

## SHOCK

Forma acuta di insufficienza circolatoria caratterizzata da un inadeguato flusso ematico agli organi vitali.

### SHOCK CARDIOGENO

Sindrome clinica dipendente da una grave compromissione della funzione di pompa che rende il cuore incapace di produrre, pur in presenza di una volemia adeguata, un flusso di sangue sufficiente a soddisfare le richieste metaboliche dei tessuti, in condizioni di riposo,

Poiché l'erogazione di O<sub>2</sub> ai tessuti risulta inadeguata per il fabbisogno del metabolismo aerobico, si verifica uno shift verso quello anaerobico, con conseguente aumento della produzione di acido lattico.

#### CARATTERISTICHE

1. Ipotensione sistolica < 90 mmHg o pressione media < 60 mmHg per più di 60 min o riduzione della PAS di 30 mmHg rispetto a quella abituale del pz, non responsiva alla somministrazione di liquidi
2. Indice cardiaco < 2,2 l/min/m<sup>2</sup>
3. Pressione occludente polmonare > 18 mmHg
4. Oliguria < 20 ml/h o < 500ml/24h
5. Ipoperfusione periferica
6. Resistenze periferiche elevate
7. Necessità di una necrosi di oltre di 40% del ventricolo sin, in assenza di insufficienza mitralica massiva o di rottura del setto interventricolare, per precipitare lo shock

#### ETIOPATOGENESI

Si distinguono uno shock cardiogeno,

**Miogenico**, da:

1. IMA
2. Cardiomiopatia dilatativa
3. Grave depressione della funzione ventricolare con bassa portata
4. Gravi aritmie
5. Contusione miocardica

**Meccanico**, da:

1. Insufficienza mitralica acuta
2. Rottura del setto interventricolare
3. Aneurisma ventricolare

**Da ostruzione al flusso ematico**, per:

1. Ventilazione a pressione positiva
2. TEPM
3. PNX iperteso
4. Tamponamento cardiaco
5. Massa intracardiaca (mixoma, trombo)
6. Stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (ostruenti il tratto di efflusso)
7. Stenosi mitralica e mixoma atriale (ostruenti il tratto di afflusso)
8. Aneurisma dissecante aortico

#### CLINICA

1. Ipotensione arteriosa
2. Tachicardia

3. Dispnea e stasi polmonare
4. Tachipnea
5. Segni e sintomi di ipoperfusione periferica:
  - Alterazione dello stato di coscienza (obnubilamento)
  - Agitazione
  - Cute fredda e sudata
  - Oliguria
6. Iperglicemia (dovuta alla secrezione di catecolamine, glucagone e glucocorticoidi); ipoglicemia negli stadi finali, per deplezione delle riserve

#### COMPLICANZE

1. Insufficienza renale  
Si presenta entro 36-72 h.  
È legata ad una riduzione dell'apporto ematico al rene.  
La redistribuzione del flusso ematico renale, per azione delle catecolamine dell'ATII, riduce ulteriormente la perfusione della corticale e la filtrazione glomerulare.  
Contribuisce al danno renale la necrosi tubulare da accumulo di detriti cellulari nei tubuli renali.
2. CID
3. Ischemia cerebrale  
Si verifica solo se il flusso diminuisce di oltre il 50%, evenienza che richiede una PA media < 50 mmHg.  
La circolazione cerebrale, infatti, è generalmente protetta dalla vasodilatazione delle arterie cerebrali.
4. Ischemia pancreatica  
Comporta la liberazione in circolo di proteasi e di un fattore "cardiodeprimente"
5. Aumento, nelle fasi precoci, di ventilazione, rapporto ventilazione/perfusione, spazio morto (ventilato ma non perfuso), resistenze vascolari polmonari. In una fase successiva, la diminuzione del flusso ematico alle cellule muscolari, compromette il funzionamento dei muscoli respiratori (diaframma) con ipoventilazione alveolare, ipossiemia ed ipercapnia
6. Necrosi epatica centro lobulare con diminuzione di azione detossificante, sintesi proteica (compresa quella dei fattori della coagulazione), riserve di glicogeno

#### ESAMI

1. Emocromo
2. Esame delle urine
3. Glicemia
4. Azotemia e Creatininemia
5. Na, K, P, Mg
6. Quadro proteico
7. Enzimi cardiaci (mioglobina, CK-MB, troponine, LDH)
8. CPK
9. gGT e FA
10. Transaminasi
11. PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina III, D-dimero
12. Emogasanalisi e dosaggio della lattacidemia
13. Osmolarità
14. Rx torace
15. Ecocardiogramma

Contattare la terapia intensiva cardiologica per eventuali:

- Monitoraggio emodinamico
- Coronarografia
- PTCA primaria o trombolisi

## OBIETTIVI DELLA TERAPIA

Mantenere:

