il cloruro di magnesio possono essere usati per la supplementazione endovenosa. In entrambi i casi il magnesio va somministrato in una soluzione di destrosio al 5% in infusione continua a 0.3 – 0.5 mEq/kg/d per il reintegro di routine o a dosaggio doppio per una reintegrazione veloce. La concentrazione di magnesio è monitorata fino a che non si raggiungono livelli sufficientemente vicini alla normalità. (Willard 2008; Langston 2008)

L'**acidosi** metabolica è caratterizzata da un decremento di ioni HCO_3^- , un pH diminuito e una diminuzione della PCO_2 data da una iperventilazione compensatoria che minimizza il cambio di pH. Nei cani per ogni decremento di 1 mEq/l di HCO_3^- la PCO_2 diminuisce di 0.7 mmHg. Può svilupparsi da un iperfosfatemia, una ipercloremia e un accumulo di prodotti metabolici che sono forti anioni. L'acidosi metabolica e specialmente l'acidosi lattica, l'acidosi uremica e la ketoacidosi diabetica si verificano spesso nei pazienti critici. Gli effetti dell'acidosi metabolica sono molteplici; la severità e la reversibilità delle disfunzioni comunque dipende largamente dalle cause sottostanti e dall'entità della degenerazione. Una acidosi severa ha effetti deleteri sull'apparato cardiocircolatorio che includono un decremento della gittata cardiaca, un decremento della pressione cardiaca, e un decremento del flusso ematico epatico e renale. La contrattilità micocardica è compromessa quando il pH sanguigno scende sotto 7.2; questo è causato dal dislocamento degli ioni di calcio da siti critici sulle proteine contrattili. L'acidosi predispone alle aritmie ventricolari o alle fibrillazioni ventricolari. L'acidosi ha anche un effetto diretto di vasodilatazione delle arterie che è compensato dall'incrementato rilascio di catecolamine. L'acidosi ha un effetto vasocostrittivo diretto sulla circolazione venosa e questo tende a centralizzare il volume di sangue e predispone alla congestione polmonare. L'acidosi altera anche la curva di dissociazione ossigeno-emoglobina verso destra e questo aumenta il rilascio di ossigeno dall'emoglobina; questo effetto è controbilanciato dal decremento del 2,3-difosfoglicerato nei globuli rossi che si sviluppa 6 – 8 ore dopo l'acidosi e questo trasla verso sinistra la curva di dissociazione. L'acidosi causa iperkaliemia perché fa traslare il potassio dal fluido intracellulare a quello extracellulare in cambio di ioni idrogeno.

L'acidosi da iperfosfatemia è comune in animali con insufficienza renale il trattamento di questo tipo di acidosi dovrebbe essere diretto a ristabilire le funzioni renali e a correggere la cause

sottostanti dell'iperfosfatemia. La somministrazione di soluzioni contenenti bicarbonato e glucosio endovena fanno sposare il fosfato dentro le cellule.

L'acidosi ipercloremica può essere causata da una ritenzione di cloro (insufficienza renale) o dalla eccessiva perdita di sodio rispetto al cloro (disturbi gastrointestinali) o dalla somministrazione di sostanze che contengono più cloro che sodio comparate alla normale composizione del fluido extracellulare (somministrazione di KCl, o soluzione salina 0.9% NaCl). Infatti molte cause di acidosi ipercloremica sono iatrogene. Nei pazienti critici una causa comune è legata al volume di soluzione salina infusa durante dalla rianimazione dallo shock. In questo contesto la genesi dell'acidosi metabolica ipercloremica deriva da una eccessiva somministrazione di cloro rispetto al sodio solitamente causata dalla somministrazione di salina al 0.9% o 0.45% e anche la somministrazione di ringer lattato in grandi quantità.

L'acidosi lattica può verificarsi in molteplici contesti clinici, specialmente in quelli in cui è presente scarsa perfusione e ipossia tissutale (arresto cardiaco e rianimazione cardiopolmonare cerebrale, shock). Il trattamento di questo tipo di acidosi è controverso, il passo più importante in ogni caso è trattare le cause sottostanti. La perfusione tissutale dovrebbe essere migliorata con una fluidoterapia aggressiva che espande il volume del fluido extracellulare. Dovrebbe essere considerata anche la ventilazione con ossigeno se la ventilazione spontanea del paziente è inadeguata. La somministrazione di bicarbonato di sodio in pazienti con acidosi lattica non ha mostrato benefici, il suo uso non è raccomandato malgrado il pH e questo include l'acidosi lattica causata da ipoperfusione, sepsi, disfunzioni mitocondriali o insufficienza epatica. (Bach et al. 2008; de Morais 2008)

Un'altra causa di aritmie ventricolari come detto è la distensione e dilatazione gastrica. I cani di grossa taglia sono predisposti allo sviluppo di dilatazione gastrica spesso accompagnata da volvolo. Quando gli animali arrivano dal veterinario sono anoressici, doloranti e depressi e molti di loro presentano aritmie ventricolari. Anche se la decompressione viene effettuata subito le aritmie ventricolari si sviluppano entro un ora dalla decompressione in metà dei cani con questo problema. Le aritmie possono essere letali o possono sussistere per 24 – 48 ore dalla decompressione ma possono essere gestite con l'uso di lidocaina. L'origine delle aritmie ventricolari che seguono la decompressione della distensione gastrica sono sconosciute. Il ritorno venoso al cuore è diminuito a causa della distensione dello stomaco che preme sulla vena cava. Il minor ritorno venoso e la possibile produzione di fattori che deprimono il miocardio producono una caduta della gittata cardiaca e della ossigenazione miocardica. Un meccanismo alternativo proposta per la genesi di queste aritmie è una alterata efferenza autonoma dovuta a un incremento dell'attività del sistema simpatico o una diminuzione dell'attività del sistema

parasimpatico dovuta alla distensione e ai danni allo stomaco. I beta bloccanti hanno dimostrato prevenire le aritmie da distensione gastrica ma poco è conosciuto della loro efficacia nel prevenire le aritmie che seguono la decompressione. Le aritmie ventricolari possono verificarsi anche dopo un trauma ma al contrario delle rapide tachicardie ventricolari che si sviluppano in caso di dilatazione gastrica i cani traumatizzati mostrano una tachicardia più lenta con una frequenza appena superiore a quella sinusale. Questo tipo di tachicardia solitamente terminano da sole ma raramente possono evolvere in fibrillazioni ventricolari. Nonostante il fatto che la patofisiologia delle aritmie ventricolari dovute alla dilatazione gastrica o al trauma non sono conosciute queste sono analoghe alle aritmie che si verificano in corso di disautonomia. (Hamlin 2007)

Farmaci utilizzabili in corso di aritmie ventricolari

I farmaci antiaritmici sono raggruppati in quattro classi a seconda del loro effetto predominante sul potenziale d'azione.

Antiaritmici di classe IA: Bloccanti dei canali intermedi del sodio

I bloccanti dei canali intermedi del sodio deprimono il potenziale d'azione, deprimono la conduzione degli impulsi elettrici attraverso il cuore e rallentano la ripolarizzazione allungando il periodo refrattario assoluto. Questi farmaci comprendono la chinidina, la procainamide, la disipiramide. La chinidina diminuisce la frequenza della depolarizzazione spontanea delle fibre pacemaker e può sopprimere o attivare il ritardo dopo la depolarizzazione. La chinidina prolunga l'intervallo PR, amplia i complessi QRS e allunga l'intervallo QT ed è stata originariamente proposta come trattamento delle aritmie sopraventricolari e ventricolari. A causa degli effetti collaterali (tra i quali l'allungamento dell'intervallo QT e lo sviluppo di torsade de pointes) la chinidina non viene più utilizzata come farmaco antiaritmico nei piccoli animali.

Procainamide. La procainamide ha effetti cardiaci simili a quelli della chinidina. In ogni caso la sua propensione ad indurre ipotensione con l'utilizzo endovenoso o aumentare la frequenza ventricolare aumentando la conduzione atrioventricolare è minore di quella della chinidina. La procainamide è stato dimostrato specificatamente prolungare il periodo refrattario assoluto e diminuire la conduzione. La procainamide può essere usata insieme ad altri farmaci antiaritmici come i beta bloccanti per le aritmie refrattarie al trattamento. (Ettinger et al. 2005) Il dosaggio raccomandato di procainamide è 10 – 20 mg/kg/h. (Tranquilli et al. 2007)

Antiaritmici di classe IB: Bloccanti dei canali rapidi del sodio

I bloccanti dei canali rapidi del sodio decrementano la discesa della fase zero, deprimono l'automaticità e incrementano il limite per le fibrillazioni ventricolari. Questi farmaci hanno la capacità di legare e inattivare i canali del sodio agendo così selettivamente sui tessuti danneggiati o ischemici. Questi farmaci hanno effetti minimi nel nodo del seno, nel nodo atriventricolare e i muscoli striali o nella forza di contrazione.

Lidocaina. La lidocaina è usata per il controllo acuto delle aritmie ventricolari potenzialmente letali. In dosi usuali non sembra avere azioni sulla contrattilità miocardica, sulla pressione sanguinea, sul complesso QRS, o sul tempo di conduzione ventricolare mentre dosi alte di lidocaina hanno dimostrato diminuire la contrattilità ventricolare. Le proprietà antiaritmiche derivano dal blocco dei canali rapidi del sodio. Il blocco si verifica durante la fase di inattivazione del canale ed il farmaco si dissocia rapidamente dal canale durante la diastole. Ciò spiega perchè il suo effetto sul potenziale d'azione delle cellule miocardiche a normali frequenze è trascurabile. Gli effetti elettrofisiologici del farmaco si manifestano invece in cellule parzialmente depolarizzate (ischemia), condizione in cui il farmaco è in grado di abolire l'automatismo ectopico e ridurre la velocità di conduzione. Il suo effetto sul miocardio atriale è trascurabile. (Sarkozy et al. 2003) La Lidocaina ha un minimo effetto inotropo negativo ed è priva di effetti sul sistema nervoso autonomo. Però non dici nulla degli effetti tossici La lidocaina può essere somministrata endovena con bolo lento in 5 minuti di (2–4 mg/kg) seguito poi da una infusione continua di 20–60 µg/kg/minuto nei cani. Alternativamente dopo il bolo iniziale una dose addizionale può essere somministrato a metà della dose dopo 10 minuti per mantenere il ritmo. È raccomandata attenzione quando si somministra lidocaina nei gatti per il rischio di bradicardia e morte improvvisa segnalate in letteratura; i dosaggi per il gatto sono 0.5 – 1.0 mg/kg seguiti da una infusione continua di 10 – 20 µg/kg/minuto. (Ettinger et al. 2005; Tranquilli et al. 2007)

Antiaritmici di classe III

Questa classe di farmaci agiscono inibendo la ripolarizzazione dei canali del potassio riducendo l'abilità del miocardio di generare nuovi potenziali prima della ripolarizzazione e aumentando il tempo di refrattarietà assoluta e quindi rallentano o terminano la tachicardia. Questi effetti sono più forti in ritmi cardiaci molto elevati. Questi farmaci allungano la durata del potenziale d'azione nella tachicardia, ma hanno pochi effetti nei ritmi cardiaci normali. Incrementano il limite per le fibrillazioni atriali e ventricolari. Questo gruppo di farmaci include, l'amiodarone, sotalol, betrilo, ibutilide e dofetilide. L'Amiodarone ed il Sotalolo esercitano a differenza della

Dofetilide e dell'Ibutilide, oltre all'azione antiaritmica di classe III pura, un'attività betabloccante.

Amiodarone. L'amiodarone è particolarmente usato nel trattamento delle aritmie quando gli altri farmaci sono stati inefficaci o sono controindicati. Può essere usato per parossismi sopraventricolari, nodali e tachicardie ventricolari, fibrillazione e flutter atriale e fibrillazione ventricolare. In alcuni studi l'iniezione endovenosa di amiodarone usata nella rianimazione cardiopolmonare si è dimostrato più efficace della lidocaina nel trattamento delle fibrillazioni ventricolari resistenti alla defibrillazione (Sarkozy et al. 2003; Dorian et al. 2002), della fibrillazione ventricolare o della tachicardia con assenza di polso che non risponde ad altri trattamenti. Mostra proprietà di molte classi di antiaritmici per questo è considerato un farmaco antiaritmico a largo spettro infatti mostra attività beta-bloccanti simili e azioni simili ai bloccanti del canale del sodio. Diversamente da molti altri antiaritmici l'amiodarone è utile nei cani con disfunzioni del ventricolo sinistro e come controllore del ritmo come anche convertire le fibrillazioni atriali in ritmo sinusale. L'amiodarone rilassa la muscolatura liscia vascolare causando una diminuzione del postcarico che può essere un evento benefico. Gli effetti collaterali nei cani dell'amiodarone sono neutropenia ed epatopatie. L'amiodarone contiene iodio e può causare disturbi della funzione tiroidea; possono verificarsi sia ipotiroidismo sia ipertiroidismo. Nonostante i benefici dell'amiodarone in cardiologia umana l'uso in medicina veterinaria è compromesso dall'insorgenza di questi effetti collaterali e la scarsità di letteratura che indichi un vantaggio nell'uso dell'amiodarone rispetto ad altri antiaritmici e il suo uso non è stato ancora descritto nel gatto. (Ettinger et al. 2005) Il dosaggio raccomandato è di 5 mg/kg endovena. (Plunkett, McMichael 2008)

Precauzioni nell'uso degli antiaritmici durante anestesia

Gli agenti normalmente utilizzati in anestesia possiedono effetti elettrofisiologici ed emodinamici. Ciò presuppone che la scelta della tecnica di anestesia tenga conto del trattamento anti-aritmico in corso e della cardiopatia sottostante. Ciò presuppone allo stesso modo che di fronte al sopraggiungere di una turba del ritmo, la scelta dell'antiaritmico sia adattata al tipo di anestesia. Il non rispetto di queste precauzioni rischia di esitare in una associazione di effetti membranari che possono esprimersi in un aumento dell'effetto anti-aritmico con la comparsa o aggravamento di turbe della conduzione, in un aumento degli effetti cardiodepressori e/o nell'insorgenza di un effetto aritmogeno.

Gli alogenati sono responsabili dell'insorgenza di aritmie cardiache: a livello delle fibre lente (nodo del seno e nodo atrio-ventricolare), provocano bradicardia e allungamento dell'intervallo PR. Diminuiscono la velocità massima della fase zero dei potenziali d'azione lenti con allungamento dei periodi refrattari del nodo atrio-ventricolare. Questi effetti sono più spiccati con l'alotano e l'enflorano, meno con l'isoflorano. Questi meccanismi richiamano da vicino quelli dei calcio antagonisti, lasciando supporre un potenziamento degli effetti.

I β -bloccanti agiscono a livello delle stesse strutture; l'esmololo può teoricamente aggravare una bradicardia. Tuttavia se questo potenziamento degli effetti elettrofisiologici ed emodinamici è importante con il verapamil, sembrerebbe meno marcato con il diltiazem. L'iniezione endovenosa di diltiazem nel cane anestetizzato con alotano allunga poco l'intervallo PR, diminuisce le resistenze periferiche e polmonari ed aumenta discretamente la gittata cardiaca. In più, si è osservato che il diltiazem diminuisce l'incidenza di aritmie indotte dall'epinefrina. Nel paziente anestetizzato con alogenati, la iniezione endovenosa di diltiazem diminuisce la frequenza delle extrasistoli ventricolari e rallenta la frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale. A livello di atri e ventricoli, gli alogenati esercitano un'azione diretta deprimendo le velocità di conduzione. Al contrario si è osservato che il rallentamento delle velocità di conduzione indotte da alotano ed enflorano non si accompagna da una riduzione così importante della velocità massima del potenziale d'azione. Questa constatazione si allontana dalla teoria classica sulla relazione che esiste tra la velocità di depolarizzazione e la velocità di conduzione. Ciò significa che gli alogenati hanno scarsa attività sui flussi rapidi di ingresso del sodio e rallentano la velocità di conduzione alterando la trasmissione dell'impulso a livello delle comunicazioni intercellulari (*gap-junctions*). Bisogna monitorare molto attentamente i pazienti che sono da lungo tempo con gli anti-aritmici di classe I se si utilizzano gli alogenati. Dal momento che questi due tipi di molecole rallentano la conduzione attraverso due meccanismi differenti, questo espone a un potenziamento degli effetti e all'insorgenza di un blocco di conduzione.

Gli oppioidi, in particolare il fentanyl, sono classicamente utilizzati come agenti anestetici principali nei pazienti a rischio cardiovascolare. Frequentemente essi sono responsabili di bradicardia dose dipendente. Il fentanyl, nel cane in anestesia, innalza la soglia di fibrillazione, maggiormente in caso di shock emorragico. Il meccanismo d'azione degli oppioidi ricorda quello degli antiaritmici della classe III e può potenziare gli effetti dei calcio antagonisti e dei B-bloccanti. (Miller 2005)

EMERGENZE RESPIRATORIE

CENNI DI FISIOLOGIA E ANATOMIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO APPLICATA ALL'ANESTESIA

Il mantenimento di una funzione respiratoria adeguata è uno dei primi requisiti per mantenere una anestesia sicura. Una ossigenazione inadeguata dei tessuti può portare a una disfunzione organica acuta, specialmente del cuore e del cervello, e morti legate all'anestesia. Un aumento eccessivo della tensione di anidride carbonica nel sangue arterioso (PaCO₂) o una moderata ipossiemia prolungata possono portare a diversi gradi di insufficienza organica e questo contribuisce ad un ricovero post anestetico non ottimale. Un ritardo nel risveglio dall'anestesia, insufficienze renali, epatiche o cardiache possono essere dovute a un'inadeguata funzione respiratoria durante l'anestesia. Durante l'anestesia generale c'è sempre la tendenza della tensione parziale di ossigeno (PaO₂) di essere minore rispetto a quella osservata nel paziente sveglio che respira la stessa concentrazione di ossigeno; c'è anche la tendenza della PaCO₂ di essere più elevata rispetto ai pazienti svegli se l'animale anestetizzato respira spontaneamente. (Tranquilli et al. 2007)

Cenni di anatomia e fisiologia respiratoria normale

Le vie aeree superiori comprendono il naso, la bocca, il nasofaringe, l'orofaringe e la laringe. Oltre a funzionare come vie di conduzioni dell'aria, queste modificano l'aria inspirata prima che arrivi ai polmoni. L'aria inspirata difatti viene portata alla temperatura corporea, saturata con vapore acqueo e filtrata al fine di rimuovere le particelle estranee. L'adeguamento della temperatura avviene prima che l'aria giunga alla trachea. La trachea si divide nei due bronchi principali: sinistro e destro; ciascuno dei quali si divide a sua volta in due o più branche che a loro volta continuano a dividersi per dicotomia irregolare fino a quando si ottengono approssimativamente un milione di bronchioli terminali. Tutti questi bronchioli costituiscono le vie aeree di conduzione la cui funzione è quella di permettere il passaggio dei gas respiratori. Alla fine di ciascun bronchiolo terminale esistono i dotti e i sacchi alveolari contornati da numerose tasche chiamate alveoli dove avvengono gli scambi di O₂ e CO₂. Gli alveoli sono a contatto con circa 280 bilioni di capillari polmonari il cui diametro quasi uguale a quello dei globuli rossi. Ogni alveolo è circondato da una rete ininterrotta di capillari polmonari. La parete alveolare è estremamente sottile (< 1 µm) quindi la distanza che devono percorrere i gas per diffondere è molto piccola e l'area di diffusione è molto grande. Il parenchima alveolare risulta

essere costituito dagli alveoli e dai capillari polmonari. La parete alveolare contiene una densa rete di capillari, collagene e fibre elastiche.

Il sistema respiratorio è formato da due parti: i polmoni che rappresentano la sede degli scambi gassosi e la pompa che serve per ventilare i polmoni stessi. Nella costituzione della pompa intervengono la cassa toracica, i muscoli respiratori che la muovono, i centri nervosi che ne controllano i movimenti e infine i nervi che collegano i centri nervosi ai muscoli considerati. Svariate malattie coinvolgono i due sistemi; quelle che si localizzano ai polmoni danno luogo ad ipossiemia con normocapnia o ipocapnia mentre quando è coinvolta la pompa si osserva ipoventilazione con ipercapnia.

I muscoli respiratori ed in particolare il diaframma sono i soli muscoli scheletrici da cui dipende la vita. Il lavoro di pompa svolto è regolato dall'attività dei centri respiratori situati nel midollo allungato. La funzione principale della pompa respiratoria è di ventilare il polmone per attuare gli scambi tra questo e l'ambiente. Sia i polmoni che il sistema capillare servono inizialmente come mezzi di diffusione passiva; in questi sistemi si ha scambio di gas o sostanze che arrivano dall'ambiente che li circonda. Per espletare le funzioni a loro congeniali i polmoni devono da una parte essere perfusi dal cuore e dall'altra mossi da tutte le strutture comprese nel termine di pompa respiratoria. Il concetto di pompa non può essere limitato ai muscoli e alla gabbia toracica ma deve considerare anche il polmone. Esistono infatti diverse interazioni tra questi sistemi. Per esempio una ostruzione delle vie aeree può indurre un sovraccarico sui muscoli inspiratori tale che essi vengono meno come generatori di pressione.

Il diaframma può essere costituito da tre parti funzionalmente e anatomicamente distinte: le fibre costali che originando dal margine costale e dallo sterno si inseriscono nel centro tendineo, le fibre crurali che originano per la maggior parte dalla colonna vertebrale ed infine il centro tendineo. Durante il respiro tranquillo, il diaframma è il muscolo respiratorio più usato per spostare la gabbia toracica più dell'addome o viceversa. I muscoli che agiscono direttamente sulla gabbia toracica ma indirettamente sull'addome per dare origine ai movimenti addominali paradossale comprendono gli intercostali esterni, i parasternali intercondrali, gli scaleni e gli sternocleidomastoidei. Da un punto di vista anestesilogico è utile considerare il sistema respiratorio nelle sue maggiori componenti: controllo neurologico, i meccanismi di pompa (pareti toraciche e diaframma), vie aeree superiori e parenchima polmonare. (Beghelli et al. 1998; Tranquilli et al. 2007)

Controllo della respirazione

Con l'aiuto della circolazione, la respirazione regola l'ossigeno, l'anidride carbonica e gli ioni idrogeno dell'ambiente cellulare. Il ritmo della respirazione origina nel centro respiratorio, a cui afferiscono segnali da chemocettori periferici e centrali e *input* neurologici non respiratori. Il controllo della respirazione è stato descritto come un controllo integrato di feedback. Questo genera il quadro respiratorio e coordina vari elementi volontari ed involontari che influiscono sull'apparato respiratorio. I neuroni corticali aggirano il centro della respirazione ed agiscono direttamente sui motoneuroni inferiori dei muscoli respiratori; questo consente l'interruzione volontaria o l'alterazione del quadro respiratorio (sempre dentro limiti determinati dai gas arteriosi). Il controllo nervoso centrale include gruppi di neuroni specializzati localizzati nel cervello, nel tronco cerebrale e nel midollo spinale; questo controlla sia la ventilazione volontaria che quella involontaria attraverso la regolazione dell'attività dei muscoli respiratori. Il lavoro dei muscoli respiratori produce la ventilazione alveolare e il cambiamento della ventilazione alveolare influenza le tensioni dei gas sanguinei e la concentrazione degli ioni idrogeno; queste variabili sono controllate dai chemocettori periferici e centrali che li trasformano in segnali per il centro cerebrale respiratorio che provvede ai necessari aggiustamenti nella ventilazione. La respirazione viene stimolata dagli aumenti della concentrazione di CO₂ o dalle riduzioni di O₂ nel sangue arterioso.

Negli animali coscienti gli atti respiratori al minuto e il volume alveolare sono definiti primariamente dalla responsività dei chemocettori centrali ai livelli di PaCO₂.

I chemocettori periferici localizzati nei corpi aortici e carotidei generalmente giocano un ruolo importante nel controllo della respirazione solo quando la PaO₂ scende sotto i 60 mmHg.

L'attività del sistema neurale di controllo centrale è influenzata anche dal generale livello di attività del sistema nervoso centrale, specialmente dal "traffico" attraverso il sistema reticolare attivante. Questo è evidenziato dalla diminuzione del volume alveolare e un leggero aumento della PaCO₂ durante il sonno e anche dal fatto che animali allenati possano diventare ipocapnici anche se il trasporto di ossigeno resta adeguato. L'anestesista può far buon uso di questo legame tra il sistema reticolare attivante e il controllo respiratorio usando un incremento delle stimolazioni sensitive (flettendo un arto, dondolando il paziente o sfregando vigorosamente la superficie del corpo) ad esempio per incrementare la frequenza respiratoria durante le emergenze da anestesia inalatoria così da velocizzare l'eliminazione dell'anestetico volatile.

Il limite di apnea è il limite di PaCO₂ nel quale la ventilazione cessa. Una riduzione della PaCO₂ di 5 – 9 mmHg dal normale valore attraverso un'iperventilazione spontanea o tramite ventilazione artificiale negli animali anestetizzati produce apnea. Questa diminuzione di PaCO₂

che produce apnea resta costante nonostante differenti piani di anestesia. L'anestesista veterinario può usare questo limite di apnea per controllare la respirazione quando mette il paziente in ventilazione attraverso ventilatore meccanico o per interrompere la respirazione per avere un campo operatorio non disturbato dai movimenti respiratori per un breve periodo.

La perfusione polmonare è influenzata dalla forza di gravità e risulta quindi migliore nelle zone più declivi. Anche la distribuzione della ventilazione è influenzata dalla gravità, ma in misura minore. Nei pazienti normali la maggior parte del volume tidalico tende a venire distribuito nelle regioni declivi del polmone ottenendo un buon rapporto ventilazione/perfusione, rapporto che viene influenzato dall'anestesia.

La funzione critica del sistema cardiocircolatorio è l'apporto di ossigeno ai tessuti e la rimozione dagli stessi di CO₂. Nel sangue l'ossigeno viene trasportato in due forme: disciolto nel plasma e legato all'emoglobina. La quantità legata all'emoglobina è molto maggiore della quota disciolta nel plasma.

Cinque fattori possono influenzare la PaO₂: la tensione di ossigeno inspirato, la ventilazione alveolare, l'accoppiamento ventilazione/perfusione, la diffusione dell'ossigeno fra gli alveoli e il sangue e lo *shunt* anatomico destra-sinistra. La quantità di anidride carbonica circolante nell'organismo è la conseguenza dell'equilibrio fra l'eliminazione e la produzione di CO₂; questa viene trasportata in diverse forme: disciolta nel plasma, idratata ad acido carbonico (quantità minima), come bicarbonato e combinata all'emoglobina. La maggior parte (80% circa) della CO₂ viene trasportata come bicarbonato. (Beghelli et al. 1998; Pypendop 2005; Tranquilli et al. 2007)

Effetti dell'anestesia

In generale, l'anestesia causa un'ipoventilazione dose dipendente ed una compromissione dell'ossigenazione. Lo spazio morto fisiologico aumenta. L'entità di questi effetti dipende probabilmente da fattori quali l'età, la malattia, la condizione corporea, la durata dell'anestesia, il posizionamento e la tecnica anestetica. La compromissione dell'ossigenazione è principalmente correlata alla dispersione del rapporto ventilazione/perfusione e allo *shunt* intrapolmonare. Nei soggetti normali e svegli, l'aumento della PaCO₂ porta a un incremento lineare degli atti respiratori al minuto e gli anestetici inalatori riducono questa risposta in modo dose dipendente.

