



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICO-VETERINARIE

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina Veterinaria

**SEPSI E CARDIOMIOPATIA SETTICA: APPROCCIO COMPARATO TRA
MEDICINA VETERINARIA E MEDICINA UMANA**

**SEPSIS AND SEPTIC CARDIOMYOPATHY: A COMPARATIVE APPROACH BETWEEN
VETERINARY MEDICINE AND HUMAN MEDICINE**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Cecilia Quintavalla

Laureanda:

Marta Colombi

ANNO ACCADEMICO

2022 / 2023

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	5
ABSTRACT	6
1. SEPSI, SEPSI SEVERA, SHOCK SETTICO, SIRS, MODS	8
1.1 DEFINIZIONI STORICHE	8
1.2 NUOVE DEFINIZIONI E CRITERI PER LA DIAGNOSI	8
1.3 SIRS IN MEDICINA VETERINARIA.....	13
1.4 SIRS vs QSOFA.....	15
2. CAUSE E AGENTI PATOGENI ASSOCIATI ALLA SEPSI	16
3. FISIOPATOLOGIA	19
3.1 ANOMALIE CIRCOLATORIE E MICROCIRCOLATORIE	19
3.2 SISTEMA CARDIOVASCOLARE	20
3.3 SISTEMA RESPIRATORIO	20
3.4 SISTEMA RENALE	21
3.5 SISTEMA EMATOLOGICO	21
3.6 SISTEMA EPATICO.....	22
3.7 SISTEMA NERVOSO	23
3.8 CROSSTALK.....	23
4. LINEE GUIDA SEPSI.....	25
4.1 SCREENING E TRATTAMENTO PRECOCE	25
4.2 INFEZIONE.....	27
4.3 GESTIONE EMODINAMICA	28
4.4 VENTILAZIONE	32
4.5 TERAPIE ADDIZIONALI	32
5. CARDIOMIOPATIA INDOTTA DA SEPSI	35
5.1 DEFINIZIONE	35
5.2 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	35
6. FISIOPATOLOGIA DELLA CARDIOMIOPATIA INDOTTA DA SEPSI	38
6.1 ALTERAZIONE DEL METABOLISMO CARDIACO	38
6.1.1 <i>Metabolismo cardiaco in condizioni fisiologiche</i>	38
6.1.2 <i>Metabolismo cardiaco in corso di cardiomiopatia indotta da sepsi</i>	40
6.2 ALTERAZIONI DEI MITOCONDRI.....	41
6.2.1 <i>Anomalie strutturali</i>	41

6.2.2	<i>Disordini funzionali</i>	42
6.2.3	<i>Disordini della biogenesi</i>	43
6.3	MORTE DEI CARDIOMIOCITI	44
6.3.1	<i>Apoptosi</i>	44
6.3.2	<i>Necroptosi</i>	45
6.3.3	<i>Necrosi mediata dai mitocondri</i>	46
6.3.4	<i>Piroptosi</i>	46
6.3.5	<i>Ferroptosi</i>	47
6.3.6	<i>Autofagia</i>	47
6.4	RUOLO DELL'OSSIDO NITRICO, DELL'ENDOTELIO E DEL SISTEMA SIMPATICO	48
7.	PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI	49
7.1	ECOCARDIOGRAFIA	50
7.1.1	<i>Disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro</i>	50
7.1.2	<i>Disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo destro</i>	52
7.1.3	<i>Valutazione ecocardiografica nel cane</i>	54
7.2	SHOCK INDEX	56
7.3	ELETTROCARDIOGRAMMA	56
7.4	BIOMARKER	58
7.4.1	<i>Peptide natriuretico tipo B</i>	58
7.4.2	<i>Troponine</i>	59
8.	TRATTAMENTO DELLA CARDIOMIOPATIA INDOTTA DA SEPSI	61
8.1	INOTROPI	62
8.2	BETA – BLOCCANTI	62
8.3	ALFA2 - AGONISTI	63
8.4	INTRA - AORTIC BALLOON PUMP	66
9.	PROGNOSI	68
10.	CASE REPORT	72
10.1	ANAMNESI	72
10.2	EOG	72
10.3	INDAGINI DIAGNOSTICHE	73
10.4	SOSPETTO DIAGNOSTICO	74
10.5	TERAPIA	74
10.6	ESAMI	74
10.7	ECG ED ECOCARDIOGRAFIA	77
10.8	DECORSO	82
10.9	DIMISSIONI	84

CONCLUSIONI	86
BIBLIOGRAFIA	87

INTRODUZIONE

La sepsi è una sindrome clinica pericolosa per la vita, caratterizzata da disfunzioni d'organo e da una risposta eccessiva da parte dell'ospite all'infezione stessa. Il tasso di mortalità per sepsi è attualmente molto elevato, tanto che nel 2013 è stata istituita la Giornata mondiale per la lotta alla sepsi che ricorre ogni 13 settembre al fine di sensibilizzare la popolazione.

Nel corso degli anni, data l'importanza della sepsi a livello mondiale, l'argomento è stato molto approfondito in medicina umana sotto tutti i punti di vista: a partire dal riconoscimento della sindrome fino al trattamento della stessa. A tal proposito, nel 2021 la Surviving Sepsis Campaign (SSC) ha emanato le nuove linee guida per il trattamento della sepsi negli adulti.

Anche in medicina veterinaria la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e la sepsi sono comuni e associate ad elevata morbilità e mortalità nei cani e nei gatti.

È sufficiente pensare che tra le cause più comuni di sepsi nel cane si annoverano la Parvovirosi, malattia per cui il vaccino è fortemente raccomandato, ma non obbligatorio e la Leptospirosi per cui la vaccinazione è facoltativa. Da qui si comprende che soggetti non regolarmente vaccinati o addirittura mai vaccinati sono più a rischio di andare incontro ad infezione e conseguentemente sviluppare sepsi. Così come sono cause molto frequenti anche le peritoniti settiche conseguenti a perforazioni del tratto gastrointestinale, pielonefriti, piometra, polmoniti, ecc.

È fondamentale che il medico veterinario che si trova ad affrontare pazienti con questa sindrome adotti un approccio diagnostico e terapeutico aggressivo e mirato al fine di poter salvare l'animale. Il limite che si trova a dover affrontare il medico veterinario della terapia intensiva nel momento in cui si presenta un caso di sepsi è che non esistono linee guida specifiche per gli animali, motivo per cui bisogna attingere a quelle umane e modificarle per cane e gatto. Le difficoltà più grandi riguardano sicuramente la scelta dei farmaci e i relativi dosaggi che vanno adattati all'animale, il monitoraggio intensivo che a volte prevede tecniche non applicabili in medicina veterinaria e sicuramente la disponibilità economica del proprietario dato che generalmente si rendono necessari più giorni di ricovero.

Una delle complicazioni più frequentemente riscontrate in corso di sepsi è la cardiomiopatia settica, altrimenti detta SICM. Anche in questo caso in medicina umana esistono numerosi studi relativi a questa patologia, tuttavia ad oggi ci sono delle lacune relative ai fattori di rischio e alla

fisiopatologia della stessa. Ovviamente anche in medicina veterinaria è una complicanza riconosciuta, ma ad oggi ancora poco approfondita. Esistono infatti pochi studi relativi a questa patologia, molti dei quali sono studi retrospettivi eseguiti su popolazioni numericamente esigue. Chiaramente tutto quello che si sa relativamente alla cardiomiopatia settica nell'uomo viene traslato in medicina veterinaria sia per quanto riguarda la diagnosi sia per quanto riguarda il trattamento.

L'obiettivo di questo elaborato è offrire una revisione della bibliografia più recente relativa alla sepsi nell'uomo e negli animali domestici, con particolare attenzione agli effetti che questa sindrome comporta a livello cardiovascolare.

ABSTRACT

Sepsis is a life-threatening clinical syndrome characterized by organ dysfunction and an exaggerated host response to infection. The mortality rate from sepsis is currently very high, so much so that in 2013 the World Sepsis Day was established which occurs every 13 September in order to raise awareness among the population.

Over the years, given the importance of sepsis worldwide, the topic has been extensively studied in human medicine from all points of view: starting from the recognition of the syndrome up to its treatment. In this regard, in 2021 the Surviving Sepsis Campaign (SSC) issued new guidelines for the treatment of sepsis in adults.

In veterinary medicine, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis are also common and associated with high morbidity and mortality in dogs and cats.

It is enough to think that the most common causes of sepsis in dogs include Parvovirus, a disease for which the vaccine is strongly recommended, but not mandatory, and Leptospirosis for which vaccination is optional. From here we understand that subjects not regularly vaccinated or even never vaccinated are more at risk of getting infected and consequently developing sepsis. Septic peritonitis resulting from perforations of the gastrointestinal tract, pyelonephritis, pyometra, pneumonia, etc. are also very frequent causes.

It is essential that the veterinary doctor who is faced with patients with this syndrome adopts an aggressive and targeted diagnostic and therapeutic approach in order to be able to save the animal. The limitation that the intensive care veterinary doctor has to face when a case of sepsis arises is that there are no specific guidelines for animals, which is why it is necessary to draw on human ones and modify them for dogs and cats. The greatest difficulties certainly concern the choice of drugs and the relative dosages which must be adapted to the animal, the intensive monitoring which sometimes involves techniques not applicable in veterinary medicine and certainly the economic availability of the owner given that generally more days of hospitalization are required .

One of the most frequently encountered complications of sepsis is septic cardiomyopathy, otherwise known as SICM. Also in this case in human medicine there are numerous studies relating to this pathology, however to date there are gaps relating to the risk factors and the physiopathology of the same. Obviously also in veterinary medicine it is a recognized complication, but to date still not very studied. In fact, there are few studies relating to this pathology, many of which are retrospective studies performed on numerically small populations. Clearly everything that is known about septic cardiomyopathy in humans is translated into veterinary medicine both in terms of diagnosis and treatment.

The aim of this script is to offer a review of the most recent bibliography relating to sepsis in humans and domestic animals, with particular attention to the effects that this syndrome entails at the cardiovascular level.

1. SEPSI, SEPSI SEVERA, SHOCK SETTICO, SIRS, MODS

La sepsi e lo shock settico sono definite comunemente come *life-threatening pathologies* (Esposito et al., 2017; Fleischmann et al., 2016). Sono annoverate tra le principali cause di mortalità e morbidità: è risaputo che, a partire dal primo consensus del 1991, l'incidenza di sepsi e shock settico sia in continuo aumento, probabilmente a causa di trattamenti invasivi, uso massivo di antibiotici e conseguente problema dell'antibiotico resistenza (Srzić et al., 2022). A livello mondiale si stima un'incidenza di circa 270 casi per 100.000 abitanti/anno, più di 2 milioni di casi di sepsi all'anno ed un tasso di mortalità che varia, a seconda delle zone considerate, tra il 20 e il 40% (Bertini et al., 2021). In medicina veterinaria i tassi di mortalità oscillano dal 20% al 68% anche se l'incidenza della sepsi al momento non è ben nota (Silverstein & Hopper, 2015).

1.1 DEFINIZIONI STORICHE

I primi riferimenti alla sepsi risalgono ad oltre 2000 anni fa, sebbene le definizioni cliniche siano molto più recenti (G. S. Martin, 2012). È infatti noto che, già nel 1513, l'autore rinascimentale Niccolò Machiavelli (1469 - 1527) diede una tra le prime definizioni di sepsi nel suo trattato "Il principe", definendola come *"febbre frenetica, all'inizio facile da curare ma difficile da riconoscere, se lasciata incustodita diventa facile da riconoscere ma difficile da trattare"* (G. S. Martin, 2012, 2018).

Per cercare di comprendere al meglio la sepsi, soprattutto da un punto di vista clinico, nel secolo scorso furono messe a punto molteplici definizioni. Il medico americano William Osler (1849 – 1919) osservò che, fatta eccezione per pochi casi, *"il paziente sembra morire a causa della risposta dell'organismo, piuttosto che per l'infezione in sé"* (G. S. Martin, 2012; Yipp & Winston, 2015). Nel 1972 Lewis Thomas consolidò questo concetto osservando che *"è la risposta dell'ospite che causa la malattia"* (Martin, 2012; Lewis, 1972).

1.2 NUOVE DEFINIZIONI E CRITERI PER LA DIAGNOSI

Nel 1989, Bone e colleghi stabilirono una nuova definizione di sepsi basata su due concetti chiave ovvero, in primis, la presenza di specifici sintomi clinici e, in secondo luogo, la presenza di una fonte di infezione nota. Tuttavia, i segni clinici erano frequentemente presenti anche in pazienti

privi di livelli misurabili di batteri nel sangue o con altre patologie quali pancreatiti, traumi (...) (Riedemann et al., 2003; Bone et al., 1989).

Questa discrepanza fu presa per la prima volta in considerazione nel 1991, in una conferenza tenuta dalla Society of Critical Care Medicine e dall'American College of Chest Physicians in cui furono stabiliti nuovi termini e definizioni sulla base dei parametri clinici e di laboratorio, riportati di seguito (Riedemann et al., 2003).

- **Sepsi:** sindrome clinica causata dall'infezione e dalla risposta infiammatoria sistemica dell'ospite ad essa; può essere di origine batterica (Gram - positivi o Gram - negativi), virale, protozoaria o fungina (Silverstein & Hopper, 2015).
- **Sepsi severa:** sepsi complicata da disfunzione di uno o più organi, ipoperfusione e/o ipotensione, inclusi acidosi lattica, oliguria e/o stato mentale alterato (Silverstein & Hopper, 2015).
- **Shock settico:** insufficienza circolatoria acuta e ipotensione arteriosa persistente associate a sepsi. Nelle persone, l'ipotensione è definita da una pressione arteriosa sistolica (PAS) inferiore a 90 mmHg, una pressione arteriosa media (MAP) inferiore a 60 mmHg o una riduzione della pressione sistolica superiore a 40 mmHg rispetto al valore basale, nonostante un'adeguata rianimazione del volume e in assenza di altre cause di ipotensione. Potrebbe includere acidosi lattica, oliguria e/o stato mentale alterato. I pazienti trattati con vasopressori o inotropi potrebbero non presentare ipotensione al momento della misurazione (Silverstein & Hopper, 2015).
- **Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS):** segni clinici di infiammazione sistemica in risposta a insulti infettivi o non infettivi (ad esempio trauma, pancreatite, ustioni, morsi di serpente, neoplasia e colpo di calore, etc.) (Silverstein & Hopper, 2015).
 - Temperatura > 38°C o < 36°C;
 - Frequenza cardiaca > 90 bpm;
 - Frequenza respiratoria > 20 respiri/minuto o PCO₂ < 32 mmHg;
 - WBC > 12 x 10⁹ /l o < 4 x 10⁹ /l o > 10% di forme immature.

- **Sindrome da disfunzione multiorgano (MODS)**: squilibri fisiologici dei sistemi endoteliale, cardiopolmonare, renale, nervoso, endocrino e gastrointestinale associati alla progressione dell'infiammazione sistemica incontrollata e della coagulazione intravascolare disseminata (CID) (Silverstein & Hopper, 2015).

Nel 2001 sono stati aggiunti nuovi criteri, in particolare, sintomi clinici e risultati di laboratorio frequentemente riscontrati nei ricoverati che hanno reso più facile la diagnosi di sepsi (Riedemann et al., 2003; Srzić et al., 2022).

- Variabili generali
 - Febbre o ipotermia ($T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$ o $T^{\circ} < 36^{\circ}\text{C}$);
 - Frequenza cardiaca > 90 bpm;
 - Tachipnea;
 - Stato mentale alterato;
 - Edema o bilancio idrico positivo (> 20 ml/kg in 24 ore);
 - Iperglicemia (glicemia > 120 mg/dl) in assenza di diabete.
- Variabili infiammatorie
 - Leucitosi (conta leucocitaria $> 12.000/\mu\text{l}$);
 - Leucopenia (conta leucocitaria $< 4.000/\mu\text{l}$);
 - Conta leucocitaria normale ma con più del 10% di forme immature;
 - Livello plasmatico di proteina C – reattiva > 2 DS¹ al di sopra del valore normale;
 - Livello plasmatico di procalcitonina > 2 DS al di sopra del valore normale.
- Variabili emodinamiche
 - Ipotensione arteriosa;
 - pressione arteriosa sistolica (PAS) < 90 mmHg;
 - pressione arteriosa media (MAP) < 70 mmHg;
 - riduzione della pressione arteriosa sistolica > 40 mmHg rispetto al valore normale;

¹ Deviazione standard

- $S_vO_2^2 > 70\%$;
 - Indice cardiaco $> 3.5 \text{ l/min/m}^2$.
- Disfunzione d'organo
- ipossiemia arteriosa³ ($PO_2/FiO_2 < 300$);
 - oliguria acuta (produzione di urina $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ per almeno 2 ore);
 - aumento della creatinina $> 0,5 \text{ mg/dl}$;
 - anomalie della coagulazione ($INR^4 > 1,5$ o $aPTT^5 > 60s$);
 - ileo (suoni intestinali assenti);
 - trombocitopenia (conta piastrinica $< 100.000/\mu\text{l}$);
 - iperbilirubinemia (bilirubina plasmatica totale $> 4\text{mg/dl}$).
- Perfusione tissutale
- iperlattatemia ($> 9 \text{ mg/dl}$);
 - diminuzione del riempimento capillare.

La sepsi venne quindi definita come una sindrome clinica che va dalla setticemia alla sepsi severa, seguita dal fallimento della funzione degli organi vitali e dallo shock settico come forma più grave di sepsi, in cui l'ipotensione profonda è il segno clinico predominante (Spoelstra - De Man & Girbes, 2008).

Infine, nel 2016, si svolse il Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock, necessario a causa dell'insufficiente specificità della definizione esistente di sepsi; c'era infatti la necessità di avere una definizione più specifica che permettesse il riconoscimento rapido della condizione settica nella pratica clinica quotidiana.

² Saturazione dell'ossigeno nel sangue venoso misto

³ Pressione parziale arteriosa di ossigeno / frazione inspiratoria di ossigeno

⁴ International normalized ratio

⁵ Tempo di tromboplastina parziale attivata

Il cambiamento più rilevante del Consensus del 2016 fu l'eliminazione dei termini SIRS e sepsi severa, la proposta del SOFA score (Sequential [Sepsis – Related] Organ Failure Assessment) da parte di Singer e colleghi come criterio diagnostico e il qSOFA score (Quick Sequential [Sepsis – Related] Organ Failure Assessment) per il riconoscimento precoce dei pazienti settici (Bertini A et al., 2021; Srzić et al., 2022).

- **Sepsi:** insufficienza d'organo pericolosa per la vita causata dalla risposta inappropriata dell'ospite all'infezione (Bertini A et al., 2021; Srzić et al., 2022).
- **Shock settico** è definito come un sottotipo di sepsi e si manifesta con instabilità circolatoria, cellulare e metabolica associata a un rischio di morte più elevato rispetto alla sepsi stessa (Bertini A et al., 2021; Srzić et al., 2022).
- **MODS** viene ora considerata se vi è un cambiamento nel Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA), in cui due o più punti sono associati a un tasso di mortalità ospedaliera superiore al 10% (vedi tabella 1.1) (Bertini A et al., 2021; Srzić et al., 2022).

SOFA SCORE	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	> 400	≤400	≤300	≤200 con supporto respiratorio	≤100 con supporto respiratorio
Piastrine x10³/μl	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Bilirubina (mg/dl)	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥12,0
Ipotensione	No ipotensione	MAP < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5	Dopamina > 5 o adrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 o adrenalina > 0,1

				o noradrenalina ≤ 0,1	o noradrenalina > 0,1
Glasgow Coma Score	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Creatinina (mg/dl) o output urinario	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	>5,0

TABELLA 1.1: Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score (Gavelli et al., 2021).

Per evitare ritardi nell'inizio del trattamento dei pazienti della terapia intensiva, fu quindi progettata una nuova versione semplificata della scala SOFA ovvero il quick SOFA (qSOFA) che attualmente valuta lo stato mentale, cardiovascolare e respiratorio del soggetto, in particolare si considera:

- ipotensione se la pressione sistolica è inferiore a 100 mmHg;
- tachipnea se la frequenza respiratoria è superiore a 22 respiri/minuto;
- scala del coma di Glasgow (GCS) inferiore a 15.

Va sottolineato che il qSOFA non definisce la sepsi ma consente una rapida identificazione di tutti i pazienti a potenziale rischio. Il qSOFA ha il vantaggio di essere facile da valutare e non richiedere test di laboratorio; può essere quindi eseguito rapidamente e ripetutamente (Srzić et al., 2022).

1.3 SIRS IN MEDICINA VETERINARIA

È noto che la SIRS sia stata descritta in primis in medicina veterinaria e solo successivamente in medicina umana (Silverstein & Hopper, 2015). Sebbene la SIRS sia stata identificata come una componente importante della sepsi, può manifestarsi anche in assenza di infezione, ma avere un decorso clinico simile a quello della sepsi stessa.

Il termine SIRS viene tutt'ora utilizzato in medicina veterinaria. I criteri per la diagnosi, in particolare nel cane e nel gatto, sono molto generici e si riferiscono a:

- frequenza cardiaca;
- frequenza respiratoria;
- temperatura;
- conta dei globuli bianchi (vedi tabella 1.2; Viganò, 2016).

PARAMETRI CLINICI	GATTO	CANE
Frequenza cardiaca	< 140 bpm o > 250 bpm	> 120 bpm
Frequenza respiratoria	> 40 rpm	> 40 rpm o PaCO ₂ < 32mmHg
Temperatura	>39,4°C o <37,6°C	>39,4°C o <37,6°C
Leucogramma	Globuli bianchi > 19.000/μl o < 5.000/μl	Globuli bianchi > 18.000/μl o < 5.000/μl

TABELLA 1.2: Criteri clinici per la classificazione della SIRS nel gatto e nel cane (Viganò, 2016).

Il problema più rilevante risiede nel fatto che i criteri SIRS mancano di specificità e sensibilità, motivo per cui molti pazienti non settici possono rientrare nei criteri sopra citati, aumentando solo l'indice di sospetto e di incidenza della sepsi stessa. Sarebbe necessario eseguire una coltura per differenziare SIRS settiche e SIRS non settiche, ma le tempistiche richieste ne limitano notevolmente l'uso per la differenziazione.

Attualmente, infatti, gli studi in medicina umana e medicina veterinaria stanno cercando di identificare biomarkers di infiammazione affidabili e specifici che possano essere utilizzati per valutare la risposta infiammatoria dell'ospite all'infezione; in particolare la proteina C – reattiva (CRP) e la procalcitonina (PCT) sono ampiamente studiate in medicina umana (Silverstein & Hopper, 2015).

1.4 SIRS vs QSOFA

In seguito al Consensus del 2016 sono stati intrapresi vari studi retrospettivi e metanalisi riguardanti il confronto tra i criteri SIRS e qSOFA che hanno portato a risultati contrastanti (Bertini et al., 2021).

Nello Studio di Singer il qSOFA si è mostrato utile nell'accettazione del paziente in terapia intensiva, nella durata della degenza e nel prevedere la mortalità (Singer et al., 2017); analogamente anche Freund ha confermato una accuratezza prognostica maggiore del qSOFA rispetto ai criteri SIRS nel predire la mortalità (Freund et al., 2017). Viceversa, Askim, nel suo studio, ha osservato il fallimento del qSOFA nell'individuazione dei soggetti settici nei 2/3 dei casi (Askim et al., 2017); allo stesso modo, Williams conclude che il qSOFA ≥ 2 ha un limite importante ovvero presenta alta specificità, ma bassa sensibilità (Williams et al., 2017). Contrariamente agli autori appena citati, Jouffroy non rileva differenze nell'uso dei criteri qSOFA o SIRS nel triage preospedaliero e per prevedere l'accesso in terapia intensiva (Bertini et al., 2021).

Tutt'ora ci sono difficoltà nell'indicare un criterio valido per l'identificazione del paziente settico, motivo per cui in Italia si associa il qSOFA ad altri sistemi che comprendono criteri aggiuntivi per l'identificazione precoce del paziente settico. Ad esempio, la regione Toscana associa al qSOFA i seguenti criteri per valutare al meglio i pazienti sospetti settici:

- FC ≥ 120 bpm;
- SatO₂ < 92%;
- oliguria o anuria nelle ultime 18 ore;
- aspetto sofferente e segni cutanei di ipoperfusione

(Centro gestione rischio clinico e sicurezza del paziente, regione Toscana, 2016).

2. CAUSE E AGENTI PATOGENI ASSOCIATI ALLA SEPSI

Negli animali domestici e nell'uomo esistono numerose cause di sepsi. Nel cane, in particolare, la causa più comune è la peritonite settica dovuta a fuoriuscita di materiale dal tratto gastrointestinale a seguito di ingestione di corpi estranei e conseguente perforazione, deiscenza dei siti di biopsia, enterotomie, enterectomie, ulcere, perforazione del megacolon e colite grave (Silverstein & Hopper, 2015). Tra le altre cause sono annoverate la contaminazione a partire dalla rottura della vescica urinaria, della cistifellea o dell'utero oppure dalla rottura di ascessi linfonodali epatici, pancreatici, splenici o mesenterici. Altre cause meno frequenti includono pielonefriti, polmoniti, artriti settiche, piodermiti, endocarditi batteriche, malattie trasmesse da zecche, vasculiti, meningiti settiche, piotorace, traumi, ferite da morso, osteomieliti, prostatiti settiche e soppressione immunitaria (Laforcade et al., 2003; Silverstein & Hopper, 2015).

I batteri enterici Gram - negativi sono i patogeni più frequentemente coinvolti nella sepsi del cane e del gatto; tuttavia, sono descritte anche infezioni da Gram – positivi e infezioni miste (vedi tabella 2.1).

FOCOLAIO SETTICO	POSSIBILI PATOLOGIE	CANE (%)	GATTO (%)	PATOGENI
Cavità peritoneale	Perforazione del tratto gastrointestinale	35% - 36%	47%	<i>Staphylococcus</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>B-hemolytic Streptococcus</i> spp, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Pasteurella</i> spp, <i>Corynebacterium</i> spp
Polmone, pleura	Polmoniti, piotorace	20%	24% (piotorace) 14% (polmoniti)	<i>Streptococcus</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>Bordetella Bronchiseptica</i> , <i>Staphylococcus</i> spp, <i>E. coli</i> ,

				<i>Klebsiella spp,</i> <i>Pseudomonas spp,</i> <i>Enterococcus faecalis,</i> <i>Acinetobacter spp,</i> <i>Pasteurella spp</i>
Tratto gastrointestinale	Enteriti, traslocazione batterica	4%	5%	<i>E. Coli</i>
Apparato riproduttore	Piometra, prostatiti	25%	/	<i>Streptococcus spp,</i> <i>Enterococcus spp,</i> <i>B-hemolytic Streptococcus spp,</i> <i>E. coli,</i> <i>Klebsiella spp</i>
Apparato urinario	Pielonefriti, cistiti batteriche	4-10%	7% - 8%	<i>Streptococcus spp,</i> <i>E. coli,</i> <i>Acinetobacter spp,</i> <i>Enterococcus spp</i>
Tessuti molli e tessuti duri	Traumi, osteomieliti, ferite da morso	29%	16%	<i>E. coli,</i> <i>Enterobacter spp</i>
Apparato cardiovascolare	Endocarditi	/	14%	<i>Staphylococcus lugdunensis,</i> <i>Bartonella spp,</i> <i>S. aureus,</i> <i>E. faecalis, Granulicatella spp,</i> <i>Streptococcus spp,</i> <i>Brucella spp</i>

TABELLA 2.1: Focolai settici nel cane e nel gatto e patogeni coinvolti.