- PAM > 80 mmHg
- FC < 110 bpm
- Pressione occludente polmonare < 20 mmHg
- PvO<sub>2</sub> > 35 mmHg
- Indice cardiaco > 2,5 l/min/m<sup>2</sup>
- SaO<sub>2</sub> > 93%
- PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg
- HB > 10 g/dl
- pH: 7,35-7,45

## PROCEDURE E TERAPIA

1. Monitorizzare ECG, PA, SaO<sub>2</sub>, T
2. Escludere PNX ipertensivo ed altre cause di shock cardiogeno ostruttivo
3. Valutare la necessità di una terapia antiaritmica
4. Correggere un'eventuale ipovolemia
5. Monitorizzare la pressione venosa centrale, PVC (v.n. 0 e 7 mmHg = 0-10 cmH<sub>2</sub>O)
6. Se dopo un adeguato fluid challenge test o test di riempimento (somministrazione di 750-1000 ml di soluzione fisiologica in 10 min), la PVC aumenta di 5 o più cmH<sub>2</sub>O, rispetto al valore di partenza, significa che la pompa non accetta un'ulteriore espansione volemica con necessità di agire sulla contrattilità, inserendo un supporto inotropo:
  - Dobutamina  
Dose iniziale: 2-3 microg/kg/min, con incrementi di 2-3 microg/kg/min ogni 15-20 min (dose max: 15-20 microg/kg/min)  
Se PA > 100 mmHg, associare nitroprussiato di sodio o nitroglicerina  
Se PA < 100 mmHg, associare dopamina o norepinefrina  
Per migliorare la funzione renale, associare dopamina che, a basse dosi (1-2 microg/kg/min), induce vasodilatazione renale con aumento della filtrazione glomerulare e dell'escrezione idro-elettrolitica.
  - Dopamina  
Dose iniziale: 2-5 microg/kg/min, con incrementi di 3-4 microg/kg/min ogni 10-15 min (dose max: 15-20 microg/kg/min)  
Se PA < 80/60, associare norepinefrina  
Se PA 80-100, associare dobutamina
  - Noradrenalina  
0,5-1 microg/min se le resistenze periferiche non sono elevate
  - Glucagone  
2-4 mg ev in glucosata al 5% in un h
7. Stabilizzare la PA, il flusso renale, splenico e muscolare, per prevenire l'acidosi lattica
8. Trattare la stasi polmonare con diuretici e vasodilatatori, se consentito dalla PA
9. Somministrare O<sub>2</sub> ad alto flusso e, se necessario, ventilare in maschera o intubare e ventilare meccanicamente
10. Nel pz infartuato, trombolisi o angioplastica primaria
11. Posizionare un contropulsatore aortico per assistenza meccanica
12. Se c'è il sospetto di insufficienza surrenale, testare la risposta a 100 mg di idrocortisone o a 25 mg di desametasone.

## SHOCK IPOVOLEMICO

Condizione patologica caratterizzata da un deficit acuto del volume circolante che ha, come conseguenza, un' inadeguata perfusione tissutale.

Il ridotto apporto di ossigeno ai tessuti attiva il metabolismo anaerobico con produzione di acido lattico.

Se la situazione non viene prontamente corretta e l'ipovolemia persiste, si può giungere ad un' insufficienza multiorgano (MOFS)

### ETIOLOGIA

Lo shock può essere dovuto a:

Perdita di volume ematico (**shock ipovolemico emorragico**)

La perdita di volume ematico riconosce come cause:

- Rottura post-traumatica di
  - Grossi vaso
  - Milza
  - Fegato
- Emorragia digestiva
- Rottura di un adenoma epatico
- Rottura di un aneurisma aortico o di un'arteria viscerale
- Patologie ostetrico-ginecologiche
  - Rottura di gravidanza ectopica
  - Placenta previa
  - Distacco di placenta

Perdita di volume non ematico (**shock ipovolemico non emorragico**)

La perdita di volume non ematico può verificarsi

- Dal tratto GI, per
  - Vomito
  - Diarrea
- Dal rene, per
  - Poliuria secondaria a DM o DI
- Dalla cute, per
  - Eccessiva sudorazione
- Nel cdt terzo spazio, caso di
  - Ustioni
  - Ascite
  - Ostruzione intestinale
  - Pancreatite acuta
- Dai vasi, per aumento della permeabilità capillare, secondaria a
  - Shock settico
  - Shock anafilattico

### QUADRO CLINICO

- Ipotensione arteriosa
- Tachicardia
- Tachipnea
- Segni di ipoperfusione periferica:
  - Alterazione dello stato di coscienza (obnubilamento)

- Agitazione
  - Cute fredda e sudata
  - Oliguria
- Iperglicemia (dovuta alla secrezione di catecolamine, glucagone e glucocorticoidi); ipoglicemia negli stadi finali, per deplezione delle riserve

