

PERITONITE SETTICA: C'E' QUALCOSA DI NUOVO?

Bogoni P., DVM

paolobogoni@alice.it - ambbogonipasotti@alice.it

Quando si parla di peritonite settica la prima cosa da tener sempre presente è che non è un'entità patologica a sé stante ma il suo divenire ed evolvere è sempre correlato ad eventi con interessamento sistemico quali la sepsi, lo shock settico, la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e la sindrome da disfunzione d'organo multipla (MODS), che se non propriamente riconosciuti e arrestati portano inevitabilmente a morte il paziente.

Da qui la necessità di definire alcuni concetti base:

1. La peritonite settica è, nei nostri animali, prevalentemente secondaria e più facilmente riscontrabile nella forma diffusa. Staticamente la fonte principale d'infezione è la diffusione di batteri dal tratto gastrointestinale, come conseguenza dell'alterazione dell'integrità anatomica o per aumento della permeabilità della parete (perforazione da CE, deiscenze di anastomosi, necrosi della parete etc.). Seguono penetrazione di corpi estranei in addome (traumi penetranti, proiettili etc.), rottura o diffusione di raccolte infette (ascesso prostatico, pancreatico, piometra) o rottura di organi cavi diversi dal tratto gastro-intestinale quali sistema biliare e vescica (la peritonite biliare e l'uro peritoneo sono spesso non infetti).
2. Sepsì: sindrome clinica causata dalla presenza di un sito infetto e dalla comparsa di una risposta infiammatoria sistemica dell'ospite in risposta all'infezione stessa. La causa dell'infezione può essere su base virale, batterica, protozoaria o micotica.
3. Sepsì grave: sepsì complicata dalla disfunzione di uno o più organi.
4. Shock settico: alterazioni circolatorie ed emodinamiche acute con persistente ipotensione arteriosa, refrattaria al trattamento aggressivo di fluido-terapia, che nasce come risposta organica e avanzata alla sepsì.
5. Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS): insieme di segni clinici sistemici in risposta a processi infiammatori sia di origine infettiva sia non infettiva (trauma, pancreatite, puntura di serpente, neoplasia, ustioni etc.)
6. Sindrome da disfunzione d'organo multipla (MODS): alterazione tumultuosa della normale funzionalità del sistema endoteliale, cardiopolmonare, renale, nervoso, endocrino e gastrointestinale come conseguenza e progressione di una SIRS incontrollata. Spesso è associata alla coagulazione intravasale disseminata (CID). In modo più semplicistico si può definire come una SIRS complicata dalla alterata funzionalità di due o più organi.

Da queste definizioni si può dedurre che una peritonite settica è sempre associata ad una sepsì e ad una SIRS, ma la SIRS non necessariamente è associata alla peritonite settica, mentre la sepsì

è sempre associata alla SIRS ma non necessariamente a peritonite settica (es. nel caso di piometra).

Da tutto ciò si evince che la diagnosi di peritonite settica, di SIRS e di sepsi dev'essere la più tempestiva possibile. La terapia della peritonite settica, in relazione allo stato patologico del paziente, dev'essere la più aggressiva possibile e multimodale allo scopo di controllare la peritonite stessa, gli eventi sistemici correlati alla SIRS e l'evoluzione in shock settico e in MODS.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi approcci e medicinali volti a far fronte al binomio peritonite settica, SIRS/sepsi. In tutti i casi si basano su punti chiave che non possono essere, ad oggi, messi in discussione quali: diagnosi precoce, stabilizzazione del paziente, trattamento della fonte d'infezione/della peritonite settica sia per via chirurgica che per via farmacologica, supporto farmacologico e alimentare post operatorio, controllo della peritonite secondaria alla chirurgia.