L'anestesia porta alla perdita della fisiologica risposta ventilatoria all'ipossia, per cui una grave ipossiemia non risulta in un incremento della ventilazione-minuto. La risposta all'ipossiemia è marcatamente attenuata se si usano anestetici inalatori a 0.1 MAC, cioè a concentrazioni che

non vengono raggiunte per un lungo periodo di tempo durante il risveglio, quindi non si deve fare affidamento su una risposta ventilatoria all'ipossiemia durante o anche dopo l'anestesia; ciò sottolinea il fatto che mantenere il paziente su elevati livelli di FiO₂ durante il risveglio non contribuisce alla depressione respiratoria.

L'anestesia influisce sull'ossigenazione attraverso differenti meccanismi.

L'ipoventilazione esita in un incremento della PCO₂ alveolare e quindi in un calo della PO₂ alveolare. Inoltre il volume tidalico spesso diminuisce durante l'ipoventilazione, il che tende a promuovere l'atelettasia e il disaccoppiamento ventilazione/perfusione. L'atelettasia da assorbimento si può verificare quando vengono somministrate elevate concentrazioni di ossigeno. Quando gli alveoli scarsamente ventilati sono pieni di ossigeno questo viene assorbito nel sangue. Dal momento che la ventilazione di questi alveoli è molto scarsa, il gas (ossigeno) che viene assorbito non viene rimpiazzato e quindi rimangono vuoti, questo provoca un collasso alveolare o atelettasia. La modifica del rapporto ventilazione/perfusione risulta aggravato durante l'anestesia e questo è parzialmente dovuto all'ipoventilazione e in larga misura ai cambiamenti di posizione. In decubito laterale, o peggio dorsale, gli organi addominali compromettono parzialmente il movimento del diaframma. Questo risulta in una riduzione della capacità funzionale residua e del volume tidalico, il che tende a promuovere l'atelettasia. Con gli effetti della forza di gravità, il flusso ematico è ancora distribuito preferenzialmente alla parte declive dei polmoni. Tuttavia, la ventilazione tende a venire distribuita in modo preferenziale ai settori non declivi degli stessi organi, perché gli alveoli in posizione declive tendono a collassare sotto il peso dei polmoni e pressione del diaframma. Ciò crea non solo una modifica del rapporto ventilazione/perfusione, ma anche un autentico *shunt* principalmente dovuto all'atelettasia. (Pypendop 2005; Tranquilli et al. 2007)

EFFETTI DEI FARMACI ANESTETICI SULL'APPARATO RESPIRATORIO

Farmaci della premedicazione

I tranquillanti **fenotiazinici** e le **benzodiazepine** spesso riducono la frequenza respiratoria specialmente se l'animale è agitato prima della somministrazione, ma non alterano le tensioni dei gas sanguinei. Le benzodiazepine, come tutti gli anestetici iniettabili producono una depressione del centro respiratorio dose dipendente. La depressione respiratoria è più grande con la somministrazione di midazolam rispetto alla somministrazione di diazepam o lorazepam. È probabile che le benzodiazepine e gli oppioidi producano un effetto additivo o sinergico sulla depressione respiratoria anche se agiscono su recettori differenti. Se si usano le benzodiazepine come agente inducente si può verificare apnea che dipende dalla dose somministrata e dall'eventuale compresenza di oppioidi. (Miller et al. 2005; Tranquilli et al. 2007)

Gli **α 2-agonisti** producono effetti più complicati sull'apparato respiratorio. Quando sono usati da soli a dosi sedative mostrano evidenze di depressione respiratoria nei cani e nei gatti sani. Ci può essere una diminuzione della frequenza respiratoria e un piccolo incremento della PaCO₂ mentre i livelli di PaO₂ sono ben mantenuti. La cianosi periferica che si nota in un terzo dei cani sedati con medetomidina è da ritenersi causa degli effetti di questo farmaco sull'apparato cardiocircolatorio, in quanto produce una diminuzione di flusso sanguigno nel letto capillare periferico e una desaturazione venosa, ma non una desaturazione a livello arterioso. È importante notare comunque che la depressione respiratoria è maggiore quando gli α 2-agonisti sono somministrati assieme ad altri farmaci anestetici o analgesici. Il decremento della PaO₂ è dovuto in parte ad un certo grado di ipoventilazione e in parte a un'alterazione della relazione ventilazione/perfusione. In ogni caso è raccomandata la somministrazione di ossigeno tramite maschera o tramite intubazione quando sono usati gli α 2-agonisti da soli o in combinazione con altri farmaci. Specialmente se si lavora con pazienti anziani o malati. (Murrell et al. 2005; Tranquilli et al. 2007; Miller et al. 2005)

Oppioidi

Gli **oppioidi** quando sono somministrati da soli spostano la curva di risposta alla CO₂ verso destra; questo significa che i livelli di PaCO₂ a riposo possono essere più elevati negli animali ai quali sono somministrati gli oppioidi in dosi terapeutiche per premedicazione o per il ricovero post operatorio, ma la risposta ad altri cambiamenti della concentrazione di CO₂ non è abolita. Clinicamente quando sono somministrati gli oppioidi come parte di un regime di anestesia bilanciata questi hanno un effetto additivo sulla depressione del centro respiratorio e quindi potrebbero verificarsi episodi di ipercapnia e apnea. In aggiunta gli oppioidi μ -agonisti in particolare tendono a produrre nei cani un respiro rapido e poco profondo che può interferire con la successiva somministrazione di anestetici inalatori.

Se utilizzati in dosi comunemente usate per la premedicazione o per l'analgesia post operatoria nella pratica veterinaria è molto raro osservare depressione respiratoria. La frequenza respiratoria può essere decrementata a causa di una diminuzione dell'ansia; infatti la ventilazione alveolare effettiva migliora quando sono utilizzati gli oppioidi per il sollievo del dolore post operatorio. L'uso post operatorio degli oppioidi è stato implicato nell'incremento dello sviluppo di atelettasia e ipossiemia nei pazienti umani, specialmente durante il sonno. Evidenze cliniche di tali fatti in medicina veterinaria sono rare. (Tranquilli et al. 2007; Miller et al. 2005)

Agenti inducenti iniettabili

La **ketamina** a differenza degli altri agenti anestetici non riduce la risposta ventilatoria all'ipossia. Nei cani anestetizzati con ketamina la frequenza ventilatoria e il volume minuto aumentano inizialmente e ritornano a valori basali in 15 minuti. Nei gatti la ketamina induce un decremento transitorio della PaO₂ dose dipendente. Ad alte dosi il respiro è caratterizzato da un quadro respiratorio apneustico, superficiale e irregolare. In ogni caso sono riportati avvenimenti di depressione respiratoria e arresto respiratorio causato da overdose di anestetico dissociativo in uomo e gatto. Spesso la ketamina causa un aumento della salivazione e delle secrezioni del tratto respiratorio; è necessario quindi una gestione attenta delle vie aeree o l'intubazione per prevenire l'aspirazione. La ketamina rilassa i muscoli lisci, quindi se somministrata a pazienti con patologie reattive delle vie aeree o broncospasmo la *compliance* polmonare risulta migliorata; può anche essere utile il suo utilizzo per prevenire il broncospasmo indotto da agenti alogenati come l'alotano e l'enflorano. (Craven 2007; Tranquilli et al. 2007; Miller et al. 2005)

I **barbiturici** producono una depressione respiratoria centrale dose dipendente. In aggiunta un'alta incidenza di apnea si verifica dopo la somministrazione di barbiturici per l'induzione dell'anestesia. Con l'aumento del loro effetto anestetico la ventilazione al minuto è diminuita. Pazienti con malattie polmonari croniche sono più suscettibili alla depressione respiratoria indotta da tiopentale. Il quadro ventilatorio che si impone con l'induzione dell'anestesia con tiopentale è descritto come "doppia apnea"; l'apnea iniziale si verifica durante la somministrazione del farmaco, dura pochi secondi ed è seguita poi da pochi atti respiratori con un volume tidale adeguato, poi si verifica un periodo di apnea più lungo. Durante l'induzione dell'anestesia con tiopentale la ventilazione dovrebbe essere assistita o controllata per permettere di avere degli scambi respiratori adeguati. (Tranquilli et al. 2007; Miller et al. 2005)

Il **propofol** produce apnea durante l'induzione; l'incidenza e la durata dell'apnea sono dipendenti dalla dose, dalla velocità di somministrazione del bolo e dalla premedicazione concomitante. La durata dell'apnea causata dal propofol può essere più lunga di 30 secondi ed è aumentata se in premedicazione o nella concomitante induzione si sono utilizzati oppioidi. L'apnea è solitamente preceduta da una riduzione marcata del volume tidale e dalla presenza di tachipnea. Dopo l'induzione con il propofol la frequenza respiratoria è fortemente diminuita e il volume minuto è fortemente ridotto. La risposta ventilatoria alla CO₂ è diminuita durante il mantenimento dell'anestesia con propofol in CRI. (Tranquilli et al. 2007; Miller et al. 2005)

Agenti inalatori

Gli anestetici inalatori deprimono le funzioni del sistema respiratorio; in particolare diminuiscono la ventilazione in maniera farmaco specifica e specie specifica. In generale la ventilazione spontanea decrementa progressivamente come aumenta la dose di anestetico inalatorio perché a basse dosi il volume tidale diminuisce di più rispetto all'incremento della frequenza; a dosi più alte diminuisce anche la frequenza respiratoria. Negli animali non premedicati l'arresto respiratorio si verifica a valori di 1.5 – 3.0 MAC a seconda dell'anestetico utilizzato. Il decremento totale della ventilazione minuto e l'aumento della ventilazione dello spazio morto, dovuta a un aumento dello stesso causato dagli anestetici inalatori, riduce la ventilazione alveolare. Il decremento della ventilazione alveolare causa un mancato ricambio di aria dagli alveoli e quindi un incremento della PaCO₂; in aggiunta il livello soglia di PaCO₂ per la stimolazione della ventilazione è aumentato dall'azione degli anestetici volatili probabilmente per la loro azione nei chemocettori midollari e periferici. Evitare l'irritazione delle vie aeree dovute all'inalazione degli anestetici volatili è importante specialmente durante l'induzione dell'anestesia

perché l'irritazione può causare il trattenimento del respiro, tosse e laringospasmo che possono causare una desaturazione dell'emoglobina. È quindi preferibili utilizzare anestetici inalatori non irritanti come il sevoflorano rispetto all'isoflorano per induzioni in maschera. (Tranquilli et al. 2007; Miller et al. 2005)

IPOSSIEMIA

La normale tensione di ossigeno arterioso dipende dalla tensione di ossigeno inspirata, dalla ventilazione, e dal rapporto ventilazione/perfusione del polmone. Per i pazienti che respirano aria atmosferica la PaO₂ è di circa 85 – 100 mmHg con una saturazione di emoglobina > 95%. Per i pazienti anestetizzati che assumono il 100% di ossigeno la PaCO₂ dovrebbe essere maggiore di 500 mmHg. Con una PaCO₂ < 60 mmHg e una saturazione di emoglobina < 90% il trasporto di ossigeno ai tessuti è severamente compromesso a causa dello spostamento della curva di dissociazione ossigeno-emoglobina. Il riconoscimento dell'ipossiemia include una lettura di livelli bassi di saturazione di ossigeno dal pulso-ossimetro o richiede la misurazione dei gas sanguigni tramite emogas. L'analisi emogas di sangue venoso non può essere usata per determinare la PaO₂. La cianosi non si verifica fino a livelli profondi di ipossiemia. Cambiamenti repentini del ritmo cardiaco secondari all'ipossiemia possono essere notati; inizialmente la frequenza cardiaca aumenta come tentativo del corpo di aumentare la gittata cardiaca per mantenere il trasporto di ossigeno ai tessuti. Ma mano che il trasporto di ossigeno è compromesso la frequenza cardiaca diminuisce e aritmie diventano apparenti e possono condurre all'arresto cardiaco. La risposta cardiovascolare all'ipossiemia è mediata dalle risposte riflesse dei chemocettori e barocettori carotidei e aortici e dalla stimolazione cerebrale centrale. La risposta netta all'ipossiemia dipende dalla severità che determina il bilanciamento tra componente eccitatoria ed inibitoria. Una ipossiemia lieve (saturazione dell'emoglobina 80 – 90%) causa una generale attivazione del sistema nervoso simpatico e rilascio di catecolamine: la frequenza cardiaca, il volume di gettata sistolica la contrattilità miocardica e la gittata cardiaca aumentano così come le resistenze vascolari periferiche e può verificarsi ipertensione. Nell'ipossiemia moderata (saturazione emoglobina 60 – 80%) la vasodilatazione locale predomina e le resistenze vascolari e la pressione sanguigna tendono a decrescere: la frequenza cardiaca può continuare a salire a causa dei riflessi barocettori alla diminuzione della pressione sanguigna. Nella ipossiemia grave (saturazione emoglobina < 60%) l'effetto depressante locale ha il sopravvento e la pressione sanguigna cade rapidamente e la frequenza cardiaca diminuisce, si entra in uno stato di shock e possono svilupparsi fibrillazioni ventricolari o asistolia. (Perkowski 2007; Hedenstierna 2003)

L'introduzione del pulso-ossimetro nel monitoraggio perioperatorio ha rivelato il verificarsi di episodi di desaturazione più comunemente di quanto ci si sarebbe aspettato. Nel contesto dell'anestesia la pulsossimetria è usata per ottenere sia misure assolute che dei trend e provvede a mettere in allerta tempestivamente quando si verifica un declino della

ossigenazione. In situazioni cliniche critiche come il laringospasmo o le intubazioni difficili, il pulso ossimetro dà una misura dell'adeguatezza della ventilazione. In altre situazioni come intubazioni endobronchiali o shunt intrapolmonari l'ossimetria è il primo allarme di possibili problemi. (Szekely et al. 2005)

Cause potenziali di ipossiemia includono l'ipoventilazione, un problema di diffusione, un disaccoppiamento ventilazione/perfusione e mescolanza di sangue venoso o shunt (sia per cause anatomiche che causati dal passaggio di sangue in aree non ventilate del polmone). (Perkowski 2007; Hedenstierna 2003) L'ipoventilazione raramente è causa di ipossia significativa in pazienti che ricevono ossigeno supplementare. I problemi di diffusione sono raramente causa di ipossiemia a meno che il sistema non sia messo sotto stress (basse concentrazione di ossigeno nell'aria inspirata).

Il disaccoppiamento ventilazione/perfusione è probabilmente la causa più comune di ipossiemia nei pazienti con problemi polmonari. In ogni caso l'ipossiemia legata alla perfusione degli alveoli con un basso rapporto ventilazione/perfusione è molto responsiva alla somministrazione di concentrazioni di ossigeno > 35%. La causa primaria di ipossiemia nei pazienti anestetizzati è la presenza di shunt; questi possono essere dovuti a problemi cardiaci congeniti oppure causati da una grande quantità di processi patologici come il collasso alveolare dovuto a pneumotorace, piotorace, o torsione di un lobo polmonare, collasso alveolare causato da compressioni dovute a neoplasie, ernia diaframmatici o distensione addominale e riempimento alveolare secondario a polmonite, edema polmonare o emorragia. La presenza di shunt aggiunge sangue venoso direttamente nella parte arteriosa della circolazione. Uno shunt non risponde alla somministrazione di ossigeno al 100% perché il sangue che lascia le parti di polmone prive di *shunt* è già quasi totalmente saturato di ossigeno, una quantità minima di ossigeno è trasportata non legata ad emoglobina e in quanto l'ossigeno non raggiunge le aree del polmone colpite da *shunt*. (Perkowski 2007)

I trattamenti dell'ipossiemia includono la somministrazione di ossigeno al 100%, l'istituzione di una ventilazione a pressione positiva per ottimizzare il volume tidale e se necessario l'utilizzo della pressione positiva di fine espirazione (PEEP); in questo modo la pressione di fine espirazione è mantenuta a circa 5 – 10 cm H₂O così facendo si migliora l'ossigenazione alveolare aumentando il volume degli alveoli stessi e andando a reclutare gli alveoli collassati cambiando le aree di shunt in aree di disaccoppiamento ventilazione/perfusione. La PEEP però può aumentare lo spazio morto e causare ipotensione a causa del decremento del ritorno venoso; l'aggiunta di inotropi ottimizza l'efficacia di questa tecnica. (Perkowski 2007; Hedenstierna 2003)

atelettasia

È risaputo da molti anni che gli shunt polmonari incrementano durante l'anestesia ma le cause sono rimaste oscure negli ultimi 50 anni. Fin dal 1963 Bendixen et al. hanno proposto il concetto dell'atelettasia; questi osservarono infatti una diminuzione della compliance del sistema respiratorio e un successivo decremento nella ossigenazione arteriosa sia in animali che in esseri umani anestetizzati. Questo è stato interpretato come la formazione di atelettasia. Comunque la formazione di atelettasia non è dimostrabile con le tradizionali radiografie al torace. Usando la tomografia computerizzata (TAC) invece si è dimostrato lo sviluppo di densità nelle zone dipendenti di entrambi i polmoni durante l'anestesia. Studi morfologici di queste densità hanno supportato la diagnosi di atelettasia. (Hedenstierna 2003)

L'atelettasia compare in più del 90% dei pazienti anestetizzati. Si osserva sia durante la ventilazione spontanea sia durante ventilazione assistita e non dipende dal tipo di anestetico utilizzato. Studi nell'uomo che comparano la dinamica di formazione dell'atelettasia durante anestesia con inalazione di protossido di azoto e ossigeno o con azoto e ossigeno durante anestesia con alotano sono stati effettuati ed è stato ipotizzato che il protossido di azoto aumentasse la velocità di formazione dell'atelettasia a causa del più veloce assorbimento del protossido nelle zone poco o per nulla ventilate. In ogni caso non sono state trovate differenze tra i due gruppi e questo è in contrasto con la teoria per la quale l'alveolo dovrebbe collassare più velocemente se riempito di gas molto solubile.

Nei pazienti umani la somministrazione di una frazione alta di ossigeno inspirato dall'80% al 100% (FiO_2 0.8 – 1.0) durante l'anestesia è associata allo sviluppo di aree atelettasiche maggiori nelle aree declivi dei polmoni rispetto a quando è somministrata una minor FiO_2 (0.3 – 0.4). I risultati di diversi esperimenti e studi clinici hanno confermato questo fatto come determinate per la formazione di atelettasia durante ogni fase dell'anestesia: induzione (preossigenazione), mantenimento e prima dell'estubazione. L'uso di una FiO_2 più bassa è considerata una tecnica appropriata per ridurre la formazione di atelettasia negli uomini che non hanno patologie polmonari preesistenti. (Hedenstierna, Rothen 2000; Hedenstierna 2003; Rothen et al. 1998; Hedenstierna 2002; Staffieri et al.2007)

L'uso di alti livelli di FiO_2 è una pratica molto diffusa in veterinaria ma risultati sistematici che supportino questa pratica mancano. Infatti l'unico studio a questo riguardo è uno studio effettuato da Staffieri et al. nel 2007 usando due differenti livelli di FiO_2 (0.4 e 1.0) e comparando l'aerazione polmonare e gli scambi gassosi nei cani anestetizzati con isoflorano posizionati in decubito dorsale per chirurgie addominali utilizzando la tomografia computerizzata. Il risultato principale di questo studio è che ha dimostrato come analogamente

alla medicina umana anche nei cani in anestesia inalatoria la ventilazione con FiO₂ a 0.4 mantiene una aerazione significativamente migliore che la ventilazione a FiO₂ 1.0. Infatti comparato con il gruppo a ossigeno al 40% il gruppo che respirava il 100% di ossigeno aveva un'area di collassamento alveolare maggiore. (Staffieri et al.2007)

C'è una minima correlazione tra peso corporeo o indice di massa e il grado di atelettasia, i pazienti obesi mostrano aree di atelettasia più ampie rispetto ai pazienti con normale peso. Il grado di atelettasia è invece indipendente dall'età del paziente in quanto i giovani mostrano un grado di atelettasia uguale ai pazienti anziani. Una altra osservazione inaspettata è che i pazienti con patologie polmonari croniche ostruttive mostrano meno o addirittura non mostrano segni di atelettasia durante 45 minuti di anestesia. Il meccanismo che previene il collassamento polmonare non è chiaro ma forse una chiusura delle vie aeree si verifica prima che prenda piede il collassamento degli alveoli o probabilmente c'è un rapporto alterato tra pareti toraciche e polmoni che contrasta la diminuzione di dimensione dei polmoni.

si osserva, invece, un'ottima correlazione tra il grado di atelettasia e gli shunt polmonari. In aggiunta all'atelettasia ci si può aspettare una chiusura intermittente delle vie aeree che riduce la ventilazione delle aree declivi del polmone. Queste aree possono diventare poi unità con basso indice di ventilazione/perfusione se la perfusione è mantenuta o non si riduce allo stesso grado della ventilazione. Con l'avanzare dell'età l'ammontare relativo della perfusione in zone con basso indice ventilazione/perfusione aumentano e la PaO₂ diminuisce. L'anestesia causa una riduzione della capacità residua funzionale e questo anticipa il fatto che la chiusura delle vie aeree è più probabile nei pazienti anestetizzati. Gli studi più recenti hanno mostrato una correlazione tra chiusura delle vie aeree durante l'anestesia e il disaccoppiamento ventilazione/perfusione e gli *shunt*. La perfusione delle aree a basso rapporto ventilazione/perfusione è aumentata durante l'anestesia e incrementa con l'età in modo simile a quanto accade nei soggetti svegli; queste osservazioni portano a presumere che le aree a basso rapporto ventilazione/perfusione durante l'anestesia sono causate dalla chiusura delle vie aeree. I possibili meccanismi che causano atelettasia sono la compressione, l'assorbimento dei gas che stanno nelle vie aeree occluse e la perdita di surfactante. (Hedenstierna, Rothen 2000; Hedenstierna 2003; Rothen et al. 1998)

L'atelettasia da compressione. Il diaframma separa due spazi che hanno differenti pressioni così come i gradienti di pressione verticale; la pressione toracica di fine espirazione è normalmente più bassa della pressione addominale. Se il diaframma non agisce più come un muro rigido tra queste due cavità la pressione addominale viene trasmessa dentro la cavità toracica, incrementando in particolar modo la pressione pleurale nelle zone declivi del polmone; questo può portare a una atelettasia da compressione. Evidenza indiretta di questo è il fatto che non si

sviluppa atelettasia durante una anestesia fatta con ketamina, farmaco che mantiene le funzioni dei muscoli respiratori. (Hedenstierna, Rothen 2000; Rothen et al. 1998; Hedenstierna 2002)

Riassorbimento di gas. La relazione tra la riduzione della capacità funzionale residua e lo sviluppo dell'atelettasia è stato evidenziato frequentemente. Piccoli periodi di respirazione con ossigeno al 100% vicino al volume residuo possono causare atelettasia. Così un incremento della frazione inspirata di ossigeno promuove la formazione di atelettasia se c'è una concomitante diminuzione della capacità funzionale residua. (Hedenstierna, Rothen 2000; Hedenstierna 2003; Rothen et al. 1998; Hedenstierna 2002)

Surfactante. La funzione del surfactante può essere impedita dall'anestesia. Una mancanza di respiri profondi intermittenti, come è spesso comune durante la ventilazione meccanica, può portare ad un decremento del contenuto della forma attiva del surfactante alveolare. Una riduzione della funzionalità del surfactante causa una riduzione della stabilità alveolare e può contribuire a formare un ponte liquido nel lume alveolare che poi può causare la chiusura dell'alveolo stesso. In ogni caso sono conosciuti pochi dettagli di questo meccanismo. (Hedenstierna, Rothen 2000; Hedenstierna 2003; Rothen et al. 1998; Hedenstierna 2002)

Ci sono molti interventi che possono aiutare a prevenire l'atelettasia o a riaprire il tessuto collassato; la PEEP, il mantenimento o il ripristino del tono dei muscoli respiratori, la manovra di reclutamento e la riduzione dell'assorbimento dei gas.

PEEP. L'applicazione di 10 cm H₂O di PEEP è stato testato in molti studi e si è visto che può riaprire il tessuto polmonare collassato. In ogni caso alcuni gradi di atelettasia persistono in molti pazienti. La PEEP in ogni caso non sembra essere la procedura iniziale ideale per riaprire il tessuto collassato. Per prima cosa lo shunt non è ridotto proporzionalmente e l'ossigenazione arteriosa non migliora in modo significativo. La presenza di shunt può essere spiegata con la ridistribuzione del flusso di sangue nelle zone più declivi del polmone quando la pressione intratoracica è aumentata dalla PEEP. In queste circostanze l'atelettasia preesistente nelle zone più declivi del polmone riceve una quota maggiore di flusso sanguigno polmonare rispetto che senza l'utilizzo della PEEP. Allo stesso modo un incremento della pressione intratoracica impedisce il ritorno venoso e conseguentemente decrementa la gittata cardiaca. Ciò si traduce in una minore tensione di ossigeno venoso per un determinato assorbimento di ossigeno, che rafforzerà l'effetto denaturante del flusso di sangue alle aree con shunt e basso rapporto ventilazione/perfusione nell'ossigenazione arteriosa. In secondo luogo il polmone ricollassa rapidamente dopo la discontinuazione della PEEP. Dopo un minuto dalla sospensione della PEEP il collasso polmonare è allo stesso livello che prima della sua applicazione. (Hedenstierna, Rothen 2000; Hedenstierna 2003; Rothen et al. 1998; Hedenstierna 2002)

Mantenimento del tono muscolare. L'uso di anestetici che mantengano il tono muscolare previene la formazione dell'atelettasia. La ketamina non danneggia il tono muscolare e non causa atelettasia ma se è necessario ricorrere all'uso di bloccanti neuromuscolari l'atelettasia compare come con gli altri anestetici.

Un altro modo per riacquistare il tono dei muscoli respiratori può essere ottenuto, almeno in parte, stimolando il diaframma. Questo è stato testato applicando uno stimolatore del nervo frenico che ha ridotto l'area atelettasica. Questo effetto, in ogni caso, è piccolo, e questa tecnica è troppo complessa per essere utilizzata rutinariamente durante l'anestesia e la chirurgia. (Hedenstierna, Rothen 2000)

Manovra di reclutamento. L'uso della manovra "sospiro" o doppio volume tidalico è ritenuta riaprire ogni tessuto polmonare collassato. In ogni caso, l'atelettasia non è modificata da un volume tidalico ordinario e nemmeno da un sospiro profondo con una pressione delle vie aeree superiore ai 20 cm H₂O. Fino a che una pressione di 30 cm H₂O non è stata raggiunta l'atelettasia diminuisce approssimativamente metà del valore iniziale. Per una completa riapertura dei tessuti collassati è necessaria una insufflazione con una pressione di 40 cm H₂O e il respiro deve essere mantenuto per 15 secondi. Una tale grande insufflazione e la successiva espirazione con pressione fino a - 20 cm H₂O corrisponde alla capacità vitale misurata durante il respiro spontaneo nei pazienti svegli. Anche se approvati per studi di funzionalità polmonare, nei soggetti anestetizzati si può affermare che una tale manovra può causare un barotrauma. Un'altra procedura è stata testata con insufflazioni ripetute dei polmoni con una pressione delle vie aeree di 30 cm H₂O. In ogni caso questo causa solo una minore ulteriore apertura del tessuto polmonare dopo la prima manovra.