Nel **pz emorragico**, l'*American College of Surgeons* identifica 4 classi di gravità in base alla percentuale di volume ematico perduto, stimata valutando la presentazione clinica iniziale:

Classe I

La perdita ematica stimata è minima (< 15% del volume ematico totale)

Non vi sono segni clinici evidenti con normalità di PA, PP, FC, FR, diuresi, stato neurologico

Classe II

La perdita ematica stimata è compresa tra il 15 ed il 30% del volume ematico totale

Si riscontrano:

- Tachicardia a riposo
- Tachipnea
- PAS normale, per attivazione di meccanismi compenso, fino a che non sia stato perso almeno il 30% del volume ematico circolante
- Riduzione della PP (per aumento della secrezione di CA, con incremento delle resistenza vascolari periferiche e, quindi, della PAD)
- Diuresi compresa tra 20 e 30 ml/h
- Stato di agitazione

Classe III

La perdita ematica stimata è del 30-40% del volume ematico totale

Si hanno:

- Marcata tachicardia e tachipnea
- Significativa caduta della PAS
- Riduzione della PP
- Diuresi < 5-15 ml/h
- Alterazioni dello stato mentale (confusione ed agitazione).

Questo stadio in genere segna l'inizio dello stato di shock ipovolemico

Classe IV

La perdita ematica stimata è > 40% del volume ematico totale

- Marcata tachicardia e tachipnea
- Significativa caduta della PAS
- Riduzione della PP o PAD non valutabile
- Anuria

Alterazioni dello stato mentale (confusione e latergia).

DIAGNOSTICA

**Anamnesi**

È finalizzata alla ricerca di possibili cause dell'ipovolemia

N.B. Nel pz traumatizzato, bisogna stabilire il meccanismo traumatico perché può orientare verso eventuali lesioni non evidenti (es. rottura della milza)

**Esame obiettivo**

Nel **pz traumatizzato** bisogna:

- Eseguire un esame esterno completo per la ricerca di ferite aperte, la cui presenza richiede compressione esterna ed eventuale terapia specialistica
- Valutare distretti corporei che possono nascondere emorragie gravi e potenzialmente letali, quali:

### Torace

Il riscontro, a carico di un emitorace, di:

- Ipomobilità
- ↓ fvt
- Ottusità
- Silenzio respiratorio

Depone per **emotorace**

Il riscontro di:

- Ito puntale non palpabile
- Toni cardiaci ovattati

Depone per un **emoperiardo**

### Addome

La presenza di distensione dell'addome, reazione di difesa parietale, positività del segno di Bloomberg, ottusità declive e mobile, massa teso-elastica, fluttuante e dolente nel cavo di Douglas, all'esplorazione rettale, depone per emoperitoneo

### Bacino e cosce

Deformazioni ed aumenti di volume sono sospetti per fratture femorali

### **Esami di laboratorio**

#### 1. Esame emocromocitometrico

##### – Ematocrito

Le variazioni dell'ematocrito hanno una scarsa correlazione con i deficit di volume ematico. Infatti, in seguito alla perdita di sangue intero, non si verifica una modificazione dell'ematocrito poiché le proporzioni relative del volume plasmatico e di quello eritrocitario restano invariate.

La riduzione dell'ematocrito si osserva dopo 8-12h dall'emorragia quando il rene comincia a trattenere sodio ed acqua.

Per contro, l'ematocrito sarà aumentato già nelle prime fasi di uno shock secondario ad una perdita idro-salina.

2. Glicemia
3. Azotemia e Creatininemia
4. Na, K, P, Mg
5. Quadro proteico
6. Enzimi cardiaci (mioglobina, CK-MB, troponine, LDH)
7. CPK
8. Prove di funzionalità epatica
9. PT, aPTT, fibrinogeno, antitrombina III, D-dimero
10. Emogasanalisi e dosaggio della lattacidemia
11. Determinazione del gruppo sanguigno e prove crociate

### **Esami strumentali**

##### – ECG

Serve ad escludere segni di ischemia e di infarto del miocardio ed aritmie secondarie a turbe dell'equilibrio acido-base

##### – Rx del torace

Il riscontro di:

- Opacamento parziale o totale di un emitorace con sbandamento controlaterale del mediastino depone per **emotorace**
- Ingrandimento dell'ombra cardiaca depone per un **versamento pericardico**, qualora sia di forma triangolare e non si associa a segni di congestione polmonare

##### – Ecografia FAST

Viene impiegata nel pz traumatizzato per identificare eventuali emorragie occulte.