- **Diagnosi precoce:** atta a riconoscere prima possibile le alterazioni sistemiche (SIRS/MODS) e locali (fonte d'infezione/peritonite settica). Tutto ciò si basa sulla registrazione e sulla valutazione dei parametri clinici e strumentali che identificano la SIRS/MODS e sul precoce riconoscimento della sepsi. Inoltre, in corso di peritonite, con accumulo di liquido addominale confermato mediante diagnostica per immagini, la centesi del liquido addominale, seguita da valutazioni citologiche (conferma della presenza di batteri, neutrofilo e spt di batteri fagocitati), biochimiche (concentrazione nel liquido e differenza fra la concentrazione plasmatica e la concentrazione nel liquido di alcune sostanze) e colturali dello stesso permettono la diagnosi definitiva di peritonite settica. In particolare, le valutazioni biochimiche si basano soprattutto sulla determinazione di glucosio, lattato, bicarbonati, per la peritonite settica, di potassio, creatinina, ed urea per l'uroperitoneo e della bilirubina per la peritonite biliare. In medicina umana esistono diverse linee guida atte a diagnosticare le diverse fasi della sepsi e a descrivere le manifestazioni dell'infezione e le reazioni del paziente in risposta all'infezione stessa (PIRO – predisposizione, insulto/infezione, risposta del paziente e disfunzione d'organo- 2001-2009), per poter così determinare i fattori predittivi di morbilità e mortalità. Nel 2008 la Survivig Sepsis Campaign pubblica le linee guida, relative la sepsi, atte a classificare le diverse classi di gravità, i diversi protocolli terapeutici da tenere e non ultimo le valutazioni, in base alla classe di appartenenza e dei sintomi clinici, dei rischi/benefici delle diverse terapie. Secondo suddette linee guida, in corso di diagnosi di sepsi, si consiglia ottenere almeno due campioni di sangue da mandare all'esame colturale ed antibiogramma. Il prelievo ematico deve avvenire uno da puntura percutanea e uno da ogni catetere venoso presente sul paziente, a patto che lo stesso non sia inserito da più di 48 ore. Oltre a questi vanno raccolti campioni

da qualsiasi altra raccolta o fonte d'infezione presente che possa essere la causa della sepsi. In quest'ultimo caso andrà preferita la metodica di raccolta meno traumatica e aggressiva per il paziente.

Il limite è che l'approccio PIRO o altre linee guida proposte in medicina umana, basandosi su tecniche diagnostiche avanzate, principi farmacologici non disponibili/non testati in veterinaria e su modelli numerici e di raccolta dati complessi sono poco applicabili o riproducibili in veterinaria. Ciò non toglie che la loro conoscenza sia utile e soprattutto che esse possano servire come guida al fine di ottenere modelli simili, applicabili anche in medicina veterinaria.

- **Terapia sistemica volta a stabilizzare il paziente e controllo della fonte d'infezione.**

Stabilizzazione del paziente: il clinico deve cercare di correggere alcune complicazioni importanti legate alla SIRS e alla sepsi e potenzialmente presenti con la peritonite settica:

- Ipotensione: mantenimento della pressione sistolica a valori di ≥ 90 mmHg e Pressione Venosa Centrale (CPV) tra i 5 e 15 cm H₂O
- Anemia: mantenere l'ematocrito a valori $>$ a 30 %
- Disidratazione e perdita di fluidi nel terzo spazio: mantenere normali livelli d'idratazione senza incorrere nel sovraccarico ed in edema polmonare
- Ipoproteinemia e ipoalbuminemia a valori $>$ di 3,5 gr/dl e 2 gr/dl rispettivamente
- Mantenimento di un adeguato out-put urinario ≥ 1 ml/kg/hr
- Mantenimento di un'adeguata temperatura
- Mantenimento di un'adeguata glicemia (in medicina umana ≥ 70 mg/dl ≤ 150 mg/dl)
- Mantenimento di un'adeguata coagulazione per evitare sia il tromboembolismo sia la CID.

I presidi terapeutici comunemente usati per ottenere ciò sono:

- ❖ Fluido-terapia aggressiva basata sull'uso di cristalloidi da soli (90 ml/kg nel cane e 40-50 ml/kg nel gatto) o meglio l'uso combinato di cristalloidi e colloidali di sintesi (20-40 ml/kg associati a hetastarch 10 -20 ml/kg nel cane e 5-10 ml/kg nel gatto, o a soluzione ipertoniche di NaCl 7,5% 3-5 ml/kg in 5-15 minuti, oppure destrano 70 5-10 ml/kg ad effetto in 5-15 minuti, o gelatine idrolisate 5-10 ml/kg ad effetto.
- ❖ L'uso dei derivati del sangue, in considerazione dei costi e dei potenziali rischi, andrebbe riservato a pazienti anemici e ipovolemici, o con alterazioni della coagulazione o con ipoalbuminemia.
- ❖ In caso di sola ipoalbuminemia è da preferire l'uso dell'albumina umana, diluita al 5-10%, all'uso dei derivati del sangue.
- ❖ In caso di mancato raggiungimento di valori di pressione sistolica $>$ a 90 mmHg e CPV $>$ a 5 cm H₂O si consiglia l'uso di sostanze vasoattive (dopamina), vasoattive/inotrope