Minimizzare il riassorbimento di gas. La ventilazione dei polmoni con ossigeno puro dopo una manovra di reclutamento che riapre il tessuto polmonare precedentemente collassato risulta in una rapida riapparizione dell'atelettasia. Questa ventilazione durante l'anestesia dovrebbe essere effettuata con una frazione di ossigeno inspirata moderata che va incrementata solo se l'ossigenazione arteriosa è compromessa. Se i polmoni sono ventilati con una frazione alta di ossigeno inspirato l'uso della PEEP dovrebbe essere considerato preso in considerazione. Il non utilizzo della pre-ossigenazione durante l'induzione dell'anestesia elimina quasi completamente la formazione di atelettasia durante l'anestesia. Se la pre-ossigenazione è prolungata dagli standard 2 - 3 minuti a 4 - 5 minuti il livello di atelettasia cresce. È chiaro che ridurre la frazione di ossigeno inspirato può aumentare il rischio di ipossiemia dovuto a una intubazione ritardata o difficoltosa. (Hedenstierna, Rothen 2000; Hedenstierna 2003; Rothen et al. 1998; Hedenstierna 2002)

Gestione delle vie aeree difficili

Le intubazioni difficili si verificano relativamente comunemente in concomitanza con l'anestesia generale. In medicina umana la sua incidenza è stimata essere 1 – 3 % e circa la metà dei casi accade in modo inaspettato. Una difficoltà di intubazione può essere anticipata avendo possibilità di sapere se il paziente è stato intubato altre volte con difficoltà, se si è a conoscenza di sindromi che sono associate all'intubazione difficile e alcuni stati patologici che coinvolgono la regione della testa e del collo. Se il paziente anestetizzato non può respirare spontaneamente o i polmoni non possono essere ventilati con la maschera una serie di manovre devono essere effettuate quanto prima e se necessario arrivare anche a una tracheotomia di urgenza. La gestione delle vie aeree e l'intubazione endotracheale sono abilità fondamentali per una conduzione sicura dell'anestesia.

Anche se valutazioni preoperatorie approfondite delle vie aeree non riuscissero a individuare intubazioni difficili, l'anestesista dovrebbe avere una strategia già pronta per affrontare ogni evenienza. L'importante è cercare di mantenere la ventilazione perché spesso i pazienti non muoiono per un fallimento dell'intubazione ma muoiono per un fallimento della ventilazione. (Paix et al. 2005)

La preossigenazione dovrebbe essere il prerequisito per l'intubazione endotracheale in qualsiasi paziente. La preossigenazione in pazienti con difficoltà di intubazione anticipate provvede ad ottenere il massimo tempo per il quale il paziente può tollerare l'apnea e garantisce tempo all'anestesista che deve risolvere il problema. Una delle tecniche di preossigenazione usuali è far respirare ossigeno al 100% per 3 – 5 minuti ed è effettivamente efficace nel ritardare la desaturazione arteriosa durante l'intubazione tracheale. Il tempo di desaturazione dell'emoglobina è correlato alla disponibilità di scorte corporee di ossigeno più che alla massima tensione di ossigeno arterioso. Le intubazioni difficili non anticipate si verificano in diverse situazioni cliniche e bisognerebbe avere un algoritmo di azione definito per minimizzare l'improvvisazione e considerare che l'ossigenazione è l'obiettivo principale da raggiungere. (Langeron et al. 2006)

Considerando che l'intubazione tracheale rimane il *gold standard* per controllare le vie aeree, se la visibilità durante l'intubazione è ridotta si possono usare dei laringoscopi a fibre ottiche per visualizzare l'adito laringeo; per la medicina umana sono disponibili anche stilette dotate di fibre ottiche. Chiaramente questi strumenti hanno un costo molto elevato e quindi non sono comunemente usati in medicina veterinaria. (Janssens, Hartstein 2001; Liem et al. 2003)

Maschera laringea. La maschera laringea è stata sviluppata in Inghilterra negli anni '80 ed è stata originariamente disegnata per permettere la ventilazione e mantenere le vie aeree aperte ed è considerata un intermedio tra il tracheotubo e la maschera facciale. È composta da un tubo rigido che all'estremità distale è completata con una maschera ovale in silicone che crea una chiusura ermetica attorno alla laringe. In certi pazienti l'intubazione tracheale può essere difficile o impossibile da gestire. Nelle situazioni di emergenza l'obiettivo principale è mantenere l'ossigenazione e assicurare una eccellente ventilazione perché la gestione delle vie aeree e il supporto ventilatorio influenza la sopravvivenza del paziente. La maschera laringea è stata disegnata per effettuare una intubazione alla cieca nell'uomo. Può essere posizionata rapidamente e può essere usata come condotto per l'intubazione tracheale. L'uso della maschera laringea nella medicina umana è raccomandata per la gestione delle intubazioni difficili come prima o tecnica di salvataggio in sala operatoria; in sala operatoria la possibilità di successo nell'inserimento della maschera laringea è molto vicino al 100% mentre l'intubazione tracheale arriva al 90% e ha una riuscita al primo tentativo di circa 80%. La maschera laringea è consigliata, in medicina umana, nelle situazioni in cui non è possibile intubare e ventilare. (Tentillier et al. 2008; Pollack 2001)

Le complicazioni nell'uso della maschera laringea contano l'aspirazione di contenuto gastrico, irritazione locale che causa tosse, traumi alle strutture delle vie aeree superiori, lesioni indotte da pressione e associato alla ventilazione a pressione positiva attraverso di essa broncosostrizione ed edema polmonare o altri disordini emodinamici.

Nei cani è stato dimostrato che l'inserimento della maschera laringea necessita una quantità inferiore di propofol rispetto all'intubazione tracheale come è stato dimostrato nell'uomo. (Wiederstein et al. 2006)

I gatti hanno una trachea piccola e delicata e la laringe può essere facilmente danneggiata, il riflesso protettivo laringeo rende il laringospasmo una complicanza comune durante o dopo l'intubazione endotracheale; perciò l'intubazione endotracheale deve essere effettuata con particolare cura in questa specie. Anche quando il tubo endotracheale è piazzato correttamente può causare essudazione e ostruzione delle vie aeree dopo la rimozione del tracheotubo.

Questo ha indotto a pensare che la maschera laringea possa essere molto utile nei gatti nella pratica veterinaria. La maschera laringea è facile da introdurre e non necessita anestesia locale in ogni caso è consigliabile provare il suo inserimento in cadaveri prima di provare nei pazienti in vita. La dose di anestetico è minore rispetto a quella necessaria per l'intubazione tracheale. I vantaggi dell'uso della maschera laringea includono minori alterazioni alla regione faringea, effetti minimi nella pressione intraoculare, attenuazione degli effetti emodinamici di risposta al posizionamento e una minima interferenza con la funzione polmonare. (Cassu et al. 2004)

Ostruzione delle vie aeree

L'ostruzione delle naturali vie aeree si verifica abbastanza frequentemente in associazione con l'anestesia generale. Il laringospasmo e il broncospasmo, sebbene siano forme di ostruzione, spesso sono trattate come entità separate. I fattori di rischio per questa complicanza includono displasie anatomiche, obesità, precedenti intubazioni difficili o lesioni ostruttive specifiche come tumori o strutture edematose. Un gran numero di altri fattori possono contribuire o causare l'ostruzione delle vie aeree e rendere difficoltosa la ventilazione a pressione positiva dei polmoni (secrezioni, aspirazioni etc). I segni di ostruzione possono essere una ventilazione assente o scarsa e rumorosa, un incremento degli sforzi espiratori e stratonni tracheali. Le terapie possono essere la somministrazione di ossigeno al 100% far cessare la stimolazione e la chirurgia, visualizzare e "pulire" le vie aeree, e intubare. (Visvanathan et al. 2005)

Sindrome da ostruzione delle vie aeree dei brachicefalici. La sindrome da ostruzione delle vie aeree dei brachicefalici deriva da un gran numero di problemi. I problemi primari includono le narici stenotiche, il palato molle allungato, pieghe laringee ridondanti e ipoplasia tracheale. I problemi secondari derivano da un flusso dell'aria turbolento, traumi meccanici e una pressione inspiratoria cronicamente ed esageratamente negativa e i sacculi laringei rovesciati e collasso laringeo. Sequele meno comuni sono l'ernia iatale, il collasso tracheale e l'incarceramento dell'epiglottide. I cani affetti da questa patologia si presentano con una combinazione di russare, tossire, rumori respiratori stridenti, dispnea, rigurgito, vomito, intolleranza alla fatica, cianosi e sincope. Le razze più colpite sono il bulldog inglese, il Boston terrier e il pechinese ma sono riportati casi anche nei cavalier king charles spaniel. Questa sindrome può rendere particolarmente difficoltosa l'intubazione orotracheale che va eseguita con molta attenzione tenendo presente che è consigliabile preossigenare questi pazienti per consentire all'anestesista di avere più tempo per effettuare l'intubazione. (Torrez, Hunt 2004; Bernaerts et al. 2008)

Rigurgito, vomito e aspirazione. Il rigurgito, il vomito e l'aspirazione si verificano anche in modo inaspettato in corso di anestesia e possono avere sequele molto severe. Mentre solitamente è prestata molta attenzione all'aspirazione come la maggiore conseguenza di rigurgito e vomito altre sequele come il laringospasmo e il broncospasmo sono in ogni caso molto importanti. Questi problemi devono essere riconosciuti rapidamente e essere trattati in modo appropriato più possibile. I sintomi di aspirazione sono l'ostruzione delle vie aeree, il laringospasmo, il broncospasmo, ipoventilazione, dispnea, ipossiemia, bradicardia fino all'arresto

cardiaco. La gestione di questa complicanza include l'inclinazione della testa verso il basso per far defluire il fluido, cercare di pulire le vie aeree anche lavando e aspirando, somministrare ossigeno al 100% ventilando e considerare eventualmente di approfondire il piano anestesiológico. (Kluger et al. 2005)

Laringospasmo. Il laringospasmo è una forma di ostruzione delle vie aeree; è una chiusura riflessa delle vie aeree superiori causata dallo spasmo dei muscoli della glottide. Essenzialmente è un riflesso di difesa che dovrebbe prevenire l'entrata di materiale estraneo nell'albero tracheobronchiale. L'esagerazione di questo riflesso porta a una chiusura completa della glottide che impedisce la respirazione; e questo porta a ipossia e ipercapnea. Nella maggior parte dei pazienti l'ipossia e l'ipercapnea prolungata aboliscono questo riflesso. In ogni caso in certe situazioni lo spasmo si mantiene finché lo stimolo perdura. (Alalami et al. 2008; Burgoyne, Angheliescu 2008) I fattori di rischio includono le intubazioni difficili, sito chirurgico nasale o faringeo, obesità e la specie (nel gatto è più frequente che nel cane); in ogni caso può verificarsi in qualsiasi paziente. I segni che contraddistinguono il laringospasmo sono rumori inspiratori stridenti, l'incremento degli sforzi inspiratori e lo stratonamento della trachea, movimenti paradossali del torace e dell'addome, desaturazione dell'emoglobina, bradicardia e cianosi. Tutto questo può far pensare a una irritazione delle vie aeree o ostruzioni, sangue o secrezioni all'interno delle vie aeree, aspirazione di rigurgito, stimolazioni eccessive o anestesia leggera. La gestione di questo tipo di ostruzione considera la somministrazione di ossigeno al 100% l'intubazione e la ventilazione. È importante considerare ed escludere la possibilità che ci sia sangue, secrezioni o altro materiale prima di manipolare le vie aeree o applicare una ventilazione a pressione positiva. Si può anche considerare il fatto di approfondire il livello di anestesia per far rilassare i muscoli contratti, a questo proposito è consigliato l'uso di piccoli boli di propofol (0.5 mg/kg) che si è dimostrato efficace e sicuro anche se alcuni pazienti sviluppano una apnea transitoria che va supportata con una ventilazione adeguata. In medicina umana si è soliti somministrare anche del suxamethonium (un bloccante neuromuscolare depolarizzante) se la somministrazione di propofol non ha avuto effetto. (Westhorpe et al. 2005; Alalami et al. 2008; Burgoyne, Angheliescu 2008)

Broncospasmo. Il broncospasmo si manifesta durante l'anestesia solitamente con un rumore ansimante espiratorio, una espirazione prolungata o una pressione di insufflazione aumentata durante la ventilazione a pressione positiva intermittente. Il rumore ansimante può essere udibile sia con che senza auscultazione ma può essere presente solo se c'è flusso di aria nelle vie aeree del paziente. In alcuni casi di broncospasmo severo il torace può essere silenzioso

all'auscultazione e la diagnosi può basarsi sulla corretta valutazione di un aumento delle pressioni di inflazione. Il broncospasmo può presentarsi da solo come singola entità o essere la componente di altri problemi come l'anfilassi ed è solitamente provocato da alcune manovre, spesso in pazienti con patologie respiratorie come l'asma.

Il sibilo può presentarsi non solo come risultato di broncospasmo ma può essere anche segno di malposizionamento del tubo endotracheale (nell'esofago o in un bronco per esempio) e di edema polmonare. L'aumento delle pressioni inspiratorie può verificarsi anche con ostruzioni delle vie aeree o di qualsiasi segmento del circuito respiratorio e un decremento della compliance del polmone (atelettasia) o del torace. I segni di broncospasmo dunque sono un incremento delle pressioni del circuito, la desaturazione dell'emoglobina, rumori sibilanti, aumento della ETCO₂ e una espirazione prolungata e una riduzione del volume tidale. Durante le fasi di induzione dell'anestesia il broncospasmo può essere causato da irritazioni delle vie aeree, anafilassi, malposizionamento del tracheotubo, aspirazione di contenuto gastrico o edema polmonare. Durante la fase di mantenimento dell'anestesia le cause di broncospasmo sono l'anafilassi, problemi con il tracheotubo o con la ventilazione, aspirazione anche associata associata all'uso della maschera laringea, pneumotorace, edema polmonare. Durante la fase di risveglio può essere causato da edema polmonare, anafilassi, estubazione accidentale, spasmo da estubazione e aspirazione. Il primo passo per risolvere il broncospasmo è approfondire il piano di anestesia e la somministrazione di ossigeno al 100% per prevenire l'ipossiemia. I β -agonisti possono essere somministrati attraverso le vie aeree oppure epinefrina sottocutanea o endovena. (Westhorpe et al. 2005; Liccardi et al. 2008)

IPOVENTILAZIONE

Un'accurata valutazione della funzionalità respiratoria durante l'anestesia necessita del monitoraggio della CO₂ nel sangue arterioso. una CO₂ arteriosa di 35 – 45 cm H₂O che è considerata normale nella maggior parte delle specie. La misurazione non invasiva della CO₂ di fine espirazione si ottiene mediante l'uso di capnografi; generalmente la misurazione della CO₂ di fine espirazione è più bassa di 5 – 10 cm di H₂O rispetto alla CO₂ arteriosa. Spiega perché si prende in considerazione la CO₂ di fine espirazione come valore di riferimento per la CO₂ ematica

L'ipoventilazione è causata da una insufficiente eliminazione di anidride carbonica rispetto alla sua produzione dovuta ad una frequenza respiratoria inadeguata o un inadeguato volume tidale o entrambe le cose. L'ipoventilazione è comune nei pazienti anestetizzati in quanto molti agenti anestetici deprimono l'attività respiratoria in più il decubito dorsale riduce la capacità funzionale residua del 25%, la perdita del normale tono diaframmatici permette agli organi addominali di fare pressione contro il diaframma risultando in una diminuzione del volume dei polmoni e diminuendo la *compliance* polmonare e toracica. Il decremento della capacità funzionale residua porta a un alterato rapporto ventilazione perfusione, a ipoventilazione alveolare, atelettasia e *shunt* sinistra-destra del sangue nel letto polmonare. Anche l'ipotermia causa depressione del sistema nervoso centrale e dei centri respiratori e questo causa ipoventilazione così come l'ipotensione che crea una perfusione inadeguata dei centri respiratori può causare ipoventilazione. Altre cause di ipoventilazione includono la depressione dei centri respiratori dovuti ad un aumento della pressione intracranica o ischemia cerebrale, movimenti toracici o diaframmatici limitati (trauma toracico, ernia diaframmatica, distensione addominale) e interferenze di conduzione neuronale ai muscoli respiratori (lesioni cervicali spinali, bloccanti neuromuscolari). In aggiunta l'ostruzione delle vie aeree o del tracheotubo o una ventilazione meccanica inadeguata sono cause comuni di ipoventilazione in anestesia. (Ferrandière et al. 2006; Mahmoud et al. 2007; Perkowski 2007)

Riconoscere i segni di ipoventilazione è spesso clinicamente difficile, specialmente quando la ventilazione ha una frequenza costante, ma i segni includono cambiamenti nella frequenza respiratoria, vasodilatazione e segni associati alla stimolazione simpatica (tachicardia, ipertensione, aritmie cardiache). In ogni caso una ipercapnia moderata può aiutare a supportare la pressione sanguinea grazie alla stimolazione simpatica, l'acidosi respiratoria può portare anche alla depressione miocardica. Trattare le cause iniziali è preferibile se possibile; quindi è consigliabile somministrare ossigeno, migliorare la perfusione del sistema nervoso

centrale con adeguata fluidoterapia o terapia farmacologia di supporto, alleggerire il piano anestesilogico e riscaldare il paziente fino a raggiungere la normotermia. (Mahmoud et al. 2007; Perkowski 2007) Può essere necessaria una ventilazione a pressione positiva, con una normale ventilazione respiratoria minuto di 150 – 350 ml/kg/min. solitamente sono usati 8 – 15 atti respiratori al minuto ma possono essere necessarie anche frequenza più elevate. Il volume tidale normale per i piccoli animali è di 10 – 20 ml/kg. Pressioni troppo alte delle vie aeree possono causare barotrauma; queste sono solitamente limitate a 15 – 20 cm H₂O anche se pressioni più alte possono essere richieste in determinate situazioni. La ventilazione a pressione positiva può ridurre il ritorno venoso al cuore, specialmente se il paziente specialmente se il paziente è ipovolemico, che può causare ipotensione. (Ferrandière et al. 2006; Perkowski 2007)

IPERCAPNIA E IPOCAPNIA

La normale tensione di anidride carbonica è 35 – 45 mmHg. La CO₂ arteriosa è un bilancio tra la produzione di CO₂, l'eliminazione di CO₂ e in alcuni casi la CO₂ aggiunta ai gas inspirati. Le cause di ipercapnia includono l'incremento di produzione (piressia, brividi, rabdomiolisi) e un decremento della ventilazione (volume tidalico ridotto, frequenza respiratorio ridotta, aumento dello spazio morto fisiologico) e raramente l'aggiunta o la rirespirazione di CO₂ nei gas inspirati. Lo sviluppo dell'ipocapnia riflette il contrario di questi fenomeni. In maniera pratica una bassa PaCO₂ riflette la frequenza di eliminazione della anidride carbonica la cause principali di ipocapnia sono quindi legate a iperventilazione. La perfusione e l'ossigenazione dei tessuti dipende da vari fattori la concentrazione di ossigeno inspirato, la tensione arteriosa di ossigeno, la concentrazione di emoglobina, la gittata cardiaca, la perfusione locale e la risposta autonoma al dolore. Differenti concentrazioni di anidride carbonica sono conosciute alterare alcuni di questi parametri. (Zhou, Liu 2008) Un aumento di tensione di anidride carbonica (PaCO₂) di circa 10 mmHg aumenta l'indice cardiaco di circa il 10 – 15%. L'ipercapnia causa uno spostamento a destra della curva di dissociazione ossigeno-emoglobina, decrementa le resistenze vascolari e incrementa la disponibilità di ossigeno ai tessuti. L'ipocapnia causa una risposta riflessa di vasocostrizione che paradossalmente può esacerbare l'ischemia se è presente. In aggiunta l'ipocapnia aumenta l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno riducendo così la quota di O₂ ceduta ai tessuti. (Akça et al. 2002) L'aumento della PaCO₂ incrementa anche la gittata cardiaca che pare essere direttamente correlata sia all'ipercapnia che all'acidosi di per sé e al rilascio di catecolamine e l'attivazione del simpatico indotto da ipercapnia. Nell'individuo sveglio l'ipercapnia scatena l'attivazione del simpatico con una lieve tachicardia ma nel paziente anestetizzato può causare solo una lieve bradicardia che generalmente non altera la pressione sanguinea. L'ipercapnia sia stimola che deprime il sistema cardiocircolatorio. La gittata cardiaca incrementa gradualmente fino al 30 – 35% con una PaCO₂ tra 20 e 60 mmHg. La depressione miocardica si verifica a concentrazioni di CO₂ più alte del 10 – 15% (PaCO₂ > 75 mmHg) mentre la contrattilità non sembra essere compromessa da questa situazione. L'ipercapnia stimola direttamente il miocardio attivando il sistema nervoso simpatico, infatti la CO₂ ha effetti sui recettori β-adrenergici.

La stimolazione simpatica causa la costrizione delle arterie cerebrali ma questo non sembra alterare il flusso sanguigno cerebrale. L'anidride carbonica è un grande modulatore del flusso sanguigno cerebrale. C'è una modificazione del flusso sanguigno cerebrale del 3 – 5% a ogni

mmHg di variazione della PaCO_2 . L'ipercapnia vasodilata i vasi cerebrali mentre l'ipocapnia li vasocostrige. (Kavanagh 2002; Akça 2006)

Un aumento della pressione intracranica può causare un danneggiamento alla perfusione cerebrale e nei casi più gravi una erniazione del midollo allungato. Per ridurre la pressione intracranica il volume del contenuto cranico deve essere ridotto. L'alcalosi ipocapnica diminuisce il volume di sangue cerebrale grazie al suo effetto vasocostrittivo molto forte che abbassa la pressione intracranica. L'effetto benefico dell'ipocapnia nelle pressione intracranica può essere vanificato dalla riduzione di ossigeno. Ci sono evidenze che l'ipocapnia incrementa la domanda di ossigeno incrementando l'eccitamento neuronale. In aggiunta l'ipocapnia durante la rianimazione cardiocerebrale e polmonare può aumentare i danni cerebrali. Durante una ipocapnia prolungata c'è un decremento della concentrazione di bicarbonato nel fluido extracellulare che causa un graduale ritorno del pH extracellulare alla norma. Nel tessuto cerebrale la normalizzazione del pH normalizza anche il flusso sanguigno cerebrale. Pertanto una ipocapnia prolungata può causare tolleranza e causare un effetto rimbalzo sulla pressione intracranica e quindi causare ischemia neuronale.

Il flusso sanguigno cerebrale è mantenuto meglio durante l'ipercapnia rispetto che durante l'ipocapnia o la normocapnia. L'ipercapnia permette un trasporto di ossigeno maggiore che promuove l'utilizzazione del glucosio cerebrale. L'ipocapnia altera l'ossigenazione miocardica e il ritmo cardiaco. Una ipocapnia acuta diminuisce il trasporto di ossigeno e incrementa allo stesso tempo la domanda a causa della contrattilità miocardica e le resistenze vascolari aumentate. (Akça 2006; Laffey, Kavanagh 2003) Spesso la somministrazione di ossigeno supplementare è effettuata senza conoscere i suoi effetti sui livelli di CO_2 . Anche quando i livelli di CO_2 possono essere monitorati le preoccupazioni si rivolgono sempre all'ipercapnia e non si considerano gli effetti negativi dell'ipocapnia. Quando si somministra ossigeno supplementare per combattere l'ipossiemia è importante riuscire a mantenere una normocapnia o al massimo una lieve ipercapnia per migliorare i benefici della terapia. (Iscoe, Fisher 2005)

DISORDINI DELLA TEMPERATURA

TERMOREGOLAZIONE

Prima di introdurre il concetto di termoregolazione è utile richiamare i meccanismi attraverso i quali i corpi scambiano l'energia termica. L'irraggiamento è il trasferimento di energia termica tramite onde elettromagnetiche infrarosse. Non necessita di contatto fisico. Dipende non solo dalla differenza di temperatura ma anche dalla estensione della superficie cutanea. Nella conduzione è necessario il contatto fisico affinché il calore si disperda dal corpo a temperatura più alta verso il corpo a temperatura più bassa. E' unidirezionale. (conduzione di calore: l'agitazione termica delle molecole di un corpo si trasmette alle molecole di un corpo più freddo che ne è a diretto contatto). La convezione è il movimento diretto, naturale o forzato, di particelle aventi temperatura diversa (gas e fluidi che circondano la superficie cutanea). E' un trasferimento di calore a o da fluidi o gas a contatto con il corpo. Quando il corpo è più caldo del fluido o del gas che lo circonda, il calore viene ceduto per conduzione agli strati di fluido o gas più vicini al corpo che riscaldandosi si dilatano, diminuiscono di densità e tendono a spostarsi verso l'alto (convezione) venendo sostituiti da altro liquido o gas più freddo. La ventilazione, favorendo il ricambio degli strati di gas più aderenti al corpo, svolge un importantissimo ruolo nel fenomeno della convezione. L'evaporazione è passaggio dell'acqua dallo stato liquido a quello aeriforme. L'agitazione termica delle molecole dell'acqua allo stato gassoso è maggiore di quella delle molecole dell'acqua allo stato liquido, pertanto il passaggio dell'acqua dallo stato liquido a quello gassoso, o evaporazione, richiede calore. L'evaporazione dell'acqua dalla superficie del nostro corpo determina dunque raffreddamento dello stesso per cessione di calore alle molecole d'acqua. L'intensità dell'evaporazione dipende però dall'umidità dell'aria-ambiente: quanto più alta è l'umidità tanto minore è l'evaporazione. Non necessita di differenza di temperatura tra due corpi. L'evaporazione inoltre è molto sensibile alla ventilazione che, asportando gli strati d'aria più vicini alla superficie del corpo, ne permette la sostituzione con aria a più bassa umidità relativa.

L'apparato recettoriale termico per la regolazione della temperatura corporea è ampiamente distribuito in tutto l'organismo animale e le informazioni relative convergono verso l'area ipotalamica preottica anteriore. Le funzioni dell'area ipotalamica preottica anteriore, dell'ipotalamo posteriore e della formazione reticolare rostrale provvedono ad una integrazione di segnali provenienti dalla cute e dai recettori della regione preottica. Il circuito neuronale coinvolto è localizzato soprattutto nella regione settale preottica, e si estende in senso caudale fino all'ipotalamo e la formazione reticolare. (Beghelli et al. 1998)

La produzione di calore nel corpo è secondaria al metabolismo ed è proporzionale al tasso metabolico tissutale individuale. In condizioni normali, l'eccesso di calore prodotto viene dissipato nell'ambiente attraverso il tratto respiratorio e la pelle per mantenere l'omeostasi termica. Il corpo può essere diviso in 2 compartimenti termici: il centro composto da tessuti molto ben perfusi (il tronco e la testa) e la periferia che comprende le estremità. La temperatura del centro rimane normalmente costante mentre la temperatura alla periferia può variare. Il calore fluisce lentamente dal centro alla periferia e avviene per conduzione da tessuti adiacenti e per convezione grazie al flusso sanguigno al centro alla periferia. La distribuzione convettiva del calore è influenzata dal flusso sanguigno periferico, lo scambio controcorrente tra arterie e vene, e il gradiente termico tra centro e periferia.