La sonda viene posta in corrispondenza di:

- Sacco pericardico
- Spazio inter-epato-renale
- Spazio spleno-renale
- Spazio pelvico o del Douglas

L'osservazione di un versamento, presumibilmente ematico, all'interno del cavo peritoneale richiede una laparotomia d'urgenza, se il pz è emodinamicamente instabile, una TC spirale con mdc, se il pz è emodinamicamente stabile

- Ecocardiogramma trans-esofageo/angio-TC nel sospetto di rottura di un aneurisma aortico
- EGDS, nel sospetto di un'emorragia digestiva alta
- Colonscopia, nel sospetto di un'emorragia digestiva bassa
- Radiogrammi mirati, nel sospetto di fratture delle ossa lunghe

## TRATTAMENTO

Nel pz con shock ipovolemico bisogna:

### 1. VALUTARE E MANTENERE LA PERVIETÀ DELLE VIE AEREE

### 2. SOMMINISTRARE O<sub>2</sub>

L'erogazione di O<sub>2</sub> si può effettuare mediante:

- Occhielli nasali [con cui la FiO<sub>2</sub> varia in relazione al flusso (FiO<sub>2</sub> = 20 + l/min x 4)]
- Maschera di Venturi (in cui la FiO<sub>2</sub> è prefissata tra il 24 ed il 60%)
- Maschera con reservoir, che consente una FiO<sub>2</sub> anche del 100% impiegando flussi maggiori di 12L/min

È richiesta l'intubazione tracheale con ventilazione meccanica in caso di:

- Coma
- PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg

### 3. ASSICURARE L'EMOSTASI, nel pz in shock emorragico, mediante intervento chirurgico o endoscopico d'urgenza.

L'emostasi è favorita dall'infusione di:

- Crioprecipitati, plasma fresco congelato, piastrine.

Di recente introduzione è il **fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa)**.

L'rFVIIa attiva il fattore IX ed il fattore X, esaltando, così, la formazione di trombina.

Il vantaggio del rFVIIa è quello di by-passare la via intrinseca e di accorciare i tempi di formazione del coagulo senza che si sviluppino eventi tromboembolici.

### 4. EFFETTUARE STABILIZZAZIONE EMODINAMICA, durante il trasporto e nel corso dell'intervento, in caso di shock emorragico.

N.B. Nello shock ipovolemico non emorragico la stabilizzazione emodinamica è prioritaria rispetto alla terapia causale.

La **STABILIZZAZIONE EMODINAMICA** si basa sulla fluidoterapia, da effettuare sotto monitoraggio della **PVC**, che riflette la pressione di riempimento telediastolico del ventricolo dx (v.n.: 0-7 mmHg = 0-10 cmH<sub>2</sub>O).

Il monitoraggio della PVC serve per valutare se la pompa cardiaca accetta l'espansione volemica.

La valutazione si effettua mediante un **test da carico idrico** o **fluid challenge test**. Il test prevede la somministrazione di 750-1000 ml di cristalloidi (soluzione fisiologica allo 0,9% o Ringer lattato) in 10 min, controllando la risposta della PVC.

- Se la PVC aumenta di non più di 3 cm H<sub>2</sub>O, rispetto al valore di partenza il test può essere ripetuto senza problemi.
- Se, invece, aumenta di 5 cm di H<sub>2</sub>O o più, è segno che la pompa non accetta un ulteriore trattamento con espansione volemica. In questo caso agire sulla contrattilità, inserendo un supporto inotropo o sulle RVP, inserendo un vasopressore.

N.B. nelle perdite di volume ematico > 40% (classe ACS IV), l'impiego di cristalloidi come unici fluidi è inappropriato, in quanto il volume che è necessario infondere può comportare effetti collaterali come l'**edema interstiziale**. Infatti, il 75-80% di un dato volume di cristalloidi si distribuisce nello spazio interstiziale. È pertanto preferibile utilizzare, in associazione, un colloide, che resta nello spazio intravascolare, per ridurre la quantità di cristalloidi da utilizzare.

## 5. GARANTIRE L'OSSIGENAZIONE TISSUTALE

Mediante trasfusione di emazie concentrate compatibili o di gruppo 0 negativo

L'impiego di emazie concentrate è indicato in caso di:

- [Hb] < 7 g/dl
- [Hb] compresa tra 7 e 10 g/dl → se sono presenti di patologie cardiache concomitanti o se la PVO<sub>2</sub> (pressione di ossigeno del sangue venoso, valutata mediante cateterismo dell'arteria polmonare) è < 25 mmHg

## 6. PREVENIRE E CORREGGERE 4 EVENTI CHE INFLUENZANO NEGATIVAMENTE LA PROGNOSI

- EMODILUIZIONE
- IPOTERMIA
- COAGULOPATIA
- ACIDOSI

### EMODILUIZIONE

È inizialmente dovuta al passaggio di liquidi dal compartimento extravascolare in quello intravascolare, per espandere il volume ematico ed evitare una bassa gittata.

Viene poi aggravata da infusioni ripetute di cristalloidi e di frazioni ematiche. Va infatti considerato che 1 U di sangue fornita dal centro trasfusionale contiene solo 35 ml di plasma mentre, il resto, è liquido aggiunto.