(Laforcade et al., 2003; Silverstein & Hopper, 2015).

Anche nei cuccioli la sepsi è molto frequente, è annoverata infatti tra le prime cause di morte neonatale. I neonati si possono infettare a causa di un'infezione batterica sistemica materna con conseguente sepsi già al momento della nascita, un'infezione localizzata a livello uterino, una mastite con conseguente sindrome da latte tossico oppure a causa di una mancata disinfezione del cordone ombelicale e/o onfaloflebite (Nobre Pacifico Pereira et al., 2022). Gli agenti più frequentemente riscontrati come responsabili della sepsi nei neonati sono elencati nella tabella sottostante e vengono isolati da vari campioni biologici ad esempio fluido uterino, secrezioni vaginali, colostro, latte, secrezioni oronasali della madre o del cucciolo e sangue del neonato (vedi tabella 2.2) (Nobre Pacifico Pereira et al., 2022).

AGENTI PATOGENI DI SEPSI NEONATALE
<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Alpha-hemolytic Streptococcus</i>
<i>Beta-hemolytic Streptococcus</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Mannheimia haemolytica</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Pseudomonas spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Enterobacter spp.</i>

TABELLA 2.2: agenti eziologici più frequentemente riscontrati in corso di sepsi neonatale.

(Nobre Pacifico Pereira et al., 2022)

3. FISIOPATOLOGIA

La conoscenza della fisiopatologia della sepsi è fondamentale per poter gestire al meglio i pazienti.

Lo sviluppo della sindrome da disfunzione multiorgano (MODS) è una delle complicanze più frequenti della sepsi, indipendentemente dalla specie considerata. Nello studio eseguito da Kübler e colleghi relativo al decorso e all'esito della sepsi dei degenti negli ospedali Polacchi, la disfunzione di uno o due organi si è verificata, al momento del ricovero, nel 9 – 12% dei ricoverati, mentre il restante 89% ha sviluppato disfunzione di tre o più organi durante la permanenza in terapia intensiva (Kübler et al., 2015; Woznica et al., 2018). La disfunzione di più organi aumenta la probabilità di morte del soggetto. In uno studio retrospettivo condotto da Kenney e colleghi relativo a cani che hanno sviluppato sepsi secondariamente ad enterectomia, emerge che il tasso di mortalità nei soggetti con MODS è del 70%, mentre per i pazienti con disfunzione di un solo organo la percentuale si abbassa al 25% (Kenney, Rozanski, Rush, et al., 2010).

Qualsiasi organo può essere colpito dalla sepsi, ma nella pratica clinica vengono valutati solo sei sistemi ovvero il sistema cardiovascolare, respiratorio, renale, ematologico, epatico e nervoso. Le alterazioni dei vari apparati possono variare da una lieve disfunzione ad una insufficienza d'organo tale da determinare la morte del soggetto, ma è importante sottolineare che la disfunzione dell'organo può essere reversibile.

3.1 ANOMALIE CIRCOLATORIE E MICROCIRCOLATORIE

Molti pazienti con sepsi sviluppano insufficienza circolatoria derivante da un metabolismo anomalo dell'ossigeno che a sua volta si rende manifesto con un aumento dei livelli di lattati nel sangue (Lelubre & Vincent, 2018). Tra le cause di insufficienza circolatoria vanno annoverate l'ipovolemia e la diminuzione del tono vascolare, a sua volta associata all'aumento di ossido nitrico (NO), un noto vasodilatatore (Lelubre & Vincent, 2018; B. Levy et al., 2010). A livello sistemico le anomalie circolatorie si manifestano con alterata perfusione cutanea, alterata perfusione renale con conseguente oliguria o anuria e alterazione dello stato mentale con confusione e disorientamento; ovvero le cosiddette "tre finestre cliniche del corpo" per il rilevamento di un'alterata perfusione (J.-L. Vincent & De Backer, 2013).

Oltre alle anomalie circolatorie, sono presenti anche anomalie microcircolatorie, più difficili da identificare e che hanno un ruolo importante nel perpetuare il danno d'organo. Alla base delle anomalie del microcircolo vi sono la disfunzione endoteliale e la sovraespressione di ossido nitrico sintasi (iNOS) che non essendo omogenee in tutti i distretti causano deviazioni di flusso e ipoperfusione in alcuni tessuti. La situazione peggiora se è presente occlusione dei vasi terminali dovuta alla ridotta deformabilità degli eritrociti (indotta dallo stato settico), dalla formazione di microtrombi e dalla tendenza all'aggregazione piastrinica (Miranda et al., 2016).

Inoltre, l'ossido nitrico ha un ruolo fondamentale nella compromissione dell'utilizzo dell'ossigeno cellulare: inibisce la respirazione mitocondriale interrompendo la catena respiratoria, si esaurisce l'ATP e quindi si determina disfunzione cellulare e danno d'organo (Caraballo & Jaimes, 2019; Morelli & Passariello, 2016).

3.2 SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Nei pazienti settici con disfunzione cardiovascolare si parla di cardiomiopatia indotta da sepsi (SICM). La disfunzione cardiovascolare è caratterizzata principalmente dall'ipotensione arteriosa. Tra i fattori che contribuiscono alla fisiopatologia dell'ipotensione arteriosa vi sono l'ipovolemia, la riduzione del tono vascolare e la depressione miocardica che può essere associata a riduzione delle frazioni di eiezione ventricolare sinistra e destra (Caraballo & Jaimes, 2019; Lelubre & Vincent, 2018).

La cardiomiopatia indotta da sepsi e la fisiopatologia cardiovascolare in corso di sepsi verrà descritta nel capitolo relativo ad essa.

3.3 SISTEMA RESPIRATORIO

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) o danno polmonare acuto (ALI) è una complicanza clinica comune nella sepsi, con un tasso di mortalità che nell'uomo raggiunge il 30 – 40% (Wenli et al., 2022). La lesione della barriera alveolare sembra essere mediata da citochine pro – infiammatorie come il TNF – α e l'IL-1, anche se l'eziologia non è ancora ben nota (Caraballo & Jaimes, 2019; Matthay et al., 2012). L'edema e il danno alveolare aumentano lo spazio morto fisiologico compromettendo lo scambio di gas e causando grave ipossiemia e ipercapnia. L'ipossiemia si manifesta clinicamente con l'iperventilazione, conseguente riduzione della

pressione arteriosa parziale dell'anidride carbonica (PaCO_2) e quindi alcalosi respiratoria. L'alcalosi respiratoria può essere amplificata se, contestualmente, è presente anche acidosi metabolica. La gravità della condizione viene valutata utilizzando il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Lelubre & Vincent, 2018).

3.4 SISTEMA RENALE

A livello renale il danno d'organo indotto dallo stato settico viene definito SA - AKI (Sepsis Associated Acute Kidney Injury); è frequentemente riscontrato e contribuisce alla mortalità e morbilità della sepsi (Poston & Koyner, 2019). La capacità di capire quali pazienti siano più a rischio di sviluppare il danno a livello renale prima dello sviluppo della MODS rimane un punto cruciale negli studi relativi alla sepsi sia in medicina umana che in medicina veterinaria.

È stato dimostrato che SA - AKI si verifica nel 12% dei cani con sepsi addominale e solo il 14% di questi sopravvive post dimissione dalla terapia intensiva (Keir & Kellum, 2015).

SA - AKI si presenta clinicamente con oliguria che solitamente è conseguente allo shock settico e/o all'ipovolemia. Normalmente si verificano aumenti dell'urea (BUN) e della creatinina; un aumento anche lieve della creatinina in soggetti già di per sé critici è associato ad una prognosi infausta (Lelubre & Vincent, 2018).

È risaputo che anche altri fattori possono contribuire al danno renale, in particolare antibiotici nefrotossici, ad esempio gli aminoglicosidi, utilizzati per trattare lo stato settico (Honore et al., 2015) o la rianimazione con una quantità eccessiva di fluidi che, aumentando la pressione a livello renale causano edema, aumento della pressione intracapsulare e diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (Caraballo & Jaimes, 2019).

3.5 SISTEMA EMATOLOGICO

Gran parte dei soggetti settici presenta coagulopatia della sepsi acuta (CAS) causata da un'eccessiva attivazione dei meccanismi procoagulanti e, contestualmente, una ridotta attivazione, dovuta alla risposta infiammatoria dell'ospite, degli anticoagulanti. Tra gli anticoagulanti si annoverano l'inibitore del fattore tissutale (TFPI) che viene consumato e degradato durante la sepsi, la proteina C che ha proprietà fibrinolitiche e, infine, l'antitrombina III la cui sintesi è ridotta, mentre il consumo è notevolmente aumentato a causa della continua

formazione di trombina (Caraballo & Jaimes, 2019; Simmons & Pittet, 2015). La formazione di microtrombi nei vasi di piccolo calibro va ad inficiare la corretta perfusione tissutale, perpetuando così il danno d'organo.

In conclusione, l'up-regolazione procoagulante determina deplezione dei fattori della coagulazione e delle piastrine, portando alla classica trombocitopenia associata alla sepsi e alla coagulazione intravascolare disseminata (CID). La CID, quando presente, è un fattore prognostico negativo, motivo per cui la prevenzione della stessa è uno dei punti chiave per evitare il decesso dovuto alla MODS (Caraballo & Jaimes, 2019).

3.6 SISTEMA EPATICO

La funzionalità epatica alterata, in assenza di una anomalia strutturale, è tipica della sepsi ed è correlata agli effetti delle citochine, dei patogeni e delle relative tossine. Il 46% dei soggetti con sepsi presenta anche disfunzione epatica, la cui fisiopatologia, ad oggi, non è ancora ben nota (Caraballo & Jaimes, 2019; Woznica et al., 2018). Le anomalie della funzionalità epatica si manifestano con un aumento della bilirubina e/o delle transaminasi epatiche (Lelubre & Vincent, 2018).

Le manifestazioni cliniche della disfunzione epatica sono associate a: epatite ipossica, colestasi indotta dalla sepsi e alterata sintesi proteica (Woznica et al., 2018). L'epatite ipossica comporta un ridotto uso di ossigeno da parte del fegato a cui consegue un aumento dei livelli sierici di aminotransferasi (ALT e AST). Per quanto riguarda la colestasi indotta dalla sepsi, la sua eziologia non è ancora ben nota, così come la sua rilevanza prognostica. Riguarda un'alterata formazione della bile e un alterato flusso causati da un insulto intraepatico non ostruttivo; la diagnosi è confermata da un aumento della bilirubina sierica totale superiore a 2 mg/dl e delle aminotransferasi maggiore di almeno 2 volte il limite normale superiore (Caraballo & Jaimes, 2019). Infine, l'alterata sintesi proteica ha come esito la coagulopatia che può variare da lievi deviazioni dei risultati di laboratorio come il tempo di protrombina prolungato o la piastrinopenia, fino ad una coagulopatia grave e/o CID (Woznica et al., 2018).

3.7 SISTEMA NERVOSO

Circa il 70% dei soggetti con sepsi presenta encefalopatia associata alla sepsi (SAE) che può presentarsi con diversi gradi: da un'alterazione lieve dello stato mentale, disorientamento e confusione sino al coma (Gofton & Bryan Young, 2012). Solitamente sono presenti anomalie dell'elettroencefalogramma (Lelubre & Vincent, 2018). Si possono riscontrare encefaliti e meningiti, oltre ad ictus ischemici o emorragici dovuti all'instabilità emodinamica secondaria alla sepsi.

Generalmente l'encefalopatia non comporta il decesso del paziente che piuttosto sopraggiunge a causa del danno ad altri organi (Caraballo & Jaimes, 2019).

3.8 CROSSTALK

Il crosstalk tra organi o diafonia organo – organo è definito come una comunicazione complessa e reciproca tra organi distanti tra loro tramite vie di segnalazione che coinvolgono varie molecole e recettori. In condizioni fisiologiche, serve per coordinare e mantenere l'omeostasi, ma una disfunzione improvvisa o cronica in qualsiasi organo provoca, a sua volta, disregolazione in un altro (Armutcu, 2019). Questo è il motivo per cui, durante la sepsi, è raro che ci sia la disfunzione di un solo organo, mentre è più frequente notare l'alterazione di più organi (Lelubre & Vincent, 2018).

Il crosstalk rene – encefalo è stato osservato in modelli animali con AKI: l'infiammazione a livello del rene, secondaria alla somministrazione di TNF α , è associata ad una barriera ematoencefalica più permeabile e all'attivazione degli astrociti. La proteina acida fibrillare gliale, un marcatore cellulare di infiammazione cerebrale, risulta elevata nei modelli animali con AKI ma non elevata nei modelli animali con alterazioni epatiche, confermando la correlazione rene – encefalo (Pool et al., 2018).

Il crosstalk polmone – encefalo si verifica in seguito ad una lesione polmonare con conseguente sviluppo di danno cerebrale nonostante una precedente funzione neurologica normale (M. Liu et al., 2008; Pool et al., 2018).

Infine, è nota anche l'esistenza del crosstalk fegato – intestino: il danno epatico induce un aumento delle citochine infiammatorie e ridotta clearance batterica che possono causare disbiosi del microbiota intestinale e danneggiamento della barriera mucosale intestinale. A seguito della

disbiosi intestinale si può verificare traslocazione batterica e infiammazione intestinale che portano a risposta infiammatoria sistemica e danno epatico acuto (Sun et al., 2020).

4. LINEE GUIDA SEPSI

Nel 2021 la Surviving Sepsis Campaign (SSC) ha emanato le nuove linee guida per il trattamento della sepsi negli adulti, approvate anche dalla Society of Critical Care Medicine, la European Society of Intensive Care Medicine ed altre società nazionali ed internazionali. Le raccomandazioni della SSC rappresentano una linea guida per il medico che si occupa di curare la sepsi e lo shock settico in ambiente ospedaliero (Evans et al., 2021; Oczkowski et al., 2022).

Le seguenti linee guida sono applicabili anche nelle terapie intensive degli ospedali veterinari.

4.1 SCREENING E TRATTAMENTO PRECOCE

La prima cosa da fare per trattare un paziente settico è la rianimazione con i fluidi, considerata dalla linee guida come un pilastro per il trattamento della sepsi e dello shock settico. Si tenga presente che la fluidoterapia va adattata ad ogni singolo individuo prendendo in considerazione il relativo volume intravascolare, la reattività ai fluidi e la funzionalità cardiaca.

Nell'uomo si consiglia la somministrazione di minimo 30 ml/kg di cristalloidi EV nelle prime 3 ore di ricovero (Evans et al., 2021; Oczkowski et al., 2022).

In medicina veterinaria è difficile raccomandare un dosaggio standard di fluidi a causa delle differenze specie – specifiche, della diversa tolleranza ai fluidi, dell'eterogeneità delle presentazioni cliniche e dei vari gradi di ipovolemia nei cani e nei gatti. L'approccio migliore sarebbe quello basato sul singolo paziente ricoverato, andando a valutarne le necessità. Per esempio, per soggetti che si presentano con ipoperfusione, ma senza patologie cardiache, si raccomanda la somministrazione di boli di cristalloidi al dosaggio di 10 – 15 ml/kg (Montealegre & Lyons, 2021).

Per quanto riguarda invece i cani in età neonatale, la risposta alla somministrazione di cristalloidi o colloidali è incerta a causa dell'imaturità del sistema cardiovascolare. In realtà in uno studio eseguito da Nobre Pacifico Pereira e colleghi relativo allo shock settico e sepsi neonatali è stato notato un temporaneo miglioramento della sintomatologia clinica dei cuccioli post somministrazione di fluidi in particolare aumento del tono muscolare, della frequenza cardiaca e della saturazione periferica di ossigeno, tuttavia i parametri vitali sono rimasti instabili. Sono

quindi necessari ulteriori studi e approfondimenti su questo argomento (Nobre Pacifico Pereira et al., 2022).

Per valutare la reattività ai fluidi in medicina umana si prediligono delle misure dinamiche, quali il sollevamento passivo della gamba (PLR) e la variazione della pressione sistolica che si sono dimostrate essere più attendibili rispetto a parametri statici quali la pressione venosa centrale (PCV) o la saturazione dell'ossigeno nel sangue venoso misto (S_vO_2) (Evans et al., 2021).

Purtroppo, in medicina veterinaria, sono metodiche di difficile impiego, soprattutto il sollevamento passivo della gamba per questioni di tipo anatomico (Montealegre & Lyons, 2021).

Dopodiché, la maggior parte dei pazienti richiede una somministrazione continua di fluidi anche dopo la rianimazione iniziale e, di conseguenza, un monitoraggio continuo che comprende la misurazione della pressione e la valutazione del tempo di riempimento capillare (TRC), associati sempre ad una valutazione clinica del soggetto ogni 4-6 ore tramite esame obiettivo generale e peso corporeo.

Attenzione a non eccedere con la somministrazione dei fluidi: i segni clinici di sovraccarico di liquidi includono l'aumento del peso corporeo, della frequenza e dello sforzo respiratorio, versamenti, edemi periferici e distensione della vena giugulare. Tramite eco – FAST dell'addome e del torace, disponibile anche in medicina veterinaria, si può notare la presenza di versamenti, linee B a livello toracico e ingrandimento dell'atrio sinistro ovvero segni di iperidratazione che compaiono prima dei sintomi clinici (Montealegre & Lyons, 2021).

L'obiettivo della somministrazione dei fluidi è, in primis, il miglioramento della gittata cardiaca, allo stesso tempo, il mantenimento o il raggiungimento di una pressione arteriosa media superiore a 65 mmHg e, infine, la riduzione dei livelli di lattati nel sangue, in quanto, livelli elevati sono considerati marker di ipoperfusione tissutale (Evans et al., 2021; Hernandez et al., 2019; Oczkowski et al., 2022).

È fortemente consigliato il ricovero del paziente in terapia intensiva al più presto, indicativamente entro le prime 6 ore dalla comparsa della sepsi; il ricovero ritardato può inficiare sulla vita del soggetto (Oczkowski et al., 2022).

4.2 INFEZIONE

Le linee guida sepsi 2021 stabiliscono le tempistiche riguardanti la somministrazione degli antibiotici a seconda della probabilità che il paziente sia effettivamente in sepsi e della presenza o assenza dello shock settico.

In particolare:

- Se è presente sepsi e shock settico è raccomandata la somministrazione di antibiotici empirici entro 1 ora dal ricovero;
- Se è presente sepsi, ma lo shock settico è assente, si raccomanda di valutare le possibili cause infettive e non di malattia acuta e, se si ritiene necessario, somministrare antibiotici entro 3 ore dal ricovero.

È consigliabile eseguire degli antibiogrammi prima della somministrazione degli antibiotici, ma a condizione che ciò non ritardi l'inizio della terapia; motivo per cui spesso si inizia somministrando un antibiotico su base empirica, scegliendolo in base alla sua farmacocinetica e farmacodinamica (Oczkowski et al., 2022).

Inoltre, come biomarker per valutare quando iniziare la terapia antibiotica, è stata proposta la procalcitonina (PCT), sempre associata ad una valutazione clinica del paziente. I livelli di procalcitonina, infatti, aumentano notevolmente in corso di sepsi, shock settico, MODS e reazioni infiammatorie sistemiche gravi; la PCT può essere utile anche per differenziare le infezioni batteriche dalle infezioni virali (Evans et al., 2021; Velissaris et al., 2021).

Le linee guida raccomandano:

- Somministrazione di un antibiotico con copertura per *Staphylococcus aureus* *meticillino-resistente* (MRSA) nel caso in cui si sospetti un alto o un basso rischio di infezione da MRSA;
- Associazione di due antibiotici con copertura per batteri Gram - negativi nel caso in cui si sospetti un alto o un basso rischio di infezione da batteri multi-resistenti (MDR);
- Somministrazione di terapia antimicotica su base empirica nel caso in cui si sospetti un alto o un basso rischio di infezione fungina (Evans et al., 2021).

Per la terapia antibiotica degli animali domestici si fa riferimento alle linee guida della medicina umana, ma va tenuto in considerazione che si tratta di protocolli che vanno validati nel cane e nel gatto al fine di evitare effetti indesiderati.

Abelson e colleghi hanno valutato la somministrazione precoce di antibiotico in un gruppo di cani con sospetta peritonite settica: la somministrazione di antibiotici empirici entro 1 ora dal ricovero ha migliorato l'outcome di alcuni dei soggetti inclusi nello studio mentre su altri non ha avuto alcun effetto, motivo per cui sono necessari ulteriori studi (Abelson et al., 2013).

Inoltre sono stati eseguiti studi sul diverso effetto che potrebbe avere la terapia antibiotica empirica rispetto a quella somministrata post esecuzione di un antibiogramma: in due studi sono stati presi in considerazione cani con polmonite batterica e cani con peritonite settica trattati con la terapia empirica o con la terapia specifica e non è emersa alcuna differenza né nella mortalità né nella durata del ricovero in terapia intensiva (Dickinson et al., 2015; Keir & Dickinson, 2015; Proulx et al., 2014).

Per quanto riguarda gli antivirali non sono presenti raccomandazioni dato che i virus sono raramente causa primaria di sepsi, in particolare rappresentano meno del 4% delle infezioni (Evans et al., 2021; J. L. Vincent et al., 2020).

Infine, si raccomanda di controllare l'eventuale presenza di un focolaio settico da cui è possibile che sia partita l'infezione, per esempio un ascesso o un accesso venoso non ben controllato; quindi, si consiglia fortemente di intervenire o per via chirurgica o in altro modo entro le 6 – 12 ore dalla comparsa della sepsi (Evans et al., 2021).

4.3 GESTIONE EMODINAMICA

La fluidoterapia è parte fondamentale della rianimazione della sepsi e dello shock settico. Si raccomanda l'utilizzo di cristalloidi, poco costosi e ampiamente disponibili, in particolare i cosiddetti cristalloidi "bilanciati" come il Ringer lattato, piuttosto che i cristalloidi "non bilanciati" come la soluzione fisiologica allo 0,9% (Oczkowski et al., 2022). Per anni la somministrazione di soluzione fisiologica ha rappresentato la normalità, ma ad oggi ci si è resi conto che può determinare potenziali effetti avversi quali acidosi metabolica ipercloremica, vasocostrizione renale, aumento della secrezione di citochine; motivo per cui è stata sostituita (Awad et al., 2008; Evans et al., 2021).

In medicina umana l'uso dei colloidi sintetici è controverso tanto che ormai sono stati completamente abbandonati a causa di potenziali effetti collaterali come il danno renale acuto a seguito della somministrazione di amido idrossietilico (HES) (Evans et al., 2021; Montealegre & Lyons, 2021; Oczkowski et al., 2022).

In medicina veterinaria la situazione appare diversa, in primis perché il metabolismo dell'HES è diverso negli animali rispetto all'uomo e in secondo luogo perché nel cane e nel gatto se ne somministrerebbe una quantità ridotta rispetto ai pazienti umani dato che sono generalmente ricoverati per un tempo più breve. Ad oggi ci sono pochi studi in medicina veterinaria relativi all'uso dell'HES negli animali, ma tra i pochi disponibili ce ne sono due che hanno dimostrato l'assenza di una correlazione tra la somministrazione del colloide sintetico e la comparsa di danno renale acuto o mortalità in un gruppo di 14 gatti (Montealegre & Lyons, 2021; Sigrist et al., 2017; Yozova et al., 2017).

L'ipoalbuminemia è associata a prognosi infausta sia nel cane che nell'uomo, tuttavia l'utilizzo delle albumine rimane, ad oggi, controverso. Dato il prezzo elevato e l'effetto incerto sui pazienti umani, il loro utilizzo rimane riservato a quei soggetti che, nonostante la somministrazione di Ringer lattato, necessitano di una ulteriore rianimazione con i fluidi (Oczkowski et al., 2022).

Gli studi in medicina veterinaria relativi alla somministrazione di albumina sierica umana (HSA) o albumina canina non hanno rilevato una correlazione positiva tra somministrazione di albumina e sopravvivenza dei cani con peritonite settica (Craft & Powell, 2012).

Per quanto riguarda gli agenti vasoattivi (vedi tabella 4.1), il vasopressore di prima scelta è rappresentato dalla noradrenalina (NA) in quanto va a determinare vasocostrizione ma senza agire a livello cardiaco. Nei contesti in cui non è disponibile, è possibile sostituirla con adrenalina o dopamina nonostante il rischio elevato di aritmie. Nel caso in cui la noradrenalina non bastasse per innalzare la pressione, si consiglia l'aggiunta di vasopressina piuttosto che aumentare la dose di noradrenalina stessa. Infine, se neanche l'associazione di noradrenalina e vasopressina dovesse bastare, si raccomanda anche l'aggiunta di adrenalina, utile anche nei pazienti con concomitante disfunzione miocardica (Evans et al., 2021; Oczkowski et al., 2022).

	ATTIVITÀ RECETTORIALE			EFFETTI				
	β1	β2	α1 - α2	Contrattilità	Fc	Output cardiaco	Tono vasomotorio	Pressione arteriosa
Dobutamina	++	+	+	↑↑	↑	↑↑	↓	Variabile
Dopamina	++	+	++	↑↑	↑↑	Variabile	↑↑	↑↑
Adrenalina	+++	+++	+++	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Noradrenalina	+	/	+++	↑	Variabile	Variabile	↑↑↑	↑↑↑
Vasopressina	/	/	/	/	↓	↓	↑↑	↑↑

TABELLA 4.1: attività recettoriale ed effetti cardiaci delle principali catecolamine utilizzate.

Gli effetti sono stimati valutando il dosaggio maggiore del farmaco.

L'attività varia da assenza di attività (0) ad attività massima (+++). I possibili effetti a livello cardiaco includono diminuzione (↓), incremento lieve (↑), incremento moderato (↑↑) e incremento marcato (↑↑↑).

(Silverstein & Hopper, 2015).

Per quanto riguarda la medicina veterinaria, possono essere utilizzati tutti i farmaci sopra citati, ai dosaggi riportati nella tabella sottostante (vedi tabella 4.2). Attualmente si seguono le linee guida riferite all'uomo, ma in futuro sarebbe opportuno stilare delle linee guida apposite per cani e gatti basate su studi scientifici.

La dopamina presenta una fisiologia differente a seconda della specie e dell'età dei pazienti per cui va utilizzata con cautela optando, a seconda delle situazioni, per un basso dosaggio (1 – 4 µg/kg/min), medio dosaggio (5 – 10 µg/kg/min) o alto dosaggio (10 – 20 µg/kg/min) (Viganò, 2016). È risaputo che la dopamina presenti notevoli effetti benefici, non solo nell'uomo in stato settico, ma anche negli animali, è infatti in grado di inibire l'eccessiva produzione di citochine pro – infiammatorie e allo stesso tempo di incrementare la produzione di agenti antinfiammatori (Silverstein & Santoro Beer, 2015). Nell'uomo si riporta che nel 40% dei casi la dopamina non

riesce ad innalzare la pressione sanguigna; negli animali domestici non è stato riscontrato questo fenomeno (B. Levy et al., 2005; Silverstein & Santoro Beer, 2015).