Come tutti i processi fisiologici, specifiche cellule sono attivate o inibite dai cambiamenti termici; si assume che queste cellule siano sensori di temperatura e quindi ci si riferisce a loro come *warm* o *cold sensing cells*. I recettori per il freddo per esempio incrementano la loro attività quando il tessuto si raffredda e viceversa si sensori per il caldo. I segnali di freddo dalla pelle viaggiano in primo luogo attraverso le fibre A δ , mentre i segnali di caldo sono trasmessi da fibre C non mielinizzate. Fino a poco tempo fa, era poco conosciuto come le fibre A δ e C effettivamente rilevano la temperatura cutanea. Tuttavia, ora pare che i recettori *transient receptor potential* (TRP), *vanilloid* (V) e *menthol* (M) possano essere fondamentali elementi di rilevamento della temperatura sia nella pelle e nei gangli spinali. La maggior parte delle informazioni termiche attraversano i tratti spino-talamici nel midollo spinale anteriore, ma non un singolo tratto spinale è critico per la trasmissione delle informazioni termiche. Di recente, ad esempio, una afferenza somatosensoriale passante per la via dei neuroni parabrachiali laterali è stata dimostrata trasmettere segnali direttamente al centro di controllo termoregolatorio preottico. Di conseguenza, l'intera corda anteriore dovrebbe essere distrutta per eliminare la risposta termoregolatoria. (Sessler 2008)

I termocettori sono localizzati nella pelle e ipotalamo così come nel midollo spinale, nelle viscere addominali, e nelle grandi vene. Ci sono 2 tipi di recettori: i recettori del freddo e del caldo. Quando i recettori del freddo sono stimolati si scatenano determinati riflessi per aumentare la temperatura corporea come i brividi e l'incremento del metabolismo cellulare per aumentare la produzione di calore e la vasocostrizione per diminuire la dispersione termica. Questi riflessi sono controllati dall'ipotalamo posteriore tramite il sistema nervoso autonomo. (Armstrong et al. 2005)

Normalmente la temperatura corporea è molto ben regolata e coinvolge un sistema complesso fatto di sistemi di feedback positivi e negativi paralleli largamente distribuiti nel corpo e parte

del sistema nervoso autonomo partecipa. La termoregolazione è basata su segnali multipli e ridondanti che arrivano da ogni tipo di tessuto.

Il modello termoregulatorio più semplice è quello a "*set-point*" nel quale tutte le risposte termoregolatorie sono contemporaneamente accese o spente in risposta alla temperatura ipotalamica. Questo modello si è dimostrato inadeguato a rappresentare il sistema termoregulatorio perché le risposte sono determinate da segnali termici derivanti da quasi ogni parte del corpo, non vengono attuate simultaneamente o a temperature simili, il modello non tiene conto della "*null zone*" nella quale non avvengono regolazioni termoregolatorie e questo modello non spiega l'adattamento termico. Conseguentemente si prende in esame un modello più complicato ma più utile. In questo modello le informazioni termiche dai tessuti lungo il corpo sono integrate in molti centri (incluso il midollo spinale e il cervello) tra i più importanti l'ipotalamo. Le risposte individuali sono coordinate in base al peso delle diverse informazioni.

La temperatura è regolata da strutture centrali che comparano le informazioni integrate dalla superficie della pelle, dal neuroasse, e dai tessuti profondi con dei limiti per ogni risposta termoregolatoria. Il controllo è distribuito nel senso che le informazioni termiche sono integrate in vari livelli nel neuroasse, ma il centro di controllo dominante nei mammiferi è l'ipotalamo, con il controllo autonomo posto nell'ipotalamo anteriore e il controllo comportamentale è posto nell'ipotalamo posteriore. Questa sistemazione gerarchica si è sviluppata presumibilmente quando il sistema di termoregolazione che stava evolvendo ha incorporato i meccanismi che esistevano precedentemente. Per esempio i muscoli usati per i brividi erano probabilmente evoluti per la postura e la locomozione; allo stesso modo i movimenti termoregolatori dei vasi sono probabilmente un ramo del sistema evoluto per il controllo emodinamico. (Sessler 2008; Sarti et al. 2005; Insler, Sessler 2006)

Come il corpo determini i limiti delle temperature non è completamente conosciuto ma sembra coinvolgere potenziali inibitori postsinaptici nei neuroni ipotalamici che sono modulati dalla norepinefrina, dopamina, 5-idrossitriptamina, acetilcolina, prostaglandina E1 e neuropeptidi. I limiti variano di 0.5 – 1 °C in ambo i sessi (ritmo circadiano). L'esercizio, la nutrizione, le infezioni, l'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo, i farmaci e l'adattamento al freddo o al caldo alternano i limiti della temperatura ma ognuno di questi effetti sono piccoli se comparati alla profonda diminuzione indotta dall'anestesia generale.

Le perturbazioni termiche attivano le risposte degli effettori che mediano l'appropriato incremento di dispersione di calore nell'ambiente o incrementano la produzione di calore metabolico. Ogni risposta ha il suo limite da raggiungere. Il sistema di controllo attiva le risposte secondo un ordine di efficienza (per esempio la vasocostrizione prima dei brividi che

costano energia) e solo nella misura effettivamente necessarie per mantenere la temperatura di base. (Sessler 2008)

Regolazione del comportamento

La regolazione del comportamento (manipolazione intenzionale degli scambi di calore con l'ambiente) è il più potente effetto termoregolatorio. Questo sistema di regolamento è particolarmente drammatico in rettili e anfibi. Quando le risposte autonome di termoregolazione sono insufficienti per mantenere la temperatura centrale, le risposte comportamentali diventano critiche per la sopravvivenza. L'adattamento comportamentale ha molte forme ma spesso è attuato con semplici manovre come spostarsi dal sole diretto all'ombra. Queste risposte richiedono una percezione conscia della temperatura corporea, queste risposte sono mediate per circa il 50% dalla temperatura cutanea mentre la temperatura cutanea stessa contribuisce solamente al 10 – 20% del controllo autonomo termoregolatorio. (Sessler 2008; Sarti et al. 2005; Inslar, Sessler 2006)

Regolazione vasomotrice

La maggior parte del calore metabolico è perso dalla superficie della pelle e la vasocostrizione cutanea riduce questa perdita. Il flusso sanguigno totale della pelle delle estremità è diviso in componente nutrizionale (la maggior parte capillari) e termoregolatoria (la maggior parte shunt arterovenosi).non è molto chiaro..

Circa il 10% della gittata cardiaca attraversa shunt arterovenosi; di conseguenza, la vasocostrizione di questi shunt aumenta la pressione arteriosa media di circa 15 mmHg. Questi shunt arterovenosi sono localizzati principalmente nelle regioni periferiche e sono sotto controllo α -adrenergico e sono costretti dalla norepinefrina rilasciata dal sistema simpatico. Altri fattori circolanti sembrano avere una qualche influenza diretta come alcuni ormoni per esempio l'angiotensina che facilita la risposta a un determinato stimolo simpatico.

La maggior parte dei vasi sanguigni si costringe in risposta all'ipotermia locale ma gli shunt sono relativamente resistenti alle perturbazioni regionali di temperatura e sembrano essere controllati quasi esclusivamente dallo stato termoregolatorio centrale. In un ambiente termicamente neutro o in una estremità denervata gli shunt arterovenosi sono completamente dilatati. (Sessler 2008; Sarti et al. 2005)

Termogenesi senza brividi

La termogenesi senza brividi è definita come un incremento della produzione di calore metabolico non associato con l'attività muscolare. Questo incremento si verifica largamente nel grasso specializzato (grasso bruno) collocato nelle aree intrescapolari e perirenali. Il grasso bruno ha una colorazione scura perché è carico di mitocondri. Quando è stimolato questo tessuto ha il tasso metabolico più alto di ogni altro organo; il grasso bruno è stimolato dalla norepinefrina grazie alla presenza di recettori β -adrenergici su questo tessuto. Questo sistema è la principale difesa dal freddo dei piccoli mammiferi, come topi e ratti i quali facilmente raddoppiano o triplicano la produzione di calore metabolico senza produrre lavoro meccanico, e dei neonati. Nei mitocondri del grasso bruno la produzione di ATP è disaccoppiata dai processi ossidativi grazie a una proteina che è situata nella membrana mitocondriale più interna. Disaccoppiando la sintesi di ATP dal processo ossidativo il calore è prodotto come prodotto finale; c'è un incremento associato di consumo di ossigeno e un aumento di acidi grassi liberi nel siero come risultato della lipolisi del tessuto grasso bruno. (Asakura 2004; Cannon, Nedergaard 2004)

Brividi

Brividi sostenuti aumentano la produzione di calore metabolico del 50 – 100% negli adulti. Questo incremento è piccolo se comparato con quello prodotto dall'esercizio ed è così sorprendentemente inefficace. I brividi si manifestano come tremori irregolari che all'analisi elettromiografica si presentano come dei picchi di depolarizzazione random. In particolare, questa lenta modulazione di ampiezza è sincrona e si verifica contemporaneamente in tutti i muscoli del corpo. I brividi non si verificano nei neonati e probabilmente non è completamente efficace nei pazienti in età pediatrica perché la soglia dei brividi è un margine inferiore alla soglia di vasocostrizione, i brividi sembrano essere una "ultima risorsa" a condizioni estreme di freddo. (Cannon, Nedergaard 2004; Sarti et al. 2005)

Termoregolazione durante anestesia generale

I pazienti anestetizzati non possono attivare le risposte comportamentali e hanno a loro disposizione solo le risposte autonome e il management esterno della temperatura. Tutti gli anestetici generali danneggiano i normali meccanismi autonomi di termoregolazione. Il danneggiamento indotto da anestesia ha una forma specifica: le soglie di risposta al caldo sono leggermente elevate mentre le soglie di risposta al freddo sono notevolmente ridotte. Il propofol, l'alfentanil, la dexmedetomidina, l'isoflorano e il desflorano incrementano la soglia della sudorazione di poco quindi in anestesia la difesa dal caldo è mantenuta.

Il propofol, l'alfentanil e la dexmedetomidina producono un marcato e lineare decremento dei limiti di vasocostrizione e brividi. Al contrario l'isoflorano e il desflorano decrementano le risposte da freddo non linearmente. Conseguentemente gli anestetici volatili inibiscono la vasocostrizione e i brividi meno del propofol a basse concentrazioni ma più del propofol alle tipiche dosi anestetiche.

È interessante notare che la normale differenza di circa 1 ° C tra la soglia di vasocostrizione e brividi viene mantenuta anche quando i pazienti sono sedati o in anestesia generale. La relazione tra questi due limiti viene mantenuta anche sotto una gran variante di circostanze suggerendo che queste due maggiori difese autonome dal freddo sono controllate in maniera simile, probabilmente da uno stesso centro regolatore. Le uniche eccezioni a questa teoria sono in nefopam e la meperidina che riducono la soglia dei brividi due volte rispetto a alla riduzione della soglia di vasocostrizione.

L'alotano, l'enflorano e la combinazione di protossido di azoto e fentanyl diminuiscono la soglia di vasocostrizione. L'effetto di questi farmaci sulla sudorazione o sui brividi resta sconosciuto, ma esperienze con altri farmaci suggeriscono che non abbiano un profondo effetto nella sudorazione come invece hanno per i brividi. Il protossido di azoto diminuisce la soglia di vasocostrizione e dei brividi meno di una concentrazione equivalente di un anestetico volatile.

Il midazolam in dosi cliniche tipiche ha una minima influenza sul controllo termoregolatorio. Le stimolazioni dolorose aumentano la soglia di vasocostrizione così come il dolore ha un effetto antianestetico e l'anestesia regionale ha un'azione proanestetica. Conseguentemente i limiti sono inferiori quando il dolore chirurgico è prevenuto dall'anestesia locale o regionale.

Sia l'infusione di aminoacidi e di fruttosio aumentano la soglia di vasocostrizione di circa 0.5°C.

L'effetto del volume vascolare nella vasocostrizione termoregolatoria non è stato valutato in anestesia ma una pressione di fine espirazione positiva aumenta il limite di vasocostrizione.

Sia il beneficio e la massima risposta alla sudorazione rimane normale durante anestesia con isofluorano ed enflorano. Comunque il beneficio della vasocostrizione degli shunt arterovenosi è

ridotta di tre volte durante l'anestesia con desflorano, anche se l'intensità della vasocostrizione massima rimane normale. Gli anestetici volatili non solo diminuiscono marcatamente il limite di vasocostrizione, ma una volta attivati, per avere la vasocostrizione massima è richiesta tre volte tanto l'ipotermia normale. Fortunatamente la massima intensità di risposta è raggiunta e una volta raggiunta è efficace e previene altri abbassamenti della temperatura centrale.

Anche i tranquillanti fenotiazinici a causa del loro effetto vasodilatatorio imponente riducono notevolmente la risposta vasocostrittiva al freddo e nel contempo aumentano la dispersione di calore.

I brividi sono rari durante il piano chirurgico di anestesia che è coerente con la sua soglia è di circa 1 ° C inferiore alla soglia di vasocostrizione. La ragione è che la vasocostrizione è efficace, vincolando il calore metabolico al centro del comparto termico, quindi di solito impedisce l'ulteriore ipotermia. Conseguentemente è raro anche per i pazienti non riscaldati diventare freddi abbastanza da indurre i brividi.

Il beneficio e la massima intensità dei brividi rimane normale durante la somministrazione sia di meperidina che di alfentanil. Il beneficio rimane praticamente invariato durante la somministrazione di protossido ma la massima intensità è ridotta.

L'isoflorano cambia il pattern macroscopico dei brividi in misura tale che non è più possibile facilmente determinare il beneficio in ogni caso diminuisce la massima intensità dei brividi.

Può essere intuitivo concludere che i pazienti chirurgici diventano ipotermici perché sono poco coperti, esposti ad un ambiente freddo e lavati con fluidi freddi che sono in grado di evaporare, perché la chirurgia di per sé aumenta la perdita di calore dall'incisione e perché l'anestesia generale riduce il metabolismo. Comunque anche una combinazione di tutti questi fattori raramente produrrebbe ipotermia in soggetti con delle difese termoregatorie intatte. Il danneggiamento termoregolatorio indotto da anestesia è quindi di gran lunga la più importante causa di ipotermia perioperatoria. (Sessler 2008; Sarti et al. 2005; Insler, Sessler 2006)

Effetti dell'anestesia loco regionale

L'anestesia loco regionale interferisce con alcuni componenti del sistema termoregolatorio. L'ipotermia dopo anestesia loco regionale non è meno comune che dopo anestesia generale. Infatti i segnali afferenti e le risposte efferenti sono smussate dall'anestesia spinale o epidurale. L'inibizione della vasocostrizione è il maggior determinante dell'ipotermia dopo anestesia loco regionale. L'assenza di segnali termici dalle parti inferiori del corpo può essere percepito come riscaldamento e quindi la risposta vasocostrittiva è bloccata. Infatti dopo l'anestesia epidurale il confort termico è aumentato anche se la temperatura centrale è diminuita. L'assorbimento

dell'anestetico locale può essere responsabile per l'effetto diretto centrale dell'anestesia epidurale. L'ipotermia centrale risulta primariamente dalla redistribuzione del calore del corpo dal centro alla periferia. La combinazione dell'anestesia loco regionale e quella generale può indurre una ipotermia drammatica perché molti e differenti meccanismi sono coinvolti nella produzione e nella distribuzione del calore corporeo. (Sarti et al. 2005; Insler, Sessler 2006)

IPOTERMIA

L'ipotermia è definita come una diminuzione della temperatura corporea sotto i 37°C. La normale temperatura canina e felina è di 37.8 – 39.2°C. Una leggera ipotermia nei pazienti veterinari è definita come la diminuzione della temperatura corporea tra i 32°C e i 37°C mentre una ipotermia moderata è una temperatura tra i 28°C e i 32°C ; una ipotermia severa è quando la temperatura corporea scende sotto i 28°C. L'ipotermia perioperatoria è una complicanza comune nei pazienti umano sottoposti a chirurgia stimata attorno al 60-80% l'incidenza in veterinaria non è stata documentata ma si ritiene sia simile a quella umana. (Armstrong et al. 2005) Ci sono numerose cause e fattori predisponenti all'ipotermia perioperatoria. I fattori predisponenti includono il rapporto tra superficie corporea e massa nei piccoli animali che diminuisce la produzione di calore, animali cachettici, neonati e anziani. I neonati sono a maggiore rischio di ipotermia a causa dell'elevata superficie corporea in relazione alla piccola massa e alla scarsità di grasso sottocutaneo come isolante termico. Gli animali cachettici hanno scarsità di grasso sottocutaneo che fa da isolante termico e un tasso metabolico diminuito. Gli animali anziani hanno una minor efficienza dei meccanismi automatici di termoregolazione e una riduzione del metabolismo basale. (Lanchin 2008) Cause preoperative di ipotermia includono un tempo di preparazione prolungato (comprendente anche il tempo di sedazione), inadeguato riscaldamento del paziente e anestesia generale. Le cause intraoperative includono procedure con breccie toraciche o addominali, l'uso di fluidi intravenosi a temperatura ambiente o fluidi di lavaggio. Anche la temperatura bassa della maggior parte delle sale operatorie e la durata della procedura chirurgica contribuiscono allo sviluppo dell'ipotermia e alla sua esacerbazione.

Una prolungata ipotermia postoperatoria è correlata a un incremento della mortalità. (Pottie et al. 2007; Armstrong et al. 2005)

L'ipotermia causata dall'anestesia generale è caratterizzata da 3 fasi. Inizialmente la temperatura corporea scende rapidamente di 1-1.5°C durante la prima ora con un lento decremento lineare che continua per le 2-3 ore successive. Il paziente poi entra nella fase plateau durante la quale la temperatura centrale rimane relativamente costante.

L'iniziale perdita di calore è causata dalla redistribuzione del calore dal centro alla periferia. L'anestesia favorisce la redistribuzione tramite 2 meccanismi. Il primo meccanismo è la riduzione della temperatura necessaria per causare la vasocostrizione, una temperatura più bassa è necessaria per stimolare il centro termoregolatorio ipotalamico. Il secondo meccanismo è una

vasodilatazione diretta causata dagli agenti anestetici. Nei pazienti umani la redistribuzione del calore può essere minimizzata preriscaldando i pazienti durante l'induzione.

L'anestesia diminuisce tipicamente il metabolismo del 20-30% e quindi anche la produzione di calore. La preparazione chirurgica (che comprende tra l'altro la tricotomia) incrementa la perdita di calore e l'ipotermia a causa dell'evaporazione di acqua o alcol. L'incisione chirurgica è associata a una grande quantità di calore perso per evaporazione.

La fase di plateau si verifica quando la temperatura centrale continua a scendere fino ad un livello tale per cui viene stimolata la vasocostrizione, che aiuta a diminuire la perdita di calore e a ristabilire il gradiente tra centro e periferia. Questa fase si verifica solo in anestesi generali prolungate, generalmente dopo le 3 ore.

La temperatura post operatoria incrementa lentamente a causa di un ricovero lento alla normale risposta termoregolatoria. (Pottie et al. 2007; Armstrong et al. 2005; Sarti et al. 2006)

Effetti fisiologici dell'ipotermia.

L'ipotermia postoperatoria è associata a molte conseguenze metaboliche, cardiovascolari, e neurologiche.

Quando la temperatura corporea scende sotto i 34°C, si verifica una vasodilazione con la quale un decremento dell'attività metabolica risulta una cessazione di produzione di calore. Sotto i 31°C la termoregolazione cessa completamente. Mantenere una temperatura normale nei pazienti chirurgici

è importante perché l'ipotermia nei pazienti umani è associata con un ritardo del risveglio dall'anestesia, compromissioni cardiovascolari, decremento della ventilazione e diminuzione dell'efficacia immunologica. (Armstrong et al. 2005; Putzu et al. 2007)

Conseguenze metaboliche.

L'ipotermia causa una riduzione del metabolismo epatico diminuendo l'attività enzimatica incluse le attività di coniugazione e detossificazione che avvengono nel fegato prolungando l'azione dei farmaci anestetici usati. L'ipotermia può anche ritardare il ricovero dall'anestesia perché altera la distribuzione e l'eliminazione degli anestetici.

Una ipotermia da leggera a moderata causa una diuresi da freddo perché aumenta le velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*), vasocostringe, e diminuisce la sensibilità all'ormone antidiuretico. Una ipotermia severa può causare un decremento del flusso sanguineo

renale , una diminuzione della *glomerular filtration rate*, a formazione di coaguli, ischemia o danni ai tubuli renali da freddo, e alla fine a necrosi tubolare acuta.

L'ipotermia leggera aumenta il sanguinamento durante la chirurgia e aumenta la necessità di trasfusioni; è associata a un tempo di aggregazione piastrinica secondario a un elevato rilascio di catecolamine.

L'ipotermia severa causa un diminuzione dell'aggregazione piastrinica, dell'attività dei fattori della coagulazione, e del trombossano A2. Uno studio sui babbuini ha dimostrato che l'ipotermia causa una diminuzione reversibile del trombossano che causa un tempo di sanguinamento prolungato.

In aggiunta, la trombocitopenia secondaria al sequestro nel fegato e nella milza, e il consumo dovuto alla coagulazione intravasale predispone il paziente a una coagulazione intravasale disseminata o sanguinamento. L'ipotermia può causare danni tissutali che risultano in un rilascio di tromboplastina che gioca un ruolo nella formazione della DIC. (Armstrong et al. 2005; Putzu et al. 2007)

Conseguenze cardiovascolari.

Un'ipotermia leggera causa un incremento della frequenza cardiaca, un aumento della pressione sanguinea media, una vasocostrizione sistemica e uno sbilanciamento tra domanda di ossigeno e scorte di ossigeno miocardico a causa del rilascio di catecolamine secondario alla stimolazione del sistema nervoso autonomo. L'ipotermia causa anche uno spostamento a sinistra della curva di dissociazione ossigeno-emoglobina che risulta in un minor apporto di ossigeno ai tessuti. Il corpo risponde all'ipotermia con la vasocostrizione cutanea e un incremento del flusso sanguigno attraverso gli shunt arterovenosi. Una perfusione cutanea povera può provocare ipossia delle estremità e aumentare la resistenza vascolare sistemica.

L'ipotermia severa diminuisce la risposta alle catecolamine e la responsività dei barocettori che risulta quindi in bradicardia, ipotensione e un decremento della gittata cardiaca. L'ipotermia può indurre irritazione miocardica e alterare la microcircolazione cardiaca causando aritmie. (Armstrong et al. 2005; Putzu et al. 2007)

Conseguenze respiratorie.

Una ipotermia severa può condurre a una riduzione della frequenza respiratoria e del volume tidale a causa del decremento del metabolismo cellulare e una diminuzione dell'anidride carbonica prodotta che causa una minor stimolazione alla ventilazione. (Armstrong et al. 2005)

Conseguenze neurologiche.

Un'ipotermia da leggera a moderata può causare una riduzione del flusso ematico cerebrale e compromettere l'autoregolazione cerebrale che può portare a problemi intellettivi.

Il flusso sanguineo cerebrale diminuisce del 6-7% per ogni grado di temperatura perso.

L'ipotermia severa è associata a segni neurologici anormali che vanno dalla depressione al coma.

L'ipotermia leggera nei cani è stato dimostrato che ha un effetto benefico proteggendo il cervello dall'ischemia durante la rianimazione cardiovascolare e cerebrale senza compromettere la rianimazione cardiovascolare. (Armstrong et al. 2005; Putzu et al. 2007)

Conseguenze immunologiche.

L'ipotermia causa vasocostrizione e lo spostamento a sinistra della curva di dissociazione ossigeno-emoglobina che può portare a compromettere il trasporto di ossigeno ai tessuti e può essere associato con una minor resistenza alle infezioni. Una diminuzione della temperatura può causare una riduzione della fagocitosi, una compromissione della chemiotassi, granulocitopenia, e una depressione della produzione di citochine e anticorpi. Pazienti umani con una ipotermia post-operatoria hanno una guarigione delle ferite più lenta e una maggior tendenza alle infezioni. La guarigione delle ferite è compromessa dall'ipossia tissutale perché l'idrossilasi richiesta per il tessuto di granulazione dipende da una adeguata tensione di ossigeno. (Armstrong et al. 2005; Putzu et al. 2007)

Studi retrospettivi in veterinaria hanno dimostrato che negli animali non c'è questo aumento di infezioni post operatorie legate all'ipotermia. (Armstrong et al. 2005)

Infatti in uno studio retrospettivo che ha preso in considerazione le ferite infette e l'ipotermia perioperatoria ha dimostrato che non c'erano differenze statistiche nell'analisi della temperatura di animali con ferite infette e non infette mentre la durata dell'anestesia si è dimostrata essere maggiore in animali con ferite infette. Si è visto quindi che la durata complessiva dell'anestesia è un fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni delle ferite indipendentemente dalla durata della chirurgia. (Beal et al. 2000)

Prevenzione e trattamento dell'ipotermia.

Riscaldamento superficiale passivo.

L'obiettivo di questo riscaldamento è di prevenire ulteriori perdite di calore dal paziente. Questo coinvolge il posizionamento di coperte sopra il paziente per ridurre le perdite per convezione come posizzarle tra il tavolo operatorio e il paziente diminuisce le perdite per conduzione. Le coperte riducono la perdita di calore fino ad un 30%. Il meccanismo d'azione è di isolare l'aria il paziente e le coperte; l'efficacia di questo metodo è direttamente proporzionale all'area coperta. (Armstrong et al. 2005; Putzu et al. 2007)

Riscaldamento superficiale attivo.

L'obiettivo di questo metodo è aumentare la temperatura dell'aria attorno al paziente, affinché di ridurre il gradiente termico tra la superficie corporea e l'ambiente, questo abbassando la perdita di calore per convezione e conduzione. Esempi di questo riscaldamento sono: borse di acqua calda, tappetini con circolazione di acqua calda, coperte elettriche e coperte ad aria calda (*bear hugger*) che riducono la perdita di calore aumentando la temperatura del microambiente della pelle così da eliminare il gradiente termico paziente-ambiente.

I tappetini con circolazione di acqua calda hanno lo svantaggio di essere posti al di sotto del paziente; la scena è una frazione relativamente piccola rispetto alla superficie totale del corpo e solitamente è già isolata dalla coperte e la maggior parte del calore è perso dalla parte ventrale del corpo. In più bisogna considerare che in un paziente in decubito dorsale il flusso sanguigno alla schiena è diminuito a causa della compressione prodotta dal peso del corpo e questo diminuisce ancora la perdita di calore.

Uno studio ha dimostrato che questo metodo di riscaldamento superficiale è il migliore e un abile metodo per aumentare la temperatura corporea.

Il riscaldamento superficiale attivo non previene l'iniziale caduta della temperatura centrale a causa della redistribuzione ma minimizza la perdita di calore durante la seconda fase.

Non molte misure possono prevenire la fase iniziale di ipotermia indotta da anestesia, ma in ogni caso le procedure di riscaldamento attivo riducono la perdita di calore durante la seconda fase e la fase di plateau. (Armstrong et al. 2005; Putzu et al. 2007)

Riscaldamento attivo centrale.

L'obiettivo di questo metodo è portare calore centralmente per riscaldare il centro del corpo. Esempi includono: fluidi intravenosi caldi, lavaggi intraperitoneali caldi, lavaggi pleurici caldi, clisteri di acqua calda, introduzione di fluidi caldi nella vescica, e il riscaldamento e umidificazione dell'aria inspirata. I liquidi di lavaggio dovrebbero essere riscaldati a 42-43 gradi. I lavaggi pleurici hanno un ulteriore beneficio che è quello di riscaldare il cuore così da aiutare a prevenire le aritmie indotte da ipotermia.