Conseguenze:

- Anemia

Per riduzione relativa della concentrazione emoglobinica. Ciò comporta un minor trasporto di ossigeno ai tessuti

- Trombocitopenia

Assume un rilevante significato clinico quando il pz riceve 1,5 volte il volume totale di sangue in trasfusioni. È noto infatti che dopo il rimpiazzo di 1 V di sangue solo il 35-40% di PTL rimane in circolo.

- Riduzione delle concentrazioni di fattori pro-coagulanti (protrombina, FV, FVII, fibrinogeno)

Tra questi il più vulnerabile è il fibrinogeno

- Diminuzione delle concentrazioni del complesso inibitore (ATIII, PC, PS) anche se le sue ripercussioni cliniche non sono note

N.B. Nel pz traumatizzato con emorragia, il sangue intero sarebbe il trattamento ideale perché non causa diluizione dei fattori della coagulazione. Contiene, infatti, in concentrazioni stabili, tutti i fattori della coagulazione, tranne i fattori V e VIII che comunque sono presenti in una quota tale da non compromettere il processo coagulativo.

Le trasfusioni massive, tuttavia, si associano ad un aumento della mortalità per:

- ARDS
- MOF  
Nelle prime 48 h, per ↑ del carico infiammatorio
- Sepsi



- Sepsi severa
  - MOF
- Nella prima settimana, da immunodepressione

### IPOTERMIA

Una **temperatura corporea < 33°C** altera il normale equilibrio emo-coagulativo a vari livelli.

A carico delle piastrine, si hanno:

- Sequestro splenico
- Riduzione della funzionalità, per:
  - Alterazioni morfologiche
    - Perdita della forma discoide
    - Swelling
    - Rilascio di pseudopodi
  - Alterazione dei recettori di superficie (GP Ib-IX e IIb-IIIa)

A carico dei fattori della coagulazione

Si osserva un deficit funzionale, pur in presenza di normali livelli ematici: a 33°C, con normali livelli ematici dei fattori della coagulazione, il processo coagulativo si comporta come se fosse in atto un deficit del 33% del FIX

A carico del sistema fibrinolitico

Si riscontra un'esaltata attività per deficit funzionale degli inibitori intrinseci della fibrinolisi (PAI-1, alfa2- antiplasmina)

La prevenzione dell'ipotermia si basa sull'impiego di:

- Fogli termostatici di alluminio
- Riscaldatori di ambiente
- Riscaldatori di liquidi
- Riscaldatori e umidificatori dei gas di ventilazione
- Lavaggio delle cavità corporee
- Scambiatori di calore mediante circolazione extra-corporea (CEC)

### COAGULOPATIA

I tessuti traumatizzati e necrotici liberano in circolo fattore tissutale (TF) e sostanze fosfolipidiche. Le elevate concentrazioni ematiche di TF e di sostanze fosfolipidiche inducono abnorme attivazione della cascata coagulativa con diffusa formazione di piccoli trombi nel microcircolo, condizione nota come **coagulazione intravascolare disseminata (CID)**. La coagulazione intravascolare disseminata è seguita da consumo di piastrine e di fattori della coagulazione e da un'iperfibrinolisi secondaria, responsabili di sanguinamenti cutanei e mucosi.

La coagulopatia nel politrauma è identificabile in base a:

- **Anamnesi**
- **Sanguinamento da cute, mucose, siti delle protesi**
- **Dosaggio ematico di PTL, PT, aPTT, T.T., F, FDP, D-dimero**

**Reperti laboratoristici di CID**

- Piastrinopenia
- Allungamento di PT, aPTT e TT
- Ipfibrinogenemia
- ↑ FDG
- ↑ D-dimero

N.B. Tutti i pz emorragici sono ipotermici e gli apparecchi impiegati per il dosaggio dei fattori della coagulazione sono tarati a 37°C. Ciò comporta il rischio di sottostimare una coagulopatia. Inoltre, per ottenere i risultati del dosaggio dei fattori della coagulazione sono necessari più di 40 min.

Tali limiti vengono superati dall'impiego del **tromboelastogramma**: lo strumento registra, in tempi brevi ed al letto del pz, le proprietà visco-elastiche del sangue, fornendo informazioni circa :

- Velocità di formazione del coagulo
- Velocità di crescita dei filamenti del coagulo
- Solidità dei filamenti stessi

Tali elementi permettono di dedurre l'entità del deficit piastrinico, del deficit dei fattori della coagulazione e dell'iperfibrinolisi.

Ciò consente di razionalizzare l'uso del sangue.

In caso di **CID**,

- Infondere:
  - Plasma fresco congelato, per ripristinare i fattori della coagulazione consumati
  - Concentrati piastrinici, per correggere la trombocitopenia
- Somministrazione di eparina, per arrestare l'abnorme attivazione della cascata coagulativa

### **ACIDOSI**

L'acidosi lattica è un evento costante e precoce nel politraumatizzato con emorragia massiva

È dovuta ad un' inadeguata ossigenazione tissutale per:

- Anemia da perdita, in acuto; da emodiluizione, successivamente
- Ipotensione arteriosa
- Trombosi micro vascolare diffusa, in caso di CID

L'ipo-ossigenazione tissutale attiva il metabolismo anaerobio.