Dobutamina e noradrenalina sono i due vasopressori utilizzati maggiormente nelle terapie intensive e pronto soccorso veterinari, ma nonostante ciò c'è una carenza di studi riguardante il confronto tra i due farmaci nel cane e gatto. Inoltre, nonostante ci si basi sulle linee guida umane, bisogna tenere in considerazione che la risposta a questi farmaci e gli effetti avversi potrebbero essere differenti negli animali rispetto all'uomo (Silverstein & Santoro Beer, 2015).

Anche per quanto riguarda adrenalina e noradrenalina sono necessari ulteriori studi in medicina veterinaria per stabilire quale dei due apporti più benefici ai pazienti.

Ci sono invece alcuni studi riguardanti la somministrazione di vasopressina in animali da compagnia in stato settico. In particolare, in uno studio di Silverstein e colleghi, la vasopressina ha innalzato la pressione in cani che presentavano ipotensione refrattaria alle catecolamine ma, essendo che ai soggetti inclusi nello studio è stata poi fatta l'eutanasia a causa della prognosi infausta, non sono noti i potenziali effetti avversi di tale farmaco (Silverstein et al., 2007; Silverstein & Santoro Beer, 2015).

FARMACO	DOSAGGIO
<i>Dobutamina</i>	5 – 20 µg/kg/min
<i>Dopamina</i>	1 – 20 µg/kg/min
<i>Adrenalina</i>	0,05 – 1 µg/kg/min
<i>Noradrenalina</i>	0,1 – 2 µg/kg/min
<i>Vasopressina</i>	0,5 – 5 mU/kg/min

TABELLA 4.2: catecolamine e relativi dosaggi utilizzati in medicina veterinaria.

(Silverstein & Hopper, 2015).

Le linee guida della Surviving Sepsis Campaign consigliano di iniziare la somministrazione di vasopressori per via periferica piuttosto che attendere il posizionamento di un accesso centrale e quindi ritardarne la somministrazione.

È fondamentale eseguire un continuo monitoraggio della pressione arteriosa dei ricoverati, a tal fine è consigliato il monitoraggio intensivo tramite catetere arterioso, sicuramente più preciso ed attendibile rispetto all'uso di un oscillometrico (Oczkowski et al., 2022).

4.4 VENTILAZIONE

Per i pazienti che presentano insufficienza respiratoria si raccomanda l'utilizzo di ossigeno nasale ad alti flussi (HFNO) piuttosto che una ventilazione non invasiva (NIV).

Per i pazienti che presentano ARDS, si raccomanda l'uso dell'ossigenazione extracorporea della membrana veno – venosa (VV – ECMO).

Inoltre, si consiglia la somministrazione di bloccanti neuromuscolari in boli, piuttosto che in infusione continua, soprattutto nei pazienti con ARDS da moderata a grave in modo tale da migliorare la compliance paziente – ventilatore (Oczkowski et al., 2022).

4.5 TERAPIE ADDIZIONALI

La SSC nel 2021 ha inserito nelle linee guida anche delle terapie addizionali ovvero delle terapie di supporto sia per la sepsi sia per le complicanze correlate ad essa.

- Corticosteroidi: per i soggetti che necessitano continua terapia vasopressoria si consiglia l'aggiunta di corticosteroidi EV, in particolare idrocortisone 50mg QUID oppure 200 mg/die in infusione continua (Evans et al., 2021).
- Vitamina C: si consiglia la somministrazione di vitamina C nei pazienti in shock settico, in quanto possiede note proprietà antinfiammatorie (Evans et al., 2021).

- Bicarbonato di sodio: si consiglia la somministrazione di bicarbonato di sodio nei pazienti settici che presentano acidosi metabolica (pH 7.2) e AKI, si sconsiglia invece nei casi di acidosi lattica indotta da sepsi (Oczkowski et al., 2022).
- Purificazione del sangue: si consiglia la purificazione del sangue con polimixina B in emoperfusione. Dagli studi non emergono raccomandazioni riguardanti altre tecniche di purificazione del sangue (Evans et al., 2021).
- Trasfusione di globuli rossi ed immunoglobuline: si consiglia la trasfusione di globuli rossi in pazienti che presentano livelli di emoglobina inferiori a 7g/dl, sempre valutando anche lo stato clinico del paziente. La somministrazione di immunoglobuline invece è scarsamente raccomandata in relazione agli elevati costi (Oczkowski et al., 2022).
- Profilassi delle ulcere da stress: le ulcere da stress si sviluppano nel tratto gastrointestinale e sono associate a morbilità e mortalità significativa, motivo per cui se ne raccomanda la profilassi considerando anche che è poco costosa e richiede risorse limitate (Cook et al., 1994; Evans et al., 2021).
- Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV): si consiglia la profilassi farmacologica, possibilmente utilizzando eparina a basso peso molecolare (LMWH) piuttosto che l'eparina non frazionata (UFH) (Evans et al., 2021).
- Terapia sostitutiva renale: considerando le risorse richieste e i costi, la SSC raccomanda la terapia sostitutiva renale per i pazienti che presentano AKI, complicanze uremiche, iperkaliemia (...), ma non per coloro che presentano solo AKI con aumento della creatinina e/o oliguria (Evans et al., 2021).
- Controllo del glucosio: si raccomanda di iniziare la terapia con l'insulina qualora, in due misurazioni consecutive, i livelli di glucosio si attestino al di sopra di 180mg/dl. Dopo l'inizio della terapia insulinica, il range glicemico accettabile risulta essere 144 – 180 mg/dl (Evans et al., 2021; Oczkowski et al., 2022).

- Nutrizione: si suggerisce di iniziare la nutrizione per via enterale precocemente, idealmente entro le 72 ore dal ricovero (Evans et al., 2021; Oczkowski et al., 2022).

5. CARDIOMIOPATIA INDOTTA DA SEPSI

5.1 DEFINIZIONE

La cardiomiopatia indotta da sepsi (SICM) o disfunzione miocardica indotta da sepsi (SIMD) è una forma di disfunzione cardiaca transitoria riconosciuta in alcuni pazienti settici (L'Heureux et al., 2020). Nonostante la sua importanza per la prognosi dei soggetti settici, ad oggi, la Critical Care Community non ne ha ancora fornito una definizione universale.

La disfunzione miocardica indotta da sepsi è stata riportata per la prima volta in uno studio di Parker e colleghi del 1984, in cui è stata descritta come depressione miocardica (Parker et al., 1984; Sato et al., 2016). Più recentemente è stata definita come una diminuzione reversibile della frazione di eiezione di entrambi i ventricoli, dilatazione dei ventricoli stessi e scarsa risposta alla rianimazione con fluidi e catecolamine (Poveda-Jaramillo, 2021; Romero-Bermejo et al., 2011). Essendo però che la frazione di eiezione ventricolare sinistra è una misura che rispecchia l'associazione tra postcarico ventricolare sinistro e contrattilità, piuttosto che la contrattilità intrinseca del miocardio, la letteratura più attuale definisce la SICM come una disfunzione miocardica ventricolare sinistra e/o destra che compare sia durante la sistole che la diastole, associata o meno alla riduzione della gittata cardiaca (Antonucci et al., 2014; Carbone et al., 2022; Poveda-Jaramillo, 2021; Zaky et al., 2014).

5.2 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Attualmente, la letteratura riguardante le caratteristiche epidemiologiche della cardiomiopatia indotta da sepsi nell'uomo quali l'incidenza e i fattori di rischio è carente. Sono stati condotti pochi studi riguardanti incidenza, fattori di rischio, prognosi e mortalità della SICM e hanno fornito risultati contrastanti. L'incidenza è infatti molto variabile, dal 13,8% al 64% (Charpentier et al., 2004; L'Heureux et al., 2020; Liang et al., 2021; Morelli et al., 2005; Narvaez et al., 2018; Pulido et al., 2012; Sato et al., 2016; Vieillard-Baron et al., 2008). La percentuale varia anche a seconda del momento in cui viene fatta la valutazione ecocardiografica e il fatto che il paziente venga valutato prima o dopo la rianimazione con i fluidi, inoltre va tenuto in considerazione il fatto che alcuni studi includono solo i soggetti in shock settico mentre altri sia i soggetti in shock settico sia in sepsi (Boissier & Aissaoui, 2022). Nello studio di Boissier e colleghi, si nota come la percentuale

di diagnosi di SICM sia molto variabile a seconda delle tempistiche in cui viene effettuata l'ecocardiografia: in questo caso la disfunzione del ventricolo sinistro è stata diagnostica nel 22% dei soggetti entro le 24 ore, mentre tra le 25 e le 72 ore è stata diagnosticata nel 9.8% dei pazienti in più. A sostegno di ciò, viene sottolineato che lo studio ecocardiografico andrebbe ripetuto più volte (Boissier et al., 2017).

Tra i fattori di rischio si annoverano il sesso maschile, la giovane età, livelli elevati di lattati al momento del ricovero, malattia arteriosa coronarica (CAD) e insufficienza cardiaca preesistente. Inoltre, i livelli di proteina C reattiva e il SOFA score risultano essere più elevati nei soggetti con SICM rispetto a quelli senza (Sato et al., 2016).

Per quanto riguarda la medicina veterinaria ci sono pochi dati relativi alla disfunzione cardiovascolare in corso di sepsi e, di conseguenza, si sa poco riguardo all'epidemiologia e ai fattori di rischio.

Summers e colleghi hanno svolto uno studio relativo alle caratteristiche cliniche e all'outcome dello shock settico in 37 cani dovuto nel 37,8% dei casi ad infezioni del tratto gastrointestinale (per esempio infezioni da Parvovirus), nel 24,3% a patologie polmonari (per esempio polmonite ab ingestis, ascesso polmonare) e, in percentuale minore, ad infezioni degli apparati muscoloscheletrico, urogenitale (per esempio infezione da Leptospirosi, ascessi prostatici, pielonefriti) e cardiovascolare. Ne è emerso che il 100% dei soggetti inclusi nello studio presentavano disfunzione cardiovascolare intesa come ipotensione sistemica ($PAS < 90$ mmHg o $MAP < 65$ mmHg) (Summers et al., 2021).

Nello studio di Kenney e colleghi volto a valutare l'associazione tra outcome e disfunzione multiorgano in cani con sepsi, il 17,5% dei soggetti presentava disfunzione cardiaca che si è rivelata poi essere associata ad una prognosi peggiore (Kenney, Rozanski, & Rush, 2010).

Esistono invece studi relativi alla sepsi e allo shock settico neonatale, vengono infatti descritte come la principale causa di morte durante il periodo neonatale (Nobre Pacifico Pereira et al., 2022). Sicuramente l'età neonatale rappresenta già di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo

di sepsi e shock settico. Inoltre l'immatùrità dei vari sistemi, in particolare del sistema cardiovascolare, ha un ruolo cruciale nella progressione della malattia.

Lo studio di Nobre Pacifico Pereira e colleghi è relativo alla valutazione degli aspetti clinici, incidenza e mortalità di 762 cani neonati con sepsi. I neonati in condizioni fisiologiche hanno una pressione arteriosa media di 60 mmHg, innervazione cardiaca e vascolare immatura, scarso riflesso barocettorio, incapacità di percepire le variazioni pressorie e contrattilità cardiaca non completamente sviluppata. Da qui ne deriva che in corso di shock settico o sepsi si presentano con bradicardia e ipotensione senza essere in grado di mettere in atto tachicardia compensatoria, come avviene invece nell'adulto. All'ipotensione consegue poi ipoperfusione tissutale e sviluppo di cianosi alle estremità. In questo studio l'89,4% dei neonati con shock settico è andato incontro a morte per arresto cardiaco (Nobre Pacifico Pereira et al., 2022).

6. FISIOPATOLOGIA DELLA CARDIOMIOPATIA INDOTTA DA SEPSI

Il meccanismo fisiopatologico che porta alla cardiomiopatia indotta da sepsi non è ancora del tutto chiarito, ma è appurato che si tratti di un processo complesso e multifattoriale. I meccanismi che contribuiscono alla SICM includono un'eccessiva risposta infiammatoria, alterazione del circolo e del microcircolo, compromissione della sintesi di ossido nitrico (NO), disfunzione endoteliale, disturbi della regolazione del calcio, morte dei cardiomiociti, disregolazione del sistema nervoso simpatico, riprogrammazione metabolica e disfunzione mitocondriale (Y. Lin et al., 2020).

6.1 ALTERAZIONE DEL METABOLISMO CARDIACO

I disordini del metabolismo cardiaco in corso di cardiomiopatia settica sono peculiari, differiscono infatti notevolmente rispetto al metabolismo di un cuore sano ma anche rispetto al metabolismo che si instaura in corso di altre patologie cardiache (Wasyluk et al., 2021).

6.1.1 Metabolismo cardiaco in condizioni fisiologiche

In condizioni fisiologiche il fabbisogno energetico del cuore è molto elevato e richiede costante disponibilità di adenosina trifosfato (ATP). Dato che le capacità di immagazzinamento di ATP da parte del cuore sono scarse, ne richiede una costante produzione affinché possa lavorare correttamente (Jaswal et al., 2011; L'Heureux et al., 2020; L. Martin et al., 2019; Steggall et al., 2017; J.-L. Vincent et al., 2014; Wasyluk et al., 2021). Gran parte dell'energia richiesta viene utilizzata nei processi di accoppiamento eccitazione – contrazione del muscolo, in particolare l'ATP viene consumata da miosina ATPasi, Ca^{2+} ATPasi del reticolo sarcoendoplasmatico (SERCA) e Na^+/K^+ ATPasi (Bertero & Maack, 2018; Ingwall, 2002).

Il cuore viene definito “onnivoro metabolico” in quanto è in grado di sfruttare vari substrati per la produzione di ATP, tra cui acidi grassi (FA), glucosio e lattato, corpi chetonici (KB) e amminoacidi (AA) (vedi immagine 6.1) (Pepin et al., 2019). Questa caratteristica è data dalla sua flessibilità metabolica ovvero la capacità di utilizzare differenti substrati a seconda del cambiamento nel carico di lavoro, disponibilità del substrato stesso e ambiente ormonale (Bertero & Maack, 2018; Wasyluk et al., 2021; Wende et al., 2017).

Il cuore ottiene circa il 95% di ATP dalla fosforilazione ossidativa dei mitocondri che a loro volta utilizzano, come substrati, per il 60% - 90% gli acidi grassi e per il 10% – 40% il piruvato prodotto dalla glicolisi e dal lattato. I restati substrati, quindi corpi chetonici e amminoacidi, in condizioni di normalità rappresentano fonti minori di energia (Ingwall, 2002; Stanley et al., 2005).

È nota l'esistenza del ciclo di Randle ovvero la mutua regolazione competitiva che regola l'utilizzo di glucosio e acidi grassi come substrati dell'ossidazione: l'uso di uno inibisce l'utilizzo dell'altro (Randle et al., 1963; Wasyluk et al., 2021).

L'altro fattore che regola il metabolismo dei cardiomiociti è lo stato metabolico della cellula stessa: la protein chinasi AMP (AMPK) si attiva in risposta ad un aumento dei livelli di adenosina monofosfato (AMP), ovvero il marker della deplezione di ATP. L'AMPK promuove la traslocazione di due recettori (CD36 per l'assorbimento degli acidi grassi e il GLUT4 per l'assorbimento del glucosio), l'ossidazione di questi substrati e inibisce i processi di consumo di ATP (Stanley et al., 2005; Zaha & Young, 2012b, 2012a).

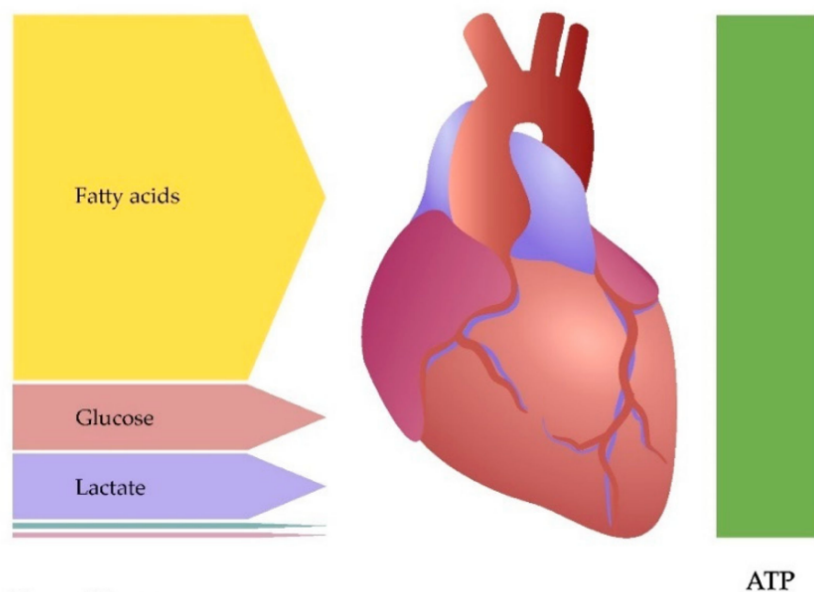


IMMAGINE 6.1: Metabolismo cardiaco in condizioni fisiologiche e corrispettiva produzione di ATP.

(Wasyluk et al., 2021)

6.1.2 Metabolismo cardiaco in corso di cardiomiopatia indotta da sepsi

Un'alterazione caratteristica del metabolismo cardiaco in corso di cardiomiopatia settica è la riduzione della quota di acidi grassi utilizzati come substrato energetico. A sostegno di ciò, è stato infatti dimostrato che in corso di SICM si verifica ridotto assorbimento cardiaco di acidi grassi a cui consegue ridotta ossidazione degli stessi (FAO) e accumulo di lipidi nei cardiomiociti (vedi immagine 6.2 e immagine 6.3) (Rossi et al., 2007; Wasyluk et al., 2021).

Normalmente la diminuzione della FAO è associata ad un aumento compensatorio dell'utilizzo del glucosio ma in corso di sepsi, a causa dell'insulino – resistenza e di cambiamenti molecolari (aumento dei livelli di piruvato deidrogenasi 2 e piruvato deidrogenasi 4), viene inibito anche il metabolismo di quest'ultimo riducendone l'ossidazione e determinandone l'accumulo nei cardiomiociti (Neubauer, 2007; Standage et al., 2017). Il ridotto utilizzo del glucosio come substrato sembra essere una caratteristica peculiare della SICM (Wasyluk et al., 2021).

Un altro aspetto caratteristico della sepsi è l'aumento dell'uptake di lattato tra sangue arterioso e seno coronarico in associazione ad un ridotto assorbimento di lipidi, carboidrati e corpi chetonici (Dhainaut et al., 1987; Performance et al., 1986; Wasyluk et al., 2021).

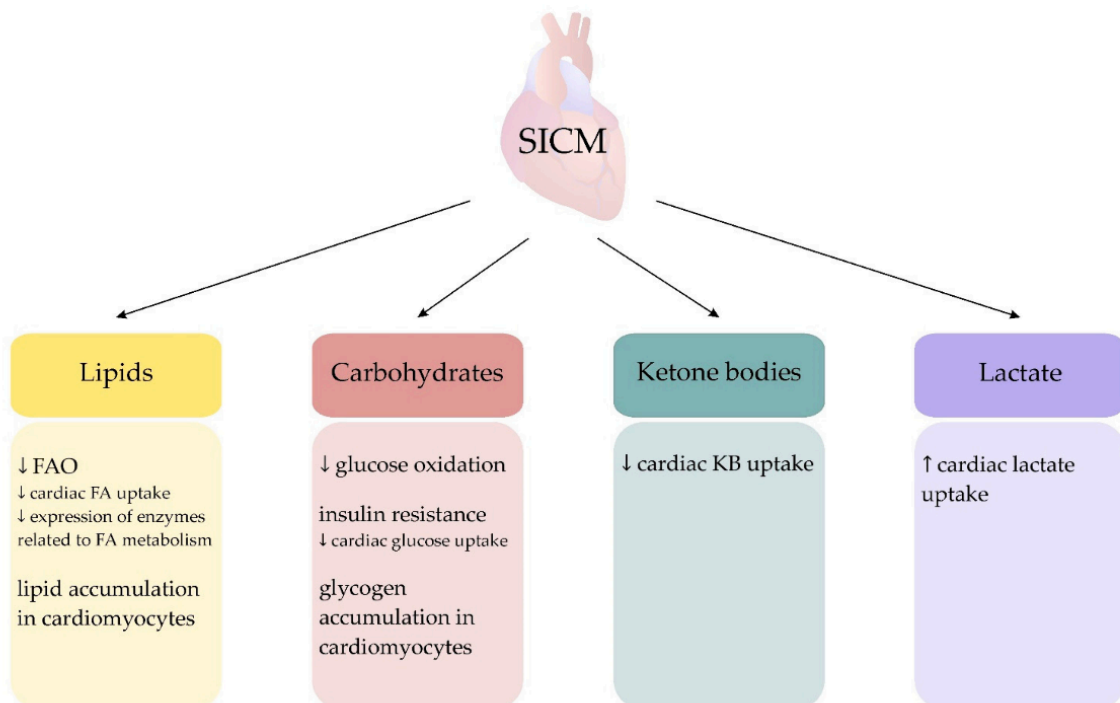


IMMAGINE 6.2: Cambiamenti nell'utilizzo dei substrati per il metabolismo cardiaco in corso di sepsi.

(Wasyluk et al., 2021)

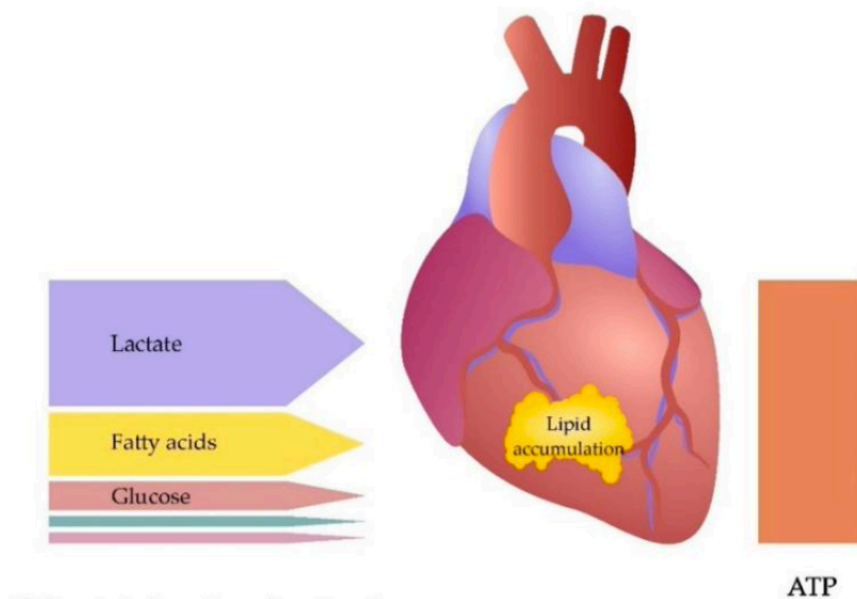


IMMAGINE 6.3: Metabolismo cardiaco in corso di sepsi e corrispettiva produzione di ATP.

(Wasyluk et al., 2021)

6.2 ALTERAZIONI DEI MITOCONDRI

I mitocondri sono presenti in gran quantità all'interno dei cardiomiociti e, essendo produttori di ATP, sono fondamentali per la funzione contrattile. È stato dimostrato come la funzione, la struttura e la biogenesi mitocondriale cambino radicalmente durante la sepsi e proprio questi cambiamenti potrebbero essere causa di danno al cuore (vedi immagine 6.4) (Y. Lin et al., 2020).

6.2.1 Anomalie strutturali

Le anomalie strutturali dei mitocondri sono state riscontrate per la prima volta in un modello canino di sepsi nel 1994 e attualmente sono dimostrate sia negli uomini sia negli animali (M. A. Solomon et al., 1994; Vanasco et al., 2008). Tra le alterazioni morfologiche si riscontrano gonfiore, formazione di vescicole interne, perdita delle creste, comparsa di figure mieliniche, matrice condensata e rottura delle membrane mitocondriali (Vanasco et al., 2008; Wasyluk et al., 2021).

In realtà molti di questi studi sono stati eseguiti su cuori di pazienti deceduti per sepsi per cui non è chiaro se le anomalie strutturali siano dovute alla condizione settica o ai fenomeni che si verificano nel post – mortem (Takasu et al., 2013; Vanasco et al., 2008; Wasyluk et al., 2021). Allo stesso modo, il ripristino parziale della struttura del mitocondrio non è associato ad un miglioramento della funzione mitocondriale per cui tutt'ora non si sa se le anomalie strutturali siano causa del danno cardiaco o se rappresentino solo un cambiamento adattativo in corso di sepsi (Y. Lin et al., 2020; Vanasco et al., 2008).

6.2.2 Disordini funzionali

Per quanto riguarda i disordini funzionali, si rileva una ridotta produzione di ATP e ridotto consumo di ossigeno, diminuzione dell'attività degli enzimi mitocondriali, danni al DNA mitocondriale (mtDNA), diminuzione del potenziale di membrana mitocondriale e attività del complesso respiratorio, nonché disaccoppiamento e alterazione dello stato redox (Doerrier et al., 2016; L. Martin et al., 2019; Stanzani et al., 2019; Wasyluk et al., 2021; Watts et al., 2004).

In condizioni fisiologiche i mitocondri utilizzano una esigua percentuale di ossigeno (1 – 2%) per produrre le specie reattive dell'ossigeno (ROS). In condizioni di sepsi si verifica invece una sovrapproduzione di ROS nei mitocondri cardiaci, questo causa stress ossidativo che a sua volta determina danno mitocondriale e disfunzione cardiaca (Y. Lin et al., 2020; Suliman et al., 2004; Supinski & Callahan, 2006). Inoltre, sembra che vengano prodotte anche specie reattive dell'azoto (RNS) che perpetuano le disfunzioni mitocondriali e danni diretti alle componenti cellulari come lipidi, proteine e DNA (Y. Lin et al., 2020; Neri et al., 2016).

Infine, si verifica l'apertura del poro di membrana (mPTP) che si trova nella membrana mitocondriale interna e regola la transizione della permeabilità mitocondriale. L'apertura del poro è dovuta in primis ad un eccesso di Ca^{2+} che è tipicamente presente in corso di SICM e secondariamente a stress ossidativo e nitrosativo dovuto all'aumento di ROS e RNS (Halestrap, 2009; Halestrap et al., 2002). La principale conseguenza dell'apertura dell'mPTP è il collasso del potenziale di membrana mitocondriale a cui consegue disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa e deplezione di ATP. Altra conseguenza è il gonfiore del mitocondrio e la rottura della membrana mitocondriale esterna che provocano il rilascio di proteine pro – apoptotiche e citocromo – c con conseguente avvio della morte cellulare (Halestrap, 2009; Halestrap et al., 2002; Y. Lin et al., 2020).