(dobutamina) in associazione o meno ad idrocortisone (non desametasone o altri cortisonici)

- ❖ Somministrazione di glucosio in caso d'ipoglicemia o d'insulina ± glucosio in caso di iperglicemia.
- ❖ Antibiotico terapia ad ampio spettro, dapprima empirica e poi sulla base dell'esame colturale ed antibiogramma. La terapia antibiotata dovrebbe iniziare il prima possibile ma non prima del prelievo per l'esame colturale, a patto che quest'ultimo non ritardi significativamente l'instaurarsi della terapia stessa. In medicina umana l'inizio della terapia dovrebbe avvenire entro un'ora dalla diagnosi di sepsi, e ogni ora di ritardo è associato ad un aumento della percentuale di mortalità ben determinata (diminuzione della sopravvivenza del 7,6% per ora di ritardo e odds ratio di 1.119 per ora di ritardo, CI 95% 1,103-1,136). La scelta dell'antibiotico si dovrebbe basare sulla conoscenza dei diversi agenti patogeni più frequentemente isolati per quel tipo di condizione settica, nei casi dubbi preferire antibiotici o miscele di antibiotici ad ampio spettro, con la metodica di somministrazione più semplice e che possibilmente siano somministrabili in bolo. Il non tempestivo inizio della terapia o l'errata scelta dell'antibiotico riduce di 5 volte la sopravvivenza in pazienti umani in shock settico.
- ❖ Uso della proteina C attivata ricombinata umana. In medicina umana in soggetti con shock settico e MODS con alto rischio di morte è raccomandato l'uso della proteina C attivata ricombinata umana. Le controindicazioni all'uso sono l'aumento del rischio di sanguinamento, tra queste piastrinopenia inferiore a 30.000 ed esecuzione negli ultimi giorni di interventi chirurgici o di procedure ad alto rischio di sanguinamento. Alla luce di ciò considerando che i soggetti affetti da peritonite settica vanno sottoposti a trattamento chirurgico questi non sono candidati ideali all'uso di proteina C attivata.

Controllo della fonte d'infezione: deve avvenire il prima possibile, una volta raggiunta la diagnosi di peritonite settica. In medicina umana si parla di controllo della fonte entro sei ore dalla presentazione. Le indicazioni per una celiotomia esplorativa d'urgenza sono: citologia del liquido addominale raccolto positiva per infezione, presenza di lesioni penetranti in addome, (spt. se da proiettile), presenza di diagnostica per immagini positiva per alterazione di struttura (neoplasie, torsioni, intussuscezioni, CE) e ileo paralitico a carico del pacchetto intestinale e la presenza di peritonite biliare o uro peritoneo.

Il controllo della peritonite settica avviene mediante celotomia mediana, rimozione del tratto patologico ed eventuale sintesi dello stesso (spt. in caso di alterazioni del GI), utilizzo dell'omento come elemento drenate e favorente la guarigione (non asportarlo se non in casi obbligati),

abbondante lavaggio della cavità addominale (200-500 ml/kg) e chiusura del cavo addominale con o senza il posizionamento di drenaggi (rispettivamente sistema ad addome chiuso con drenaggio passivi o drenaggi in aspirazione o sistema chiuso) o con la non chiusura del cavo addominale per l'attuazione del drenaggio continuo (sistema ad addome aperto).