### **DIAGNOSI**

- EGA arteriosa
- Dosaggio della lattacidemia (> 5 mmol/L)

N.B. All'aumentare della concentrazione idrogenionica aumenta la mortalità.

Un incremento della lattacidemia è un indice predittivo di morte e di MOF nel pz critico.

Un'eventuale acidosi lattica può essere corretta mediante:

- Miglioramento della perfusione d'organo
- Ventilazione meccanica automatica (**VAM**), impostando un regime di iperventilazione che assicura una maggiore eliminazione di CO<sub>2</sub> e, quindi, di acidi volatili

## SHOCK SETTICO

### Sepsi

Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (**SIRS**) ad un processo infettivo

Per poter parlare di SIRS devono esser presenti 2 o più dei seguenti parametri:

1.  $T > 38^\circ$  o  $< 36^\circ\text{C}$
2.  $FR > 20$  atti/min o  $p\text{CO}_2 < 32$  mmHg
3.  $FC > 90$ /min
4. Leucociti  $> 12.000/\text{mm}^3$  o  $< 4000/\text{mm}^3$  o neutrofili immaturi  $> 10\%$

N.B. quella della SIRS va intesa come una risposta aspecifica a svariati stimoli, infettivi e non (pancreatite acuta, traumi, ustioni)

### Sepsi grave

Sepsi con una delle seguenti alterazioni:

1. Ipotensione arteriosa (definita da:  $PAS < 90$  mmHg o riduzione della PA di più di 40 mmHg rispetto ai valori basali) in assenza di altre cause di ipotensione
2. Segni di disfunzione d'organo e/o di ipoperfusione, quali acidosi lattica, alterazione acuta dello stato mentale, oliguria, ipossiemia

### Shock settico

Sepsi con ipotensione (definita da:  $PAS < 90$  mmHg o riduzione della PA di più di 40 mmHg rispetto ai valori basali) refrattaria alla somministrazione di liquidi ed accompagnata da disfunzione d'organo o da segni di ipoperfusione.

### Shock settico refrattario

Shock settico che durata più di 1h e che non risponde alla terapia con liquidi e con farmaci vasopressori.

### MODS (*Sindrome da Disfunzione MultiOrgano*)

Disfunzione a carico di più di un organo che richiede l'intervento terapeutico per mantenere l'omeostasi dell'organismo

### EPIDEMIOLOGIA

2/3 dei casi di sepsi avviene in ambiente ospedaliero. La metà delle sepsi nosocomiali colpisce pz ricoverati in ICU

### EZIOLOGIA e FISIOPATOLOGIA

La sepsi può essere scatenata da:

- Batteri Gram - e Gram +
  - Miceti
  - Micobatteri
  - Protozoi (*Plasmodium falciparum*)
- } In una minore % di casi

La sepsi insorge per un'abnorme risposta infiammatoria dell'ospite al passaggio nel circolo ematico di microrganismi o anche solo delle loro tossine.

I microrganismo o i loro prodotti possono raggiungere il circolo ematico,

- Direttamente dall'esterno (*sepsi primitiva*), per
  - Ferite cutanee accidentali o chirurgiche
  - Lesioni mucose accidentali, chirurgiche o dovute a pratiche di igiene orale
  - Morsicature di animali
  - Iniezioni di farmaci, droghe, pigmenti di tatuaggi
  - Trasfusioni
  - Cateterismi intravascolari
- Provenendo da focolai infettivi situati in altri distretti dell'organismo (*sepsi secondaria*).  
Le sedi del focolaio infettivo primario in ordine di frequenza decrescente sono:
  - Polmone
  - Addome-pelvi
  - Apparato urinario
  - Tessuti molli

Fattori che predispongono a batteriemie da Gram -:

- Diabete
- Malattie linfoproliferative
- Cirrosi
- Procedure invasive
- Uso di farmaci responsabili di neutropenia

Fattori che predispongono a batteriemie da Gram +:

- Ustioni
- Tossicodipendenza
- Presenza di cateteri venosi centrali

Una fungemia avviene soprattutto in pz immunodepressi con neutropenia, spesso dopo una terapia antibiotica ad ampio spettro.