6.2.3 Disordini della biogenesi

Si verifica inoltre una riduzione dei markers della biogenesi come PPAR⁶ e PGC-1⁷; questa diminuzione sembra essere causa della riprogrammazione metabolica, del danno mitocondriale e della disfunzione sistolica (L. Martin et al., 2019; Stanzani et al., 2019). Disturbi nella biogenesi mitocondriale e di conseguenza una diminuzione della densità mitocondriale sono anche indicati come un fattore responsabile della riduzione dell'attività respiratoria dei mitocondri osservata nella sepsi (Fredriksson et al., 2006; Stanzani et al., 2019).

In uno studio di Matkovic e colleghi in cui sono stati confrontati cuori sani, cuori di persone decedute per sepsi e cuori di pazienti con altre patologie cardiache, è emerso che rispetto ad altre cardiomiopatie, i cuori con SICM mostravano una netta diminuzione dell'espressione dei geni correlati alla produzione di ATP mitocondriale (Matkovich et al., 2017). Questo supporta l'ipotesi secondo cui la disfunzione mitocondriale nella sepsi è correlata più che altro ad anomalie funzionali piuttosto che strutturali (Wasyluk et al., 2021).

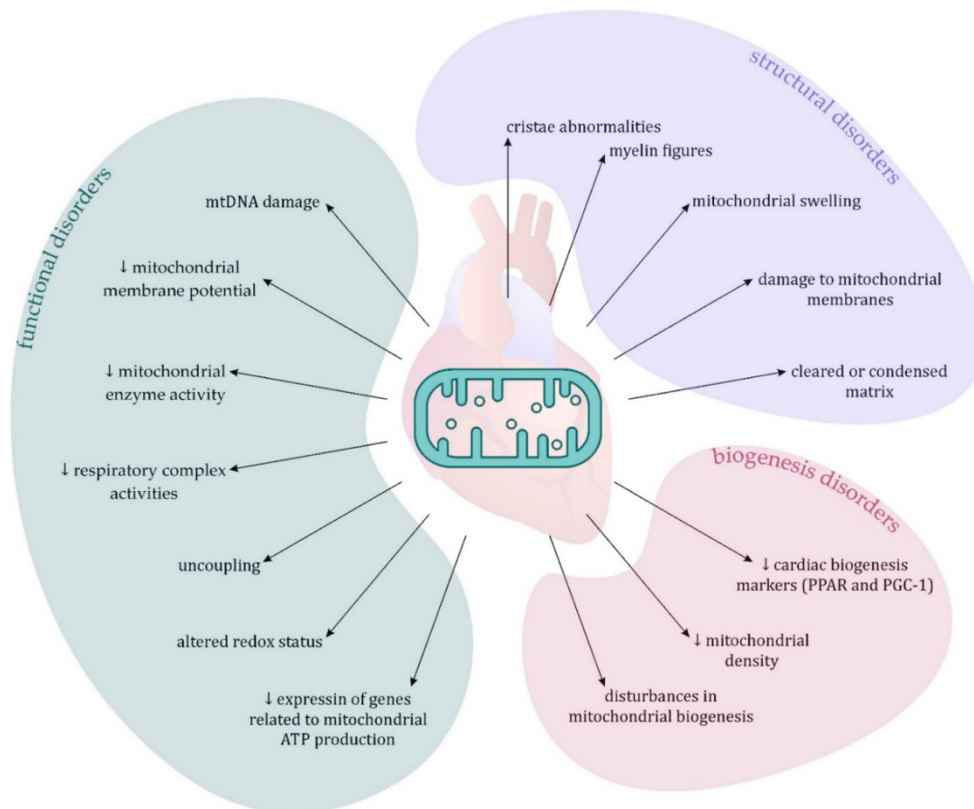


IMMAGINE 6.4: alterazione dei mitocondri dei cardiomiociti in corso di SICM (Wasyluk et al., 2021).

⁶ Peroxisome proliferator - activated receptor

⁷ Peroxisome proliferator - activated receptor γ coactivator 1- α

6.3 MORTE DEI CARDIOMIOCITI

Numerosi sono i fattori coinvolti nella disfunzione cardiaca e tra questi la morte dei cardiomiociti è sicuramente uno degli elementi fondamentali (Zhang et al., 2022).

Un certo quantitativo di cardiomiociti è essenziale per la conservazione della normale funzione cardiaca. I cardiomiociti sono cellule altamente differenziate e con una limitatissima capacità rigenerativa che tra l'altro diminuisce con l'avanzare dell'età, motivo per cui la loro morte è altamente dannosa per il cuore (Bergmann et al., 2009).

La Nomenclature Committee on Cell Death ha stabilito che esistono numerosi meccanismi di morte cellulare, in particolare le principali modalità di morte dei cardiomiociti includono apoptosi, necroptosi, necrosi mediata dai mitocondri, piroptosi, ferroptosi e autofagia (Galluzzi et al., 2018; Mishra et al., 2019; Zhang et al., 2022). L'attivazione di più vie di morte cellulare può verificarsi contestualmente e influenzarsi a vicenda durante lo sviluppo del danno miocardico (Zhang et al., 2022).

In corso di sepsi vengono rilasciati numerosi mediatori dell'infiammazione che danneggiano tessuti ed organi e sembra che l'infiammazione stessa sia legata anche a morte cellulare (Nedeva, 2021; Picca et al., 2021; Yu et al., 2021). Dato che i meccanismi di morte cellulare sono associati alla funzione degli organi, mirare al meccanismo di morte dei cardiomiociti durante la sepsi potrebbe rappresentare una delle potenziali opzioni per il trattamento della cardiomiopatia indotta da sepsi (Zhang et al., 2022).

6.3.1 Apoptosi

L'apoptosi è la morte cellulare programmata, caratterizzata da restringimento cellulare, condensazione della cromatina, frammentazione del nucleo e formazione di corpi apoptotici (Hotchkiss et al., 2009).

L'apoptosi avviene in condizioni patologiche, per esempio quando le cellule sono danneggiate da una patologia o da un agente tossico, ma anche in condizioni fisiologiche a seguito del rilascio delle caspasi ovvero proteine effettrici che attivano il segnale apoptotico (Shi, 2002). Tuttavia, l'apoptosi insufficiente o eccessiva promuove la disfunzione dell'organo (Zhang et al., 2022; Zorc-Pleskovic et al., 2006).

La sepsi, a causa dei processi infiammatori, aumenta abbondantemente l'apoptosi dei cardiomiociti e la perdita degli stessi sembra essere alla base del meccanismo che porta alla disfunzione cardiaca (Chao et al., 2006; Díez, 2000; Zhang et al., 2022).

Secondo lo studio di Nevière e colleghi del 2001, l'apoptosi indotta dal lipopolisaccaride (LPS) in modelli di sepsi può essere bloccata utilizzando un inibitore della caspasi ad ampio spettro (Z – Val – Ala – Asp – fluoromethyl ketone) prevenendo in questo modo la disfunzione cardiaca (Nevière et al., 2001).

6.3.2 Necroptosi

La necroptosi o necrosi programmata è una forma pro - infiammatoria di morte cellulare con caratteristiche sia di apoptosi che di necrosi; porta alla rottura delle membrane cellulari e alla fuoriuscita di sostanze che provocano infiammazione (Han et al., 2011; Pasparakis & Vandenabeele, 2015).

In corso di sepsi si verifica un elevato rilascio di citochine pro – infiammatorie, tra cui TNF α e IL-1 β . In particolare, il TNF α può attivare sia l'apoptosi che la necroptosi attraverso due vie di segnalazione differenti; quella riguardante la necrosi programmata coinvolge tre proteine ovvero RIPK1⁸, RIPK3⁹ e MLKL¹⁰ che sono correlate anche al danno d'organo (Vanden Berghe et al., 2015). A favore di ciò, Schenck e colleghi hanno dimostrato che RIPK3, considerato come marker di necroptosi, è positivamente correlato alla disfunzione d'organo in corso di sepsi e alla mortalità (Schenck et al., 2019; Zhang et al., 2022).

Per quanto riguarda il ruolo della necroptosi nella patogenesi della cardiomiopatia settica, Beno e colleghi utilizzando un modello murino infettato con *Streptococcus pneumoniae* hanno dimostrato che il danno a livello cardiaco dipende dalla necroptosi e, inibendo questo processo, il danno stesso si attenua (Beno et al., 2020; Zhang et al., 2022).

⁸ Receptor Interacting Serine/Threonine – Protein Kinase 1

⁹ Receptor Interacting Serine/Threonine – Protein Kinase 3

¹⁰ Pseudokinase Mixed Lineage Kinase Domain – Like Protein

6.3.3 Necrosi mediata dai mitocondri

I mitocondri rappresentano circa il 30% del volume del cardiomiocita e sono essenziali per il metabolismo. In corso di sepsi, lo stress cellulare induce un aumento di Ca^{2+} intracellulare con conseguente produzione di ROS, apertura dell'mPTP, gonfiore e rottura mitocondriale. A seguito del danno mitocondriale si ha quindi necrosi dei cardiomiociti (Beretta et al., 2020; Wasyluk et al., 2021; Weiss et al., 2003; Zhang et al., 2022).

Essendo che i cardiomiociti non sono in grado di rigenerarsi dopo la necrosi, la perdita di questi organelli, fondamentali per la sopravvivenza della cellula, induce fibrosi e disfunzione cardiaca (Larche et al., 2006).

6.3.4 Piroptosi

La piroptosi è una forma di morte cellulare che si attiva a seguito di segnali di pericolo che provengono dagli agenti patogeni e dall'ospite, motivo per cui è fondamentale nella difesa immunitaria del soggetto. Nonostante sia, come l'apoptosi, una forma di morte cellulare caspasi – dipendente, si differenzia da quest'ultima in quanto si verifica rigonfiamento cellulare, formazione di pori nella membrana e lisi (Pu et al., 2017; Robinson et al., 2019). Anche in questo caso, come per le altre tipologie di morti cellulari, una piroptosi eccessiva causa infiammazione e danno d'organo (Zhang et al., 2022).

La piroptosi si può verificare tramite due vie: la via classica mediata dalla caspasi – 1 e la via non classica mediata dalle caspasi – 4/5/11. Nelle cellule miocardiche, in corso di sepsi, l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3¹¹ induce l'attivazione la caspasi – 1 infiammatoria, questa, a sua volta, indurrà il rilascio delle citochine IL-1 β e IL – 18 che daranno luogo alla risposta infiammatoria sistemica e alla piroptosi (Benelli, 2019; Fink & Cookson, 2006).

È stato dimostrato che inibendo la piroptosi mediata dalla caspasi – 1 si verifica un effetto cardioprotettivo; in particolare il carvedilolo (farmaco β – bloccante) inibisce la piroptosi riducendo la produzione dell'inflammasoma NLRP3 e migliora la funzione cardiaca (Wong et al., 2018; Zhang et al., 2022).

¹¹ Nod-Like Receptor Protein 3

6.3.5 Ferroptosi

La ferroptosi è una tipologia di morte cellulare programmata dipendente dal ferro (è attivata dalla sua ossidazione) e dalla produzione di ROS che vengono prodotti in vari contesti, inclusa la sepsi (Dixon et al., 2012). In particolare, il ferro viene utilizzato dai batteri in quanto ne promuove la crescita e ne migliora la virulenza; quindi, per potenziare le capacità di difesa dell'ospite, le cellule ne assorbono di più. Tuttavia, il sovraccarico di ferro intracellulare causa ferroptosi e di conseguenza disfunzione d'organo (Zhang et al., 2022).

La ferroptosi differisce dall'apoptosi e dalla necroptosi in quanto è inibita dai chelanti del ferro, ma non dagli inibitori della caspasi e del RIPK1 (Lei et al., 2019; Zhang et al., 2022).

In uno studio di Li e colleghi eseguito su modelli di sepsi *in vivo* e *in vitro* emerge che la ferroptosi svolge un ruolo cruciale nella cardiomiopatia settica; a tal proposito, l'utilizzo di Fer – 1¹² e deferoxamina (chelante del ferro con affinità elevata e selettiva) riduce il tasso di ferroptosi delle cellule cardiache, migliorando la funzionalità cardiaca e riducendo il tasso di mortalità (Li et al., 2020).

6.3.6 Autofagia

L'autofagia è una tipologia di morte cellulare che determina la degradazione delle componenti cellulari danneggiate o non più funzionali. È coinvolta in numerosi processi, tra cui il controllo della crescita cellulare, meccanismi cellulari anti – aging, risposta immunitaria (Morel et al., 2017). L'autofagia si verifica in molteplici patologie cardiache, tra cui l'ipertrofia cardiaca, danno da riperfusione post ischemico, ma il suo ruolo nella sepsi è tutt'oggi controverso (Wu et al., 2020). La mitofagia, ovvero l'autofagia dei mitocondri, ha un ruolo positivo durante la sepsi in quanto rimuove i mitocondri danneggiati o ne promuove l'autoriparazione; la normale funzionalità e struttura mitocondriale è infatti associata alla corretta funzione dei cardiomiociti (Zhang et al., 2022).

La produzione di ROS induce l'attivazione dell'autofagia e, contestualmente, l'autofagia dei cardiomiociti ne riduce la produzione; tuttavia, l'eccessiva autofagia causa danno irreversibile alla funzionalità cardiaca (Huang et al., 2011).

¹² Selective Ferroptosis Inhibitor

Tuttavia, le conoscenze attuali sul ruolo dell'autofagia in corso di sepsi e più in particolare in presenza di cardiomiopatia settica sono ancora carenti e necessitano di ulteriori studi (Zhang et al., 2022).

6.4 RUOLO DELL'OSSIDO NITRICO, DELL'ENDOTELIO E DEL SISTEMA SIMPATICO

In corso di sepsi si verifica una sovraespressione dell'ossido nitrico sintasi e, di conseguenza, una maggiore produzione di ossido nitrico rispetto alle condizioni fisiologiche. L'ossido nitrico gioca un ruolo fondamentale nella cardiomiopatia in quanto può alterare il precarico e il postcarico, determina una down – regulation dei recettori β – adrenergici, riduce la contrattilità dei miofilamenti e aumenta la permeabilità mitocondriale (Boissier et al., 2017).

In secondo luogo, si verifica disfunzione endoteliale che si manifesta con la degradazione del glicocalice; questo può determinare ipoperfusione e rotture capillari con conseguente edema a livello cardiaco (Vasques-Nóvoa et al., 2020).

Infine, il sistema nervoso simpatico risulta essere iper-attivato determinando tachicardia e diastole di breve durata. In più, la down – regulation dei recettori β – adrenergici determina una mancata o ridotta risposta alle catecolamine (Boissier et al., 2017).

7. PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

Come è già stato anticipato, ad oggi non esiste una definizione univoca della cardiomiopatia settica e questo ne rende complesso sia il riconoscimento della sintomatologia sia la diagnosi. Tuttavia, gli esperti sono d'accordo nell'identificare alcune caratteristiche peculiari di questa cardiomiopatia al fine di poterne effettuare una corretta diagnosi (vedi tabella 7.1) (Boissier & Aissaoui, 2022; L'Heureux et al., 2020).

CRITERI DIAGNOSTICI PROPOSTI PER LA SICM
Evento acuto e reversibile entro 7 – 10 giorni.
Disfunzione biventricolare (sistolica e/o diastolica) con ridotta contrattilità.
Dilatazione del ventricolo sinistro.
Risposta diminuita alla rianimazione con i fluidi e alle catecolamine.
Assenza di sindrome coronarica acuta come eziologia.

TABELLA 7.1: Criteri diagnostici per la cardiomiopatia indotta da sepsi (L'Heureux et al., 2020).

All'esame clinico si può inoltre notare la presenza di aritmie cardiache e instabilità emodinamica, nonostante la somministrazione di agenti vasopressori (Boissier & Aissaoui, 2022).

Sebbene la percentuale della SICM non sia ben nota, bisognerebbe considerare l'ipotetica presenza della patologia stessa in tutti quei pazienti che si presentano con disfunzione d'organo associata alla sepsi, a maggior ragione in quelli che necessitano di una terapia con vasopressori e, di conseguenza, procedere alla diagnosi (Boissier & Aissaoui, 2022).

Le tecniche diagnostiche a disposizione prevedono principalmente l'utilizzo di ecocardiografia e marker biochimici; l'elettrocardiogramma può dare informazioni aggiuntive ma non è sufficiente per diagnosticare la patologia.

7.1 ECOCARDIOGRAFIA

L'ecocardiografia è considerata il gold standard per la diagnosi di cardiomiopatia settica (vedi immagine 7.1 e tabella 7.2). Esiste un Consensus secondo cui ogni paziente emodinamicamente instabile dovrebbe essere sottoposto ad una ecocardiografia durante la permanenza in terapia intensiva (Vieillard-Baron et al., 2019).

7.1.1 Disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro

Inizialmente si ipotizzava che si potesse confermare la presenza di SICM riscontrando semplicemente la riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), in particolare $LVEF < 45\%$ (pazienti umani); questa veniva associata alla dilatazione del ventricolo stesso e quindi a disfunzione sistolica (Boissier & Aissaoui, 2022).

LVEF è un parametro che si può misurare facilmente anche con il paziente in condizioni critiche, ma è strettamente dipendente dalle condizioni di carico, in particolare il post – carico; di fatto, quindi, rappresenta l'interazione tra la contrattilità miocardica del ventricolo sinistro e il post – carico stesso (Boissier & Aissaoui, 2022; Hollenberg & Singer, 2021). Bisogna tener presente che nelle fasi iniziali della sepsi o in corso di shock distributivo, il post – carico può risultare ridotto e andare a pseudo - normalizzare una frazione di eiezione ventricolare depressa. Tutto ciò può comportare una sotto diagnosi di SICM (L'Heureux et al., 2020).

Perciò, ad oggi, la LVEF, se utilizzata da sola e misurata prima dell'inizio delle terapie, non è considerata un indicatore sensibile di cardiomiopatia settica, ma si consiglia di rivalutarla dopo la rianimazione iniziale con i fluidi e la somministrazione di vasopressori (Boissier & Aissaoui, 2022).

Un parametro meno correlato alle condizioni di carico è la velocità di picco sistolico, rappresentata dall'onda S' misurata sull'anulus mitralico usando il Tissue Doppler imaging (TDI); onda $S' < 7.5$ cm/s è indice di disfunzione sistolica nei pazienti umani (Aissaoui et al., 2012).

In questo caso le problematiche riscontrate sono rappresentate dal fatto che è di difficile valutazione nei pazienti critici e le misurazioni sono solo valutazioni unidirezionali e unidimensionali (Boissier & Aissaoui, 2022).

L'ultimo parametro proposto per valutare la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è la deformazione globale longitudinale (GLS) valutata tramite una modalità ecocardiografica denominata ecografia Speckle tracking (STE) (Boissier & Aissaoui, 2022). La deformazione longitudinale globale è utile per valutare la contrattilità del ventricolo sinistro in quanto rappresenta la variazione della lunghezza dello stesso durante la sistole rispetto alla diastole. In condizione di disfunzione sistolica $GLS < 20\%$ e non è dipendente dalle condizioni di carico (Lang et al., 2015).

Secondo uno studio di Boissier, grazie al GLS sono stati riscontrati cambiamenti nella contrattilità miocardica nel 70% dei pazienti, mentre con la LVEF solo nel 32%, indice di maggiore sensibilità del GLS nel rilevare la disfunzione sistolica (Boissier et al., 2017).

Oltre alla disfunzione sistolica ventricolare sinistra, nei soggetti in shock settico è molto frequente anche la disfunzione diastolica, tuttavia la mancanza di un consensus riguardante le tecniche diagnostiche ne rende difficoltosa la rilevazione (Boissier & Aissaoui, 2022; L'Heureux et al., 2020).

Lanspa e colleghi hanno proposto l'utilizzo dell'onda E' settale derivata dal TDI (< 8 cm/s) e il rapporto E/E' (≥ 13 cm/s) per valutare la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (M. J. Lanspa et al., 2016); si tratta di due misure che sono relativamente indipendenti dallo stato di carico (Boissier & Aissaoui, 2022).

Va sottolineato che la presenza di tachicardia e/o fibrillazione atriale associata alla sepsi può peggiorare la disfunzione diastolica (Boissier & Aissaoui, 2022).

7.1.2 Disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo destro

Circa 2/3 dei soggetti con sepsi e/o shock settico presentano, oltre a disfunzione del ventricolo sinistro, anche disfunzione del ventricolo destro (L'Heureux et al., 2020). La presenza di disfunzione biventricolare comporta una prognosi peggiore per il paziente (Hollenberg & Singer, 2021).

L'eziologia della disfunzione ventricolare destra è multifattoriale (Boissier & Aissaoui, 2022). Tuttavia, essendo che la performance del ventricolo destro è strettamente legata al post – carico che aumenta con l'ipossiemia, l'ipercapnia e l'aumento delle pressioni inspiratorie, se è presente solo ed esclusivamente disfunzione ventricolare destra attualmente non si parla di cardiomiopatia settica (Hollenberg & Singer, 2021).

La disfunzione del ventricolo destro viene diagnosticata grazie all'utilizzo dei criteri stabiliti dall'American Society of Echocardiography (ASE), in particolare (valori riferiti ai pazienti umani):

- escursione sistolica del piano dell'anulus tricuspide (TAPSE) < 16 mm;
- velocità anulare laterale sistolica della tricuspide (onda TDI Str') < 10 cm/s;
- variazione dell'area frazionaria del ventricolo destro (FAC) < 35% (Rudski et al., 2010).

Tuttavia, come per la disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, la diagnosi è difficile e dipende dalla tecnica diagnostica. La forma del ventricolo destro rende difficile la valutazione geometrica e la valutazione del ventricolo stesso utilizzando TAPSE o l'onda S' è limitata alla valutazione longitudinale (Boissier & Aissaoui, 2022)

Quindi, attualmente, si rendono necessari ulteriori indagini per capire se la disfunzione del ventricolo destro sia una conseguenza delle condizioni di carico anomale o se sia una condizione intrinseca della disfunzione miocardica (Boissier & Aissaoui, 2022; Lanspa et al., 2021).

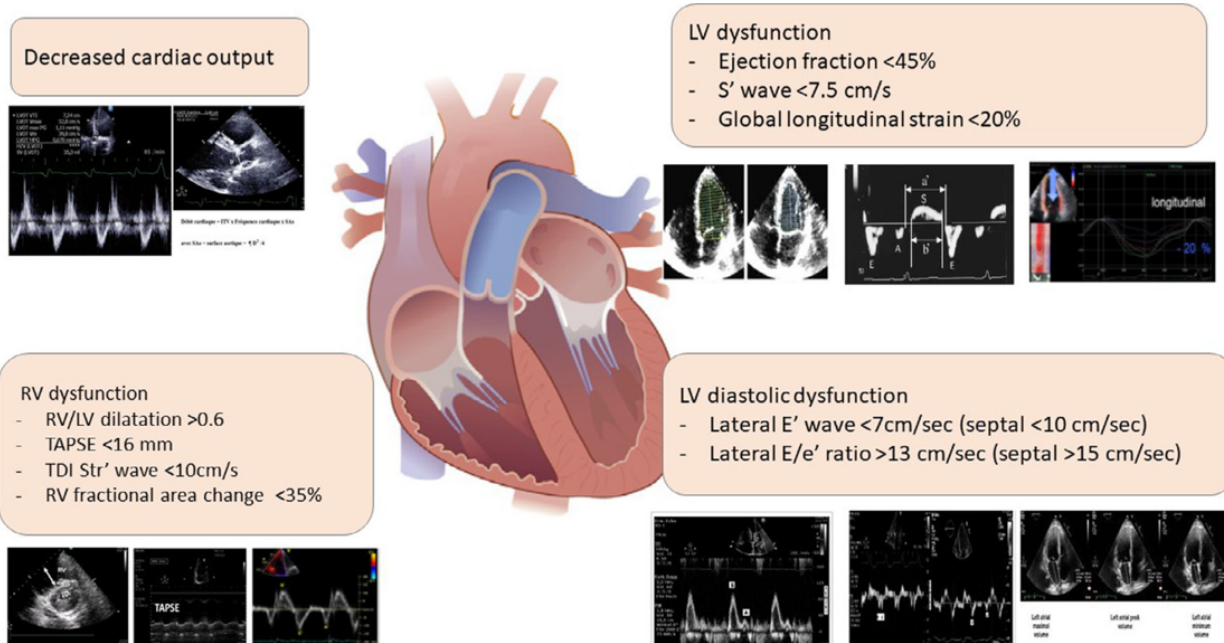


IMMAGINE 7.1: Parametri ecocardiografici utilizzati per diagnosticare la cardiomiopatia settica. I valori riportati si riferiscono ai pazienti umani.

(Boissier & Aissaoui, 2022)

PARAMETRI	MODALITÀ	VANTAGGI	SVANTAGGI
LVEF	Ecocardiografia 2D	Facilità dell'esecuzione Molti clinici sono in grado di interpretarla	Mancanza di sensibilità e specificità Potrebbe essere pseudo – normalizzata da un ridotto post – carico Ruolo prognostico non chiaro
Disfunzione del ventricolo destro	Ecografia 2D Doppler spettrale Doppler tissutale	Se presente insieme alla disfunzione del ventricolo sinistro è indice di prognosi infausta	Mancanza di sensibilità e specificità

			Il ventricolo destro può essere difficile da valutare
Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro	Ecografia 2D Doppler spettrale Doppler tissutale	Più prognostico di LVEF considerato singolarmente. Le informazioni sono facili da ottenere Il TDI fornisce informazioni di qualità superiore	Mancanza di sensibilità e specificità.
Deformazione globale longitudinale (GLS)	Ecografia speckle tracking (STE)	Altamente prognostico Valutazione molto sensibile del ventricolo destro e sinistro e della disfunzione diastolica Non dipendente dai parametri di pre - carico e post - carico	Richiede software e attrezzature speciali Richiede un'elevata qualità di imaging (difficile da avere nei pazienti critici) Mancanza di un consensus sui valori di cut-off

TABELLA 7.2: Vantaggi e svantaggi dei parametri ecocardiografici citati in corso di disfunzione miocardica.

(L'Heureux et al., 2020)

7.1.3 Valutazione ecocardiografica nel cane

Nonostante vengano utilizzati modelli animali per studiare la disfunzione miocardica associata alla sepsi, esistono pochi studi relativi alla valutazione della SICM nel cane e l'effetto della stessa sulla prognosi del soggetto è attualmente sconosciuto (Ince et al., 2019).

Anche in medicina veterinaria viene solitamente valutata la disfunzione del ventricolo sinistro basandosi sulla frazione di eiezione ventricolare (LVEF), in particolare si parla di disfunzione lieve se $41\% < EF < 50\%$ oppure moderata se $31\% < EF < 40\%$. Tuttavia nello studio di Ince e colleghi la correlazione tra LVEF e l'outcome dei pazienti con sepsi e shock settico a seguito di infezione da Parvovirus ha dato risultati contrastanti: la depressione miocardica è risultata maggiore nei soggetti sopravvissuti rispetto ai deceduti. Non si sa esattamente il motivo di tale risultato; una delle ipotesi più accreditate è la cosiddetta "ibernazione miocardica" ovvero una risposta adattativa che si sviluppa in corso di sepsi che, riducendo il consumo di ossigeno e il fabbisogno energetico, ha lo scopo di preservare i cardiomiociti (Ince et al., 2019, 2021; R. J. Levy et al., 2005).