I pazienti sottoposti ad anestesia hanno un decremento dell'attività metabolica che compromettono l'abilità del corpo di riscaldare i fluidi intravenosi amministrati e questo risulta in una ulteriore perdita di calore. I fluidi intravenosi caldi aiutano a prevenire questa perdita di calore ma solitamente non sono un efficace metodo per trattare l'ipotermia a meno che il paziente non sia molto freddo. (Armstrong et al. 2005; Putzu et al. 2007)

Riscaldamento tramite aumento dell'attività metabolica.

Si basa sull'ipotesi che la somministrazione di fruttosio intravenoso (0.5g/Kg h per 4 ore partendo 3 ore prima dell'induzione dell'anestesia) migliori l'ipotermia sia incrementando l'attività metabolica sia la soglia di vasocostrizione.

Nei pazienti umani sottoposti a questo studio si è visto come la temperatura centrale del gruppo a cui veniva somministrato fruttosio rispetto al gruppo di controllo a cui veniva somministrata della soluzione fisiologica si manteneva più alta di almeno 0.6°C. La soglia di vasocostrizione era più alta nel gruppo fruttosio (36.2°C) rispetto al controllo (35.6°C) e anche il consumo di ossigeno si è dimostrato più elevato nel gruppo fruttosio rispetto al gruppo controllo. (Mizobe et al. 2006).

Si è anche visto che anche un'infusione intravenosa di aminoacidi incrementa la produzione di calore metabolica nei pazienti sottoposti ad anestesia generale. I pazienti che hanno ricevuto un'infusione intravenosa di aminoacidi durante la chirurgia hanno mantenuto una temperatura centrale maggiore di 0.5°C rispetto a quelli che hanno ricevuto un'infusione di cristalloidi. (Putzu et al. 2007)

Complicazioni al riscaldamento.

Le complicazioni del riscaldamento attivo superficiale includono l'aumento dell'attività metabolica e del consumo di ossigeno, ustioni, e ipertermia da leggera a moderata.

Altre complicazioni da riscaldamento sono l'*afterdrop* e lo shock da riscaldamento.

L'*afterdrop* è una condizione durante la quale la temperatura centrale del paziente continua a scendere durante il riscaldamento sia attivo che passivo. In questo fenomeno il riscaldamento esterno causa vasodilatazione periferica che risulta in una movimentazione del sangue caldo del centro alla periferia mentre il sangue più freddo torna al centro.

Lo shock da riscaldamento è caratterizzato da una rapida vasodilatazione secondaria al riscaldamento esterno e un ritorno venoso che l'apparato circolatorio del paziente non può sopportare. (Armstrong et al. 2005)

IPERTERMIA

Gli effetti negativi dell'ipertermia nell'organismo.

Ipertermia è un termine usato per descrivere qualsiasi aumento della temperatura centrale del corpo al di sopra della norma per la specie presa in esame. L'ipertermia è causata da una perdita di equilibrio nella equazione di bilancio del calore che considera la produzione di calore e il tasso di dispersione del calore in eccesso attraverso irradiazione, convezione, conduzione ed evaporazione. L'ipertermia non è un tentativo dell'organismo di aumentare la sua temperatura ma è dovuto a interventi fisiologici, patologici o farmacologici dove la produzione di calore supera la sua dissipazione. (Ettinger et al. 2005)

Un aumento della temperatura del sangue minore di 1°C attiva i recettori del calore periferici e ipotalamici che trasmettono il segnale al centro ipotalamico di termoregolazione, e le risposte efferenti da questo centro incrementa il flusso sanguigno alla superficie del corpo con una vasodilatazione cutanea simpatica che incrementa il flusso verso la pelle.

Lo spostamento del sangue dalla circolazione centrale ai muscoli e alla pelle facilita la dissipazione del calore ma la perfusione viscerale viene ridotta particolarmente quella intestinale e renale.

La risposta acuta allo stress termico è un azione coordinata che coinvolge cellule endoteliali, leucociti e cellule epiteliali che proteggono dai danni e favoriscono la riparazione. Poi le cellule rispondono al calore producendo le *heat-shock proteins*; l'incremento di queste proteine induce uno stato di transitoria tolleranza a un secondo, altrimenti letale, stadio di stress, che permette alle cellule di sopravvivere.

È possibile che il tratto gastrointestinale alimenti il processo infiammatorio a causa della diminuita perfusione mesenterica che può portare ad un aumento della permeabilità dell'intestino. Nei ratti, lo stress termico induce un aumento del metabolismo e riduce il flusso sanguigno splanchnico che può indurre ipossia intestinale ed epatocellulare. L'ipossia genera specie reattive di ossigeno e azoto che aumentano la velocità del danno alla mucosa. La messa in circolo di endotossine dall'intestino che comincia quando la temperatura corporea centrale raggiunge i 40°C può causare instabilità emodinamica e morte.

La progressione in una disfunzione multiorgano è legata a complesse interazioni tra le alterazioni fisiologiche associate all'ipertermia (insufficienza cardiocircolatoria, ipossia, incremento della domanda metabolica), la citotossicità diretta del calore, e le risposte

infiammatorie e coagulative dell'ospite. Questi molteplici eventi conducono ad alterazioni del flusso sanguigno nella microcircolazione che portano a danni all'endotelio vascolare e ai tessuti. Studi in linee cellulari e modelli animali suggeriscono un danno diretto ai tessuti da parte del calore. La severità del danno dipende dal massimo termale critico, che quantifica il livello e la durata del calore che inizia il danno tissutale. Un massimo termale critico sotto il quale danni quasi letali o letali si verificano è stato determinato in varie specie di mammiferi. Negli esseri umani il massimo termale critico è stato stabilito in una temperatura corporea da 41.6°C a 42°C per 45 minuti a 8 ore. A temperature estreme (49°C – 50°C) tutte le strutture cellulari sono distrutte e la necrosi cellulare si verifica in 5 minuti. A temperature più basse la morte cellulare si verifica per apoptosi.

I livelli plasmatici di citochine infiammatorie (tumor necrosis factor alfa, interleuchina 1-beta, interferone-gamma) e antiinfiammatorie (interleuchina6 interleuchina10) sono elevati nei soggetti con ipertermia molto pronunciata e il raffreddamento del corpo non diminuisce questi fattori in circolo. Un non bilanciamento tra citochine infiammatorie e antiinfiammatorie risulta anche in danni associati a infiammazione o immunosoppressione refrattaria. L'incremento di queste citochine infiammatorie è associato con un aumento della pressione intracranica, una diminuzione del flusso sanguigno cerebrale, e danni neuronali severi. Si possono somministrare antagonisti del recettore per l'interleuchina 1 o corticosteroidi prima che si verifichi l'ipertermia per attenuare i danni neurologici, prevenire l'ipotensione arteriosa, e aumentare le possibilità di sopravvivenza.

Le caratteristiche prominenti di una ipertermia molto elevata sono i danni alle cellule endoteliali e le trombosi microvascolari. L'inizio della fase critica dell'ipertermia coincide con l'attivazione della coagulazione, come è provato dalla presenza di complessi trombina-antitrombina III e monomeri solubili della fibrina e valori sotto la norma di proteina C, proteina S, e antitrombina III. Anche la fibrinolisi è molto attivata, come mostrano gli incrementi di complessi plasmina-antiplasmina e i D-dimeri e una diminuzione del livello di plaminogeno. La normalizzazione della temperatura corporea inibisce la fibrinolisi ma non l'attivazione della coagulazione che invece continua; questo pattern ricorda quello della sepsi. L'ipertermia in vitro promuove uno stato protrombotico, incrementando la permeabilità vasale, e aumentando l'espressione di molecole di adesione nella superficie cellulare. I livelli di antigeni del fattore di von willerbrand, trombomodulina, endotelina, metaboliti dell'ossido di azoto, selectina-E solubile, e molecola di adesione intracellulare 1 sono elevati in pazienti con colpo di calore.

Il raffreddamento immediato e un supporto alla funzione degli organi sono i due maggiori obiettivi terapeutici in pazienti con colpo di calore.

La dissipazione del calore dipende dalla rapidità del trasferimento del calore dal centro del corpo alla pelle e quindi all'ambiente esterno. Le tecniche di raffreddamento terapeutico accelerano il trasferimento del calore senza compromettere il flusso sanguigno alla pelle. Questo si ottiene aumentando il gradiente di temperatura tra pelle e ambiente (raffreddamento per conduzione) o aumentando il gradiente della pressione acqua-vapore (raffreddamento per evaporazione) o aumentando la velocità dell'aria adiacente alla pelle (raffreddamento per convezione). Nella pratica acqua fredda o ghiaccio sono applicati sulla pelle che è anche ventilata. La maggior parte di questi metodi però porta la temperatura della pelle sotto i 30°C scatenando vasocostrizione cutanea e brividi. Per non incontrare questo problema i pazienti dovrebbero essere bagnati con acqua tiepida 40°C ed esposti a ventilazione con aria calda (45°C) mentre allo stesso tempo sono applicati i metodi di raffreddamento.

Nessun farmaco che accelera il raffreddamento è utile nel trattamento del colpo di calore. Comunque l'uso di dantrolene è da considerare.

Il ritorno delle funzioni del sistema nervoso centrale durante il raffreddamento è segno di una prognosi favorevole. Danni al cervello restano nel 20% dei casi e questo è associato ad alta mortalità. (Bouchama, Knochel 2002)

Gatti, oppioidi e ipertermia.

L'ipertermia è definita come un aumento della temperatura corporea sopra il normale range e nei gatti una temperatura sopra i 39.3°C è considerato anormale.

L'ipertermia a seguito di anestesia non viene notata perché spesso il suo monitoraggio termina una volta che il paziente ha raggiunto la normotermia, e solo nei casi più severi i gatti mostrano segni fisici di ipertermia come il respiro a bocca aperta.

L'aumento della temperatura corporea dopo una procedura medica o chirurgica può essere causato da infezioni, somministrazione di farmaci o un riscaldamento eccessivo; le cause dovrebbero essere individuate per iniziare il trattamento più opportuno.

Gli effetti negativi dell'ipertermia sono primariamente correlati all'incremento dell'attività metabolica e del consumo cellulare di ossigeno e una necrosi cellulare generalizzata associata alla denaturazione delle proteine, enzimi e membrane cellulari. Il grado del danno termico è influenzato dal picco di temperatura ottenuta e dalla durata dell'anomalia. (Posner et al. 2007; Niedfeldt et al. 2006; Tranquilli et al. 2007)

Gli effetti degli oppioidi μ -agonisti sulla termoregolazione sono specie dipendente; la morfina produce ipotermia nei conigli, cani e scimmie, e ipertermia in gatti, bovini, capre e cavallo.

L'aumento della temperatura corporea osservata con la morfina si crede sia mediato dai recettori μ degli oppioidi nel centro termoregolatorio ipotalamico.

La morfina indirettamente ha effetto nei recettori NMDA incrementando il rilascio di glutamato nell'ipotalamo; l'incremento dei legami con il glutamato con i recettori NMDA eleva la temperatura corporea.

La serotonina sembra essere implicata nell'ipertermia indotta dalla morfina nei gatti. La morfina causa il rilascio di serotonina dall'ipotalamo che incrementa la temperatura corporea. (Posner et al. 2007)

Nel gatto, la somministrazione di idromorfone è fortemente associata all'ipertermia post-operatoria.

L'effetto degli oppioidi sulla temperatura corporea può essere prevenuto o antagonizzato dal naloxone, ma nei pazienti sottoposti a procedure dolorose è meglio procedere in un primo tempo con trattamenti palliativi come l'utilizzo di acepromazina che promuove la vasodilatazione e la perdita di calore, utilizzo di fans e l'applicazione di compresse fredde e alcool. (Niedfeldt et al. 2006)

Anche se l'uso dell'idromorfone è associato a ipertermia post-anestetica, la causa dell'ipertermia appare essere multifattoriale.

È possibile che la riduzione dell'attività muscolare durante l'anestesia inibisca la produzione di calore sufficientemente da mascherare l'ipertermia indotta da oppioidi somministrati nel periodo pre-operatorio. (Posner et al. 2007)

Ipertermia maligna.

L'ipertermia maligna è una malattia genetica nella quale dei geni che producono le proteine responsabili della regolazione della concentrazione del calcio intracellulare sono mutate, causando una risposta anormale ai farmaci anestetici. La risposta anormale produce un aumento del calcio intracellulare che conduce a uno stato ipermetabolico. Una delle caratteristiche più tarde dell'ipertermia maligna è l'incremento estremo della temperatura corporea. (Nelson et al. 2001)

L'ipertermia maligna è una risposta ipermetabolica a potenti agenti inalatori (alotano, sevoflorano, desflorano), ai depolarizzanti neuromuscolari come la succinilcolina, e raramente, negli umani, agli stress come uno sforzo fisico e il calore.

L'ipertermia maligna è un disordine autosomico dominante in uomo e cane mentre recessivo nel maiale; oltre che in queste specie la patologia è stata segnalata anche in gatto e cavallo. Il fenotipo comune tra l'uomo cane e maiale è che queste specie hanno una risposta con una

contrazione abnorme dei muscoli scheletrici alla caffeina, all'alotano, e alla rianodina che indica una eziologia simile.

Questa anormale risposta dei muscoli scheletrici ha dato le basi per ipotizzare che l'ipertermia maligna sia causata da un problema di regolazione delle concentrazioni del calcio cellulare, e che questi agenti anestetici esacerbino questa situazione producendo un aumento della concentrazione di calcio nelle cellule muscolari. Speculazioni sulle possibili fonti di questo difetto dell'omeostasi del calcio includono la regolazione del potenziale di membrana del sarcolemma, i mitocondri, la pompa del calcio del reticolo sarcoplasmatico ma nessuna anomalia è stata riscontrata nei muscoli con ipertermia maligna. Successivamente è stato riscontrato nei maiali affetti da ipertermia maligna una anomalia nella membrana del reticolo sarcoplasmatico. Il dantrolene, un antagonista del calcio intracellulare che ha proprietà rilassanti sui muscoli scheletrici, si è dimostrato efficace per il trattamento o la prevenzione dell'ipertermia maligna. (Krause et al. 2004; Nelson et al. 2001)

Il canale di rilascio del calcio coinvolto nell'ipertermia maligna è stato identificato nel recettore della rianodina del canale rilasciante il calcio RyR1. Ci sono comunque altre proteine dei muscoli scheletrici importanti per la regolazione del calcio che potrebbero essere causa di ipertermia maligna se mutate. La scoperta che il dantrolene agisce direttamente su RyR1 e che è efficace nel trattamento e prevenzione dell'ipertermia maligna suggerisce che RyR1 sia il più importante elevatore di calcio mioplasmatico, e che il suo bloccaggio con il dantrolene prevenga l'ipertermia maligna anche se non si conosce la proteina mutata. (Nelson et al. 2001; Rosenberg et al. 2007)

Diversamente dall'ipertermia maligna dei maiali l'ipertermia maligna canina non è caratterizzata tipicamente dall'acidosi lattica e dallo sviluppo rapido della rigidità muscolare; infatti il segno predominante è l'incremento della produzione di CO₂. La temperatura corporea aumenta ma molto lentamente se comparata alla produzione di CO₂. Non è stata riportata alcuna sensibilità di razza; sono riportate infatti descrizioni dell'ipertermia maligna nel Pointer, nel Greyhound, nel Labrador, nel San Bernardo e negli Sprinter spaniels; siccome la mutazione che dà origine all'ipertermia maligna non è confinata in razze specifiche e siccome la mutazione di un singolo allele è sufficiente a dare origine alla sua manifestazione clinica, tutti i cani sono potenzialmente a rischio. La relazione tra ipertermia maligna e altre patologie neuroscolori ancora non è conosciuta. (Brunson, Hogan 2004)

Le principali caratteristiche dell'ipertermia maligna sono un'inspiegabile aumento della concentrazione dell'anidride carbonica in espirazione (*end-tidal* CO₂ = ETCO₂), rigidità muscolare, tachicardia, acidosi, ipertermia e iperkaliemia.

L'incidenza dell'ipertermia maligna nell'uomo, durante anestesia è tra 1:5000 e 1:50000-100000 anestesie. Può manifestarsi anche alla prima esposizione con agenti che sono noti attivarla mentre in altri soggetti si può manifestare anche dopo la terza anestesia. (Brunson, Hogan 2004; Rosenberg et al. 2007)

Molto spesso l'ipertermia maligna si manifesta in animali sani senza storie di pregresse complicazioni anestesologiche.

Come nei pazienti umani nel cane l'ipertermia maligna può manifestarsi in qualsiasi momento dell'anestesia e nel primo periodo post operatorio. I primi segni sono la tachicardia, aumento dell'anidride carbonica espirata nonostante l'aumento della ventilazione minuto. L'aumento della temperatura è drammatico ma spesso è un segno tardivo di ipertermia maligna in ogni caso la temperatura centrale deve essere monitorata in tutti i pazienti per periodi minori di 20 minuti. Altri segni includono l'acidosi, tachipnea e iperkaliemia. (Brunson, Hogan 2004; Rosenberg et al. 2007; Nelson et al. 2001)

Tutti gli anestetici inalatori eccetto il protossido di azoto sono potenziali attivatori della patologia come anche il rilassante muscolare succinilcolina. Nessun altro farmaco anestetico sembra attivarla inclusi propofol e ketamina.

L'ipertermia, quando avviene, è caratterizzata da un incremento della temperatura centrale di 1-2°C ogni 5 minuti; può essere anche molto severa (temperatura centrale maggiore di 44°C) ed è caratterizzata da un aumento del consumo di ossigeno, aumento della produzione di anidride carbonica, disfunzione di molti organi vitali e coagulazione vasale disseminata (CID o *Disseminated Intravascular Coagulation o DIC*).

Questo ipermetabolismo incontrollato porta a ipossia cellulare che si manifesta con una progressiva acidosi metabolica che, se non è trattata, può portare a una iperkaliemia fatale causata dalla continua morte dei miociti dalla rbdomiolisi; la mioglobulinuria può portare a insufficienza renale. Altre complicazioni fatali sono la DIC, l'insufficienza cardiaca congestizia, ischemia intestinale e una sindrome da compartimentazione negli arti secondaria all'essudazione dei muscoli, e l'insufficienza renale da rbdomiolisi.

Molte condizioni inusuali possono ricordare l'ipertermia maligna durante l'anestesia. Come per esempio la sepsi, disturbi tiroidei, feocromocitoma, e sovrariscaldamento iatrogeno. Indispensabile per distinguere questi disturbi dall'ipertermia maligna monitorare la ETCO₂ ed eseguire un emogas analisi. (Rosenberg et al. 2007)

Il punto essenziale per il trattamento delle crisi di ipertermia maligna acuta è togliere immediatamente gli agenti scatenanti, iperventilare, e somministrare dantrolene alla dose di 2.5 mg/kg ripetutamente fino al necessario per limitare la patologia, raffreddare in tutti i modi

possibili (anche con lavaggi nasogastrici), e trattare l'iperkaliemia in maniera standard. I bloccanti del calcio non dovrebbero essere usati con il dantrolene perché la combinazione dei due farmaci può causare iperkaliemia.

I passi da seguire nel trattamento dell'ipertermia maligna acuta sono:

1. interrompere la somministrazione di agenti inalatori e di rilassanti neuromuscolari depolarizzanti.
2. le macchine anestetiche e i circuiti dovrebbero essere lavati con ossigeno al 100% per rimuovere i residui di anestetici alogenati oppure se possibile cambiare il circuito respiratorio.
3. aumentare la ventilazione minuto per abbassare la CO₂ espirata.
4. trattare l'eventuale acidosi metabolica.
5. somministrare il dantrolene: 2.5 mg/kg come dose iniziale, il limite massimo consigliabile è di 10 mg/kg ma una dose maggiore può essere somministrata se è necessario.
6. iniziare le procedure di raffreddamento: usare soluzioni ghiacciate, pacchi di ghiaccio nell'inguine, ascelle e collo; lavaggio nasogastrico con soluzioni ghiacciate; anche misure di raffreddamento più aggressive se è necessario. Fermare il raffreddamento quando si raggiunge la prossimità dalla normotermia a circa 39°C.
7. trattare le artmie se necessario. Non usare bloccanti dei canali del calcio.
8. controllare i gas nel sangue, gli elettroliti, la creatinasi, sangue e urine per la mioglobina; controllare il profilo coagulativo ogni 6-12 ore; trattare l'iperkaliemia con iperventilazione, glucosio e insulina se necessario.
9. continuare con il dantrolene a 1 mg/kg ogni 4-8 ore per 24-48 ore.
10. controllare la produzione di urine sia di 2ml/kg/ora con mannitolo, furosemide e fornire i fluidi necessari.
11. valutare se sia necessario un monitoraggio invasivo e la ventilazione meccanica.
12. tenere il paziente in osservazione per almeno 36 ore.

(Brunson, Hogan 2004)

Misure di prevenzione:

una presunta diagnosi di sensibilità all'ipertermia maligna dovrebbe essere fatta se un parente stretto dell'animale ha avuto reazioni compatibili con l'ipertermia maligna durante l'anestesia. Morti anestetiche non spiegabili di fratelli e parenti potrebbero essere il segnale della presenza di ipertermia maligna. Un'altra ragione per presumere che l'animale sia a rischio di sviluppare ipertermia maligna durante il periodo perioperatorio è la presenza di malattie muscolari genetiche. (Brunson, Hogan 2004)

Se è sospettata l'ipertermia maligna i farmaci anestetici da evitare sono tutti gli anestetici volatili inclusi alitano, isoflorano e sevoflorano e farmaci bloccanti neuromuscolari depolarizzanti come la succinicolina. I farmaci sicuri sono le benzodiazepine, le fenotiazine, i barbiturici, l'etomidato, il propofol, gli anestetici dissociativi, gli oppioidi, il protossido di azoto, i bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti e gli anestetici locali. Una anestesia TIVA (*total intravenous anesthesia*) e le tecniche di anestesia locoregionale sono da considerarsi sicure. È importante anche minimizzare lo stress preanestetico. (Rosenberg et al. 2007; Brunson , Hogan 2004; Nelson et al. 2001) il supporto ventilatorio e la somministrazione di ossigeno è importante anche se non si usano anestetici inalatori la cosa importantissima è che bisogna utilizzare circuiti respiratori nuovi o che sono stati lavati dal contatto con agenti alogenati. (Brunson, Hogan 2004)

ARRESTO CARDIACO E RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE E CEREBRALE

ARRESTO CARDIACO E RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE E CEREBRALE

L'arresto cardiaco è un'emergenza medica caratterizzata dall'assenza di polso per interruzione della circolazione sanguigna. Il trattamento dell'arresto cardiaco richiede una diagnosi tempestiva. Il cervello è l'organo più suscettibile all'ipossia o all'ischemia, perché gravi danni cerebrali si verificano dopo solo 4 – 5 minuti dall'arresto cardiaco. I danni cerebrali possono essere multifattoriali, includendo la rapida perdita di composti con potassio ad alta energia durante l'ischemia, i danni cellulari durante la riperfusione, la progressiva ipoperfusione cerebrale specialmente in alcune aree e la soppressione della sintesi proteica in neuroni vulnerabili. Una volta che la diagnosi di arresto cardiaco è stata confermata tutti gli sforzi devono essere mirati a ristabilire un flusso sanguigno e il battito cardiaco. La rianimazione cardiopolmonare con massaggio cardiaco esterno appare essere inefficace nella protezione del cervello dai danni e dovrebbe essere considerata solo come la parte iniziale del protocollo di rianimazione. Se questa non dà risultati non si dovrebbe perdere tempo con la rianimazione esterna per attuare una più efficace rianimazione interna.

L'arresto cardiaco è diagnosticato quando i seguenti segni sono presenti:

- 1) battito cardiaco non palpabile;
- 2) polso non palpabile;
- 3) apnea;
- 4) mancanza di emorragia chirurgica;
- 5) cianosi;
- 6) assenza di tono muscolare;
- 7) pupille dilatate (tardivo).

Oltre all'anestesia, ci sono molti fattori predisponenti l'arresto cardiaco in medicina veterinaria tra le quali sepsi, insufficienza cardiaca, patologie polmonari, neoplasie, coagulopatie, intossicazioni, traumi multiorgano, danni traumatici all'encefalo e la sindrome da risposta infiammatoria sistemica. L'anticipazione dell'arresto cardiaco e monitoraggio attento del peggioramento dei pazienti critici è essenziale. Possono essere necessarie diverse rivalutazioni dello stato del paziente e la ripetizione di test diagnostici.

Prima dell'arresto cardiaco si possono osservare diversi cambiamenti tra i quali ipotermia, bradicardia, ipotensione e pupille dilatate e non reattive allo stimolo luminoso. Cambiamenti nella profondità respiratoria, nella frequenza o nel ritmo possono verificarsi, e progredire in respiro ansimante ed infine in respiri agonici in prossimità della morte. Il colore delle membrane

e il tempo di riempimento capillare non dovrebbero essere usati come test per l'arresto cardiaco perché possono rimanere normali per diversi minuti dopo l'arresto. I segni definitivi di arresto cardiaco includono l'assenza di ventilazione spontanea, l'assenza di rumori cardiaci all'auscultazione e assenza di un polso palpabile. (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007)

la rianimazione cardiopolmonare e cerebrale (CPCR) può essere divisa in 3 fasi; il *basic life support* (BLS) che consiste ne fornire al paziente ventilazione artificiale, ossigenazione e circolazione sanguinea per mantenere la perfusione degli organi; l'*advanced life support* (ALS) o Advanced cardiac life support (ACLS) che comprende il riconoscimento e il trattamento dell'arresto cardiaco e altre modalità per rianimare il paziente; il *prolonged life support* (PLS) che consiste nelle cure post rianimazione. (Ettinger et al. 2005)

Queste fasi sono basate sul protocollo di azione ABCD per il trattamento dell'arresto cardiaco che deve essere iniziato immediatamente. A sta per *airway* (vie aeree) e ricorda a chi esegue la rianimazione che sono necessarie delle vie aeree libere e gestibili; l'intubazione tracheale è il miglior metodo per ottenere questo. B si riferisce a *breathing* (respirazione) e ricorda che è necessario somministrare ossigeno agli alveoli ed eliminare l'anidride carbonica; solitamente si somministra una ventilazione a pressione positiva ai pazienti intubati. C si riferisce *circulation* (circolazione) e quindi al messaggio cardiaco. D sta per *drugs* ossia ai farmaci da poter utilizzare durante la rianimazione cardiopolmonare e cerebrale. (Tranquilli 2007)

BASIC LIFE SUPPORT

Eeguire compressioni del torace, provvedere alla respirazione assistita e somministrare shock defibrilatorio per le fibrillazioni ventricolari sono gli unici aspetti della CPCR effettivi che si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'arresto cardiaco. Solo la compressione manuale del torace con ventilazione manuale e l'uso del defibrillatore per il trattamento delle fibrillazioni ventricolari o delle tachicardia sopraventricolari con assenza di polso hanno dimostrato migliorare la sopravvivenza. Ogni veterinario dovrebbe essere allenato e efficiente nel provvedere alla CPCR.