La stimolazione del sistema immunitario dell'ospite avviene ad opera di:

- Componenti strutturali dei germi
  - LPS o endotossina, dei Gram –
  - Acido teicoico, dei Gram +
  - Glicolipidi, dei micobatteri
  - Mannani, dei lieviti
- Esotossine
  - TSST-1, di S. Aureus
  - Tossine pirogene, di S. Pyogenes

La reazione dell'ospite si sviluppa attraverso:

- Citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-1) liberate da elementi del sistema monocito-macrofagico  
Le citochine pro-infiammatorie, stimolano i leucociti e le cellule endoteliali a:
  - a) rilasciare altre citochine
  - b) esprimere molecole di adesione sulla superficie cellulare
  - c) aumentare il metabolismo dell'acido arachidonico
- Metaboliti dell'acido arachidonico
- Fattore di attivazione piastrinica (PAF)
- Attivazione della cascata del complemento, per via classica e per via alternativa, con formazione di

C3a e C5a (anafilotossine) responsabili di:

- a) Reazioni a carico dei neutrofili, quali chemiotassi, aggregazione, degranulazione e produzione di ROS
- b) Vasodilatazione
- Attivazione della cascata coagulativa  
Le citochine pro-infiammatorie inducono l'espressione di fattore tissutale da parte dei monociti. Il fattore tissutale espresso sui monociti attiva il fattore VII e con esso forma un complesso capace di attivare i fattori X e IX. Il risultato è la formazione di un coagulo di fibrina. La coagulazione è inoltre favorita dal deficit di proteina C, proteina S ed antitrombina III, modulanti negativamente la cascata coagulativa. Al contempo la fibrinolisi viene prevenuta dall'aumento dei livelli plasmatici di PAI. Esiste pertanto un'elevata tendenza alla deposizione intravascolare di fibrina che può esitare in una **CID**. Quest'ultima si caratterizza per l'associazione tra diffusa formazione di trombi nel microcircolo e manifestazioni emorragiche da consumo di fattori della coagulazione
- Attivazione del sistema delle chinine con formazione di bradichinina responsabile di vasodilatazione e di aumento della permeabilità vascolare che contribuiscono all'insorgenza di ipotensione arteriosa
- Fattori di derivazione endoteliale  
Prodotti in risposta all'azione di citochine pro-infiammatorie, sono:
  - a) Citochine
  - b) PAF
  - c) Ossido nitrico, che induce vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare, danno cellulare per conversione in perossinitrito, depressione miocardica.
- Fattori di depressione miocardica

Gli effetti finali di tali mediatori endogeni sono:

1. **Depressione della contrattilità miocardica**
2. **Riduzione del tono vascolare e disfunzione endoteliale**
3. **Disfunzione d'organo**

La comparsa di ipotensione arteriosa è dovuta a:

- Riduzione delle resistenze vascolari periferiche
- Ipovolemia sia relativa, per essudazione capillare che assoluta, per disidratazione, perspiratio, vomito, diarrea.

L'ipotensione arteriosa ↓ la perfusione e, quindi, l'apporto tissutale di ossigeno (↓ DO<sub>2</sub>).

N.B. Nella sepsi, all'ipo-ossigenazione tissutale, contribuisce anche una diminuita estrazione cellulare di ossigeno (↓ EO<sub>2</sub>), per danno diretto dei microrganismi e dei loro prodotti

L'ipo-ossigenazione tissutale attiva il metabolismo anaerobico con conseguente acidosi lattica

Il processo si auto-mantiene fino allo shock ad all'insufficienza multiorgano.

N.B. Nelle fasi iniziali dello shock settico, l'organismo, per compensare la caduta delle resistenze arteriolarie periferiche e soddisfare le richieste metaboliche tissutali, aumenta la gittata cardiaca e la velocità di circolo (**shock ad alta portata**).

Nelle fasi tardive dello shock settico, il cuore esaurisce la capacità di mantenere una gittata cardiaca elevata che si riduce e determina caduta pressoria a livelli critici, attivazione ortosimpatica con vasocostrizione cutanea e renale, da cui derivano cute fredda e oligo/anuria. Si configura così il quadro di uno **shock a bassa portata**

CLINICA

**Sepsi**

- Febbre con T > 38°C

N.B. Alcuni pz (neonati, anziani, alcolisti, uremici) presentano una T corporea normale o ridotta (ipotermia), che si correla ad una prognosi peggiore

- Iperventilazione (FR > 20 atti/min)  
Può essere un segno precoce di infezione
- Tachicardia con FC > 90 bpm
- Alterazione dello stato mentale  
Più frequentemente sopore e confusione mentale. In alcuni pz, agitazione psicomotoria.
- Lesioni cutanee  
Possono essere indicative dell'agente eziologico:
  - Petecchie o porpora, depongono per una sepsi da:
    - N. meningitidis
    - H. influenzae
    - Rickettsia rickettsii (febbre bottonosa delle Montagne Rocciose)
  - Ectima gangrenoso (lesione bollosa, circondata da edema, che va incontro ad emorragia centrale e necrosi) in pz neutropenico, depone per una sepsi da:
    - Pseudomonas aeruginosa
  - Lesioni emorragiche o bollose
    - in un pz che abbia mangiato ostriche crude → sepsi da Vibrio vulnificus
    - in un pz che sia stato morso da un cane → sepsi da Capnocytophaga Canimorsus
  - Eritroderma generalizzato → sepsi da S. Aureus o S. Pyogenes
- Leucociti > 12.000/mm<sup>3</sup> o < 4000/ mm<sup>3</sup> o neutrofili immaturi > 10%
- Iperglicemia nei pz diabetici
- Iposideremia