Oltre all'EF, anche LVS' (velocità onda S1 al Doppler tissutale del ventricolo sinistro) può essere utilizzato per valutare la disfunzione del ventricolo sinistro nel cane. Nello studio di Ince e colleghi è risultato essere un parametro più affidabile per valutare l'outcome dei pazienti settici rispetto all'EF: i sopravvissuti mostravano infatti dei valori di LVS' significativamente inferiori rispetto ai non sopravvissuti (in media rispettivamente 7.8 cm/s e 11 cm/s). Tuttavia, come nell'uomo, il valore LVS' è correlato al carico (Ince et al., 2019).

La disfunzione sistolica si può valutare in modo molto efficace con l'ecografia speckle tracking (STE). De Abreu ha valutato la disfunzione sistolica tramite STE in cani con infezione da Parvovirus e conseguente SIRS, tenendo in considerazione in particolar modo i seguenti parametri: strain rate (SR) e strain (St) longitudinale, radiale e circonferenziale. Tramite ecografia speckle tracking si evidenzia che nei soggetti sani sia lo strain che lo strain rate rientrano nei range di riferimento, mentre nei soggetti con infezione (da moderata a grave) si nota la presenza di segmenti ipocontrattili, indici di disfunzione sistolica che si aggrava con il peggioramento delle condizioni cliniche del paziente (de Abreu et al., 2021).

Per quanto riguarda invece la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, così come per i pazienti umani, anche nei cani viene valutata in base alle linee guida dell'American Society of Echocardiography (ASE) del 2009, in particolare si definisce:

- Normale se $E' \geq 8$ cm/s
- Alterato rilasciamento se $E' < 8$ cm/s e $E/A < 0.8$
- Pseudonormale se $E' < 8$ cm/s, $0.8 < E/A < 1.5$ e $9 < E/E' < 12$

- Restrittiva se $E' < 8 \text{ cm/s}$, $E/A > 2$, $DT < 160 \text{ ms}$ e $E/E' \geq 13$ (Nagueh et al., 2009).

Inoltre l'onda E e E/A risultano ridotte nei cani con sepsi o shock settico rispetto ai cani sani (Ince et al., 2021).

Nello studio di Ince e colleghi, la disfunzione diastolica è stata riscontrata in una percentuale notevole di cani con sepsi o shock settico. In questo caso E' è risultato l'indice migliore di disfunzione diastolica. Infatti, avendo elevata sensibilità e specificità, è stato in grado di differenziare sopravvissuti e non sopravvissuti. In particolare il valore E' viene considerato un buon indice di mortalità nei soggetti con sepsi, questo perché la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro compromette la dilatazione dello stesso impedendo l'aumento della gittata cardiaca in risposta alla fluidoterapia (Ince et al., 2019, 2021).

7.2 SHOCK INDEX

Lo shock index (SI) è il rapporto tra la frequenza cardiaca e la pressione sistolica arteriosa. In uno studio di Jayaprakash e colleghi è emerso che lo shock index aumentato già nelle prime ore di sepsi risulta essere correlato alla maggiore incidenza di disfunzione cardiaca, punteggio più elevato al SOFA score e mortalità (Jayaprakash et al., 2018; H. Lin et al., 2020).

Anche in medicina veterinaria la misurazione dello shock index è semplice dato che non richiede misurazioni di tipo invasivo e sicuramente è un parametro utile nella valutazione dei pazienti critici. Porter e colleghi hanno valutato lo shock index in un gruppo di cani riferiti al pronto soccorso per shock e in un gruppo di cani sani. Data la condizione di ipotensione presente in corso di shock, i soggetti in shock presentavano uno SI notevolmente maggiore (in media $SI = 1.37$) rispetto al gruppo dei sani (in media $SI = 0.73$) (Porter et al., 2013).

7.3 ELETTROCARDIOGRAMMA

Alcuni soggetti con sepsi presentano anomalie all'elettrocardiogramma, tra le più comuni vanno annoverate la tachicardia sinusale e la fibrillazione atriale (vedi immagine 7.2 e immagine 7.3) (L'Heureux et al., 2020). Da alcuni studi emerge che la fibrillazione atriale compare in soggetti con sepsi ma senza fattori di rischio per tale aritmia, ipotizzando che la fisiopatologia della SICM

induca fibrillazione atriale o che comunque abbiano una eziologia simile (Bosch et al., 2019). Tuttavia, né la fibrillazione atriale né la tachicardia sinusale possono essere considerate patognomoniche per la cardiomiopatia settica e nemmeno essere utilizzate come mezzo diagnostico o prognostico (L'Heureux et al., 2020).

Anche in medicina veterinaria vengono riscontrate le stesse anomalie all'ECG di pazienti con sepsi o shock settico. A tal proposito, nello studio di Ince e colleghi relativo a cani con sepsi, il 70% dei soggetti presentava tachicardia sinusale e alterazioni nella morfologia del tracciato elettrocardiografico, in particolare onde T molto alte e soprasslivellamento S – T (Ince et al., 2021). Ovviamente la presenza di un ECG anomalo in un soggetto con sepsi, con o senza disfunzione d'organo dovrebbe indurre il clinico ad eseguire ulteriori accertamenti a livello cardiaco, quindi effettuare una ecocardiografia ed eventualmente una valutazione dei biomarker (L'Heureux et al., 2020).

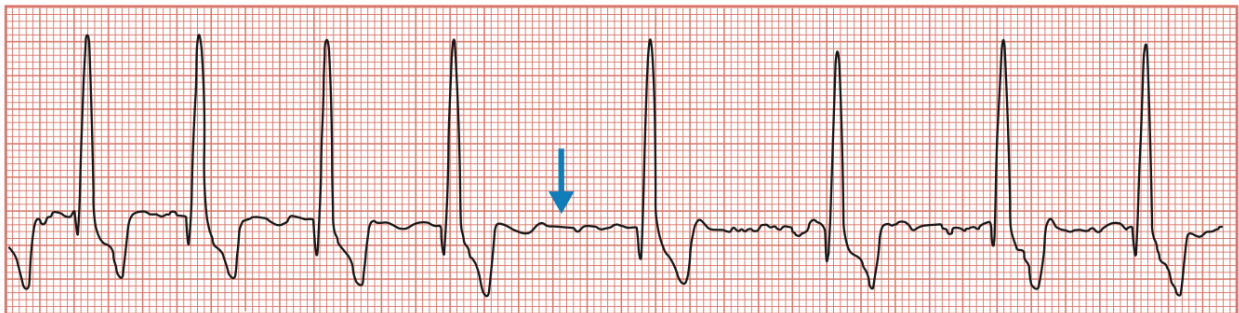


IMMAGINE 7.2: fibrillazione atriale in un cane: si nota l'assenza delle onde P, sostituite da onde di fibrillazione con ampiezza variabile (onde F, freccia). Derivazione II, 50 mm/s.

(Oyama et al., 2019)



IMMAGINE 7.3: tachicardia sinusale in un gatto con cardiomiopatia. La frequenza cardiaca è di 210 battiti/minuto. Derivazione II, 25mm/sec.

(Ettinger et al., 2019)

7.4 BIOMARKER

Esistono principalmente due biomarker, ovvero il peptide natriuretico tipo B e le troponine, i cui cambiamenti possono essere utilizzati come indice di danno miocardico.

7.4.1 Peptide natriuretico tipo B

Il peptide natriuretico tipo B (BNP) è un neuroormone cardiaco secreto dal miocardio ventricolare in seguito a sovraccarico di pressione e volume, con conseguente aumento dello stress parietale (Scardovi, 2004).

Durante la sepsi il rilascio di BNP e/o NT – pro BNP (frammento amino terminale del BNP) avviene a seguito di molteplici stimoli, in particolare si verifica sia un'aumentata produzione sia una ridotta degradazione (vedi immagine 7.4).

L'aumento della produzione e/o secrezione è stimolato dalla disfunzione ventricolare, dal rilascio di molecole pro – infiammatorie (LPS, IL – 1, CRP), ma anche dalle terapie messe in atto in corso di sepsi quali la somministrazione di catecolamine e l'eccessiva rianimazione con i fluidi. Oltre a queste cause, si annoverano anche patologie polmonari quali la sindrome da distress respiratorio e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

In condizione fisiologiche BNP e NT – pro BNP vengono catabolizzati dai reni, fegato e polmoni, ma in condizioni di sepsi si verifica disfunzione di questi organi e di conseguenza un alterato metabolismo dei peptidi considerati (Charpentier et al., 2004; Pandompatam et al., 2019; Pirracchio et al., 2008).

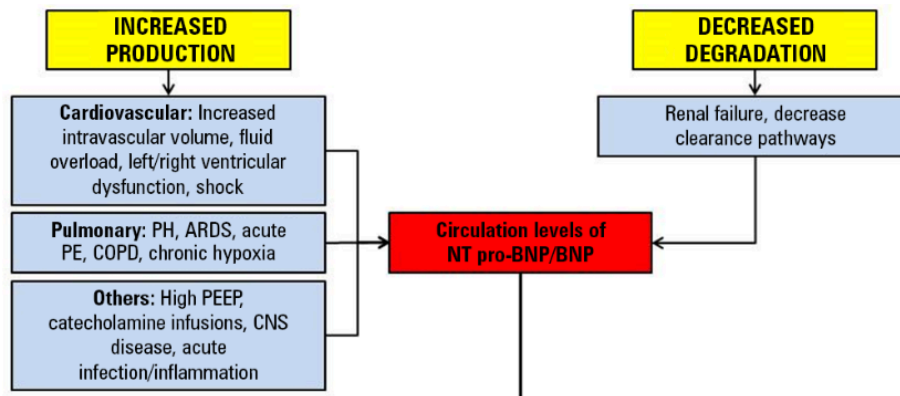


IMMAGINE 7.4: meccanismi di produzione e degradazione del BNP e NT – pro BNP.

(Pandompatam et al., 2019)

I peptidi natriuretici hanno un valore prognostico in corso di sepsi: NT – proBNP è risultato elevato nel 97,4% dei pazienti con sepsi e shock settico ed è positivamente correlato con la mortalità (L’Heureux et al., 2020).

7.4.2 Troponine

La troponina I (cTNI) e la troponina T (cTNT) sono proteine regolatrici che controllano l’interazione Ca^{2+} - mediata di actina e miosina. Normalmente i livelli di troponina nel sangue sono pressochè nulli, ma in corso di danno miocardico aumentano (Lippi et al., 2006). Nel cane e nel gatto, in condizioni fisiologiche, i livelli di troponina I sono compresi tra 00.3 e 0.13 ng/dl (MyLav - La Vallonea, Laboratorio di Analisi Veterinarie, s.r.l).

Si suppone che gli elevati livelli di troponina riscontrabili in corso di sepsi siano dovuti a necrosi dei cardiomiociti o ad una alterata permeabilità degli stessi (Ehrman et al., 2018).

Nello studio di Langhorn e colleghi il 95,2% dei cani ricoverati in terapia intensiva con segni di SIRS e assenza di malattie cardiache primarie, presentava livelli di cTNI e cTNT più elevati rispetto ai

cani sani. Inoltre i livelli di troponine in ingresso sono risultati più elevati nei non sopravvissuti rispetto ai sopravvissuti (Langhorn et al., 2013).

I risultati riguardanti i dosaggi delle troponine nei pazienti umani settici invece non sono uniformi: in alcuni studi si rileva una correlazione positiva tra aumento della troponina e prognosi peggiore, in altri, in cui si valuta la troponina ad alta sensibilità (hs - TnT), pare che l'aumento di questa sia correlato alla gravità della sepsi, ma con implicazioni prognostiche poco chiare (Boissier & Aissaoui, 2022; Cheng et al., 2015; Maeder et al., 2006; Rosjo et al., 2011).

Sembra che questa variabilità nei risultati sia ascrivibile al fatto che l'aumento dei livelli delle troponine, ma anche dei peptidi natriuretici, sia un evento comune durante la sepsi, a tal proposito si rileva una prevalenza dell'84% per cTNT e del 100% per hs – TnT (Ehrman et al., 2018).

Ad oggi si può affermare che l'aumento dei biomarker cardiaci è un evento comune durante la sepsi, sicuramente sono indice di danno miocardico, ma di per sé non sono sufficienti per emettere una diagnosi certa di cardiomiopatia settica e non forniscono nemmeno una prognosi chiara. È infatti sempre consigliata l'associazione ad un esame ecocardiografico (Ehrman et al., 2018; L'Heureux et al., 2020).

8. TRATTAMENTO DELLA CARDIOMIOPATIA INDOTTA DA SEPSI

Il trattamento per i pazienti che presentano sepsi e cardiomiopatia associata ad essa prevede vari step. In primis, come già descritto nel capitolo relativo alle linee guida sepsi 2021, si effettua la rianimazione iniziale con i cristalloidi per innalzare la pressione arteriosa (ottenere almeno una MAP > 65 mmHg), migliorare la gittata cardiaca, normalizzare i livelli di lattati e ottenere un output urinario adeguato; in aggiunta si procede con la somministrazione di vasopressori (noradrenalina, adrenalina, vasopressina, dopamina). Contemporaneamente si cerca di effettuare una diagnosi e si inizia la terapia antibiotica. Segue infine la stabilizzazione e il monitoraggio continuo (Boissier & Aissaoui, 2022).

Poiché la SICM è una patologia reversibile, le terapie messe in atto per gestire efficacemente la sepsi comporteranno la sua risoluzione. Tra i farmaci utilizzati per il trattamento della cardiomiopatia settica attualmente si annoverano gli inotropi positivi, i β – bloccanti, gli α 2 – agonisti e una tecnica ancora poco sfruttata ovvero l'intra - aortic balloon pump (IABP) (vedi tabella 8.1).

FLUIDI	VASOPRESSORI	INOTROPI	β - BLOCCANTI	α 2 – AGONISTI
Cristalloidi (30ml/kg nelle prime 3 ore). Eventualmente valutare la somministrazione di albumine.	Noradrenalina Adrenalina Vasopressina Dopamina	Dobutamina Inibitori fosfodiesterasi 3 Levosimendan	Esmololo Landiololo (...)	Dexmedetomidina

TABELLA 8.1: Elementi chiave per il trattamento della cardiomiopatia settica.

(Arfaras-Melainis et al., 2020)

8.1 INOTROPI

Gli inotropi vengono addizionati alle terapie del paziente qualora la rianimazione con i fluidi e i vasopressori non riuscissero a ristabilire la corretta perfusione tissutale (Arfaras-Melainis et al., 2020).

La dobutamina è un agonista selettivo β_1 . Migliora notevolmente l'indice cardiaco, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la microcircolazione mentre non sembra né migliorare né peggiorare l'outcome dei pazienti (Khalid et al., 2022; D. H. Liu et al., 2021). Se associata alla noradrenalina incrementa l'output cardiaco (Arfaras-Melainis et al., 2020).

Nei soggetti in terapia con i β bloccanti si consiglia invece l'uso di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 3, per esempio il milrinone, in quanto il loro effetto inotropo positivo non è dovuto all'azione sui recettori β adrenergici, bensì all'accumulo di cAMP intracellulare (Arfaras-Melainis et al., 2020).

Un inotropo di recente introduzione è invece il levosimendan, registrato per l'uso umano. la sua azione prevede una maggiore sensibilizzazione dei miofilamenti al Ca^{2+} . Il levosimendan incrementa l'indice cardiaco e la frazione di eiezione del ventricolo destro, diminuisce invece la richiesta di ossigeno, la resistenza alle catecolamine e la probabilità di sviluppo delle aritmie. Sembra essere un farmaco migliore rispetto agli altri inotropi ma, ad oggi, sono necessari ulteriori studi e non viene mai utilizzato come inotropo di prima scelta (Arfaras-Melainis et al., 2020; Khalid et al., 2022; D. H. Liu et al., 2021).

8.2 BETA – BLOCCANTI

I farmaci β – bloccanti quali esmololo e landiololo, grazie all'azione sul nodo atrioventricolare, riducono la frequenza cardiaca. Per questo motivo vengono somministrati a quei pazienti che presentano tachicardia e tachiaritmie che, se non trattate, peggiorano la disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro (Boissier & Aissaoui, 2022). Sembra che i β – bloccanti siano in grado di ridurre anche la mortalità, ma sono necessarie altre indagini (Khalid et al., 2022).

L'esmololo è un antagonista β_1 a breve azione che viene somministrato per tenere sotto controllo la frequenza cardiaca. In corso di sepsi la sua somministrazione si rivela molto utile in quanto è anche in grado di modulare la produzione di citochine, contrastare la disfunzione metabolica e di migliorare la fibrinolisi in caso di eccesso di coagulazione (Beer et al., 2019).

Nello studio di Beer e colleghi l'esmololo è stato somministrato a due pazienti in shock settico: un Alano che presentava tachicardia sinusale (150-240 bpm), ritmo irregolare e complessi ventricolari prematuri e un Cavalier King Charles Spaniel con tachicardia sopraventricolare (160-190 bpm). In entrambi i casi si è optato per la somministrazione di esmololo: dopo la somministrazione di 10 – 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in CRI l'Alano ha raggiunto una frequenza cardiaca di 120 – 140 bpm, con ritmo sinusale e complessi prematuri ventricolari sporadici mentre per il Cavalier King Charles Spaniel si è optato per un bolo di 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ con il raggiungimento immediato di una frequenza cardiaca di 120 – 140 bpm. Quindi in entrambi i casi l'esmololo è risultato utile nel trattamento della tachicardia (Beer et al., 2019).

8.3 ALFA2- AGONISTI

Tra gli α_2 – agonisti va citata sicuramente la dexmedetomidina, è noto infatti che sia in grado di determinare un effetto cardioprotettore in corso di disfunzione cardiaca settica anche se i meccanismi non sono ancora ben noti (Wang et al., 2020).

Wang e colleghi hanno svolto uno studio sperimentale su 4 gruppi di topi:

- gruppo di controllo (C);
- gruppo con sepsi (CLP);
- gruppo con sepsi trattato con dexmedetomidina (CLP + DEX);
- gruppo con sepsi trattato con dexmedetomidina e yohimbina (CLP + DEX + YOH)

riscontrando notevoli effetti positivi della dexmedetomidina in corso di cardiomiopatia settica (Wang et al., 2020).

In particolare, si riporta:

1. Istologia del miocardio (vedi immagine 8.1): utilizzando la colorazione ematossilina – eosina (H&E) si nota che i nuclei dei miocardiociti del gruppo CLP appaiono come punti blu, dovuto all'infiammazione, mentre nel gruppo C i nuclei appaiono blu navy. Il

trattamento con la dexmedetomidina riduce le cellule infiammatorie, mentre nel gruppo CLP + DEX + YOH si nota come la yohimbina ($\alpha 2$ - antagonista) annulli l'effetto cardioprotettore dell' $\alpha 2$ - agonista.

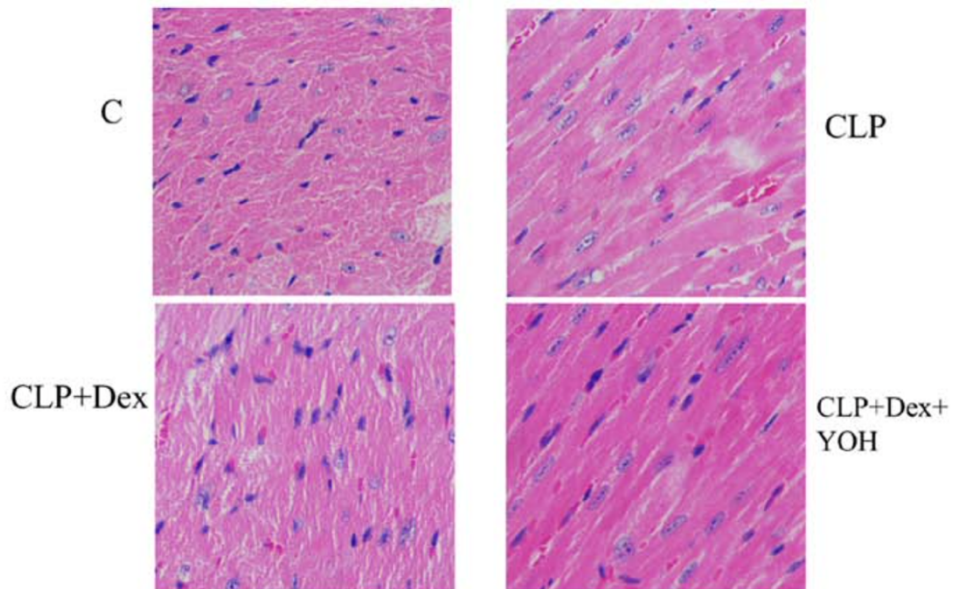


IMMAGINE 8.1: istologia del miocardio.

(Wang et al., 2020)

2. Troponina I (vedi immagine 8.2): il gruppo trattato con la dexmedetomidina presenta un incremento minore di troponina I rispetto al gruppo di controllo. Nel gruppo CLP + DEX + YOH l'incremento di troponina I è maggiore rispetto al gruppo DEX ma minore rispetto al gruppo CLP.

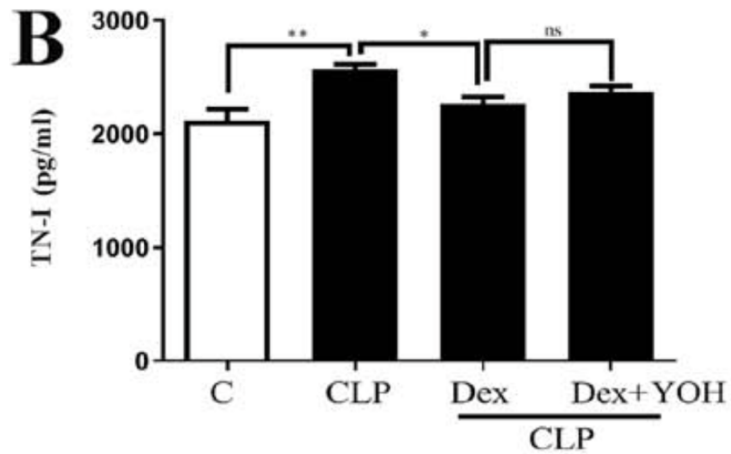


IMMAGINE 8.2: Incremento di Troponina I.

(Wang et al., 2020).

3. IL – 6 e iNOS (vedi immagine 8.3 e 8.4): anche in questo caso nel gruppo DEX si nota un ridotto incremento di citochine pro – infiammatorie, in particolare IL – 6, e di ossido nitrico sintasi indotta (iNOS). La yohimbina, come nei casi precedenti, inibisce l’azione cardioprotettiva della dexmedetomidina.

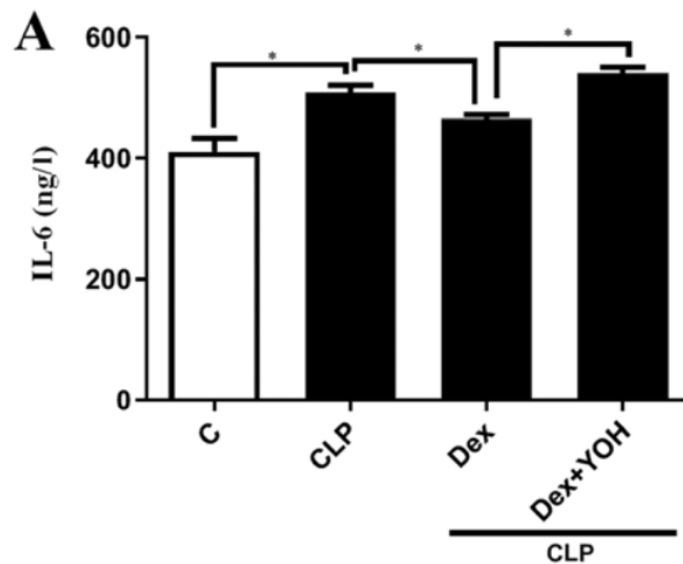


IMMAGINE 8.3: variazioni nell’incremento dell’IL – 6.

(Wang et al., 2020).

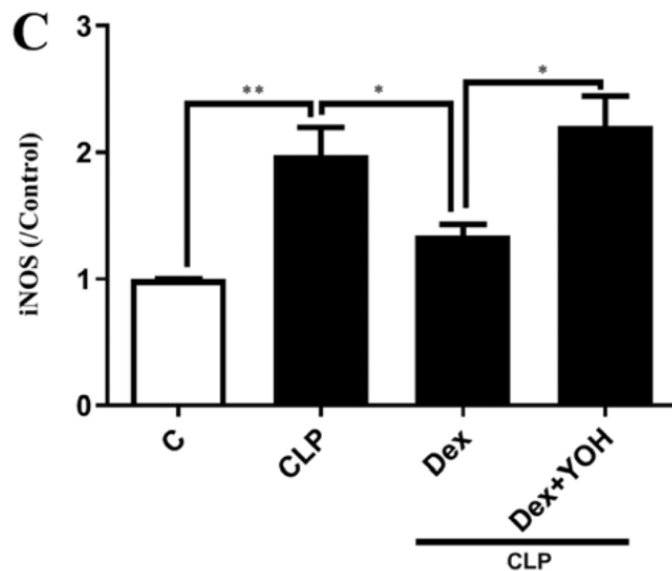


IMMAGINE 8.4: variazioni nell'incremento dell'iNOS.

(Wang et al., 2020).

8.4 INTRA- AORTIC BALLOON PUMP

Qualora si notasse una mancata risposta alla rianimazione con i fluidi e alla somministrazione di vasopressori, si può optare per l'intra – aortic balloon pump (IABP) per aumentare la gittata cardiaca e contestualmente cercare di ridurre il dosaggio dei vasopressori stessi (Khalid et al., 2022).

L'intra – aortic ballon pump è un catetere con palloncino, viene collocato nell'aorta con accesso dall'arteria femorale mediante una procedura condotta in anestesia locale e con l'aiuto dei raggi X (vedi immagine 8.5).

Il catetere è collegato a un dispositivo esterno che permette di gonfiare e sgonfiare il palloncino in sincronia con l'attività del cuore. Il palloncino viene gonfiato durante la diastole e sgonfiato durante la sistole.

L'IABP riduce il postcarico, migliora la perfusione degli organi, aumenta il flusso sanguigno coronarico e prolunga la sopravvivenza (Khalid et al., 2022; S. Solomon et al., 2009).

Tuttavia, l'uso dell'IABP in caso di cardiomiopatia settica è raro, rappresenta infatti l'ultima opzione terapeutica (Khalid et al., 2022).