Vie aeree

Deve essere assicurata la pervietà delle vie aeree durante la CPCR. In situazione di anestesia generale i pazienti sono spesso già intubati in ogni caso il controllo delle vie aeree dovrebbe

essere svolto con il posizionamento di un tubo endotracheale, preferibilmente con cuffia a bassa pressione e ad alto volume, della giusta misura. Se non è disponibile un tracheotubo con queste caratteristiche si può utilizzare qualsiasi tipo di tubo che entri nella trachea per via orotracheale o tramite una tracheotomia d'urgenza. Dovrebbe essere utilizzato un laringoscopio per il posizionamento del tubo endotracheale e per evitare la bradicardia indotta dal vago dovuta a eccessive manipolazioni dell'epiglottide vero più nell'uomo che negli animali. L'aspirazione di sangue o altri tipo di fluidi dall'orofaringe può essere necessaria in alcuni pazienti. Il posizionamento corretto dovrebbe essere confermato dai movimenti delle pareti del torace durante la ventilazione. Il monitoraggio della CO₂ di fine espirazione (ETCO₂) è utile nella conferma del corretto posizionamento del tracheotubo negli animali anestetizzati e negli animali con una circolazione normale. Comunque nei pazienti in arresto cardiaco l'ETCO₂ inizialmente può essere a zero a causa della mancata perfusione e per questo non è un indicatore sicuro di corretto posizionamento in questi pazienti. (Tranquilli et al. 2007; Plunkett, McMichael 2008)

Respirazione

Se siamo di fronte a un arresto respiratorio che può poi tramutarsi in arresto cardiaco si può somministrare ai pazienti veterinari 2 respiri di durata di 1 -2 secondi quando è usata una ventilazione a pressione positiva, si usa ossigeno al 100% e dopo questo si valuta la eventuale ventilazione spontanea. Se il paziente ha solo un arresto respiratorio l'agopuntura del punto Jen Chung (GV26) dovrebbe essere presa in considerazione; questa tecnica si esegue inserendo una ago da 25-G facendolo girare nel osso del filtro nasale ventralmente alle narici; è efficace nell'incrementare la frequenza respiratoria e i parametri cardiaci nei cani. (Lee et al 1977; Plunkett, McMichael 2008) Ovviamente devono essere somministrati antidoti a quei farmaci che causano apnea. La somministrazione di doxapram invece è controindicata perché causa un decremento del flusso sanguigno cerebrale e aumenta la richiesta e il consumo di ossigeno del cervello. (Yost 2006; Plunkett, McMichael 2008)

Se la ventilazione spontanea non avviene nel paziente veterinario, la ventilazione dovrebbe essere effettuata alla frequenza di 10 – 12 atti respiratori al minuto ad una pressione nelle vie aeree minore di 20 cmH₂O. Ogni ventilazione dovrebbe essere data in un secondo con un volume sufficiente a causare un movimento visibile delle pareti toraciche e poi permettere il normale rilassamento delle pareti stesse; non dovrebbero mai essere troppo larghe o forzate altrimenti c'è il rischio di determinare barotraumi. In pazienti con ipossia pre-esistente o con severe patologie polmonari dovrebbe essere usata una frequenza di ventilazione maggiore circa 12 – 15 atti respiratori al minuto. Nelle linee guida passate per i pazienti veterinari era

consigliata una frequenza ventilatoria più alta di circa 20 – 24 atti respiratori al minuto. Nei pazienti umani sono raccomandati 8 – 12 atti respiratori al minuto per gli adulti e 12 – 20 per i pazienti pediatrici e neonatali. Una frequenza ventilatoria troppo elevata dovrebbe essere evitata perché una frequenza eccessiva ha dimostrato abbassare la perfusione coronarica e quindi un decremento del successo della CPR sia nell'uomo che nei pazienti veterinari; una frequenza ventilatoria eccessiva causa un decremento della perfusione coronarica, un decremento del precarico, una diminuzione della funzionalità del ventricolo destro, un decremento della gittata cardiaca, un aumento della pressione intratoracica e una diminuzione del ritorno venoso al cuore. L'ottimale rapporto tra compressioni toraciche e ventilazione durante la CPR rimane ancora controverso anche se il rapporto 30:2 è ancora il più raccomandato ma, come visto, l'interruzione delle compressioni toraciche è dannoso per la pressione di perfusione coronarica; la controversia è focalizzata a minimizzare le interruzioni delle compressioni. Un rapporto compressione:ventilazione alto permette l'attuazione di più compressioni e diminuisce le interruzioni ma dall'altro lato è associato ad un aumento della fatica di chi le effettua o alla diminuzione della qualità delle compressioni. (Ewy et al. 2007; Berg et al. 2001; Plunkett, McMichael 2008) Valutando diversi rapporti tra compressione e ventilazione simulando l'arresto cardiaco in cani si è visto che usando rapporti di 15:1, 15:2 e 30:2 non ci sono state differenze emodinamiche, nel profilo di ossigenazione arterioso. Si è visto però che usando un rapporto 15:1 si provvede a somministrare un numero di compressioni toraciche simile a quando si utilizza il rapporto 30:2 ma si diminuisce il tempo di pausa per effettuare la ventilazione in ogni ciclo. (Hwang et al. 2008) Altri studi suggeriscono di ventilare il paziente senza mai fermare le compressioni toraciche in quanto il gradiente pressorio e il flusso sanguigno possono essere significativamente incrementati dall'aumento della pressione intratoracica che si verifica dalle compressioni toraciche esterne e dalla contemporanea ventilazione. (Mauer et al. 2000) Anche se la giusta frequenza respiratoria rimane controversa uno studio recente ha dimostrato che la compressione esterna del torace da sola durante la rianimazione all'esterno di strutture sanitarie in caso di arresto cardiaco risulta avere una percentuale maggiore di sopravvivenza rispetto a non effettuare nessun tipo di CPR. In caso ci fosse solo una persona disponibile durante il trasporto o in altre situazioni di emergenza potrebbe essere appropriato effettuare solo la compressione del torace mentre si attende assistenza. (Ewy et al. 2007; Berg et al. 2001; Plunkett, McMichael 2008; Ewy et al. 2006)

Circolazione

La CPR standard è stata sviluppata per pompare il sangue dal torace agli organi vitali durante la compressione toracica e aumentare il ritorno venoso al torace durante il rilassamento delle pareti toraciche; l'obiettivo è massimizzare la perfusione miocardica e cerebrale. La differenza tra la pressione arteriosa media e la pressione intracranica è la pressione di perfusione cerebrale. Il mantenimento del flusso sanguigno cerebrale e della funzionalità dipende da una adeguata pressione di perfusione cerebrale. La differenza tra la pressione diastolica e la pressione dell'atrio destro determina la pressione di perfusione miocardica. Studi nell'uomo e negli animali hanno dimostrato che il successo del ritorno della circolazione spontanea corrisponde al mantenimento di una sufficiente pressione di perfusione miocardica.

La compressione delle pareti toraciche causa un aumento della pressione intratoracica e una diretta compressione del cuore. Il grado di ritorno delle pareti toraciche ha un impatto tremendo sulla quantità del flusso sanguigno che torna al torace. Ad ogni decompressione delle pareti toraciche il ritorno venoso al ventricolo destro aumenta e la pressione intracranica diminuisce in maniera transitoria. Il decremento della pressione intracranica è il risultato del trasferimento diretto della pressione attraverso la colonna vertebrale al fluido cerebrospinale e dell'aumento del drenaggio venoso delle vene non valvolari del plesso paraspinale, che risulta in un incremento del ritorno venoso al cuore attraverso le vene giugulari. (Ewy et al. 2007; Berg et al. 2001; Plunkett, McMichael 2008)

Compressione toracica esterna

Le nuove linee guida per il paziente umano enfatizza l'importanza della continua e ininterrotta compressione toracica. Ogni sforzo dovrebbe essere focalizzato per minimizzare il tempo di interruzione a un tempo minore di 10 secondi perché l'interruzione permette un decremento della pressione intratoracica, della pressione intravascolare e della pressione di perfusione coronarica. In accordo con i recenti studi in medicina umana l'interruzione per attendere la defibrillazione, assicurare e controllare le vie aeree, il posizionamento di un catetere endovenoso, somministrazione di farmaci, la valutazione dell'elettrocardiogramma e l'accertamento della CPR risulta in una cessazione della compressione toracica del 40 – 50% del tempo ed tutto questo è associato ad un aumento della mortalità.

Una rapida auscultazione del torace per sentire i rumori cardiaci deve essere effettuata contemporaneamente alla palpazione per individuare il polso periferico. Se i rumori cardiaci e il polso non sono presenti la compressione continua del torace deve iniziare. La teoria della

pompa toracica, il meccanismo attraverso il quale è efficace nell'uomo e nei cani di media e grande taglia, suggerisce che l'applicazione di pressione in maniera ritmica crea un flusso sanguineo incrementando la pressione intratoracica che si trasmette alle arterie e alle vene con un gradiente pressorio che causa il movimento del flusso di sangue, e anche comprimendo il maniera diretta il cuore. (Ewy et al. 2007; Berg et al. 2001; Plunkett, McMichael 2008) La teoria della pompa cardiaca è il metodo responsabile per il movimento di sangue derivato dalla compressione toracica esterna nei gatti e nei cani con peso inferiore ai 15 kg. In accordo con questa teoria il flusso arterioso si verifica per una diretta compressione del ventricolo sinistro. Una compressione del torace ben eseguita nell'uomo porta a generare una pressione sistolica di 60 – 80 mmHg e una gittata cardiaca che è tra il 25 e il 40% del valore prima dell'arresto.

Il paziente dovrebbe essere posizionato in una superficie rigida in decubito laterale dextro. Idealmente la persona che effettua le compressioni toraciche (il compressore) dovrebbe essere vicino al torace del paziente. Il posizionamento delle mani del compressore varia a seconda della morfologia del torace del paziente. Per i cani medi e grandi (pompa toracica) le mani del compressore dovrebbero essere poste oltre la parte più ampia del torace e una mano dovrebbe essere messa sopra l'altra parallelamente, applicando pressione sul torace con il palmo della mano. Per animali di peso compreso tra 7 e 10 kg il compressore dovrebbe mettere le mani direttamente sopra l'area di proiezione dell'apice del cuore che si trova tra il quarto e il sesto spazio intercostale a livello o leggermente dorsalmente della giunzione costocondrale. Le mani dovrebbero essere messe più dorsalmente in animali con peso maggiore a 10kg. Per cani piccoli (sotto i 7 kg) e i gatti le dita della prima mano dovrebbero essere poste in un lato del torace e il pollice nell'altro. La compressione con le dita dovrebbe essere evitata. La persona che effettua le compressioni dovrebbe essere cambiata ogni 2 minuti per mantenere una forza e frequenza adeguata.

Le compressioni toraciche per i pazienti veterinari dovrebbero essere effettuate con una frequenza di 80 – 100 compressioni per minuto con una proporzione 1:1 tra compressione e rilassamento. Le raccomandazioni correnti per i pazienti umani sono di 100 compressioni al minuto per gli adulti e i pazienti pediatrici e 90 per i pazienti neonatolai. Le pareti toraciche dovrebbero essere lasciate rialzarsi completamente dopo essere state compresse di circa il 30% del diametro delle pareti toraciche altrimenti avviene un decremento della perfusione coronarica e cerebrale e un incremento della pressione intratoracica che porta a un decremento della sopravvivenza. (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007)

Le compressioni toraciche dovrebbero essere continue senza pause durante la ventilazione, il posizionamento del catetere endovenoso, l'intubazione orotracheale, il controllo dell'elettrocardiogramma, la palpazione del polso o la somministrazione di farmaci. Uno studio

sulla sopravvivenza al di fuori delle strutture sanitarie nell'uomo ha dimostrato che non c'è miglioramento nel decorso neurologico se si aggiunge la respirazione bocca a bocca alla compressione esterna del torace. (Ewy et al. 2007; Berg et al. 2001; Plunkett, McMichael 2008; Ewy et al. 2006) Altri studi invece hanno mostrato come la tecnica della compressione addominale interposta assieme alla compressione toracica incrementa il ritorno venoso al cuore mentre altri studi hanno non evidenziano alcun vantaggio. (Plunkett, McMichael 2008) Utilizzando questo meccanismo di pompa addominale, che è indipendente dal meccanismo di pompa toracica, è possibile aumentare la perfusione sanguinea tra il 50 e il 150% rispetto alla CPR standard con solo la compressione toracica. Questo aumento del flusso sanguigno durante la CPR appare tradursi in un raddoppio del successo di rianimazione negli studi clinici di Sack et al.; questi hanno notato che quando la compressione interposta del torace è applicata durante la CPR sia la sopravvivenza che l'integrità neurologica raddoppia. Nonostante questi studi con risultati positivi alcuni studi non hanno trovato differenze emodinamiche significative nell'uso di questo metodo rispetto alla rianimazione CPR standard. (Xavier et al. 2003; Babbs 2003; Babbs 2005) Il beneficio relativo dell'usare la compressione addominale interposta rispetto alle metodiche standard dipendono dallo stato fisiologico del paziente in quanto questo meccanismo ha probabilmente effetto benefico in ogni rianimazione ma il suo effetto è notato quando il meccanismo di pompa toracica è meno efficace. Questo accade quando si applica una frequenza bassa alle compressioni toraciche o in altri casi in cui la pompa toracica non risulta efficace. Il flusso sanguigno utilizzando questa tecnica non è fortemente correlato come la tecnica standard dalla frequenza di compressione e per questo la compressione addominale interposta rende la rianimazione più indulgente e meno stressante per gli operatori. (Babbs 2003; Babbs 2005)

Ci sono molti *compression assiste devices* (strumenti che aiutano la compressione) disponibili per la CPR nell'uomo. La teoria della compressione e decompressione attiva è che il ritorno venoso al cuore può essere incrementato durante la decompressione espandendo la cavità toracica e decrementando la pressione intratoracica. In ogni caso i risultati degli studi utilizzando questi mezzi sono inconsistenti. Questi mezzi sono di difficile uso nei pazienti veterinari a causa della loro pelliccia. (Plunkett, McMichael 2008)

Massaggio cardiaco interno

Le indicazioni per il massaggio cardiaco interno includono le ferite penetranti al torace, trauma toracico con frattura di costole, patologie allo spazio pleurico, ernia diaframmatici, effusione pericardica, emoperitoneo, arresto cardiaco intraoperatorio e il fallimento di ottenere una

circolazione adeguata in 2 – 5 minuti di compressione esterna del torace specialmente nei cani con peso superiore ai 20 kg. È stato suggerito di posizionare una *cross clamp* sull'aorta discendente, caudalmente al cuore per incrementare il flusso coronarico e cerebrale; una alternativa è di applicare gentilmente una pressione digitale sull'aorta discendente con un dito mentre sono effettuate le compressioni cardiache con la rimanente parte della mano. Se è stato applicato una *cross clamp* o la pressione digitale questi accorgimenti dovrebbero essere usati per un tempo inferiore ai 10 minuti e tolti poi molto lentamente. (Plunkett, McMichael 2008)

Il massaggio cardiaco interno rimane controverso se usato in corso di rianimazione in pazienti che non hanno subito traumi al torace. Anche se studi di laboratorio e clinici hanno stabilito la superiorità di questa tecnica rispetto alle compressioni toraciche esterne poiché sia la gittata cardiaca, la pressione aortica, il flusso sanguigno e la perfusione sono migliorate. Il flusso sanguigno che va all'encefalo è raddoppiato rispetto alle compressioni esterne. Con questa tecnica il ritorno alla circolazione spontanea richiede meno shock defibrillatori, meno supporti alla pressione e più stabilità emodinamica. (Benson et al. 2005; Alzaga-Fernandez, Varon 2005)

Aritmie

L'analisi del ritmo cardiaco è importante e il controllo del tracciato elettrocardiografico può avvenire al più presto nell'arresto cardiaco. Ci sono solo 4 ritmi che si verificano in corso di un arresto cardiaco senza polso e sono l'asistolia, la tachicardia ventricolare, le fibrillazioni ventricolari e la dissociazione elettromeccanica (EMD). Un'altra aritmia importante è la bradicardia sinusale (< 40 – 60 bpm nei cani e < 120 – 140 per i gatti con un ritmo sinusale normale all'elettrocardiogramma. Un incremento del tono vagale, l'ipotermia, l'aumento della pressione intracranica e i farmaci possono causare la bradicardia sinusale. (Plunkett, McMichael 2008)

Asistolia e dissociazione elettromeccanica. Negli umani la sopravvivenza ad un arresto cardiaco con asistolia è molto scarso. L'asistolia è il più comune ritmo di arresto nei cani e nei gatti. Può essere derivato da numerose e serie patologie, da traumi, e da incremento del tono vagale. La valutazione di tutti le derivazioni dell'elettrocardiogramma è importante perché alcune fibrillazioni ventricolari possono mimare l'asistolia. La somministrazione di uno shock defibrillatorio in un paziente in asistolia può essere dannoso per la sopravvivenza. Gli sforzi della rianimazione dovrebbero essere diretti ad eseguire una CPR di alta qualità con minime interruzioni per identificare e trattare le cause reversibili. Nessun farmaco si è dimostrato efficace nel trattamento dell'asistolia.

La dissociazione elettromeccanica (EMD) si riferisce all'assenza di conversione del segnale elettrico nella forza meccanica contrattile. L'elettrocardiogramma per assurdo potrebbe mostrare qualsiasi tipo di ritmo e la diagnosi viene effettuata tenendo presenti anche altri fattori come il collasso emodinamico che colpisce in pazienti in EMD mentre l'elettrocardiogramma mostra un tracciato elettrocardiografico ma questo è asistolico. Il polso è assente o appena percettibile e la EMD è una condizione che precede l'arresto o è una situazione terminale. Il trattamento richiede la correzione delle cause sottostanti se possibile e poi è mirato ad aumentare la circolazione per aumentare la perfusione miocardica. La CPR deve essere eseguita in modo esemplare ma la prognosi per questo tipo di complicazione resta comunque infausta. (Ettinger et al. 2005; Plunkett, McMichael 2008)

Tachicardia ventricolare. La tachicardia ventricolare deriva da una ripetitiva stimolazione causata da uno stimolo ectopico nel miocardio ventricolare o nel sistema di conduzione delle fibre del Purkinje che possono condurre anche a fibrillazione ventricolare. Le cause di tachicardia ventricolare come già analizzato in questa tesi includono l'ipossia, il dolore, l'ischemia, la sepsi, i disordini elettrolitici, i traumi, la dilatazione e volvolo gastrico, patologie cardiache preesistenti e altre condizioni.

Fibrillazioni ventricolari. Le fibrillazioni ventricolari sono eccitazioni ventricolari disorganizzate che causano una scarsa sincronizzazione e un'inadeguata contrazione miocardica che causano un'insufficiente attività di pompa da parte del cuore. La perdita della gittata cardiaca porta a una globale ipossia tissutale e come già detto il cuore e il cervello sono gli organi più vulnerabili. Tutti le derivazioni ortogonali dell'elettrocardiogramma dovrebbero essere controllate per verificare le effettive fibrillazioni ventricolari poiché in alcune situazioni possono mimare l'asistolia e questi tipi sono più difficili da convertire nel ritmo sinusale. (Thompson et al. 2004; Ettinger et al. 2005; Plunkett, McMichael 2008)

Defibrillazione

La defibrillazione è definita come la terminazione delle fibrillazioni ventricolari per almeno 5 secondi dopo la somministrazione di uno shock elettrico che depolarizza le cellule miocardiche ed elimina le fibrillazioni ventricolari. È un evento elettrofisiologico che avviene 300 – 500 millisecondi dopo la somministrazione dello shock defibrillatorio. Le fibrillazioni ventricolari dovrebbero essere identificate il prima possibile perché sono più responsive alla defibrillazione se scoperte prima. Esistono 2 tipi di defibrillatori, monobasici (utilizzano una scarica di tipo monofasico, si caratterizza per il fatto che la forma d'onda è unipolare cioè la corrente fluisce in una unica direzione) e bifasici (erogano invece una scarica bipolare, in cui ad un certo punto

della scarica, vi è una inversione della corrente erogata, questa oltre a essere meno dannosa per il tessuto miocardico, è più efficace nell'interrompere la fibrillazione ventricolare) . I defibrillatori più recenti sono bifasici e sono efficaci nel terminare le fibrillazioni ventricolari nell'uomo a un livello di energia più basso (120 – 200 J) rispetto ai defibrillatori monobasici (360 J); questo è importante per capire a seconda del defibrillatore disponibile il livello di energia provato dal costruttore come livello in grado di terminare le fibrillazioni ventricolari. (Plunkett, McMichael 2008; Ewy 2008; Weil, Sun 2004)

Le compressioni del torace dovrebbero essere continuate mentre si collega e si carica il defibrillatore. Con i defibrillatori manuali l'operatore che effettua la defibrillazione sceglie il livello di energia (in joules); in ogni caso è il flusso di corrente elettrica (in ampere) che causa la depolarizzazione del miocardio e l'arresto della defibrillazione. Alcool, gel per ecografia e altri gel non conduttivi dovrebbero essere applicati sugli elettrodi a piastra. I pazienti veterinari in quanto dotati di pelliccia necessitano di una tricotomia della parte perché il gel dovrebbe essere a contatto con la pelle. Dovrebbero essere utilizzate le piastre più grandi possibili che stanno all'interno del torace del paziente poiché elettrodi piccoli possono causare necrosi miocardica. Il paziente dovrebbe essere posizionato in decubito dorsale e le piastre dovrebbero essere poste esercitando una certa pressione ai lati opposti del torace. Quando il defibrillatore è carico la parola "libera" dovrebbe essere usata per avvertire il personale di cessare il contatto con il paziente e poi 1 scarica dovrebbe essere somministrata il più rapidamente possibile. La persona che somministra la scarica dovrebbe evitare qualsiasi contatto con il paziente, con il tavolo, con gli elettrodi dell'ECG e qualsiasi altra cosa in contatto con il paziente; a volte fare questo non è facile con il paziente in posizione di decubito dorsale. Alternativamente il paziente può rimanere in decubito laterale destro, una piastra piatta può essere messa sotto il torace del paziente e una piastra standard può essere usata sull'altro lato del torace. Il livello iniziale di energia da somministrare con la scarica per la defibrillazione esterna è di 2 -5 J/kg. Altri livelli consigliati sono di somministrare 50 J per cani piccoli e gatti, 100 J per cani medi e 200 J per cani grandi o somministrare 7 J/kg per i pazienti al di sotto dei 15 kg e 10 J/kg per i pazienti con peso al di sopra dei 15 kg. Per la defibrillazione interna delle spugne imbevute di soluzione salina dovrebbero essere applicate tra le piastre ed il cuore. L'energia della scarica per la defibrillazione interna dovrebbe essere 1/10 del dosaggio utilizzato per quella esterna (0.2 – 0.5 J/kg). (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007)

In accordo con le nuove linee guida per minimizzare le interruzioni della compressione del torace dovrebbe essere somministrata una sola carica invece che 3 successive come era raccomandato in precedenza. Le compressioni del torace dovrebbero essere riprese immediatamente per 2 minuti prima di provvedere ad un'altra scarica. Il controllo

dell'elettrocardiogramma immediatamente dopo la defibrillazione raramente è di aiuto e ritarda la ripresa delle compressioni toraciche. Dopo una defibrillazione che ha avuto successo è comune avere un breve periodo di ritmo non perfusivo o di asistole o di EDM prima di tornare ad un normale ritmo sinusale. Le compressioni toraciche immediatamente dopo aver effettuato la scarica aumenta la perfusione miocardica e aiutano a rendere la conversione efficace più che la somministrazione di shock addizionali.

La responsività delle fibrillazioni ventricolari alla defibrillazione possono essere aumentate dalle percepite compressioni toraciche e la somministrazione di epinefrina.

Quando ci sono casi di arresto cardiaco negli ospedali umani è raccomandata la defibrillazione immediata e se le fibrillazioni atriali continuano dopo 1 o 2 scariche l'epinefrina dovrebbe essere somministrata ogni 3 – 5 minuti o una dose di vasopressina può sostituire la prima o la seconda dose di epinefrina. Se la fibrillazione ventricolare continua dopo 2 o 3 scariche sono raccomandate la compressione toracica continua e la somministrazione di vasopressori seguiti dalla somministrazione di amiodarone. (Plunkett, McMichael 2008; Ewy 2008; Weil, Sun 2004)

La probabilità di ristabilire una circolazione spontanea decrementa proporzionalmente con il ritardo delle compressioni cardiache dalle continue defibrillazioni, dal controllo del ritmo e altre interruzioni. (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007; Ewy 2008)

ADVANCED CARDIAC LIFE SUPPORT (ACLS)

Il supporto farmacologico della circolazione e il controllo avanzato delle vie aeree sono altri trattamenti che sono considerati parte dell'ACLS. Queste misure sono di ausilio al BLS e incrementano la probabilità di successo della rianimazione e della sopravvivenza.

Una linea centrale è il modo migliore per somministrare farmaci durante la CPR ma raramente uno è posizionato prima dell'arresto cardiaco e non può essere inserito durante la CPR a causa del tempo necessario. Un catetere endovenoso periferico è la seconda via di somministrazione preferita seguito dal catetere intraosseo e infine dalla somministrazione intratracheale; spesso a causa della rapidità di accesso alla via intratracheale e il ritardo causato dal posizionamento di un catetere periferico durante l'arresto cardiaco è preferibile la via intratracheale. Le iniezioni intracardiache dovrebbero essere evitate, ad eccezione della possibilità durante una CPR a torace aperto quando è possibile osservare direttamente il cuore; in aggiunta alla difficoltà di raggiungere per via chiusa il ventricolo sinistro le iniezioni intracardiache possono causare numerose complicazioni come lacerazioni dei vasi coronarici, ischemia miocardica, emorragia, aritmie e pneumotorace.

Le medicazioni somministrate attraverso un catetere periferico dovrebbero essere date come bolo seguito dalla somministrazione di soluzione salina e se possibile alzare l'estremità per 10 – 20 secondi. Solitamente servono 1 – 2 minuti affinché i farmaci raggiungano la circolazione centrale. Le nuove linee guida raccomandano la compressione toracica per 2 minuti dopo della somministrazione dei farmaci da una via periferica. (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007)

Terapia fluida endovenosa

Le nuove linee guida nell'uomo hanno asserito che la terapia fluida dovrebbe essere somministrata se il paziente è ipovolemico. I fluidi endovenosi non dovrebbero essere somministrati in dosaggi di shock (90 ml/kg per i cani e 45 ml/kg per i gatti) a meno che il paziente in arresto cardiaco non sia ipovolemico. Nei pazienti euvolemici i dosaggi raccomandati per i cristalloidi sono 20 ml/kg per i cani e 10 ml/kg per i gatti in bolo il più rapidamente possibile. La somministrazione eccessiva di fluidi a pazienti euvolemici durante la CPR in studi animali ha causato un decremento della pressione di perfusione coronaria a causa dell'incremento della pressione relativa tra pressione dell'atrio destro e dell'aorta. Se sono necessari i colloidali il dosaggio di hetastarch o di plasma sono 20 ml/kg/giorno per i cani e 5 – 10 ml/kg/giorno per i gatti; l'hetastarch può essere somministrato come bolo endovenoso durante la CPR al dosaggio di 5ml/kg per i cani e di 2 – 3 ml/kg per i gatti.

La salina ipertonica ha dimostrato migliorare la sopravvivenza da fibrillazioni ventricolari se comparata con la salina allo 0.9% di NaCl; le dosi raccomandate sono per una salina ipertonica al 3% a 4 – 6 ml/kg lentamente in 5 minuti, se è somministrata troppo rapidamente la salina ipertonica può causare bradicardia indotta dal vago e ipotensione. (Grocott 2002; Krausz 2006; Plunkett, McMichael 2008)

Farmaci

Epinefrina. L'epinefrina è somministrata durante la CPR primariamente per i suoi effetti stimolanti sui recettori α_2 adrenergici che includono la vasocostrizione periferica che permette un incremento della pressione di perfusione cerebrale e coronarica. L'effetto sui recettori α_1 può essere negativo per il miocardio perché incrementa la domanda di ossigeno miocardio causando la vasocostrizione delle arteriose coronariche intracardiache e incrementando la riduzione nella perfusione miocardica.