La percentuale di mortalità fra i diversi sistemi è paragonabile e varia dal 21% al 48% a seconda degli articoli e degli anni considerati. Il sistema chiuso con drenaggi e il sistema aperto si differenziano per la quantità di sangue fresco e plasma necessario durante il periodo di ospedalizzazione (per la metodica aperta sembra essere superiore) e per i giorni di ospedalizzazione (in media di 6 giorni per il drenaggio aperto e di 3,5 per il sistema chiuso). Il sistema aperto, inoltre, necessita di una quantità di materiale da medicazione nettamente superiore rispetto a quello chiuso e di una seconda seduta chirurgica per la sintesi definitiva dell'addome. Per contro ha il vantaggio di allontanare il liquido settico in modo continuo dall'addome, e di non presentare il rischio d'infezione ascendente riscontrabile nel sistema con drenaggi. Inoltre, il sistema chiuso ha il potenziale limite che i drenaggi si possano ostruire. Uno studio eseguito da Hosgood e coll. evidenzia come i drenaggi, se attentamente posizionati, possano comunque rimanere pervi per 3-6 giorni. La scelta del sistema da adottare si basa sul completo controllo della fonte d'infezione, sulle caratteristiche e sulla fluidità del liquido addominale raccolto, sulla possibilità o meno di eseguire una laparotomia programmata, sulla disponibilità di derivati del sangue, e non ultimo sulle possibilità economiche del proprietario.

Un nuovo concetto che si sta diffondendo è la rilaparotomia come parte integrante del trattamento. La rilaparotomia può essere programmata, in media 2-3 giorni dopo la chirurgia o eseguita secondo necessità cliniche ed in questo caso può essere d'urgenza o elettiva (rilaparotomia "su richiesta" o on-demand).

La rilaparotomia "programmata" viene decisa dal chirurgo durante la prima seduta chirurgica e dovrebbe avvenire tutte le volte in cui il chirurgo non sia sicuro di aver controllato completamente la fonte d'infezione o quando si esegue un'anastomosi in un paziente ipoteso durante la seduta chirurgica o nel caso si utilizzi la tecnica con drenaggio aperto.

La rilaparotomia su richiesta è invece dettata da esigenze cliniche. Si attua tutte le volte che il paziente continui a dimostrare segni d'infezione anche dopo la prima chirurgia o quando si instaura una peritonite settica secondaria alla chirurgia (es. deiscenza di anastomosi). In medicina umana ci sono valutazioni relative alla percentuale di rilaparotomie negative (non necessarie) sia fra le programmate sia fra le on-demand. In particolare con le laparotomie on-demand il rischio, in percentuale, di rilaparotomie positive aumenta, ma per contro l'attesa del manifestarsi dei sintomi

clinici può incrementare di rischio di sepsi e di shock settico. Al contrario con le rilaparatomie programmate aumenta il rischio di procedure con esito negativo e di fatto, così facendo, si previene l'instaurarsi e/o l'aggravarsi della sepsi e dello shock settico. I segnali clinici e diagnostici che solitamente in medicina veterinaria determinano la necessità di rilaparatomia on-demand sono:

1. Presenza di vomito nei tre giorni successivi la chirurgia che non risponda alla terapia antiemetica entro 12 ore dal suo inizio.
2. Conta neutrofilica del liquido peritoneale con un trend al rialzo durante i primi quattro giorni post-operatori (PO).
3. La quantità di fluido che si accumula in cavità addominale continua ad aumentare dal 2° al 4° giorno PO.

In medicina umana, secondo alcuni autori, l'aumento della pressione intra-addominale (IAP) può essere considerato un importante elemento precoce per formulare della comparsa di peritonite settica postoperatoria tale da richiedere una rilaparatomia on-demand. In particolare l'analisi regressiva dei dati raccolti in uno studio sulla IAP in soggetti affetti da peritonite PO evidenzia come tale valore sia il terzo valore predittivo sulla comparsa di peritonite PO, preceduta solo dalla presenza di shock settico al momento del ricovero e dal POSSUM score. Lo stesso articolo conclude che un'elevata IAP, presente nell'immediato PO, possa incrementare il rischio di insorgenza di peritonite PO e che la IAP possa essere utilizzata come valore predittivo per una rilaparotomia on-demand. La misurazione della IAP può avvenire con diverse metodiche e la misurazione mediante cateterismo vescicale risulta semplice, attendibile e poco invasiva. In medicina veterinaria ci sono pochi studi al riguardo. In particolare esiste un lavoro sulla determinazione della IAP nel periodo pre e post operatorio in cagne sane sottoposte a interventi di OHE non complicati. Lo scopo del lavoro è quello di valutare le fisiologiche oscillazioni della IAP senza che questa determini ipertensione intra-addominale o sindrome da compartimentalizzazione addominale. Un recente lavoro (2010) su soggetti felini è volto a determinare la normale IAP in soggetti felini sani e quali possano essere le variabili che influenzano la determinazione della stessa.