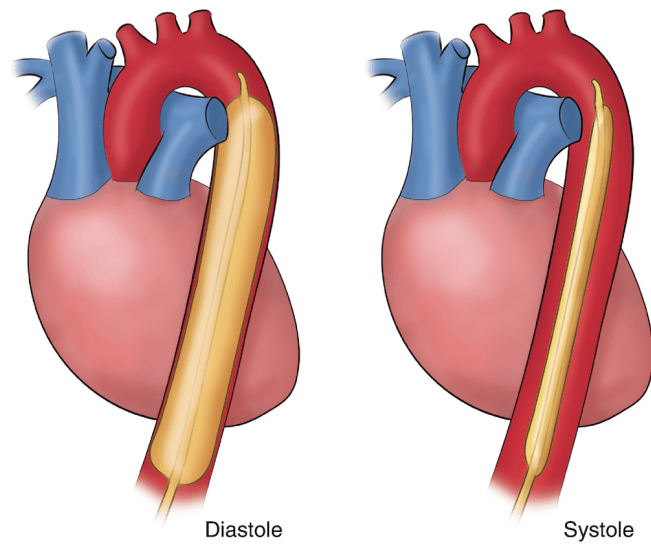


IMMAGINE 8.5: intra – aortic balloon pump.

Durante la sistole:

- riduce il post – carico
- riduce il lavoro cardiaco
- riduce il consumo di O₂ da parte del miocardio
- aumenta l'output cardiaco

Durante la diastole:

- aumenta la pressione diastolica
- incrementa la perfusione coronarica

(<https://cacvi.org/services/cardiac-procedures/intra-aortic-balloon-pump-implant/>)

9. PROGNOSE

Come riportato nel capitolo 1, nella popolazione umana si stimano più di 2 milioni di casi di sepsi all'anno (Bertini et al., 2021). Tuttavia, la mortalità dei pazienti settici è fortunatamente in calo, con un range che va dal 10% al 90% a seconda delle caratteristiche del paziente e una media che varia dal 30 al 40% in base alle zone geografiche considerate (Forrester, 2023).

La probabilità di prognosi infausta è maggiore in tutti quei casi in cui la terapia viene messa in atto tardivamente oppure quando ormai si è instaurata una iperlattatemia grave con acidosi metabolica scompensata, soprattutto in presenza di MODS; in questi casi generalmente la situazione risulta irreversibile e di conseguenza letale (Forrester, 2023).

Per quanto riguarda l'outcome dei soggetti che oltre alla sepsi presentano anche cardiomiopatia settica, i dati sono attualmente scarsi. I primi studi riguardanti la SICM riportavano una cosiddetta "mortalità paradossale" in quanto i soggetti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro e indice cardiaco ridotti presentavano una mortalità inferiore rispetto ai soggetti privi di queste alterazioni. Studi recenti supportano questa teoria della "mortalità paradossale", tuttavia la deformazione globale longitudinale e la presenza di disfunzione biventricolare si sono dimostrate essere un indice di mortalità più significativo (L'Heureux et al., 2020).

In uno studio di Liang e colleghi riguardante l'incidenza, la prognosi e i fattori di rischio per la cardiomiopatia indotta da sepsi emerge che su 997 pazienti con sepsi e SICM il 36,8% è deceduto, mentre su un totale di 2533 pazienti senza SICM il 32,3% è andato incontro a morte (Liang et al., 2021).

In conclusione, la presenza della SICM preannuncia una prognosi peggiore e una corretta diagnosi seguita da una altrettanto corretta terapia può solo migliorare l'outcome del paziente (L'Heureux et al., 2020).

In medicina veterinaria i tassi di mortalità oscillano dal 20% al 68% anche se l'incidenza della sepsi al momento non è ben nota (Silverstein & Hopper, 2015).

La prognosi per gli animali con sepsi, SIRS e MODS varia notevolmente in base alla causa della malattia e alla gravità della stessa. Alcuni studi suggeriscono che più criteri SIRS soddisfa un animale, peggiore è la sua prognosi, anche se questo non è sempre vero (Okano et al., 2002).

Generalmente maggiore è il numero di organi compromessi, peggiore è la prognosi. Allo stesso modo, anche lo shock settico comporta una prognosi nettamente più infausta (Drobatz et al., 2019; Kenney, Rozanski, & Rush, 2010).

Nell'uomo la procalcitonina (PCT) viene utilizzata come biomarker per valutare la gravità della sepsi e la prognosi, in particolare i soggetti che presentano MODS hanno livelli più elevati di PCT rispetto a quelli senza disfunzione d'organo.

La procalcitonina può essere utilizzata come biomarker per valutare l'outcome anche nel cane, nonostante la letteratura sia carente di studi (Floras et al., 2014).

In uno studio condotto da Troia e colleghi è stata valutata la correlazione tra la concentrazione plasmatica di procalcitonina e la gravità della sepsi, la disfunzione d'organo e la prognosi in un gruppo di cani con sepsi.

Innanzitutto al momento del ricovero i livelli di PCT del gruppo di cani con sepsi sono risultati nettamente maggiori rispetto al gruppo di controllo (vedi immagine 9.1).

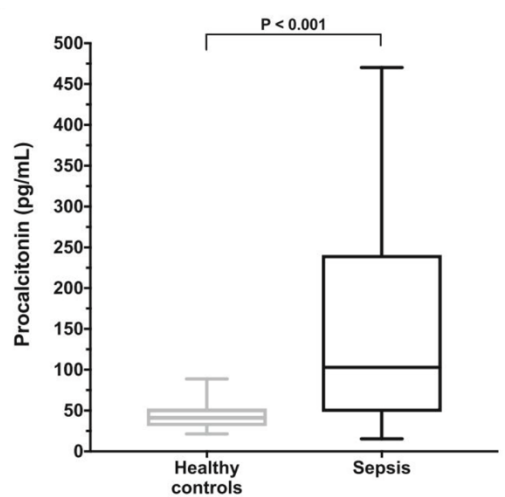


IMMAGINE 9.1: cani con sepsi presentano livelli plasmatici di procalcitonina significativamente maggiori rispetto al gruppo di controllo.

(Troia et al., 2018)

In secondo luogo le concentrazioni di PCT sono risultate più elevate nei cani con shock settico rispetto ai soggetti con sepsi ma senza compromissione dell'apparato cardiovascolare: concentrazioni elevate di procalcitonina sono quindi associate allo sviluppo di MODS e shock settico (vedi immagine 9.2).

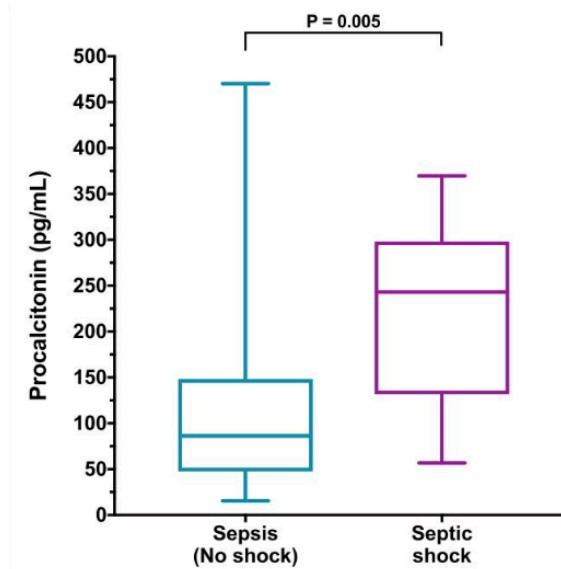


IMMAGINE 9.2: cani con shock settico presentano livelli plasmatici di procalcitonina significativamente maggiori rispetto a cani senza compromissione cardiovascolare.

(Troia et al., 2018)

Infine sono state fatte misurazioni seriali della PCT nelle prime 48 ore di ricovero per valutare il ruolo di questo biomarker nella prognosi dei pazienti: nei sopravvissuti sono state documentate delle concentrazioni di PTC in riduzione dal T0 in poi e quindi una clearance significativa già a 24 ore post - ricovero, mentre nei non sopravvissuti la clearance è risultata scarsa: la clearance della PCT a 24 ore è associata a un potenziale recupero dalla sepsi e alla sopravvivenza (vedi immagine 9.3).

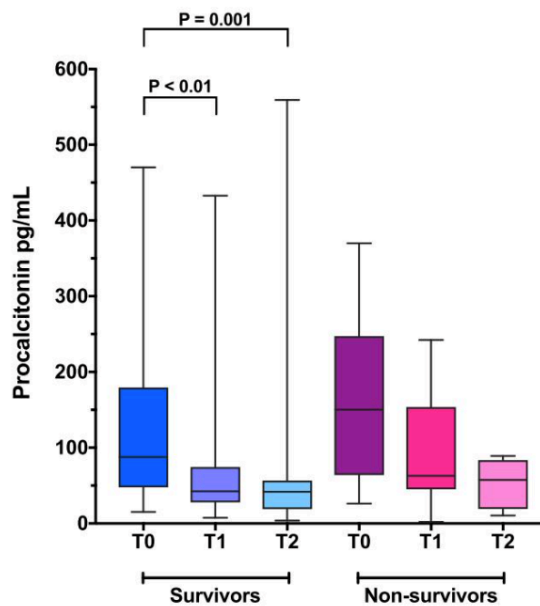


IMMAGINE 9.3: nei cani con sepsi la clearance a 48 ore è significativamente maggiore nei sopravvissuti rispetto ai non sopravvissuti.

Nel grafico vengono confrontate le misurazioni seriali di PCT a T0 (momento del ricovero), T1 (+24 ore), T2 (+48 ore) nei sopravvissuti e non sopravvissuti.

(Troia et al., 2018)

Attualmente esiste solo un test ELISA per misurare la procalcitonina canina ma è disponibile solo in ambito di ricerca, sarebbe opportuno avere a disposizione i test point – of – care da utilizzare per pazienti settici in modo da stabilire la gravità della sepsi o dello shock settico e la prognosi (Troia et al., 2018).

10. CASE REPORT

Frenk è un cane meticcio maschio castrato di 10 anni e 3 mesi, peso 29 kg. Il 20/03/2023 accede per la prima volta al pronto soccorso dell'ospedale veterinario universitario didattico di Parma (OVUD).

10.1 ANAMNESI

Frenk viene portato in pronto soccorso a causa di tachipnea insorta in modo acuto e contrazioni addominali non associate a conati e vomito. Inoltre, presenta un aumento di volume dell'addome.

In passato era risultato positivo ad *Ehrlichia canis*, *Anaplasma* e *Leishmania*. Ad oggi è ancora positivo ad *Ehrlichia canis*, mentre il titolo anticorpale per *Leishmania* risulta normalizzato.

Il cane non è regolarmente vaccinato.

10.2 EOG

All'esame obiettivo generale si rileva:

- Sensorio depresso
- T° 40.6°C
- Fc: 140 bpm
- PAS: 95 mmHg
- Linfonodi esplorabili aumentati di volume
- Addome aumentato di volume e prova di succussione positiva
- All'auscultazione toni cardiaci affievoliti

10.3 INDAGINI DIAGNOSTICHE

Nell'immediato si eseguono emogasanalisi venosa, T-FAST, A-FAST e RX dell'addome. Vengono inoltre prelevate matrici (sangue, urine) all'accesso e prima della somministrazione di farmaci per approfondimenti diagnostici di laboratorio necessari a definire lo stato metabolico/infiammatorio del paziente al momento dell'accesso e valutarne l'evoluzione durante l'ospedalizzazione.

All'emogasanalisi si rileva acidosi metabolica compensata, iperlattatemia, ipopotassemia, iponatremia, ipocalcemia e ipercloremia (vedi tabella 10.1).

EMOGASANALISI	20/03/2023
pH (7.35 – 7.45)	7.31
pO2 (mmHg)	88
pCO2 (33.6 – 41.2 mmHg)	23.3
HCO3 (20.8 – 24.2 mmol/L)	15
Osmolarità (302 - 325 mOsm/kg)	288
Anion gap (13.0 – 22.0 mmol/L)	12.9
Lattati (0.60 – 1.90 mmol/L)	6.5
K ⁺ (4.1 – 5.3 mEq/L)	3.5
Na ⁺ (145-154 mEq/L)	139
Ca ⁺ (1.29 – 1.40 mmol/L)	1.24
Cl ⁻ (105 - 116 mEq/L)	121

TABELLA 10.1: emogasanalisi del 20/03/2023.

La T – FAST risulta negativa.

La A – FAST risulta positiva per versamento nei 4/4, confermato poi dalla radiografia addominale; si segnala inoltre lo stomaco modicamente repleto di materiale alimentare e gas, la vescica di piccole dimensioni e la colecisti a doppia parete.

L'esame radiografico evidenzia moderata dilatazione gastrica in assenza di segni di torsione e splenomegalia.

10.4 SOSPETTO DIAGNOSTICO

Alla luce dei risultati ottenuti dagli esami, in particolare lo shock index positivo (S.I. 1,5), temperatura aumentata e la colecisti a doppia parete, i due sospetti diagnostici più probabili risultano essere una condizione di sepsi e/o shock settico oppure uno shock anafilattico.

10.5 TERAPIA

A seguito del ricovero di Frenk viene impostata una terapia basata inizialmente sulla rianimazione con i fluidi per contrastare l'ipotensione: si somministrano quindi due boli di Ringer lattato (5ml/kg in 15 minuti) che portano ad un aumento, seppur temporaneo, della pressione sistolica (da 95 mmHg a 120 mmHg); si somministra inoltre una CRI di adrenalina a cui però il paziente non risponde.

Si imposta anche una terapia antistaminica per il sospetto shock anafilattico (Trimeton 0,5mg/kg BID).

10.6 ESAMI

Il giorno seguente Frenk non migliora perciò si eseguono ulteriori esami.

All'EOG si segnala:

- shock index ulteriormente aumentato (Fc 200 bpm e PAS 80 mmHg, S.I. 2.5)
- T 40° C
- polipnea
- aritmie cardiache
- sensorio depresso

All'esame emocromocitometrico si rileva eritrocitosi, neutrofilia e piastrinopenia (vedi tabella 10.2)

EMOCROMOCITOMETRICO	21/03/2023
Emoglobina (12 – 18 gr/dl)	23.9
Ematocrito (39.0 – 54.0 %)	67.6
Eritrociti (5500000 – 8500000)	9410000
MCV (58.8 – 71.2 fL)	71.9
MCHC (32.0 – 38.0 gr %)	35.4
MCH (19.5 – 24.5 pgr)	25.4
Reticolociti (0 – 129000 /mm ³)	159800
RDW (13.0 – 15.7%)	12.5
MPV (7.0 – 11.0 fL)	14.1
Piastrine (143000 – 400000 /mm ³)	74000
Linfociti (1000 – 4800 /mm ³)	1170
Eosinofili (0 – 750 /mm ³)	220
Neutrofili (3000 – 12000 /mm ³)	20120

TABELLA 10.2: esame emocromocitometrico del 21/03.

All'esame biochimico si rileva, in particolare, aumento di creatinina, bilirubina e dei parametri epatici (ALP, AST e ALT) e della proteina C reattiva (vedi tabella 10.3).

BIOCHIMICO	21/03/2023
Lipasi (< 199 mcg/l)	69
Glicemia (85 – 125 mg/dl)	95
Urea (15 – 35 mg/dl)	81
Creatinina (0.1 – 1.40 mg/dl)	3.1
Bilirubina tot (0.01 – 0.6 mg/dl)	0.99
Fosfatasi alcalina (16 – 119 U/L)	399
AST (15 – 44 U/L)	879
ALT (22 – 78 U/L)	829
gamma – GT (0 – 11 U/L)	6.3
CK (50 – 290 IU/L)	5792

LDH (30 – 130 IU/L)	2335
Proteine totali (6.0 – 7.5 g/dl)	5.48
Colesterolo tot (140 – 350 mg/dl)	104
Trigliceridi (30 – 112 mg/dl)	169
Albumine (2.90 – 3.60 g/dl)	2.16
Proteina C reattiva (0 – 0.8 mg/dl)	8.79

TABELLA 10.3: esame biochimico del 21/03/2023.

L'esame delle urine evidenzia emoglobinuria, bilirubinuria e PU/CU aumentato.

Si esegue un'ecografia addominale che conferma la presenza di versamento addominale e inoltre mette in evidenza una nefropatia cronica bilaterale ed una epatopatia con interessamento dei dotti biliari.

Si esegue infine l'esame del versamento addominale: si tratta di un trasudato ad alto contenuto proteico con aspetto siero – ematico. All'esame citologico si evidenziano granulociti neutrofilici con scarsi segni di degenerazione, macrofagi e piccoli linfociti.

Alla luce dei risultati ottenuti dagli esami e della scarsa risposta alla sola fluidoterapia con persistenza di ipotensione arteriosa sistemica, ipertermia e peggioramento dell'acidosi metabolica, l'ipotesi di sepsi e/o shock settico risulta la più avvalorata, per cui si decide di impostare una terapia antibiotica empirica (questo perché non risulta possibile eseguire un'emocoltura) basata sulla associazione di due antibiotici: ampicillina – sulbactam (25 mg/kg EV TID) ed enrofloxacin (7,5 mg/kg EV TID), anche per il sospetto di infezione da *Leptospira* (viene inviato campione per MAT).

Si continua inoltre la fluidoterapia basata sempre sulla somministrazione di Ringer lattato (3ml/kg/h) a cui si aggiungono CRI di noradrenalina (7,5 mcg/kg/min) e CRI dobutamina (5 mcg/kg/min). L'ipotensione di Frenk risulta non responsiva ai fluidi, ma responsiva ai vasopressori

e nelle 12 ore successive Frenk si stabilizza dal punto di vista emodinamico con ripristino di normale pressione arteriosa sistemica e temperatura.

Dopo la stabilizzazione emodinamica, subentra una grave sindrome da SIRS e disfunzione multiorgano (MODS) con:

- Disfunzione renale con danno renale acuto associato a poliuria e proteinuria in paziente normoteso;
- Disfunzione epato-muscolare grave associata ad iperbilirubinemia ed aumento della CK;
- Disfunzione emostatica con coagulazione intravasale disseminata associata ad alterazione dei tempi della coagulazione e grave trombocitopenia sintomatica con presenza di diffusi e gravi ematomi e soffusioni, trattata con trasfusioni di plasma;
- Disfunzione miocardica.

10.7 ECG ED ECOCARDIOGRAFIA

Dato il sospetto di MODS e il riscontro di aritmie ventricolari durante il ricovero, si decide di sottoporre Frenk ad un visita cardiologica comprensiva di elettrocardiogramma ed ecocardiografia presso il reparto di cardiologia dell'OVUD.

Il 21/03/2023 l'ECG rivela la presenza di tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta, trattata con boli di lidocaina seguiti da CRI di lidocaina (50 mcg/min a 1,5 ml/h) (vedi immagine 10.1).

Il giorno seguente l'ECG risulta già nella norma per cui si sospende la somministrazione di lidocaina.

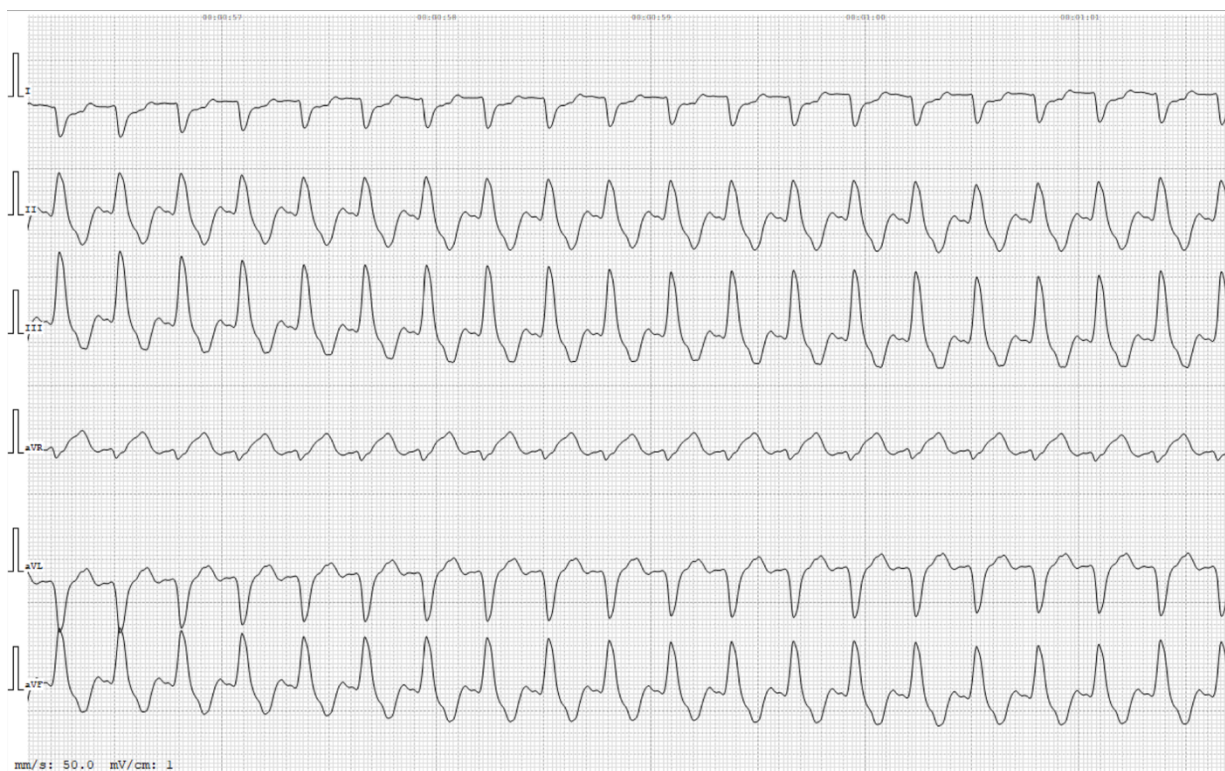


IMMAGINE 10.1: all'ECG si nota la presenza di tachicardia ventricolare. 50 mm/s.

In data 22/03/2023 Frenk viene sottoposto ad una visita ecocardiografica.

In figura viene mostrata la proiezione parasternale destra asse corto a livello dei muscoli papillari associata alla modalità M – Mode che permette di misurare il diametro in sistole ed in diastole del ventricolo sinistro e lo spessore del setto interventricolare e della parete posteriore del ventricolo stesso (vedi immagine 10.2).

Gli spessori ed i diametri del ventricolo sinistro in questo caso appaiono nella norma. Risultano invece alterate, in particolare al di sotto dei normali valori, la frazione di eiezione (FE) e la frazione di accorciamento (FS), rispettivamente pari a 42% e 20%.

Il volume diastolico indicizzato (EDVI 68 ml/mq) rientra nei range mentre il volume sistolico indicizzato (ESVI 39 ml/mq) risulta più alto rispetto al normale (vedi immagine 10.3).

FE e FS ridotte e ESVI aumentato sono indice di una compromissione, seppur moderata, della contrattilità del ventricolo sinistro.

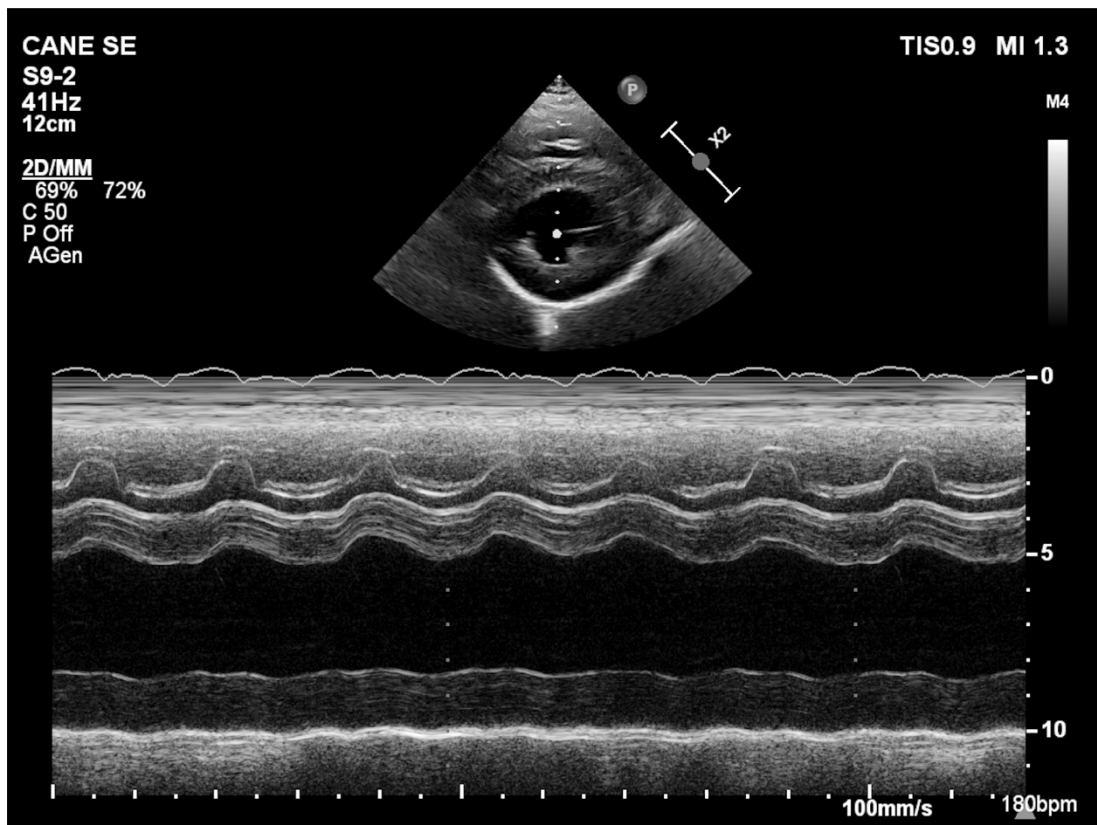


IMMAGINE 10.2: proiezione parasternale destra asse corto a livello dei muscoli papillari e M – Mode. Si noti come la parete posteriore del ventricolo sinistro appare ipocinetica con assente variazione di spessore tra sistole e diastole.

MISURAZIONI Mmode:

Spessore setto interventricolare diastole **12,1 mm**
 Diametro diastolico ventricolo sinistro **38,7 mm**
 Spessore parete posteriore diastole **17,4 mm**
 Spessore setto interventricolare sistole **14 mm**
 Diametro sistolico ventricolo sinistro **30,8 mm**
 Spessore parete posteriore sistole **17,4 mm**
 Spessore parietale relativo **89,9 %**
 Massa Ventricolo sinistro **216 gr**
 Massa Ventricolo sinistro indicizzata **226 gr/mq**
 Massa/Volume **3,3**
 Frazione Accorciamento - FS **20 %**
 Frazione Eiezione - FE **42 %**
 Volume sistolico indicizzato - ESVI **39 ml/mq**
 Volume diastolico indicizzato - EDVI **68 ml/mq**
 Diametro diastolico VS normalizzato **1,4**
 Distanza E Setto - EPSS **10 mm**

IMMAGINE 10.3: misurazioni M-mode del ventricolo sinistro.

Si misurano i diametri dell'atrio sinistro e dell'aorta che risultano rispettivamente di 27mm e 21 mm con un rapporto La/Ao pari ad 1,3; l'atrio non è dilatato, presenta infatti volume e contenuto normale.

Con la proiezione sottocostale (vedi immagine 10.4) vengono effettuate misurazioni Doppler del flusso aortico, in particolare VTI aortico (9,86 cm), velocità media (0,71 m/s), gradiente medio (2 mmHg), velocità di picco (1,05 m/s) e gradiente di picco (4,41 mmHg); l'arteria aorta risulta normale così come la valvola aortica e le strutture sottovalvolari.