Il dosaggio ottimale di epinefrina non è conosciuto; nei pazienti veterinari l'epinefrina dovrebbe essere somministrata inizialmente alla dose di 0.01 mg/kg endovena, se è somministrata endotracheale il dosaggio aumenta a 0.03 – 1.0 mg/kg. La somministrazione di epinefrina

dovrebbe essere ripetuta ogni 3 – 5 minuti se è il caso. In medicina veterinaria se dosi ripetute non sono efficaci la vasopressina può essere somministrata al posto dell'epinefrina o il dosaggio può essere aumentato fino a 0.1 mg/kg endovena. (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007) Anche se studi fatti comparando un placebo alla dose di 0.1 mg/kg di epinefrina nell'uomo hanno dimostrato come il placebo abbia avuto un migliore risultato durante la CPR in quando un dosaggio così alto di epinefrina anche se appare essere migliore per massimizzare il flusso sanguigno cerebrale e il gradiente aortico diastolico – atrio destro, è associato con un probabilità + alta di defibrillazione e una sopravvivenza + bassa. (Plunkett, McMichael 2008; Ewy 2008; Weil, Sun 2004)

Vasopressina. Al dosaggio di 0.2 – 0.8 U/kg endovena o 0.4 – 1.2 U/kg causa una vasocostrizione non adrenergica. La vasopressina migliora la perfusione cerebrale causando la dilatazione dei vasi cerebrali. Causa meno vasocostrizione nei vasi coronarici e renali rispetto che ai tessuti periferici il che risulta a un preferenziale reindirizzamento del flusso sanguigno nel sistema nervoso centrale e al cuore. In studi sull'uomo la vasopressina non si è comunque dimostrata avere dei vantaggi sostanziali rispetto all'uso di epinefrina in caso di fibrillazioni atriali e tachicardia ventricolare e EDM; mentre in casi di asistolia la vasopressina ha dimostrato avere dei risultati migliori.

L'utilizzo della vasopressina negli animali da compagnia durante la CPR sta aumentando visto che come detto l'asistolia è l'aritmia che più è associata ad arresto cardiaco e in più in molti studi in animali con fibrillazione ventricolare hanno dimostrato che è superiore all'epinefrina nel ristabilire una circolazione spontanea. Questo è dovuto al fatto che la risposta dei recettori V1 rimane inalterata in situazioni di acidosi, che si incontra durante l'arresto cardiaco, mentre le catecolamine perdono molto del loro effetto vasocostrittivo durante situazioni di ipossia e acidosi. In accordo con gli studi condotti sull'uomo l'iniziale dosaggio di vasopressina può essere seguito da un altro ogni 3 – 5 minuti o può essere intervallata dall'utilizzo di epinefrina. (Plunkett, McMichael 2008; Ewy 2008; Weil, Sun 2004)

Atropina. Durante l'arresto cardiaco il tono vagale è sospettato essere alto sopprimendo l'automaticità. Come agente vagolitico l'atropina è più efficace nel trattamento dell'asistolia vagale. Oltre a questo non ci sono studi che supportino l'uso dell'atropina durante l'asistolia o l'EMD anche se le linee guida più recenti la raccomandano in ogni caso in queste situazioni. Il dosaggio raccomandato di atropina durante la CPR in cane e gatto è 0.04 mg/kg endovena. Se non ci sono effetti questa dose può essere ripetuta ogni 3 – 5 minuti per un massimo di 3 dosi. (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007)

Amiodarone. L'amiodarone si è dimostrata il farmaco di scelta per il trattamento delle fibrillazioni ventricolari refrattarie. Infatti numerosi studi condotti sia nell'uomo che negli animali hanno dimostrato un miglioramento della risposta alla defibrillazione rispetto ai pazienti trattati con lidocaina. In ogni caso il tasso di sopravvivenza non è migliorato. Il dosaggio di amiodarone è 5.0 mg/kg endovena somministrato lento in 10 minuti; un bolo aggiuntivo di amiodarone al dosaggio di 2.5 mg/kg endovena può essere somministrato dopo 3 – 5 minuti. (Plunkett, McMichael 2008; Paiva et al. 2003; Sarkozy et al. 2003; Dorian et al. 2002)

Lidocaina. In prove cliniche in confronto con l'amiodarone la lidocaina si è dimostrata avere un successo minore nel ristabilire una circolazione spontanea e incrementare l'incidenza di asistolia dopo la defibrillazione; viste queste conclusioni le nuove linee guida hanno stabilito che dovrebbe essere considerata solo come un alternativa all'amiodarone. La lidocaina non è raccomandata per il trattamento della fibrillazioni ventricolari se è pianificata una defibrillazione perché rende la defibrillazione elettrica più difficile aumentando il limite di defibrillazione e decrementando l'automaticità. Mentre per le aritmie ventricolari che si possono riscontrare post CPR la lidocaina può essere utile e il suo uso dovrebbe essere preso in considerazione se non è disponibile amiodarone. Il dosaggio per i cani è di 2 – 4 mg/kg endovena mentre nel gatto deve essere usata con attenzione al dosaggio di 0.2 mg/kg. (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007)

Bicarbonato di sodio. Il bicarbonato di sodio in passato era raccomandato durante la CPR ma le evidenze della sua utilità sono dubbie e le nuove linee guida raccomandano il suo uso se esistono situazioni preesistenti di acidosi metabolica o di iperkaliemia severa. In questi casi il dosaggio consigliato di bicarbonato è di 0.5 mEq/kg endovena. In ogni caso il modo migliore per combattere l'acidosi metabolica e respiratoria che si verificano durante l'arresto cardiaco è massimizzare la ventilazione e la perfusione. Il bicarbonato di sodio può inattivare le catecolamine che sono somministrate contemporaneamente e può causare ipernatriemia, iperosmolarità, alcalosi extracellulare, un decremento delle resistenze vascolari periferiche, la traslazione a sinistra della curva di emoglobina e un decremento del rilascio di ossigeno dall'emoglobina. (Plunkett, McMichael 2008; Bach et al. 2008; de Morais 2008; Leong et al. 2001)

Calcio. Il calcio era ritenuto utile per incrementare la contrattilità cardiaca durante la CPR ma non ci sono prove di questo effetto durante la CPR. Il calcio è raccomandato per il trattamento

della tossicità da bloccanti dei canali del calcio, iperkaliemia e per un ipocalcemia documentata piuttosto che il suo uso routinario durante CPR. Quando indicato il dosaggio di gluconato di calcio al 10% è di 0.5 – 1.5 ml/kg lentamente endovena. (Plunkett, McMichael 2008)

Solfato di magnesio. La somministrazione di solfato di magnesio può essere utile nel trattamento delle aritmie ventricolari refrattarie. Il dosaggio del solfato di magnesio durante arresto cardiaco è 0.15 – 0.3 mEq/kg somministrato lento endovena in 10 minuti, ripetuto se necessario fino al dosaggio massimo di solfato di magnesio di 0.7 mEq/kg/giorno. (Plunkett, McMichael 2008; Willard 2008; Langston 2008)

Agenti antagonisti. Se l'arresto cardiaco è associato alla sedazione e all'anestesia la somministrazione di antidoti appropriati, se sono disponibili, è fortemente raccomandata. Gli α 2-antagonisti come la yohimbina e l'antipamezolo dovrebbero essere somministrati al dosaggio di 0.1 – 0.2 mg/kg endovena lentamente, l'antagonista delle benzodiazepine il flumazenil al dosaggio di 0.02 mg/kg endovena e l'antagonista degli oppioidi come il naloxone al dosaggio di 0.02 – 0.04 mg/kg. La somministrazione di agenti anestetici volatili dovrebbe essere fermata e i circuiti respiratori dovrebbero essere valutato prima di iniziare la CPR. (Plunkett, McMichael 2008; Tranquilli et al. 2007)

Medication	Canine	Feline	Details
Amiodarone	5.0 mg/kg IV, IO over 10 minutes Repeat dose 2.5 mg/kg IV, IO over 10 minutes	Same	Only 1 repeat dose, after 3–5 minutes, is recommended. Do not administer IT
Atropine	0.04 mg/kg IV, IO 0.08–0.1 mg/kg IT ^a	Same	Can repeat every 3–5 minutes for a maximum of 3 doses
Calcium gluconate 10%	0.5–1.5 mL/kg IV slowly	Same	Do not administer IT
Epinephrine	0.01 mg/kg IV, IO 0.03–0.1 mg/kg IT ^a Repeat dose 0.1 mg/kg IV, IO, IT ^a	Same	Initial dose Repeat doses should be administered every 3–5 minutes
Lidocaine	2.0–4.0 mg/kg IV, IO 4.0–10 mg/kg IT ^a	0.2 mg/kg IV, IO, IT	Use cautiously in cats
Magnesium sulfate	0.15–0.3 mEq/kg IV slowly over 10 minutes	Same	Can repeat to a maximum of 0.75 mEq/kg Do not administer IT
Naloxone	0.02–0.04 mg/kg IV 0.04–0.10 mg/kg IT ^a	Same	Opioid reversal agent
Sodium bicarbonate	0.5 mEq/kg IV, IO $0.08 \times \text{BW (kg)} \times \text{base deficit} = \# \text{ of mEq to administer}$	Same	Do not administer IT. Administer cautiously after 10–15 minutes of CPA; can repeat every 10 minutes
Vasopressin	0.2–0.8 U/kg IV, IO 0.4–1.2 U/kg IT ^a	Same	Repeat every 3–5 minutes or alternate with epinephrine
External defibrillation shock energy (J)	2–5 J/kg Or 50 J for small dogs, 100 J for medium dogs, and 200 J for large dogs Or 7 J/kg if < 15 kg and 10 J/kg if > 15 kg	2–5 J/kg Or 50 J Or 7 J/kg if < 15 kg	
Internal defibrillation shock energy (J)	0.2–0.5 J/kg	Same	

^aAll medications administered IT should be diluted in 5–10 mL of sterile water.
IO, intraosseous; IT, intratracheal; CPR, cardiopulmonary cerebral resuscitation.

Tabella 8: farmaci e livello di energia dei defibrillatori da usare in corso di CPPR (Plunkett, McMichael 2008)

Monitorare l'efficacia della CPR

Per verificare l'efficacia degli sforzi della CPR, la ETCO₂ del paziente dovrebbe essere monitorata come un indicazione della perfusione. Se la ventilazione durante la CPR rimane relativamente costante i cambiamenti nella gittata cardiaca si riflettono sui cambiamenti dei livelli di ETCO₂. In studi condotti sull'uomo si è dimostrato come pazienti in cui la CPR non ha avuto buon esito la ETCO₂ aveva livelli significativamente più bassi rispetto ai pazienti che sono stati rianimati con successo. La presenza di un polso carotideo o femorale palpabile non è un indicatore affidabile di successo di CPR perché il polso venoso può essere sentito anche in presenza di un flusso sanguigno arterioso non adeguato durante CPR a causa di un flusso retrogrado di sangue dalla vena cava caudale. Il controllo del flusso sanguigno cerebrale può essere effettuato utilizzando l'ecografia doppler a livello oculare. L'accertamento del livello di ossigenazione dei tessuti si può ottenere monitorando l'emogas da campioni ottenuti da un catetere posizionato a livello di arteria polmonare. La valutazione dell'emogas permette anche un accertamento più accurato del bilanciamento acido-base dei tessuti durante la CPR perché

tiene in considerazione gli effetti di un flusso sanguineo basso e della risultante ipossia tissutale, ipercapnia, e acidosi che si verificano durante l'arresto cardiaco. Studi hanno dimostrato che la valutazione dell'emogas durante la CPR non riflette la reale efficacia della ventilazione o la severità dell'acidosi o dell'ipossiemia tissutale. Il pulso-ossimetro non è utile perché il flusso periferico pulsatile è inadeguato. (Plunkett, McMichael 2008; Ewy et al. 2007; Berg et al. 2001)

CURA DEL PAZIENTE DOPO LA RIANIMAZIONE

Dopo una CPR che ha avuto successo si verificano spesso arresto respiratorio e cardiaco nei pazienti veterinari. Una "sindrome simil-sepsi" è stata documentata nell'uomo caratterizzata da coagulopatia, insufficienza multiorganica e disfunzioni immunologiche a causa della presenza di ischemia e lesioni da ripercussione. (Adrie et al. 2004; Behringer 2008)

Ossigeno aggiuntivo dovrebbe essere somministrato con supporti ventilatori se la ventilazione spontanea è inadeguata, attraverso cateteri nasali o mascherina o gabbia ad ossigeno. Inizialmente il paziente dovrebbe essere ventilato con il 100% di ossigeno ma la concentrazione dovrebbe essere diminuita al di sotto del 60% il più presto possibile per evitare la tossicità da ossigeno. Se è necessaria una ventilazione continuata l'emogas e la pressione sanguinea sistolica diretta o indiretta dovrebbero essere monitorate continuamente.

Se l'animale ha una ipotermia leggera o diventa ipotermico durante la CPR dovrebbe essere consentita l'"ipotermia permissiva". L'ipotermia permissiva è il termine che è usato quando l'ipotermia è lasciata continuare senza prendere provvedimenti per riscaldare il paziente per riportarlo alla temperatura normale. Questo termine è differente dalla ipotermia indotta nella quale il paziente umano è portato farmacologicamente e con ausili esterni ad una temperatura di 32 – 34 °C e mantenuto a questa temperatura per 12 -24 ore; e questa ipotermia indotta può essere utile nei pazienti umani ma richiede un monitoraggio avanzato che non è tipicamente disponibile nella pratica veterinaria. La temperatura target per i cani e per i gatti è di 33 – 34 °C. L'ipotermia permissiva diminuisce la domanda di ossigeno dei tessuti e riduce il danno neurologico post arresto cardiaco e può aumentare il successo della CPR. (Wu et al. 2006; Plunkett, McMichael 2008; Behringer 2008)

I fluidi endovenosi dovrebbero essere somministrati cautamente; i cristalloidi non dovrebbero essere somministrati al dosaggio di shock a meno che il paziente non sia stato ipovolemico prima dell'arresto cardiaco. Per migliorare la perfusione periferica e la gittata cardiaca può essere utile somministrare un bolo di colloidali (5 – 10 ml/kg per i cani e 2 – 3 ml/kg per i gatti); se questo bolo di colloidali non migliora la perfusione tissutale periferica, la pressione arteriosa e

la gittata cardiaca può essere utile l'uso di un vasopressore. Se dopo un adeguato bolo di fluidi il paziente è normotensivo con una perfusione diminuita e una diminuita contrattilità miocardica può essere indicata la somministrazione di un inotropo. La perfusione tissutale può essere valutata controllando la concentrazione del lattato sierico, la produzione di urine, il tempo di riempimento capillare e la temperatura periferica e rettale. La dobutamina è il farmaco di scelta per migliorare la gittata cardiaca senza causare eccessiva vasocostrizione. Il dosaggio di dobutamina in infusione continua è di 2.0 – 20 µg/kg/minuto.

La somministrazione di dopamina può essere di beneficio se la dobutamina non produce l'effetto desiderato; la dopamina ha un grande effetto sulla pressione arteriosa sistemica ma può causare una vasocostrizione eccessiva senza provocare un miglioramento aggiuntivo sulla gittata cardiaca. Il dosaggio di dopamina per raggiungere un effetto inotropo positivo p di 1.0 - 10 µg/kg/minuto.

Se dopo una bolo di fluidi il paziente si dimostra ipotensivo con una normale contrattilità cardiaca (valutabile con un ecocardiogramma) la somministrazione di un vasopressore (come epinefrina, vasopressina, o norepinefrina) può essere utile per incrementare la pressione arteriosa e la gittata cardiaca ma bisogna fare attenzione che non si verifichi una vasocostrizione eccessiva. Il dosaggio dell'epinefrina in CRI è di 0.1 - 1.0 µg/kg/minuto; il dosaggio per l'infusione continua di vasopressina è 0.01 – 0.04 U/minuto. La norepinefrina è indicata quando il paziente rimane ipotensivo nonostante un rimpiazzamento di volume adeguato e un trattamento con altri inotropi meno potenti; il dosaggio di norepinefrina in CRI è di 0.5 – 1.0 µg/kg/minuto. (Plunkett, McMichael 2008; Corley 2004; Ettinger et al. 2005)

Le disfunzioni neurologiche si verificano comunemente dopo la CPR ma spesso le anomalie cliniche si risolvono in 24 – 48 ore. La prognosi riguardante le anomalie neurologiche deve essere fatta dopo minimo 48 ore dalla rianimazione. Per limitare l'incremento di domanda di ossigeno del cervello l'ipertermia dovrebbe essere limitata e trattamenti con antiepilettici devono essere effettuati in pazienti con convulsioni. Le situazioni che causano l'incremento della pressione intracranica come gli starnuti causati dalla cannule di ossigeno nasali e coperture al collo per la copertura del catetere giugulare o i tubi da esofagotomia dovrebbero essere limitati. Il cibo dovrebbe essere somministrato il prima possibile, in accordo con le funzioni mentali del paziente dopo la rianimazione, e se non è possibile l'alimentazione orale dovrebbe essere considerato l'uso di un tubo endoesofageo o il supporto della nutrizione parenterale. Studi in pazienti umani hanno identificato 4 segni clinici che sono correlati con un risultato neurologico sfavorevole: l'assenza di riflesso corneale, assenza di risposta pupillare, assenza di risposta al dolore e assenza di risposta motoria.

Le più comuni complicazioni che si verificano dopo la CPR sono l'edema cerebrale, l'ipossiemia, i danni da ri-perfusione, una emostasi anormale, insufficienza renale acuta, sepsi, sindrome da disfunzione multiorganica e arresto cardiaco ricorrente. In ogni caso è di importanza fondamentale il trattamento delle cause che hanno portato all'arresto cardiaco iniziale. (Adrie et al. 2004; Behringer 2008; Plunkett, McMichael 2008)

CONCLUSIONI

Lo scopo dell'anestesia è provvedere a una perdita di coscienza reversibile, all'anelgesia e al miorilassamento. La somministrazione di farmaci anestetici e la perdita di coscienza, l'essere disteso e immobile compromette l'omeostasi del paziente. Le emergenze anestesiolgiche sono imprevedibili e solitamente sono molto rapide ad instaurarsi e hanno conseguenze devastanti. Lo scopo di monitorare il paziente anestetizzato è di massimizzare la sicurezza durante l'anestesia. Lo scopo del monitoraggio pre-operatorio è quello di determinare l'esistenza e l'entità di eventuali problemi che potrebbero compromettere le risposte del paziente all'anestesia e alle procedure operatorie e guidare nella gestione di un corretto piano anestetico.

I problemi anestesiolgici sono comuni ma la mortalità da questi è rara specie se si utilizza un accurato monitoraggio che permette un tempestivo riconoscimento del problema. Le cause intra-operatorie di morte più comuni sono l'ipovolemia, l'ipotensione, ipossia secondaria a problemi delle vie aeree e dei tracheotubi, la somministrazione di farmaci sbagliati o a dosaggi inappropriati e l'ipotermia. Nella pratica veterinaria i pazienti con dei problemi pregressi sono in qualche modo avvantaggiati rispetto ai pazienti sani che vengono sottoposti a interventi di routine in quanto conoscendo già i loro eventuali problemi vengono monitorati con più attenzione. (Tranquilli et al. 2007)

Tutti coloro che occupano di anestesia devono gestire emergenze potenzialmente letali che si manifestano anche con nessun o pochi segni premonitori. Solitamente queste emergenze sono affrontate prontamente ed efficacemente grazie a un riconoscimento precoce e la frequente pratica clinica. In ogni caso notizie da tutto il mondo dimostrano come queste emergenze non siano gestite in maniera ottimale e spesso portano a una non risoluzione del problema. (Runciman WB et al. 2005)

Nella pratica veterinaria spesso l'anestesia è eseguita da personale non adeguatamente preparato, dove dopo l'induzione dell'anestesia nessuno è addetto alla gestione anestetica del paziente o dove in alcuni casi viene fornita anestesia senza il supporto di nessun tipo di monitoraggio.

I Fluidi corporei sono persi durante la chirurgia per trasudazione, sequestro nel terzo spazio o evaporazione così come ci possono essere perdite di sangue a causa dell'emorragia. Queste perdite possono ridurre il volume di sangue circolante significativamente. Un decremento del volume di sangue circolante è mal tollerato in un paziente anestetizzato.

Quantificare la perdita di sangue è importante ma può essere difficile, e quindi spesso la severità dell'emorragia è determinata dall'impatto che ha sul paziente. Una severa perdita di sangue causa tachicardia, una riduzione della pressione sanguinea, mucose pallide e decremento del polso. Le risposte fisiologiche alla perdita di sangue sono rese meno efficaci o mascherate dall'anestesia e dai farmaci anestetici (eg. α_2 agonisti), fortemente enfatizza il bisogno di un appropriato monitoraggio per la scoperta precoce e la correzione dell'ipovolemia. La perdita di sangue può essere rimpiazzata con cristalloidi, colloidi come il plasma, soluzioni a base di emoglobina, destrani, sangue intero o una combinazione di queste soluzioni.

L'ipotensione si incontra comunemente durante l'anestesia e può essere blanda e autolimitante. Una ipotensione continuata e non corretta può danneggiare la perfusione degli organi fino ad un punto che risulta in un danno ischemico irreversibile. Quando organi vitali sono coinvolti, può portare a danni neurologici permanenti, cardiomiopatie o insufficienza renale. Nelle pazienti gravide può compromettere il benessere del feto. Quando si verifica in modo acuto una ipotensione profonda può annunciare o precipitare in un arresto cardiaco. L'ipotensione è comunemente associata ad anomalie di altri segni vitali, in particolare la frequenza cardiaca e il ritmo. Similmente possono essere presenti anomalie di ossigenazione e di scambio di gas come evidenziato dalla riduzione dell' SpO_2 rilevata dal pulso-ossimetro e problemi della ventilazione. La gestione dell'ipotensione durante l'anestesia include il riconoscimento e la correzione di errori nella profondità dello stadio di anestesia, delle aritmie e del deficit del volume ematico circolante; se l'ipotensione persiste nonostante questi passi può essere necessaria la somministrazione di farmaci inotropi per mantenere la pressione sanguinea.

Molte aritmie cardiache sono causate da condizioni mediche preesistenti, amministrazione di premedicazione, l'induzione e il mantenimento dell'anestesia e lo stimolo chirurgico. Le aritmie cardiache richiedono trattamento se riducono la gittata cardiaca, causano una tachicardia sostenuta o possono indurre pericolose aritmie ventricolari. Ogni cambiamento del ritmo cardiaco non deve essere valutato da solo e spesso i cambiamenti di ritmo servono come importanti segni di altri problemi clinici che devono essere identificati e trattati. È consigliato trattare prima i fattori scatenanti le aritmie cardiache e in un secondo tempo pensare se la situazione non si è risolta a una terapia farmacologia di supporto.

Il mantenimento di una funzione respiratoria adeguata è uno dei primi requisiti per mantenere una anestesia sicura. Una ossigenazione inadeguata dei tessuti può portare a una disfunzione organica acuta, specialmente del cuore e del cervello, e morti legate all'anestesia. Un aumento

eccessivo della tensione di anidride carbonica nel sangue arterioso (PaCO₂) o una moderata ipossiemia sostenuta può portare a diversi gradi di insufficienza organica e questo contribuisce ad un recupero post anestetico non ottimale. Un ritardo dal risveglio dall'anestesia, insufficienze renali, epatiche o cardiache possono essere dovute a un'inadeguata funzione respiratoria durante l'anestesia. Durante l'anestesia generale c'è sempre la tendenza della tensione parziale di ossigeno (PaO₂) di essere minore rispetto a quella osservata nel paziente sveglio che respira la stessa concentrazione di ossigeno; c'è anche la tendenza della PaCO₂ di essere più elevata rispetto ai pazienti svegli se l'animale anestetizzato respira spontaneamente. Per questi motivi è importante avere la possibilità di ventilare il paziente.

L'ipotermia si verifica spesso negli animali anestetizzati a causa di alterazioni della termoregolazione, perdite di calore eccessive, diminuita produzione di calore metabolico e a causa della mescolanza del sangue periferico, più freddo, con quello del centro corporeo, più caldo, a causa di una vasodilatazione eccessiva indotta dai farmaci anestetici e dall'attenuazione delle risposte regolatorie dell'organismo a causa dell'anestesia. Il calore è perso nell'ambiente attraverso convezione, conduzione, irradiazione e evaporazione e la perdita avviene tanto più rapidamente quanto più grande è la superficie del corpo rispetto alla massa corporea. Molti farmaci anestetici come gli oppioidi e gli agenti inalatori e gli α_2 -agonisti interferiscono con la termoregolazione e prolungano l'ipotermia post operatoria. A causa degli effetti negativi sui vari apparati dell'ipotermia è consigliabile cercare di mantenere la temperatura del paziente quanto più possibile vicino alla normotermia utilizzando le strategie più disparate.

L'ipertermia indotta da farmaci nell'anestesia è abbastanza rara nella pratica veterinaria. In ogni caso l'ipertermia associata a oppioidi μ -agonisti e l'ipertermia maligna devono essere tenute in considerazione e prevenute visto gli effetti negativi dell'aumento di temperatura nell'organismo.

Il trattamento dell'arresto cardiaco richiede una diagnosi tempestiva. Il cervello è l'organo più suscettibile all'ipossia o all'ischemia, perché gravi danni cerebrali si verificano dopo solo 4–5 minuti dall'arresto cardiaco. I danni cerebrali possono essere multifattoriali, includendo la rapida perdita di composti con potassio ad alta energia durante l'ischemia, i danni cellulari durante la riperfusione, la progressiva ipoperfusione cerebrale specialmente in alcune aree e la soppressione della sintesi proteica in neuroni vulnerabili. Una volta che la diagnosi di arresto cardiaco è stata confermata tutti gli sforzi devono essere mirati a ristabilire un flusso sanguineo e il battito cardiaco. La rianimazione cardiopolmonare con massaggio cardiaco esterno appare essere inefficace nella protezione del cervello dai danni e dovrebbe essere considerata solo come la parte iniziale del protocollo di rianimazione.

Anche la componente dell'errore umano va calcolata nello sviluppo delle emergenze anestesiológicas dagli errori di farmaco e dosaggio alla mancata manutenzione dei macchinari per l'anestesia.

Questa tesi ha preso in esame le piú comuni emergenze anestesiológicas descrivendole e dando indicazioni sulla loro gestione.

Per affrontare una anestesia sicura è necessario conoscere tutte le eventuali problematiche a cui si può andare incontro durante questa pratica e sapere come affrontarle. Per questo l'anestesia non deve essere sottovalutata ma dovrebbe essere effettuata da personale qualificato e addestrato a risolvere i piú svariati tipi di emergenze. Viste tutte queste enormi variabili da cui dipende la sicurezza del paziente, un monitoraggio attento e costante è importantissimo in quanto permette di identificare i problemi e scegliere le modalità di intervento piú adeguate.