Terapia post operatoria: sostanzialmente si basa sugli stessi presupposti della terapia in fase pre-operatoria atte a controllare ed ad impedire l'insorgere della sepsi.

Un punto importante nella terapia post operatoria è la precoce nutrizione PO ottenibile mediante alimentazione enterale (EN) o parenterale totale o parziale (PTN/PPN). Per motivi sia

clinici/fisiologici sia economici si è stabilito con certezza, sia in medicina umana sia in medicina veterinaria, che quando possibile la EN è sempre da preferirsi alla PTN/PPN. Una regola ormai assodata è che se l'intestino funziona usiamolo e che lo stesso si nutre dall'alimentazione. Per questi motivi nei soggetti affetti da peritonite settica, sepsi o shock settico è sempre consigliabile posizione un sondino da alimentazione. Tenendo in considerazione le diverse situazioni cliniche e i potenziali rischi, quando possibile, è preferibile utilizzare sondini naso gastrici/digiunali o esofago-gastrico/digiunali utilizzando quelli doudenali o digiunali come ultima opzione. Per contro nei soggetti in cui l'alimentazione enterale non sia possibile (per esempio soggetti con vomito non controllabile o con alterazioni esofagee) è da preferirsi la PTN/PPT con la consapevolezza che la metodica può essere veicolo di sepsi, spt se non correttamente gestita, ed è sicuramente più costosa se paragonata all'EN. Oltretutto con la TPN non si sfruttano i vantaggi legati alla nutrizione e all'attività dell'intestino.

Conclusioni: la TERAPIA per la sepsi e la peritonite settica è a tutt'oggi in continua evoluzione, anche se alcuni capisaldi sono ormai ben descritti, documentati e provati nella pratica clinica. Durante gli anni passati sono stati proposti diversi farmaci che negli intenti degli autori avrebbero dovuto dare cambiamenti radicali nella terapia, ma all'atto del loro utilizzo "sul campo" si sono dimostrati o inefficaci o addirittura controindicati. Tale comportamento è da ascrivere al fatto che in passato i dati venivano reperiti solo da sperimentazioni eseguite su topi, nei quali la sepsi o la peritonite venivano create in modo repentino mediante inoculazione di patogeni per via endovenosa o mediante legatura e puntura ilieo-ciecale. In questo modo venivano a mancare i "fattori" organici legati all'evoluzione progressiva della malattia. Ecco perché negli ultimi anni, accanto ad una sperimentazione ancora presente, i modelli di studio umano per la sepsi sono diventati i cani affetti naturalmente da parvovirosi o da peritonite secondaria infettiva o da patologie respiratorie gravi. Da qui la difficoltà di reperire casi clinici da introdurre nella sperimentazione e da introdurre in popolazioni fra loro omogenee. Inoltre un altro grosso limite della veterinaria è dato dal fatto che i dati prognostici e terapeutici presenti in medicina umana sono estrapolati da studi eseguiti su numero elevato di pazienti, prodotti da gruppi di lavoro specialistici, e che soprattutto ai fini prognostici si basano su metodi statistici ben documentati (APACHE II, POSSUM, PIRO, GRADE etc). Si può dedurre che per la necessità di mezzi utilizzati in queste procedure e per elevato numero di pazienti considerati sono ad oggi non disponibili per la medicina veterinaria. Da qui la necessità, anche in medicina veterinaria, di poter disporre di risultati e di linee guida ottenute con metodiche paragonabili alla medicina umana, che permettano da una parte di aumentare, di fatto, la percentuale di successo e dall'altro di agire in modo omogeneo andando ad eliminare tutte le variabili legate a popolazioni eterogenee ed a metodiche di lavoro non standardizzate.

Bibliografia disponibile a richiesta