Anche l'arteria polmonare e il rispettivo annulus sono nella norma.

I flussi anterogradi aortico e polmonare sono laminari.

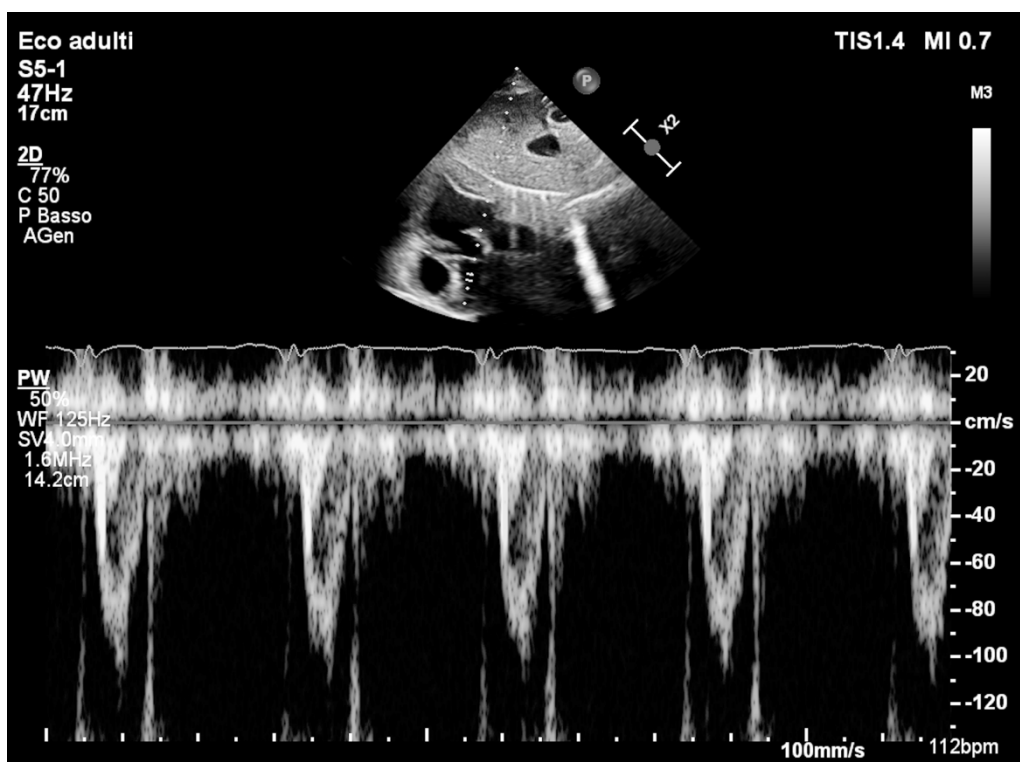


IMMAGINE 10.4: proiezione sottocostale.

Nella proiezione apicale a due camere si osservano le camere cardiache sinistre e la valvola mitrale; l'apparato valvolare della mitrale appare nella norma (vedi immagine 10.5).

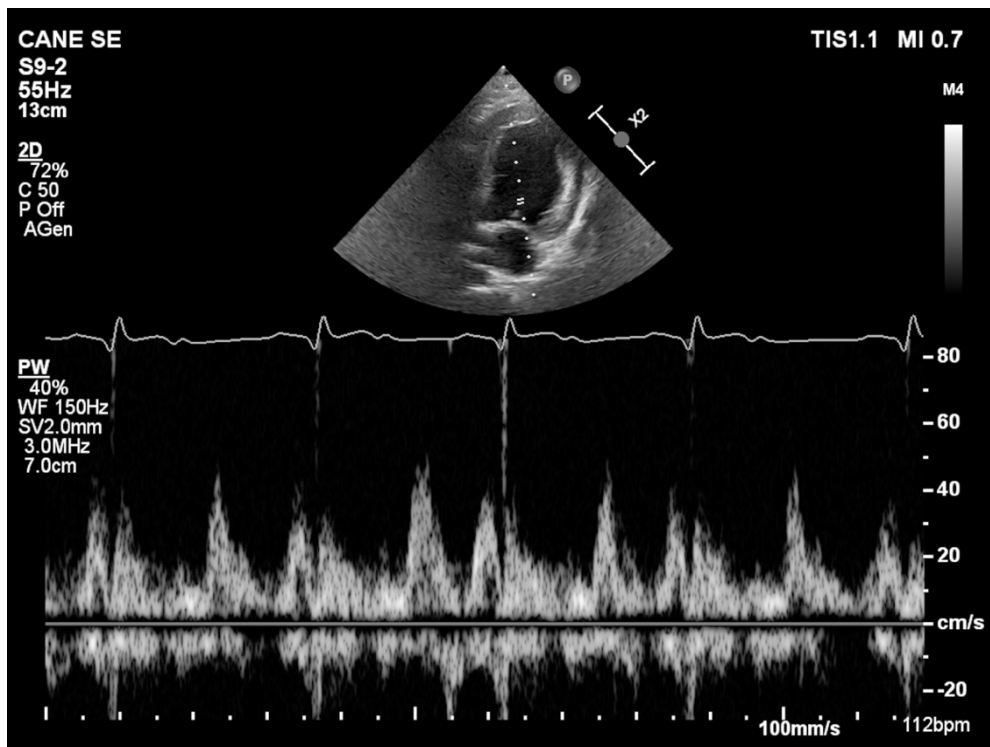


IMMAGINE 10.5: proiezione apicale a due camere con Doppler pulsato del flusso diastolico transmitralico.

Tramite il doppler si rileva un flusso transmitralico normale con un lieve rigurgito in direzione centrale (vedi immagine 10.6).

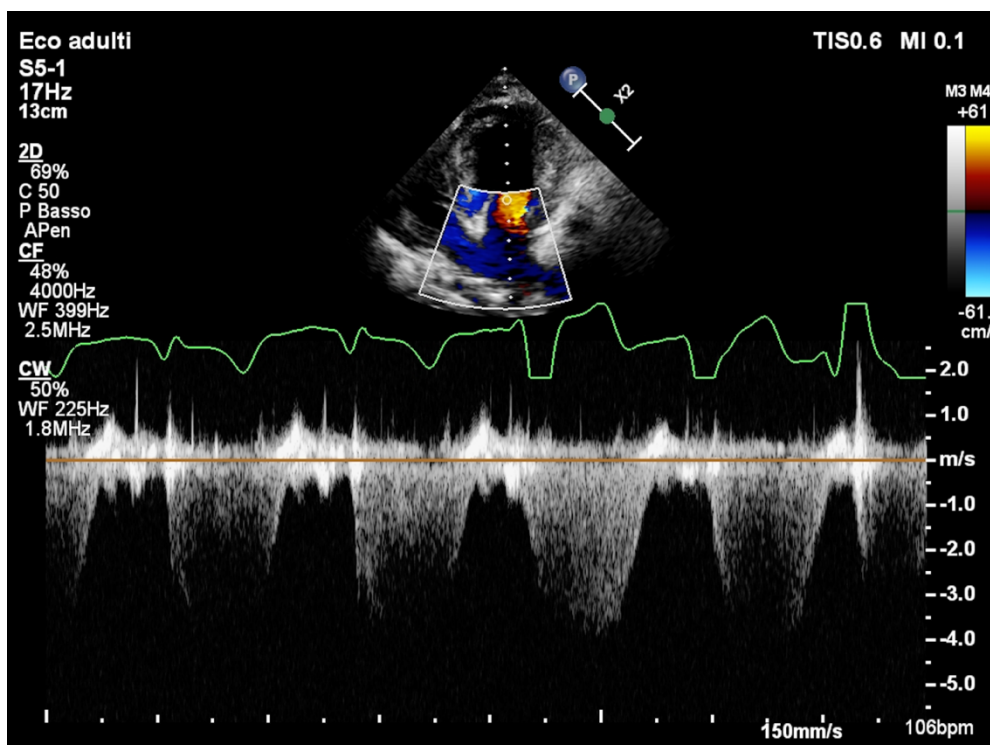


IMMAGINE 10.6: proiezione apicale con doppler.

Infine, viene valutato il cuore destro che non presenta alcuna alterazione. L'atrio destro si presenta con volume e contenuto normale e anche l'apparato valvolare della tricuspide è nella norma. Il ventricolo destro, a differenza del sinistro, presenta una cinetica normale, così come gli spessori parietali e il volume.

In conclusione, si può affermare che Frenk presenta ipocinesia ventricolare sinistra, in particolare a carico della parete posteriore (visibile in M – Mode) compatibile con danno ischemico miocardico di natura infiammatoria/tromboembolica, così come le aritmie ventricolari osservate.

10.8 DECORSO

Frenk continua le terapie precedentemente impostate, inoltre si eseguono frequenti esami di controllo.

L'equilibrio acido – base si ristabilizza già il 22/03/2023, inoltre si nota una diminuzione dei lattati rispetto all'emogasanalisi eseguito in ingresso (vedi tabella 10.4).

EMOGASANALISI	22/03/2023	23/03/2023
pH (7.35 – 7.45)	7.41	7.44
pO ₂ (mmHg)	59.7	62.7
pCO ₂ (33.6 – 41.2 mmHg)	34	33.8
HCO ₃ (20.8 – 24.2 mmol/L)	21.6	23
Osmolarità (302 - 325 mOsm/kg)	289	289
Anion gap (13.0 – 22.0 mmol/L)	10.8	9
Lattati (0.60 – 1.90 mmol/L)	1.7	1.8
K ⁺ (4.1 – 5.3 mEq/L)	4.6	4.1
Na ⁺ (145-154 mEq/L)	142	141
Ca ⁺ (1.29 – 1.40 mmol/L)	1.24	1.30
Cl ⁻ (105 - 116 mEq/L)	121	118

TABELLA 10.4: confronto tra emogasanalisi venosi eseguiti durante il ricovero.

Nell'esame emocromocitometrico si nota un aumento delle piastrine dovuto alla recente trasfusione di plasma, aumento dei neutrofili e riduzione dell'ematocrito e degli eritrociti (vedi tabella 10.5).

EMOCROMOCITOMETRICO	22/03/2023	24/03/2023	27/03/2023
Emoglobina (12 – 18 gr/dl)	21.6	16.3	12.2
Ematocrito (39.0 – 54.0 %)	62.3	47	35.6
Eritrociti (5500000 – 8500000)	8630000	6590000	4930000
MCV (58.8 – 71.2 fL)	72.3	71.3	72.2
MCHC (32.0 – 38.0 gr %)	34.7	34.8	34.4
MCH (19.5 – 24.5 pgr)	25.1	24.8	24.9
Reticolociti (0 – 129000 /mm ³)	101900	69700	69700
RDW (13.0 – 15.7%)	12.5	12.8	15.2
MPV (7.0 – 11.0 fL)	16.3	9.8	22.6
Piastrine (143000 – 400000 /mm ³)	28000	6000	51000
Linfociti (1000 – 4800 /mm ³)	1320	2300	4180
Eosinofili (0 – 750 /mm ³)	120	120	550
Neutrofili (3000 – 12000 /mm ³)	21750	8860	23560

TABELLA 10.5: confronto tra esami emocromocitometrici eseguiti durante il ricovero.

All'esame biochimico si segnala che la creatinina rientra quasi nei valori normali così come la bilirubina. L'ALT e la CRP sono in calo. Proteine totali ed albumine sono rientrate nei range (vedi tabella 10.6).

BIOCHIMICO	22/03/2023	24/03/2023	27/03/2023
Creatinina (0.1 – 1.40 mg/dl)	2.65	1.61	1.49
Bilirubina tot (0.01 – 0.6 mg/dl)	0.66	1.07	0.86
ALT (22 – 78 U/L)	775	344	261
Proteine totali (6.0 – 7.5 g/dl)	5.85	4.93	6.51
Albumine (2.90 – 3.60 g/dl)	2.16	2.1	3.15

Proteina C reattiva (0 – 0.8 mg/dl)	12.9	4.33	/
-------------------------------------	------	------	---

TABELLA 10.6: confronto tra esami biochimici svolti durante il ricovero.

La frequenza cardiaca si assesta intorno a 130 bpm e la PAS tra i 150 e i 160 mmHg, lo shock index risulta quasi normalizzato (S.I. 0,8 - 0,9).

La A – FAST risulta negativa.

10.9 DIMISSIONI

Frenk viene dimesso il 28/03, consigliando ai proprietari di eseguire ulteriori esami ematobiochimici di controllo e il test di microagglutinazione (MAT) per la diagnosi di leptospirosi. Il 03/04 il test MAT risulta positivo confermando il sospetto diagnostico di sepsi e/o shock settico dovuto ad infezione da leptospirosi.

Il 04/04 vengono eseguiti un esame emocromocitometrico e un esame biochimico di controllo. Ematocrito, emoglobina, neutrofilo e piastrine rientrano ora nei range fisiologici (vedi tabella 10.7).

Anche creatinina, bilirubina e ALT risultano normalizzati (vedi tabella 10.8).

EMOCROMOCITOMETRICO	04/04/2023
Emoglobina (12 – 18 gr/dl)	15.2
Ematocrito (39.0 – 54.0 %)	45.6
Eritrociti (5500000 – 8500000)	6100000
MCV (58.8 – 71.2 fL)	74.8
MCHC (32.0 – 38.0 gr %)	33.4
MCH (19.5 – 24.5 pgr)	24.9
Reticolociti (0 – 129000 /mm ³)	120300
RDW (13.0 – 15.7%)	15.6
MPV (7.0 – 11.0 fL)	11.3

Piastrine (143000 – 400000 /mm ³)	366000
Linfociti (1000 – 4800 /mm ³)	2770
Eosinofili (0 – 750 /mm ³)	720
Neutrofili (3000 – 12000 /mm ³)	6300

TABELLA 10.7: esame emocromocitometrico di controllo del 04/04/2023.

BIOCHIMICO	04/04/2023
Creatinina (0.1 – 1.40 mg/dl)	1.14
Bilirubina tot (0.01 – 0.6 mg/dl)	0.56
ALT (22 – 78 U/L)	69
Proteine totali (6.0 – 7.5 g/dl)	6.64
Albumine (2.90 – 3.60 g/dl)	2.86

TABELLA 10.8: esame biochimico di controllo del 04/04/2023.

CONCLUSIONI

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni, la sepsi rimane una delle principali cause di mortalità a breve e a lungo termine nel mondo. Sicuramente le linee guida stilate dalla Surviving Sepsis Campaign (SSC) permettono sia un riconoscimento più facile e immediato della sindrome sia un trattamento efficace e rapido che può dare più chance di sopravvivenza a lungo termine del paziente. Attualmente viene posta molta attenzione soprattutto agli effetti che la sepsi può determinare a livello dei vari apparati. Fortunatamente alcune complicazioni, come la cardiomiopatia settica, se trattate correttamente, sono reversibili.

La medicina veterinaria negli ultimi anni ha fatto molti passi in avanti, ma per quanto riguarda la sepsi ci sono ancora tanti obiettivi da raggiungere. Sarebbe infatti opportuno stilare delle linee guida per la sepsi negli animali da compagnia basandosi su delle evidenze scientifiche piuttosto che adattare quelle per i pazienti umani. Questo renderebbe più semplice non tanto il riconoscimento della sepsi in quanto il SOFA e il qSOFA score sono facilmente adattabili a cani e gatti, ma più che altro il monitoraggio intensivo e il trattamento.

Per quanto riguarda invece la cardiomiopatia settica, la medicina veterinaria si ispira molto a ciò che viene fatto in medicina umana sia per la diagnosi, fatta principalmente tramite ecocardiografia, sia per quanto riguarda i farmaci per il trattamento della stessa. Se per l'ecocardiografia si possono seguire le orme della cardiologia umana, per quanto riguarda invece i farmaci sarebbe opportuno che nei prossimi anni venissero portati avanti dei trial clinici per capire quali di questi sono più efficaci negli animali da compagnia dato che la letteratura riguardante questo argomento è attualmente carente.

BIBLIOGRAFIA

1. Abelson, A. L., Buckley, G. J., & Rozanski, E. A. (2013). Positive impact of an emergency department protocol on time to antimicrobial administration in dogs with septic peritonitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 23(5), pp. 551–556.
2. Aissaoui, N., Guerot, E., Combes, A., Delouche, A., Chastre, J., & Leprince, P. (2012). Two-dimensional strain rate and Doppler tissue myocardial velocities: analysis by echocardiography of hemodynamic and functional changes of the failed left ventricle during different degrees of extracorporeal life support. *American Society of Echocardiography*, vol. 25(6), pp. 632–640.
3. Antonucci, E., Fiaccadori, E., Donadello, K., Taccone, F. S., Franchi, F., & Scolletta, S. (2014). Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of Critical Care*, vol. 29(4), pp. 500 – 511.
4. Arfaras-Melainis, A., Polyzogopoulou, E., Triposkiadis, F., Xanthopoulos, A., Ikonomidis, I., Mebazaa, A., & Parissis, J. (2020). Heart failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management. *Heart Failure Reviews*, vol. 25(2), pp. 183 – 194.
5. Armutcu, F. (2019). Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. *Inflammation Research*, vol. 68(10), pp. 825– 839.
6. Askim, Å., Moser, F., Gustad, L. T., Stene, H., Gundersen, M., Åsvold, B. O., Dale, J., Bjørnsen, L. P., Damås, J. K., & Solligård, E. (2017). Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, vol. 25(1), pp. 56 – 64.
7. Awad, S., Allison, S. P., & Lobo, D. N. (2008). The history of 0.9% saline. *Clinical Nutrition*, vol. 27(2), pp. 179–188.
8. Beer, K. S., Balakrishnan, A., & Hart, S. K. (2019). Successful management of persistent tachycardia using esmolol in 2 dogs with septic shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 29(3), pp. 326–330.
9. Benelli, R. (2019). *Gli inflammasomi*.
10. Beno, S. M., Riegler, A. N., Gilley, R. P., Brissac, T., Wang, Y., Kruckow, K. L., Jadapalli, J. K., Wright, G. M., Shenoy, A. T., Stoner, S. N., Restrepo, M. I., Deshane, J. S., Halade, G. V., González-Juarbe, N., & Orihuela, C. J. (2020). Inhibition of necroptosis to prevent long-term

- cardiac damage during pneumococcal pneumonia and invasive disease. *Journal of Infectious Diseases*, vol. 222(11), pp. 1882–1893.
11. Beretta, M., Santos, C. X., Molenaar, C., Hafstad, A. D., Miller, C. C., Revazian, A., Betteridge, K., Schröder, K., Streckfuß-Bömeke, K., Doroshov, J. H., Fleck, R. A., Su, T., Belousov, V., Parsons, M., & Shah, A. M. (2020). Nox4 regulates InsP3 receptor-dependent Ca²⁺ release into mitochondria to promote cell survival. *The EMBO Journal*, vol. 39(19).
 12. Bergmann, O., Bhardwaj, R. D., Bernard, S., Zdunek, S., Barnabé-Heide, F., Walsh, S., Zupicich, J., Alkass, K., Buchholz, B. A., Druid, H., Jovinge, S., & Frisén, J. (2009). Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, vol. 324(5923), pp. 98–102.
 13. Bertero, E., & Maack, C. (2018). Metabolic remodelling in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, vol. 15(8), pp. 457 – 470.
 14. Bertini, A., Fabbri, A., Brambilla, A. M., Pontoni, E., Causin, F., Pagnozzi, F., Innocenti, F., Aprà, F., Ruggiano, G., Giannazzo, G., Di Paco, I., Calci, M., Zanobetti, M., Camajori, R., Pini, R., Sbrojavacca, R., Russo, S., Musci, S., Belotti, E., & Noto, P. (2021). *La gestione della sepsi nell'adulto in pronto soccorso e medicina d'urgenza in Italia: le raccomandazioni della Consensus Simeu*.
 15. Boissier, F., & Aissaoui, N. (2022). Septic cardiomyopathy: diagnosis and management. *Journal of Intensive Medicine*, vol. 2(1), pp. 8 – 16.
 16. Boissier, F., Razazi, K., Seemann, A., Bedet, A., Thille, A., & De Prost, N. (2017). Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Medicine*, vol. 43(5), pp. 633–642.
 17. Boissier, F., Razazi, K., Seemann, A., Bedet, A., Thille, A. W., de Prost, N., Lim, P., Brun-Buisson, C., & Mekontso Dessap, A. (2017). Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Medicine*, vol. 43(5), pp. 633–642.
 18. Bosch, N., Cohen, D., & Walkey, A. (2019). Risk factors for new-onset atrial fibrillation in patients with Sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, vol. 47(2), pp. 280–287.
 19. Caraballo, C., & Jaimes, F. (2019). Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, vol. 92(4), pp. 629 – 640.
 20. Carbone, F., Liberale, L., Preda, A., Schindler, T. H., & Montecucco, F. (2022). Septic cardiomyopathy: from pathophysiology to the clinical setting. *Cells*, vol. 11(18), pp. 28 – 33.

21. Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza del Paziente, regione Toscana (2016). *Percorso Sepsis. Gestione della sepsi e dello shock settico, identificazione e trattamento – percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA)*.
22. Chao, J., Yin, H., Yao, Y., Shen, B., Smith, R. J., & Chao, L. (2006). novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Human Gene Therapy*, vol. 17(12), pp. 1201 – 1213.
23. Charpentier, J., Luyt, C. E., Fulla, Y., Vinsonneau, C., Cariou, A., Grabar, S., Dhainaut, J. F., Mira, J. P., & Chiche, J. D. (2004). Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Critical Care Medicine*, vol. 32(3), pp. 660–665.
24. Cheng, H., Fan, W., Wang, S., Liu, Z., Zang, H., Wang, L., Liu, H., Shen, X., & Liang, S. (2015). N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: a retrospective study. *Journal of Critical Care*, vol. 30(3), pp. 654 – 659.
25. Cook, D., Fuller, H., Guyatt, G., Marshall, J., Leasa, D., Hall, R., Winton, T., Rutledge, F., Todd, T., Roy, P., Lacroix, J., Griffith, L., & Willain, A. (1994). Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically patients. *The New England Journal of Medicine*, vol. 330(6), pp. 377 - 381.
26. Craft, E. M., & Powell, L. L. (2012). The use of canine-specific albumin in dogs with septic peritonitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 22(6), pp. 631–639.
27. De Abreu, C. B., Muzzi, R. A. L., de Oliveira, L. E. D., Schulien, T., Coelho, M. de R., Alves, L. A., Hirsch, C., Dorneles, E. M. S., Pinto, A. M. B. G., Barreto, M. S. O., Muzzi, L. A. L., & Nogueira, R. B. (2021). Systolic dysfunction by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Cardiology*, vol. 34, pp. 93–104.
28. Dhainaut, J.-F., Huyghebaert, M.-F., Fran, J., Monsallier, O., Lefevre, G., Dall’ava-Santucci, J., Brunet, F., Carli, A., & Raichvarg, D. (1987). Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation*, vol. 75(3), pp. 533 – 541.
29. Dickinson, A. E., Summers, J. F., Wignall, J., Boag, A. K., & Keir, I. (2015). Impact of appropriate empirical antimicrobial therapy on outcome of dogs with septic peritonitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 25(1), pp. 152–159.
30. Díez, J. (2000). Apoptosis in cardiovascular diseases. *Revista Espanola de Cardiologia*, vol. 53(2), pp. 267–274.

31. Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A. M., Yang, W. S., Morrison, B., & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, vol. 149(5), pp. 1060–1072.
32. Doerrier, C., Garcia, J. A., Volt, H., Casado, M. E. D., Sanchez, M. L., Fernandez - Gil, B. I., Escames, G., Lopez, L. C., & Acuña-Castroviejo, D. (2016). Permeabilized myocardial fibers as model to detect mitochondrial dysfunction during sepsis and melatonin effects without disruption of mitochondrial network. *Mitochondrion*, vol. 27, pp. 56–63.
33. Drobatz, J. D., Hopper, Kate, Rozanski, E., & Silverstein, D. C. (2019). *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*, vol. 2.
34. Ehrman, R. R., Sullivan, A. N., Favot, M. J., Sherwin, R. L., Reynolds, C. A., Abidov, A., & Levy, P. D. (2018). Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Critical Care*, vol. 22(1), p. 112.
35. Esposito, S., De Simone, G., Boccia, G., De Caro, F., & Pagliano, P. (2017). Sepsis and septic shock: new definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, vol. 10, pp. 204 – 212.
36. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Côté, E. (2019). *Trattato di clinica medica veterinaria - malattie del cane e del gatto*, vol. 2.
37. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., & Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, vol. 47(11), pp. 1181–1247.
38. Fink, S., & Cookson, B. (2006). Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cellular Microbiology*, vol. 8(11), pp. 1812–1825.
39. Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., & Reinhart, K. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 193(3), pp. 259–272.

40. Floras, A. N. K., Holowaychuk, M. K., Hodgins, D. C., Marr, H. S., Birkenheuer, A., Sharif, S., Bersenas, A. M. E., & Bienzle, D. (2014). Investigation of a commercial ELISA for the detection of canine procalcitonin. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 28(2), pp. 599–602.
41. Forrester, J. D. (2023). Sepsis e shock settico. *MSD Manuals*.
42. Fredriksson, K., Hammarqvist, F., Strigård, K., Hultenby, K., Ljungqvist, O., Wernerman, J., Rooyackers, O., & Fredriksson, K. (2006). Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, vol. 291(5), pp. 1044–1050.
43. Freund, Y., Lemachatti, N., Krastinova, E., Van Laer, M., Claessens, Y. E., Avondo, A., Occelli, C., Feral-Pierssens, A. L., Truchot, J., Ortega, M., Carneiro, B., Pernet, J., Claret, P. G., Dami, F., Bloom, B., Riou, B., & Beaune, S. (2017). Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *Journal of the American Medical Association*, vol. 317(3), pp. 301–308.
44. Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M. J. M., Bianchi, K., & Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death and Differentiation*, vol. 25(3), pp. 486–541.
45. Gavelli, F., Castello, L. M., & Avanzi, G. C. (2021). Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Internal and Emergency Medicine*, vol. 16(6), pp. 1649–1661.
46. Gofton, T. E., & Bryan Young, G. (2012). Sepsis-associated encephalopathy. *Nature Reviews Neurology*, vol. 8(10), pp. 557–566.
47. Halestrap, A. P. (2009). What is the mitochondrial permeability transition pore?. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 46(6), pp. 821–831.
48. Halestrap, A. P., McStay, G. P., & Clarke, S. J. (2002). The permeability transition pore complex: another view. *Biochimie*, vol. 84(2–3), pp. 153–156.
49. Han, J., Zhong, C.Q., & Zhang, D. W. (2011). Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system. *Nature Immunology*, vol. 12(12), pp. 1143–1149.
50. Hernandez, G., Bellomo, R., & Bakker, J. (2019). The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Medicine*, vol. 45(1), pp. 82–85.