BIBLIOGRAFIA

1. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C.: Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(3):208-12.
2. Agrawal A, Timothy J, Cincu R, Agarwal T, Waghmare LB.: Bradycardia in neurosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(4):321-7.
3. Agus ZS.: Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(7):1616-22.
4. Ahee P, Crowe AV.: The management of hyperkalaemia in the emergency department. *J Accid Emerg Med*. 2000;17(3):188-91.
5. Akça O, Doufas AG, Morioka N, Iscoe S, Fisher J, Sessler DI.: Hypercapnia improves tissue oxygenation. *Anesthesiology*. 2002 Oct;97(4):801-6.
6. Akça O.: Optimizing the intraoperative management of carbon dioxide concentration. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(1):19-25.
7. Alalami AA, Ayoub CM, Baraka AS.: Laryngospasm: review of different prevention and treatment modalities. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(4):281-8.
8. Alzaga-Fernandez AG, Varon J.: Open-chest cardiopulmonary resuscitation: past, present and future. *Resuscitation*. 2005;64(2):149-56.
9. Ambrisko TD, Hikasa Y.: The antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on stress-related neurohormonal and metabolic responses induced by medetomidine in dogs. *Can J Vet Res*. 2003 Jan;67(1):64-7.
10. Anjaria DJ, Mohr AM, Deitch EA.: Haemorrhagic shock therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(6):901-11.
11. Annila P, Rorarius M, Reinikainen P, Oikkonen M, Baer G.: Effect of pre-treatment with intravenous atropine or glycopyrrolate on cardiac arrhythmias during halothane anaesthesia for adenoidectomy in children. *Br J Anaesth*. 1998 Jun;80(6):756-60.
12. Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Meursing AE.: Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*. 2001;56(12):1141-53.
13. Armstrong SR, Roberts BK, Aronsohn M.: Perioperative hypothermia. *J Vet Emerg Crit Care* 2005;15, 32–37.
14. Asakura H.: Fetal and neonatal thermoregulation. *J Nippon Med Sch*. 2004;71(6):360-70.
15. Auerbach AD, Goldman L.: beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: clinical applications. *JAMA*. 2002;287(11):1445-7.
16. Babbs CF.: Interposed abdominal compression CPR: a comprehensive evidence based review. *Resuscitation*. 2003;59(1):71-82.

17. Babbs CF.: Relative effectiveness of interposed abdominal compression CPR: sensitivity analysis and recommended compression rates. *Resuscitation*. 2005;66(3):347-55.
18. Bach JF, de Morais HA, DiBartola SP.: Metabolic acid-base disorders in the critical care unit. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2008 May;38(3):559-74, x-xi.
19. Beghelli V, Aguggini G, Giulio LF.: *Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia*. UTET, Torino, 1998.
20. Behringer W.: Prevention and therapy of postresuscitation neurologic dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(3):305-10.
21. Bellomo R.: Fluid resuscitation: colloids vs. crystalloids. *Blood Purif*. 2002;20(3):239-42.
22. Benson DM, O'Neil B, Kakish E, Erpelding J, Alousi S, Mason R, Piper D, Rafols J.: Open-chest CPR improves survival and neurologic outcome following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2005;64(2):209-17.
23. Berg RA, Sanders AB, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich JW, Porter ME, Ewy GA.: Adverse hemodynamic effects of interrupting chest compressions for rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation for ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation*. 2001;104(20):2465-70.
24. Bernaerts F, Talavera J, Leemans J, Hamaide A, Claeys S, Kirschvink N, Clercx C.: Description of original endoscopic findings and respiratory functional assessment using barometric whole-body plethysmography in dogs suffering from brachycephalic airway obstruction syndrome. *Vet J*. 2008 Oct 24.
25. Bilotta F, Lam AM, Doronzio A, Cuzzone V, Delfini R, Rosa G.: Esmolol blunts postoperative hemodynamic changes after propofol-remifentanil total intravenous fast-track neuroanesthesia for intracranial surgery. *J Clin Anesth*. 2008;20(6):426-30.
26. Bouchama A, Knochel JP.: Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1978-88.
27. Bouchama A, Knochel JP.: Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1978-88.
28. Brodbelt D.: Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *Vet J*. 2008 Jul 25.
29. Brodbelt DC, Blissitt KJ, Hammond RA, Neath PJ, Young LE, Pfeiffer DU, Wood JL.: The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Vet Anaesth Analg*. 2008;35(5):365-73.
30. Brodbelt DC, Pfeiffer DU, Young LE, Wood JL.: Risk factors for anaesthetic-related death in cats: results from the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities (CEPSAF). *Br J Anaesth*. 2007;99(5):617-23.
31. Brunson DB, Hogan KJ.: Malignant hyperthermia: a syndrome not a disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2004;34(6):1419-33.
32. Bufalari A.: effetti cardiovascolari dei farmaci usati in anestesia. 56°Congresso internazionale multisala SCIVAC. 2007.
33. Burger DM, Wiestner T, Hubler M, Binder H, Keiser M, Arnold S.: Effect of anticholinergics (atropine, glycopyrrolate) and prokinetics (metoclopramide, cisapride) on

- gastric motility in beagles and labrador retrievers. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2006 Mar;53(2):97-107.
34. Burgoyne LL, Anghelescu DL.: Intervention steps for treating laryngospasm in pediatric patients. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(4):297-302.
 35. Callan MB, Rentko VT.: Clinical application of a hemoglobin-based oxygen-carrying solution. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33(6):1277-93, vi.
 36. Cannon B, Nedergaard J.: Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359.
 37. Cassu RN, Luna SP, Teixeira Neto FJ, Braz JR, Gasparini SS, Crocci AJ.: Evaluation of laryngeal mask as an alternative to endotracheal intubation in cats anesthetized under spontaneous or controlled ventilation. *Vet Anaesth Analg.* 2004 Jul;31(3):213-21.
 38. Chan DL.: Colloids: current recommendations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38(3):587-93, xi.
 39. Chen HC, Sinclair MD, Dyson DH.: Use of ephedrine and dopamine in dogs for the management of hypotension in routine clinical cases under isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 2007; 34(5):301-11.
 40. Choy CY.: Critical incident monitoring in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008
 41. Clarke KW, Hall LW: A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA report. *J Vet Anaesth* 1990;17, 4–10.
 42. Clarke SF, Dargan PI, Jones AL.: Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *Emerg Med J.* 2005;22(9):612-6.
 43. Cohen WR.: Hemorrhagic shock in obstetrics. *J Perinat Med.* 2006;34(4):263-71.
 44. Corletto F.: Cenni di fisiologia dell'apparato cardiovascolare applicata all'anestesia. 56°Congresso internazionale multisala SCIVAC. 2007.
 45. Corley KT.: Inotropes and vasopressors in adults and foals. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2004 Apr;20(1):77-106.
 46. Craven R.: Ketamine. *Anaesthesia.* 2007 ;62 1:48-53.
 47. de Moraes HA.: Metabolic acidosis: a quick reference. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008 May;38(3):439-42, vii.
 48. den Ouden DT, Meinders AE.: Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review. *Neth J Med.* 2005 Jan;63(1):4-13.
 49. DiBartola SP.: Management of hypokalaemia and hyperkalaemia. *J Feline Med Surg.* 2001;3(4):181-3.
 50. Doi M, Yano M, Kobayashi S, Kohno M, Tokuhisa T, Okuda S, Suetsugu M, Hisamatsu Y, Ohkusa T, Kohno M, Matsuzaki M.: Propranolol prevents the development of heart failure by restoring FKBP12.6-mediated stabilization of ryanodine receptor. *Circulation.* 2002 ;105(11):1374-9.

51. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A.: Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):884-90. Erratum in: *N Engl J Med* 2002 Sep 19;347(12):955.
52. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M.: Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1995 ;81(6 Suppl):S11-22.
53. Ettinger SJ, Feldman EC.: *Textbook of veterinary internal medicine*. Sixth edition. Elsevier Saunders. 2005.
54. Ewy GA, Kern KB, Sanders AB, Newburn D, Valenzuela TD, Clark L, Hilwig RW, Otto CW, Hayes MM, Martinez P, Berg RA.: Cardiocerebral resuscitation for cardiac arrest. *Am J Med*. 2006 Jan;119(1):6-9.
55. Ewy GA, Zuercher M, Hilwig RW, Sanders AB, Berg RA, Otto CW, Hayes MM, Kern KB.: Improved neurological outcome with continuous chest compressions compared with 30:2 compressions-to-ventilations cardiopulmonary resuscitation in a realistic swine model of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2007;116(22):2525-30.
56. Ewy GA.: Cardiocerebral resuscitation: a better approach to cardiac arrest. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(6):579-84.
57. Fairbanks CA, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Posthumus IJ, Wilcox GL.:alpha(2C)-Adrenergic receptors mediate spinal analgesia and adrenergic-opioid synergy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 ;300(1):282-90.
58. Ferrandière M, Hazouard E, Ayoub J, Laffon M, Gage J, Mercier C, Fusciardi J.:Non-invasive ventilation corrects alveolar hypoventilation during spinal anesthesia. *Can J Anaesth*. 2006;53(4):404-8.
59. Gourine AV, Spyer KM, Gourine A.: Beta-blockers: acting in the brain but healing the heart. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(7):913-5.
60. Granholm M, McKusick BC, Westerholm FC, Aspegren JC.: Evaluation of the clinical efficacy and safety of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their reversal with atipamezole. *Vet Anaesth Analg*. 2006;33(4):214-23.
61. Grocott MP, Hamilton MA: Resuscitation fluids.*Vox Sang*. 2002 ;82(1):1-8
62. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME.: Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2004 ;8(5):373-81.
63. Habib FA, Cohn SM.: Blood substitutes. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004 ;17(2):139-43.
64. Hahm TS, Cho HS, Lee KH, Chung IS, Kim JA, Kim MH.: Clonidine premedication prevents preoperative hypokalemia. *J Clin Anesth*. 2002 Feb;14(1):6-9.
65. Hamlin RL.: Animal models of ventricular arrhythmias. *Pharmacol Ther*. 2007;113(2):276-95.
66. Haskins SC, Pascoe PJ, Ilkiw JE: The effect of moderate hypovolemia on cardiopulmonary function in dogs. *J Vet Emerg Critical Care*. 2005; 15:100-109.
67. Hedenstierna G, Rothen HU.: Atelectasis formation during anesthesia: causes and

- measures to prevent it. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(5-6):329-35.
68. Hedenstierna G.: Airway closure, atelectasis and gas exchange during anaesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2002 May;68(5):332-6.
 69. Hedenstierna G.: Alveolar collapse and closure of airways: regular effects of anaesthesia. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(3):123-9.
 70. Heine MF, Lake CL.: Nature and prevention of errors in anesthesiology. *J Surg Oncol.* 2004 1;88(3):143-52.
 71. Helm S, Trescot AM, Colson J, Sehgal N, Silverman S.: Opioid antagonists, partial agonists, and agonists/antagonists: the role of office-based detoxification. *Pain Physician.* 2008 ;11(2):225-35.
 72. Hofmeister EH, Keenan K, Egger CM.: Dobutamine-induced bradycardia in a dog. *Vet Anaesth Analg.* 2005 ;32(2):107-11.
 73. Hohenhaus AE.: Importance of blood groups and blood group antibodies in companion animals. *Transfus Med Rev.* 2004 ;18(2):117-26.
 74. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR.: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest.* 2001;120(3):989-1002.
 75. Hwang SO, Kim SH, Kim H, Jang YS, Zhao PG, Lee KH, Choi HJ, Shin TY.: Comparison of 15:1, 15:2, and 30:2 compression-to-ventilation ratios for cardiopulmonary resuscitation in a canine model of a simulated, witnessed cardiac arrest. *Acad Emerg Med.* 2008;15(2):183-9.
 76. Ibrahim CP.: Hypotension in preterm infants. *Indian Pediatr.* 2008 Apr;45(4):285-94.
 77. Insler SR, Sessler DI.: Perioperative thermoregulation and temperature monitoring. *Anesthesiol Clin.* 2006;24(4):823-37.
 78. Iscoe S, Fisher JA.: Hyperoxia-induced hypocapnia: an underappreciated risk. *Chest.* 2005;128(1):430-3.
 79. Ito H, Sobue K, So M, Hirate H, Sugiura T, Azami T, Sasano H, Katsuya H.: Use of landiolol in the perioperative management of supraventricular tachycardia. *J Anesth.* 2006;20(3):253-4.
 80. Janssens M, Hartstein G.: Management of difficult intubation. *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Jan;18(1):3-12.
 81. Jantzen JP.: Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007 Dec;21(4):517-38.
 82. Johnson SI, McMichael M, White G.: Heatstroke in small animal medicine: A clinical practice review. *J Vet Emerg Crit Care* 2006;16:112–119.
 83. Jordan BA, Gomes I, Rios C, Filipovska J, Devi LA.: Functional interactions between mu opioid and alpha 2A-adrenergic receptors. *Mol Pharmacol.* 2003;64(6):1317-24.
 84. Kaartinen MJ, Cuvelliez S, Brouillard L, Rondenay Y, Kona-Boun JJ, Troncy E.: Survey of

- utilization of medetomidine and atipamezole in private veterinary practice in Quebec in 2002. *Can Vet J.* 2007;48(7):725-30.
85. Kavanagh B.: Normocapnia vs hypercapnia. *Minerva Anesthesiol.* 2002;68(5):346-50.
 86. Kentner R, Safar P, Prueckner S, Behringer W, Wu X, Henchir J, Ruemelin A, Tisherman SA.: Titrated hypertonic/hyperoncotic solution for hypotensive fluid resuscitation during uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Resuscitation.* 2005;65(1):87-95.
 87. Kim HJ, Han SW. Therapeutic approach to hyperkalemia. *Nephron.* 2002;92 Suppl 1:33-40.
 88. Kluger MT, Visvanathan T, Myburgh JA, Westhorpe RN.:Crisis management during anaesthesia: regurgitation, vomiting, and aspiration. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e4.
 89. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F.: Dantrolene--a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia.* 2004;59(4):364-73.
 90. Krausz MM.: Initial resuscitation of hemorrhagic shock. *World J Emerg Surg.* 2006 27;1:14.
 91. Laffey JG, Kavanagh BP.: Hypocapnia. *N Engl J Med.* 2002;347(1):43-53.
 92. Lanchin A.: Ipotermia accidentale intra e post operatoria. 59°Congresso internazionale multisala SCIVAC. 2008.
 93. Lanevski A, Wardrop KJ.: Principles of transfusion medicine in small animals. *Can Vet J.* 2001 ;42(6):447-54.
 94. Langeron O, Amour J, Vivien B, Aubrun F.: Clinical review: management of difficult airways. *Crit Care.* 2006;10(6):243.
 95. Langston C.: Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008 May;38(3):677-97, xiii.
 96. Lee DC, Yoon DS, Lee MO, Clifford DH.: Some effects of acupuncture at Jen Chung (Go-26) on cardiovascular dynamics in dogs. *Can J Comp Med.* 1977 Oct;41(4):446-54.
 97. Leone M, Martin C.:Vasopressor use in septic shock: an update. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(2):141-7.
 98. Leong EC, Bendall JC, Boyd AC, Einstein R.: Sodium bicarbonate improves the chance of resuscitation after 10 minutes of cardiac arrest in dogs. *Resuscitation.* 2001;51(3):309-15.
 99. Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E, Di Iorio C, Occhiochiuso L, Romano L, Savoia G, Massa RM, D'Amato G; Cardarelli Hospital Radiocontrast Media and Anesthetic-Induced Anaphylaxis Prevention Working Group.: Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(1):1-11.
 100. Liem EB, Bjoraker DG, Gravenstein D.: New options for airway management: intubating fiberoptic stylets. *Br J Anaesth.* 2003 Sep;91(3):408-18.

101. Mahmoud AB, Tantawy AE, Kouatli AA, Baslaim GM.: Propranolol: a new indication for an old drug in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(2):184-7.
102. Mahmoud M, Bryan Y, Gunter J, Kreeger RN, Sadhasivam S.: Anesthetic implications of undiagnosed late onset central hypoventilation syndrome in a child: from elective tonsillectomy to tracheostomy. *Paediatr Anaesth.* 2007;17(10):1001-5.
103. Mangrum JM, DiMarco JP.: The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med.* 2000;342(10):703-9.
104. Martel MJ, MacKinnon KJ, Arsenault MY, Bartellas E, Klein MC, Lane CA, Sprague AE, Wilson AK; Clinical Practice Obstetrics Committee and Executive and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.: Hemorrhagic shock. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(6):504-20; quiz 521-4.
105. Mauer D, Wolcke B, Dick W.: Alternative methods of mechanical cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2000 Apr;44(2):81-95.
106. Mizobe T., Nakajima Y., Ueno H., Sessler D.I.: Fructose administration increases intraoperative core temperature by augmenting both metabolic rate and the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology,* 2006;104(6):1124-30.
107. Monk TG.: Acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiol Clin North America.* 2005;23(2):271-81, vi.
108. Monteiro ER, Teixeira Neto FJ, Castro VB, Campagnol D.: Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2007 ;34(5):312-21.
109. Morris RW, Watterson LM, Westhorpe RN, Webb RK.: Crisis management during anaesthesia: hypotension. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e11.
110. Murrell JC, Hellebrekers LJ.: Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 2005;32(3):117-27.
111. Nelson TE.: Heat production during anesthetic-induced malignant hyperthermia. *Biosci Rep.* 2001;21(2):169-79.
112. Niedfeldt RL, Robertson SA.: Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Vet Anaesth Analg.* 2006 ;33(6):381-9.
113. Paiva EF, Perondi MB, Kern KB, Berg RA, Timerman S, Cardoso LF, Ramirez JA.: Effect of amiodarone on haemodynamics during cardiopulmonary resuscitation in a canine model of resistant ventricular fibrillation. *Resuscitation.* 2003;58(2):203-8.
114. Paix AD, Williamson JA, Runciman WB.: Crisis management during anaesthesia: difficult intubation. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e5.
115. Perkowski S.: Management of anesthetic crises. *North American Veterinary Conference.* 2007.

116. Plunkett SJ, McMichael M.: Cardiopulmonary resuscitation in small animal medicine: an update. *J Vet Intern Med.* 2008;22(1):9-25.
117. Pollack CV Jr.: The laryngeal mask airway: a comprehensive review for the Emergency Physician. *J Emerg Med.* 2001;20(1):53-66.
118. Posner LP, Gleed RD, Erb HN, Ludders JW.: Post-anesthetic hyperthermia in cats. *Vet Anaesth Analg.* 2007;34(1):40-7.
119. Pottie RG, Dart CM, Perkins NR, Hodgson DR.: Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog.: *Aust Vet J.* 2007;85(4):158-62.
120. Putzu M, Casati A, Berti M, Pagliarini G, Fanelli G.: Clinical complications, monitoring and management of perioperative mild hypothermia: anesthesiological features. *Acta Biomed.* 2007 ;78(3):163-9.
121. Pypendop B.: fisiologia respiratoria e modificazioni cardiopolmonari in corso di anestesia in ventilazione assistita. 50°Congresso internazionale multisala SCIVAC. 2005.
122. R.M. Winslow: Cell-free oxygen carriers: Scientific foundations, clinical development, and new directions, *Biochim. Biophys. Acta.* 2008: 10.1016.
123. Rangel-Castillo L, Robertson CS.: Management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin.* 2006;22(4):713-32; abstract ix.
124. Redondo JI, Rubio M, Soler G, Serra I, Soler C, Gómez-Villamandos RJ.: Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2007;54(9):470-7
125. Reidy J, Douglas J.: Vasopressors in obstetrics. *Anesthesiol Clin.* 2008;26(1):75-88, vi-vii.
126. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K.: Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 ;2:21.
127. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G.: Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1998;81(5):681-6.
128. Runciman WB, Kluger MT, Morris RW, Paix AD, Watterson LM, Webb RK.: Crisis management during anaesthesia: the development of an anaesthetic crisis management manual. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e1.
129. Saito S, Nishihara F, Akihiro T, Nishikawa K, Obata H, Goto F, Yuki N.: Landiolol and esmolol prevent tachycardia without altering cerebral blood flow. *Can J Anaesth.* 2005;52(10):1027-34.
130. Salmenperä MT, Szlam E, Hug CC Jr.: Anesthetic and hemodynamic interactions of dexmedetomidine and fentanyl in dogs. *Anesthesiology.* 1994;80(4):837-46.
131. Sarkozy A, Dorian P.: Strategies for reversing shock-resistant ventricular fibrillation. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9(3):189-93.
132. Sarti A, Recanati D, Furlan S.: Thermal regulation and intraoperative hypothermia. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71(6):379-83.

133. Schaer M.: Therapeutic approach to electrolyte emergencies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38(3):513-33, x.
134. Sessler DI.: Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology.* 2008 ;109(2):318-38.
135. Shiina H, Sugiyama A, Takahara A, Satoh Y, Hashimoto K.: Comparison of the electropharmacological effects of verapamil and propranolol in the halothane-anesthetized in vivo canine model under monophasic action potential monitoring. *Jpn Circ J.* 2000 Oct;64(10):777-82.
136. Shoemaker WC.: Relation of oxygen transport patterns to the pathophysiology and therapy of shock states. *Intensive Care Med.* 1987;13(4):230-43.
137. Sinclair MD.: A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J.* 2003 Nov;44(11):885-97.
138. Staffieri F, Franchini D, Carella GL, Montanaro MG, Valentini V, Driessen B, Grasso S, Crovace A.: Computed tomographic analysis of the effects of two inspired oxygen concentrations on pulmonary aeration in anesthetized and mechanically ventilated dogs. *Am J Vet Res.* 2007;68(9):925-31.
139. Szekely SM, Runciman WB, Webb RK, Ludbrook GL.: Crisis management during anaesthesia: desaturation. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e6.
140. Takamatsu I, Karasawa F, Okuda T.: Dopamine may preserve the myocardial oxygen balance better than dobutamine when administered with milrinone. *Can J Anaesth.* 2002 Nov;49(9):968-72.
141. Takeda S, Tomaru T, Inada Y.: Splanchnic organ blood flow during calcitonin gene-related peptide-induced hypotension with or without propranolol in dogs. *Anesth Analg.* 2000;90(6):1275-80.
142. Teixeira Neto FJ, Luna SP, Cruz ML, Braz JR, Massone F, Nogueira CS.: A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 2007 ;34(2):107-16.
143. Teixeira Neto FJ, Luna SP, Cruz ML, Braz JR, Massone F, Nogueira CS.: A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 2007;34(2):107-16.
144. Tentillier E, Heydenreich C, Cros AM, Schmitt V, Dindart JM, Thicoipé M.: Use of the intubating laryngeal mask airway in emergency pre-hospital difficult intubation. *Resuscitation.* 2008;77(1):30-4.
145. Theilmeier G, Booke M.: Norepinephrine in septic patients--friend or foe?. *J Clin Anesth.* 2003 Mar;15(2):154-8.
146. Thompson A, Balsler JR.: Perioperative cardiac arrhythmias. *Br J Anaesth.* 2004;93(1):86-94.
147. Torrez CV, Hunt GB.: Results of surgical correction of abnormalities associated with brachycephalic airway obstruction syndrome in dogs in Australia. *J Small Anim Pract.* 2006;47(3):150-4.

148. Tranquilli WJ, Grimm KA, Thurmon JC; Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia. Blackwell Publishing. Fourth edition 2007.
149. Us MH, Ozkan S, Oral L, Oğuş T, Acar HV, Cakir O, Keskin O, Top C, Gökben M.: Comparison of the effects of hypertonic saline and crystalloid infusions on haemodynamic parameters during haemorrhagic shock in dogs. *J Int Med Res.* 2001 Nov-Dec;29(6):508-15.
150. Veenhuizen GD, Wyse DG.: Life threatening ventricular arrhythmias with transient or correctable causes. *Minerva Cardioangiol.* 2003;51(3):275-86.
151. Visvanathan T, Kluger MT, Webb RK, Westhorpe RN.: Crisis management during anaesthesia: obstruction of the natural airway. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e2.
152. Wan WH, Ang BT, Wang E.: The Cushing Response: a case for a review of its role as a physiological reflex. *J Clin Neurosci.* 2008 ;15(3):223-8.
153. Watterson LM, Morris RW, Westhorpe RN, Williamson JA.: Crisis management during anaesthesia: bradycardia. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e9.
154. Watterson LM, Morris RW, Williamson JA, Westhorpe RN.: Crisis management during anaesthesia: tachycardia. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e10.
155. Weil MH, Sun S.: Clinical review: Devices and drugs for cardiopulmonary resuscitation -- opportunities and restraints. *Crit Care.* 2005;9(3):287-90.
156. Weisberg LS.: Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med.* 2008 Oct 17.
157. Weissgerber AJ.: Methylene blue for refractory hypotension: a case report. *AANA J.* 2008;76(4):271-4.
158. Westhorpe RN, Ludbrook GL, Helps SC.: Crisis management during anaesthesia: bronchospasm. *Qual Saf Health Care.* 2005 Jun;14(3):e7.
159. Westhorpe RN, Visvanathan T, Kluger MT, Webb RK.: Crisis management during anaesthesia: laryngospasm. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e3.
160. Wiederstein I, Auer U, Moens Y.: Laryngeal mask airway insertion requires less propofol than endotracheal intubation in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2006;33(4):201-6.
161. Willard M.: Therapeutic approach to chronic electrolyte disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38(3):535-41, x.
162. Wu X, Drabek T, Kochanek PM, Henchir J, Stezoski SW, Stezoski J, Cochran K, Garman R, Tisherman SA.: Induction of profound hypothermia for emergency preservation and resuscitation allows intact survival after cardiac arrest resulting from prolonged lethal hemorrhage and trauma in dogs. *Circulation.* 2006;113(16):1974-82.
163. Xavier L, Kern KB, Berg RA, Hilwig RW, Ewy GA.: Comparison of standard CPR versus diffuse and stacked hand position interposed abdominal compression-CPR in a swine model. *Resuscitation* 2003;59:337-44.
164. Yamazaki A, Kinoshita H, Shimogai M, Fujii K, Nakahata K, Hironaka Y, Iranami H, Hatano Y.: Landiolol attenuates tachycardia in response to endotracheal intubation

- without affecting blood pressure. *Can J Anaesth.* 2005;52(3):254-7.
165. Yao K, Maeda H, Ina Y, Sato M, Fujita K, Kuwabara T, Kobayashi H, Shirakura S.: Combined effects of benidipine and diltiazem on cardiohemodynamics in anesthetized dogs. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(4):730-4.
166. Yost CS.:A new look at the respiratory stimulant doxapram. *CNS Drug Rev.* 2006;12(3-4):236-49.
167. Zhou W, Liu W.: Hypercapnia and hypocapnia in neonates. *World J Pediatr.* 2008;4(3):192-6.

RINGRAZIAMENTI

A mamma Miriam e papà Ernesto perché in questi anni di studio hanno sempre creduto in me, sostenuto nelle mie scelte e non mi hanno mai fatto mancare nulla.

Ai miei fratelli Simone e Stefano che in qualche modo mi sopportano.

A nonni, zii, cugini e parenti che mi vogliono bene.

Alla dottoressa Giulia Maria De Benedictis e il dottor Luca Bellini che mi hanno permesso di svolgere questa tesi.

A tutti i miei amici e compagni di università che hanno affrontato questa avventura universitaria; in particolare Alberto (juji) e Oriana compagni di 5 anni da pendolari, che non sono stati facili ma che abbiamo affrontato insieme appoggiandoci l'un l'altro (divertendoci in ogni situazione).

Agli amici di vecchia data che mi conoscono da sempre per i bei momenti trascorsi assieme.

Alla dottoressa Lili Asnal e il dottor Gabriele Serafin per gli insegnamenti preziosi che mi hanno sempre dato.

A Spank e i gatti (Mrs Purr, Do, Winnie) perché sono gli unici che sono sempre e comunque contenti di vedermi e mi hanno sempre aspettata e accolta in maniera festosa quando tornavo tutte le sere dall'università.