51. Hollenberg, S. M., & Singer, M. (2021). Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*, vol. 18(6), pp. 424–434.
52. Honore, P. M., Jacobs, R., Hendrickx, I., Bagshaw, S. M., Joannes-Boyau, O., Boer, W., De Waele, E., Van Gorp, V., & Spapen, H. D. (2015). Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update. *Annals of Intensive Care*, vol. 5(1), pp. 1–10).
53. Hotchkiss, R. S., Strasser, A., McDunn, J. E., & Swanson, P. E. (2009). Cell death. *New England Journal of Medicine*, vol. 361(16), pp. 1570–1583.
54. Huang, J., Lam, G., & Brumell, J. (2011). Autophagy signalling through reactive oxygen species. *Antioxidants & Redox Signal*, vol. 14(11), pp. 2215–2231.
55. Ince, M. E., Turgut, K., Akar, A., Naseri, A., Sen, I., Süleymanoglu, H., Ertan, M., & Sagmanligil, V. (2019). Prognostic importance of tissue Doppler imaging of systolic and diastolic functions in dogs with severe sepsis and septic shock. *Acta Veterinaria Hungarica*, vol. 67(4), pp. 517–528.
56. Ince, M. E., Turgut, K., & Naseri, A. (2021). Echocardiographic assessment of left ventricular systolic and diastolic functions in dogs with severe sepsis and septic shock; longitudinal study. *Animals: an open access journal from MDPI*, vol. 11(7).
57. Ingwall, J. S. (2002). *ATP and the Heart: An Overview*, vol. 11, pp. 3 – 6.
58. Jaswal, J. S., Keung, W., Wang, W., Ussher, J. R., & Lopaschuk, G. D. (2011). Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation – a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1813(7), pp. 1333–1350.
59. Jayaprakash, N., Gajic, O., Frank, R. D., & Smischney, N. (2018). Elevated modified shock index in early sepsis is associated with myocardial dysfunction and mortality. *Journal of Critical Care*, vol. 43, pp. 30–35.
60. Keir, I., & Dickinson, A. E. (2015). The role of antimicrobials in the treatment of sepsis and critical illness-related bacterial infections: Examination of the evidence. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 25(1), pp. 55–62.
61. Keir, I., & Kellum, J. A. (2015). Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 25(2), pp. 200–209.
62. Kenney, E., Rozanski, E., & Rush, J. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 236(1), pp. 83–87.

63. Kenney, E., Rozanski, E., Rush, J., De Laforcade - Buress, A., Berg, J., Silverstain, D., Montalegre, C., Jutkowitz, A., Adamantos, S., Ovbey, Di., Boysen, S., & Shaw, S. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 236(1), pp. 83 – 87.
64. Khalid, N., Patel, P. D., Alghareeb, R., Hussain, A., & Maheshwari, M. V. (2022). The effect of sepsis on myocardial function: a review of pathophysiology, diagnostic criteria, and treatment. *Cureus*, vol. 14(6).
65. Kübler, A., Adamik, B., Durek, G., Mayzner - Zawadzka, E., Gaszynski, W., Karpel, E., & Duszynska, W. (2015). Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003-2009. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, vol. 47(1), pp. 7–13.
66. Laforcade, A. M., Freeman, L. M., Shaw, S. P., Brooks, M. B., Rozanski, E. A., & Rush, J. E. (2003). Hemostatic Changes in Dogs with Naturally Occurring Sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 17(5), pp. 674–679.
67. Lang, R. M., Badano, L. P., Victor, M. A., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Retzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 28(1), pp. 1-39.
68. Langhorn, R., Oyama, M. A., King, L. G., Machen, M. C., Trafny, D. J., Thawley, V., Willesen, J. L., Tarnow, I., & Kjølgaard-Hansen, M. (2013). Prognostic importance of myocardial injury in critically ill dogs with systemic inflammation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 27(4), pp. 895–903.
69. Lanspa, M., Cirulis, M., Wiley, B., Olsen, T., Wilson, E., & Beesley, S. (2021). Right ventricular dysfunction in early sepsis and septic shock. *Chest*, vol. 159(3), pp. 1055–1063.
70. Lanspa, M. J., Gutsche, A. R., Wilson, E. L., Olsen, T. D., Hirshberg, E. L., Knox, D. B., Brown, S. M., & Grissom, C. K. (2016). Application of a simplified definition of diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Critical Care*, vol 20(1), p. 243.
71. Larche, J., Lancel, S., Hassoun, S. M., Favory, R., Decoster, B., Marchetti, P., Chopin, C., & Neviere, R. (2006). Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Prevents Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction and Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48(2), pp. 377–385.

72. Lei, P., Bai, T., & Sun, Y. (2019). Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review. *Frontiers in Physiology*, vol. 10, p. 139.
73. Lelubre, C., & Vincent, J. L. (2018). Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nature Reviews Nephrology*, vol. 14(7), pp. 417–427.
74. Levy, B., Collin, S., Sennoun, N., Ducrocq, N., Kimmoun, A., Asfar, P., Perez, P., & Meziani, F. (2010). Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Medicine*, vol. 36(12), pp. 2019–2029.
75. Levy, B., Dusang, B., Annane, D., Gibot, S., & Bollaert, P. E. (2005). Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study. *Critical Care Medicine*, vol. 33(10), pp. 2172–2177.
76. Levy, R. J., Piel, D. A., Acton, P. D., Zhou, R., Ferrari, V. A., Karp, J. S., & Deutschman, C. S. (2005). Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Critical Care Medicine*, vol. 33(12), pp. 2752–2756.
77. L'Heureux, M., Sternberg, M., Brath, L., Turlington, J., & Kashiouris, M. G. (2020). Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Current Cardiology Reports*, vol. 22(5), p. 35.
78. Li, N., Wang, W., Zhou, H., Wu, Q., Duan, M., Liu, C., Wu, H., Deng, W., Shen, D., & Tang, Q. (2020). Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury. *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 160, pp. 303–318.
79. Li, W., Li, D., Chen, Y., Abudou, H., Wang, H., Cai, J., Wang, Y., Liu, Z., & Fan, H. (2022). Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis – induced ALI/ARDS: new research progress and prospect. *Disease Markers*, vol 20(2).
80. Li, X., Liu, J., Lu, Q., Ren, D., Sun, X., Rousselle, T., Tan, Y., & Li, J. (2019). AMPK: a therapeutic target of heart failure—not only metabolism regulation. *Bioscience reports*, vol. 39(1).
81. Liang, Y. W., Zhu, Y. F., Zhang, R., Ye, X. L., Zhang, M., & Wei, J. R. (2021). Incidence, prognosis, and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy. *World Journal of Clinical Cases*, vol. 9(31), pp. 9452–9468.
82. Lin, H., Wang, W., Lee, M., Meng, Q., & Ren, H. (2020). Current status of septic cardiomyopathy: basic science and clinical progress. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 11, p. 210.

83. Lin, Y., Xu, Y., & Zhang, Z. (2020). Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria. *Inflammation*, vol. 43(4), pp. 1184–1200.
84. Lippi, G., Montagnana, M., & Guidi, G. C. (2006). Cardiospecific troponins in non – ischemic cardiological pathologies. *Emergency Care Journal*, vol. 2(5), pp. 35 – 42.
85. Liu, D. H., Ning, Y. Le, Lei, Y. Y., Chen, J., Liu, Y. Y., Lin, X. F., Yang, Z. Q., Xian, S. X., & Chen, W. T. (2021). Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, vol. 11(1).
86. Liu, M., Liang, Y., Chigurupati, S., Lathia, J. D., Pletnikov, M., Sun, Z., Crow, M., Ross, C. A., Mattson, M. P., & Rabb, H. (2008). Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 19(7), pp. 1360–1370.
87. Maeder, M., Fehr, T., Rickli, H., & Ammann, P. (2006). Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*, vol. 129(5), pp. 1349–1366.
88. Martin, G. S. (2012). Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, vol. 10(6), pp. 701–706.
89. Martin, G. S. (2018). The medical perspective on a disease life cycle: sepsis in the realm of implementation science. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 198(11), pp. 1360–1361.
90. Martin, L., Derwall, M., Al Zoubi, S., Zechendorf, E., Reuter, D. A., Thiemermann, C., & Schuerholz, T. (2019). The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. *Chest*, vol. 155(2), pp. 427–437.
91. Matkovich, S. J., Al Khiami, B., Efimov, I. R., Evans, S., Vader, J., Jain, A., Brownstein, B. H., Hotchkiss, R. S., & Mann, D. L. (2017). Widespread down-regulation of cardiac mitochondrial and sarcomeric genes in patients with sepsis. *Critical Care Medicine*, vol. 45(3), pp. 407–414.
92. Matthay, M. A., Ware, L. B., & Zimmerman, G. A. (2012). The acute respiratory distress syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 122(8), pp. 2731–2740.
93. Miranda, M., Balarini, M., Caixeta, D., & Eliete Bouskela, X. (2016). Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 311(1), pp. 24–35.

94. Mishra, P. K., Adameova, A., Hill, J. A., Baines, C. P., Kang, P. M., Downey, J. M., Narula, J., Takahashi, M., Abbate, A., Pirstine, H. C., Kar, S., Su, S., Higa, J. K., Kawasaki, N. K., & Matsui, T. (2019). Guidelines in cardiovascular research guidelines for evaluating myocardial cell death. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 317(5), pp. 891–922.
95. Montealegre, F., & Lyons, B. M. (2021). Fluid therapy in dogs and cats with sepsis. *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 8.
96. Morel, E., Mehrpour, M., Botti, J., Dupont, N., Hamaý, A., Nascimbeni, A. C., & Codogno, P. (2017). Autophagy: a druggable process. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 57, pp. 375–398.
97. Morelli, A., De castro, S., Teboul, J.-L., Singer, M., Rocco, M., Conti, G., De Luca, L., Di Angelantonio, E., Orecchioni, A., Pandian, N., & Pietropaoli, P. (2005). Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Medicine*, vol. 31(5), pp. 648–44.
98. Morelli, A., & Passariello, M. (2016). Hemodynamic coherence in sepsis. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, vol. 30(4), pp. 453–463.
99. Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A., Pellikka, P. A., & Evangelista, A. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 22(2), pp. 107–133.
100. Narvaez, J., Canabal, A., Martin, C., Sanchez, M., Moron, A., Alcalá, J., Giacomán, S., & Magro, M. (2018). Incidencia y evolución de la miocardiopatía séptica en una cohorte de pacientes con sepsis y shock séptico. Incidence and evolution of sepsis-induced cardiomyopathy in a cohort of patients with sepsis and septic shock. *Medicina Intensiva*, vol. 42(5), pp. 283–291.
101. Nedeva, C. (2021). Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis. *Biomolecules*, vol. 11(7), p. 10-11.
102. Neri, M., Riezzo, I., Pomara, C., Schiavone, S., & Turillazzi, E. (2016). Oxidative-nitrosative stress and myocardial dysfunctions in sepsis: evidence from the literature and postmortem observations. *Mediators of Inflammation*, vol. 2016.
103. Neubauer, S. (2007). Mechanisms of disease The Failing Heart-An Engine Out of Fuel. *The New England Journal of Medicine*, vol. 356(11), pp. 1140 – 1151.

104. Nevière, R., Fauvel, H., Chopin, C., Formstecher, P., & Marchetti, P. (2001). Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 163(1), pp. 218 - 225.
105. Nobre Pacifico Pereira, K. H., Fuchs, K. da M., Hibar, V. Y., Cruz dos Santos Correia, L. E., Ferreira, J. C. P., Ferreira de Souza, F., Machado, L. H. de A., Chiacchio, S. B., & Gomes Lourenço, M. L. (2022). Neonatal sepsis in dogs: incidence, clinical aspects and mortality. *Theriogenology*, vol. 177, pp. 103–115.
106. Oczkowski, S., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., Centofanti, J. E., Moller, M. H., Nunnally, M. E., & Alhazzani, W. (2022). Surviving sepsis campaign guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Polish Archives of Internal Medicine*, vol. 132(7–8).
107. Okano, S., Yoshida, M., Fukushima, U., Higuchi, S., Takase, K., & Hagio, M. (2002). Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *The Veterinary Record*, vol. 150(8), pp. 245–246.
108. Oyama, M. A., Kraus, M. S., & Gelzer, A. R. (2019). *Rapid Review ECG Interpretation In Small Animal Practice*.
109. Pandompatam, G., Kashani, K., & Vallabhajosyula, S. (2019). The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, vol. 31(3), pp. 368–378.
110. Parker, M., Shelhamer, J., Bacharach, S., Green, M., Natanson, C., Frederick, T., Damske, B., & Parrillo, J. (1984). Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of Internal Medicine*, vol. 100(4), pp. 483–490.
111. Pasparakis, M., & Vandenabeele, P. (2015). Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*, vol. 517(7534), pp. 311–320.
112. Pepin, M. E., Drakos, S., Ha, C.-M., Tristani - Firouzi, M., Selzman, C. H., Fang, J. C., Wende, A. R., & Wever - Pinzon, O. (2019). DNA methylation reprograms cardiac metabolic gene expression in end-stage human heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 317(4), pp. 674–684.
113. Performance, V., Cunnion, R. E., Schaer, G. L., Parker, M. M., Natanson, C., & Parrillo, J. E. (1986). The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*, vol. 73(4), pp. 637–644.
114. Picca, A., Calvani, R., Coelho-junior, H. J., & Marzetti, E. (2021). Cell death and inflammation: the role of mitochondria in health and disease. *Cells*, vol. 10(3), pp. 1–17.

115. Pirracchio, R., Deye, N., Lukaszewicz, A. C., Mebazaa, A., Cholley, B., Matéo, J., Mégarbane, B., Launay, J. M., Peynet, J., Baud, F., & Payen, D. (2008). Impaired plasma B-type natriuretic peptide clearance in human septic shock. *Critical Care Medicine*, vol. 36(9), pp. 2542–2546.
116. Pool, R., Gomez, H., & Kellum, J. A. (2018). Mechanisms of organ dysfunction in sepsis. *Critical Care Clinics*, vol. 34(1), pp. 63–80.
117. Porter, A. E., Rozanski, E. A., Sharp, C. R., Dixon, K. L., Price, L. L., & Shaw, S. P. (2013). Evaluation of the shock index in dogs presenting as emergencies. *Journal of veterinary emergency and critical care*, vol. 23(5), pp. 538–544.
118. Poston, J. T., & Koyner, J. L. (2019). Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ (Clinical Research ed.)*, vol. 364.
119. Poveda-Jaramillo, R. (2021). Heart dysfunction in sepsis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 35(1), Issue 1, pp. 298–309.
120. Proulx, A., Hume, D. Z., Drobatz, K. J., & Reineke, E. L. (2014). In vitro bacterial isolate susceptibility to empirically selected antimicrobials in 111 dogs with bacterial pneumonia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 24(2), pp. 194–200.
121. Pu, Q., Gan, C., Li, R., Li, Y., Tan, S., Li, X., Wei, Y., Lan, L., Deng, X., Liang, H., Ma, F., & Wu, M. (2017). Atg7 deficiency intensifies inflammasome activation and pyroptosis in pseudomonas sepsis. *The Journal of Immunology*, vol. 198(8), pp. 3205–3213.
122. Pulido, J. N., Afessa, B., Masaki, M., Yuasa, T., Gillespie, S., Herasevich, V., Brown, D. R., & Oh, J. K. (2012). Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 87(7), pp. 620–628.
123. Randle, P., Garland, P., Hales, C., & Newsholme, E. (1963). The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, vol. 1(72 – 85), pp. 785–789.
124. Riedemann, N. C., Guo, R. F., & Ward, P. A. (2003). The enigma of sepsis. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 112(4), pp. 460–467.
125. Robinson, N., Ganesan, R., Hegedus, C., Kovács, K., Kufer, T., & Virág, L. (2019). Programmed necrotic cell death of macrophages: focus on pyroptosis, necroptosis and parthanatos. *Redox Biology*, vol. 26, pp. 101–239.
126. Romero-Bermejo, F. J., Ruiz-Bailen, M., Gil-Cebrian, J., & Huertos-Ranchal, M. J. (2011). Sepsis-induced cardiomyopathy. *Current Cardiology Reviews*, vol. 7(3), pp. 163 - 183.

127. Rosjo, H., Varpula, M., Hagve, T., Karlsson, S., Ruokonen, E., Pettila, V., & Omland, T. (2011). Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Medicine*, vol. 37(1), pp. 77–85.
128. Rossi, M. A., Celes, M. R., Prado, C. M., & Saggiaro, F. P. (2007). Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock*, vol. 27(1), pp. 10–18.
129. Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K., & Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 23(7), pp. 685–713.
130. Sato, R., Kuriyama, A., Takada, T., Nasu, M., & Luthe, S. K. (2016). Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: a retrospective cohort study. *Medicine*, vol. 95(39).
131. Scardovi, A. B. (2004). Impiego clinico del dosaggio del peptide natriuretico di tipo B . *Giornale Italiano Di Cardiologia*, vol. 5(5), pp. 343–356.
132. Schenck, E., Ma, K., Price, D., Nicholson, T., Oromendia, C., Gentzler, E., Sanchez, E., Baron, R., Fredenburgh, L., & Huh, J. (2019). Circulating cell death biomarker trail is associated with increased organ dysfunction in sepsis. *JCI insight*, vol. 4(9), pp. 127 - 143.
133. Shi, Y. (2002). Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Molecular Cell*, vol. 9(3), pp. 459–470.
134. Sigrist, N. E., Kälin, N., & Dreyfus, A. (2017). Effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 on serum creatinine concentration and development of acute kidney injury in nonazotemic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 31(6), pp. 1749–1756.
135. Silverstein, D. C., & Hopper, K. (2015). *Small animal critical care medicine*.
136. Silverstein, D. C., & Santoro Beer, K. A. (2015). Controversies regarding choice of vasopressor therapy for management of septic shock in animals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 25(1), pp. 48–54.

137. Silverstein, D. C., Waddell, L. S., Drobatz, K. J., & King, L. G. (2007). Vasopressin therapy in dogs with dopamine-resistant hypotension and vasodilatory shock: Case Series. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 17(4), pp. 399–408.
138. Simmons, J., & Pittet, J. F. (2015). The coagulopathy of acute sepsis. *Current Opinion in Anesthesiology*, vol. 28(2), pp. 227–236.
139. Singer, A. J., Ng, J., Thode, H. C., Spiegel, R., & Weingart, S. (2017). Quick SOFA Scores predict mortality in adult emergency department patients with and without suspected infection. *Annals of Emergency Medicine*, vol. 69(4), pp. 475–479.
140. Solomon, M. A., Correa, R., Alexander, H. R., Koev, L. A., Cobb, J. P., Kim, D. K., Roberts, W. C., Quezado, Z. M., Sholz, T. D., & Cunnion, R. E. (1994). Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. *The American Journal of Physiology*, vol. 266(2), pp. 757–768.
141. Solomon, S., Minneci, P., & Deans, K. (2009). Effects of intra-aortic balloon counterpulsation in a model of septic shock. *Critical Care Medicine*, vol. 37(1), pp. 7–18.
142. Spoelstra - De Man, A. M., & Girbes, A. R. (2008). Comment on “Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008” by Dellinger et al. *Intensive Care Medicine*, vol. 34(6), pp. 1160–1162.
143. Srzić, I., Adam, V. N., & Pejak, D. T. (2022). Sepsis definition: what’s new in the treatment guidelines. *Acta Clinica Croatica*, vol. 61(1), pp. 67–72.
144. Standage, S. W., Bennion, B. G., Knowles, T. O., Ledee, D. R., Portman, M. A., McGuire, J. K., Liles, W. C., & Olson, A. K. (2017). PPAR α augments heart function and cardiac fatty acid oxidation in early experimental polymicrobial sepsis. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 312(2), pp. 239–249.
145. Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological reviews*, vol. 85(3), pp. 1093 – 1129.
146. Stanzani, G., Duchon, M. R., & Singer, M. (2019). The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, vol. 1865(4), pp. 759–773.
147. Steggall, A., Mordi, I., & Lang, C. (2017). Targeting metabolic modulation and mitochondrial dysfunction in the treatment of heart failure. *Diseases*, vol. 5(2), p. 14.

148. Suliman, H. B., Welty-Wolf, K. E., Carraway, M., Tatro, L., & Piantadosi, C. A. (2004). Lipopolysaccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and biogenesis. *Cardiovascular Research*, vol. 64(2), pp. 279–288.
149. Summers, A. M., Vezzi, N., Gravelyn, T., Culler, C., & Guillaumin, J. (2021). Clinical features and outcome of septic shock in dogs: 37 Cases (2008-2015). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 31(3), pp. 360–370.
150. Sun, J., Zhang, J., Wang, X., Ji, F., Ronco, C., Tian, J., & Yin, Y. (2020). Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury. *Critical Care*, vol. 24(1), p. 614.
151. Supinski, G. S., & Callahan, L. A. (2006). Polyethylene glycol-superoxide dismutase prevents endotoxin-induced cardiac dysfunction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 173(11), pp. 1240–1247.
152. Takasu, O., Gaut, J. P., Watanabe, E., To, K., Fagley, R. E., Sato, B., Jarman, S., Efimov, I. R., Janks, D. L., Srivastava, A., Bhayani, S. B., Drewry, A., Swanson, P. E., & Hotchkiss, R. S. (2013). Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol 187(5), pp. 509–517.
153. Troia, R., Giunti, M., & Goggs, R. (2018). Plasma procalcitonin concentrations predict organ dysfunction and outcome in dogs with sepsis. *BMC Veterinary Research*, vol. 14(1), p. 111.
154. Vanasco, V., Cimolai, M. C., Evelson, P., & Alvarez, S. (2008). The oxidative stress and the mitochondrial dysfunction caused by endotoxemia are prevented by alpha-lipoic acid. *Free Radical Research*, vol. 42(9), pp. 815–823.
155. Vanden Berghe, T., Kaiser, W. J., Bertrand, M. J. M., & Vandenabeele, P. (2015). Molecular crosstalk between apoptosis, necroptosis, and survival signaling. *Molecular and Cellular Oncology*, vol. 2(4).
156. Vasques-Nóvoa, F., Laundos, T. L., Madureira, A., Bettencourt, N., Nunes, J. P. L., Carneiro, F., Paiva, J. A., Pinto-Do-Ó, P., Nascimento, D. S., Leite-Moreira, A. F., & Roncon-Albuquerque, R. (2020). Myocardial edema: an overlooked mechanism of septic cardiomyopathy? *Shock*, vol. 53(5), pp. 616–619.
157. Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Lagadinou, M., Platanaki, C., Tsiotsios, K., Stavridis, E. L., Kasartzian D.I, Pierrakos, C., & Karamouzos, V. (2021). Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 25(1), pp. 466–479.

158. Vieillard-Baron, A., Caille, V., Charron, C., Belliard, G., Page, B., & Jardin, F. (2008). Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical Care Medicine*, vol. 36(6), pp. 1701–1706.
159. Vieillard-Baron, A., Millington, S. J., Sanfilippo, F., Chew, M., Diaz-Gomez, J., McLean, A., Pinsky, M. R., Pulido, J., Mayo, P., & Fletcher, N. (2019). A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, vol. 45(6) pp. 770–788.
160. Viganò, F. (2016). *Manuale di pronto soccorso nel cane e nel gatto*.
161. Vincent, J. L., Sakr, Y., Singer, M., Martin-Loeches, I., MacHado, F. R., Marshall, J. C., Finfer, S., Pelosi, P., Brazzi, L., Aditjaningsih, D., Timsit, J. F., Du, B., Wittebole, X., MácA, J., Kannan, S., Gorordo-Delsol, L. A., De Waele, J. J., Mehta, Y., Bonten, M. J. M., & Angus, D. C. (2020). Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *Journal of the American Medical Association*, vol. 323(15), pp. 1478–1487.
162. Vincent, J.-L., & De Backer, D. (2013). Circulatory Shock. *New England Journal of Medicine*, vol. 369(18), pp. 1726–1734.
163. Vincent, J.-L., Marshall, J., Namendys - Silva, S. A., Francois, B., Martin - Loeches, I., Lipman, J., Reinhart, K., Antonelli, M., Pikkers, P., & Njimi, H. (2014). Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 2(5), pp- 380–386.
164. Wang, C., Yuan, W., Hu, A., Lin, J., Xia, Z., Yang, C. F., Li, Y., & Zhang, Z. (2020). Dexmedetomidine alleviated sepsis-induced myocardial ferroptosis and septic heart injury. *Molecular Medicine Reports*, vol. 22(1), pp. 175–184.
165. Wasyluk, W., Nowicka-Stążka, P., & Zwolak, A. (2021). Heart metabolism in sepsis-induced cardiomyopathy—unusual metabolic dysfunction of the heart. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18(14), pp. 75 – 98.
166. Watts, J. A., Kline, J. A., Thornton, L. R., Grattan, R. M., & Brar, S. S. (2004). Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 36(1), pp. 141–150.
167. Weiss, J. N., Korge, P., Honda, H. M., & Ping, P. (2003). Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease. *Circulation Research*, vol. 93(4), pp. 292–301.
168. Wende, A. R., Brahma, M. K., McGinnis, G. R., & Young, M. E. (2017). Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC – Basic to Translation Science*, vol. 2(3), pp. 297 – 310.

169. Williams, J. M., Greenslade, J. H., McKenzie, J. V., Chu, K., Brown, A. F. T., & Lipman, J. (2017). Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest*, vol. 151(3), pp. 586–596.
170. Wong, W. T., Li, L. H., Rao, Y. K., Yang, S. P., Cheng, S. M., Lin, W. Y., Cheng, C. C., Chen, A., & Hua, K. F. (2018). Repositioning of the β -Blocker carvedilol as a novel autophagy inducer that inhibits the NLRP3 inflammasome. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, pp. 19 – 20.
171. Woznica, E. A., Inglot, M., Woznica, R. K., & Lysenko, L. (2018). Liver dysfunction in sepsis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 27(4), pp. 547–551.
172. Wu, B., Song, H., Fan, M., You, F., Zhang, L., Luo, J., Li, J., Wang, L., Li, C., & Yuan, M. (2020). Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice. *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 45(5), pp. 1477–1487.
173. Yipp, B. G., & Winston, B. W. (2015). Sepsis without SIRS is still sepsis. *Annals of Translational Medicine*, vol. 3(19), p. 294.
174. Yozova, I. D., Howard, J., & Adamik, K. N. (2017). Effect of tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4) on plasma creatinine concentration in cats: a retrospective analysis (2010–2015). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 19(10), pp. 1073–1079.
175. Yu, Y., Yan, Y., Niu, F., Wang, Y., Chen, X., Su, G., Liu, Y., Zhao, X., Qian, L., Liu, P., & Xiong, Y. (2021). Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases. *Cell Death Discovery*, vol. 7(1), p. 193.
176. Zaha, V. G., & Young, L. H. (2012a). AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circulation Research*, vol. 111(6), pp. 800–814.
177. Zaky, A., Deem, S., Bendjelid, K., & Treggiari, M. M. (2014). Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock*, vol. 41(1), pp. 12–24.
178. Zhang, G., Dong, D., Wan, X., & Zhang, Y. (2022). Cardiomyocyte death in sepsis: mechanisms and regulation. *Molecular Medicine Reports*, vol. 26(2), p. 257.
179. Zorc-Pleskovic, R., Alibegović, A., Zorc, M., Milutinović, A., Radovanović, N., & Petrović, D. (2006). Apoptosis of Cardiomyocytes in Myocarditis. *Folia Biologica*, vol. 52(1-2), pp 6 – 9.