Nella **sepsi grave** si associa una delle seguenti alterazioni:

3. Ipotensione arteriosa (definita da: PAS < 90 mmHg o riduzione della PA di più di 40 mmHg rispetto ai valori basali) in assenza di altre cause di ipotensione
4. Segni di disfunzione d'organo e/o di ipoperfusione, quali acidosi lattica, alterazione acuta dello stato mentale, oliguria, ipossiemia

Nello **shock settico** si osserva ipotensione (definita da: PAS < 90 mmHg o riduzione della PA di più di 40 mmHg rispetto ai valori basali) refrattaria alla somministrazione di liquidi ed accompagnata da disfunzione d'organo o da segni di ipoperfusione.

N.B. Nella fase iniziale dello shock, la cute è calda è secca e la diuresi è conservata, per l'aumento compensatorio della gittata cardiaca e della velocità di circolo.

Nelle fasi tardive dello shock, invece, le estremità diventano fredde e pallide, con cianosi periferica e capillaroparesi e la diuresi subisce contrazione, per caduta della gittata cardiaca a cui consegue un'attivazione ortosimpatica responsabile di vasocostrizione cutanea e renale.

## COMPLICANZE

### Polmonari

Nelle fasi iniziali le alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione determinano **ipossiemia**

Un'**ARDS** si sviluppa nel 20-50% dei casi di shock settico. Può comparire dopo minuti oppure ore dall'inizio della sepsi. È dovuta ad un aumento della permeabilità alveolo-capillare provocato da endotossine e citochine pro-infiammatorie.

### Renali

Un'**IRA** si sviluppa in circa il 50% dei casi di shock settico.

L'eziologia è multifattoriale. I fattori coinvolti sono:

- Ipotensione arteriosa
- Danno endoteliale
- Prodotti tossici derivanti dall'interazione neutrofili-endotelio

- Danno da riperfusione
- Trombosi micro vascolare

#### Ematologiche

Coagulazione intravascolare disseminata (**CID**) per abnorme attivazione della cascata coagulativa da parte di citochine pro-infiammatorie. Si caratterizza per l'associazione tra diffusa formazione di trombi nel microcircolo e manifestazioni emorragiche da consumo di fattori della coagulazione.

Reperti laboratoristici di CID:

- Trombocitopenia
  - Allungamento PTT e INR
  - Ipofibrinogenemia
  - Aumento del D-dimero, da iperfibrinolisi secondaria
- } da consumo

#### Gastrointestinali

- **Emorragie digestive minori**, già nelle prime 24h, da erosioni gastroduodenali secondarie al danno ipossico delle cellule della mucosa.
- **Ileo**, che persiste per 1-2 gg
- **Ischemia intestinale**, per ipotensione prolungata o grave

#### Epatiche

- **Ittero colestatico**, complicanza frequente della sepsi grave
- Raramente i pz con shock settico sviluppano una **necrosi centrolobulare massiva** con marcato incremento degli enzimi epatici (epatopatia ischemica, fegato da shock)

#### Endocrine

L'**iperglicemia**, nel pz diabetico, può suggerire la presenza di sepsi.

Nel quadro della MODS può rientrare un'**insufficienza surrenalica** che colpisce soprattutto pz con malattie autoimmuni, HIV, infezioni e neoplasie surrenaliche, terapia corticosteroidea, sepsi da Meningococco o Pseudomonas. Sotto il profilo clinico, compaiono: dolore addominale, febbre, confusione mentale, ipotensione resistente alla terapia, ipoglicemia, eosinofilia.

#### Acido-base

Inizialmente è presente **alcalosi respiratoria** da iperventilazione. Successivamente, l'ipoperfusione tissutale, per attivazione del metabolismo anaerobico, induce un **acidosi metabolica lattica**

### DIAGNOSI

#### **Anamnesi**

Bisogna valutare:

1. Fattori predisponenti (chirurgia, chemioterapia)
2. Precedenti infezioni, terapie praticate ed eventuali dati microbiologici
3. Sintomi che possono indirizzare verso la diagnosi del focolaio infettivo (otodinia, tosse, dolore addominale, disuria)
4. Alimentazione, viaggi, esposizione ambientale

#### **Esame fisico**

Attraverso cui si effettuano,

Analisi di:

1. Condizioni generali
2. Segni vitali  
Tachicardia e tachipnea suggeriscono la presenza di una sepsi anche in assenza di febbre
3. Temperatura, che risulta > 38°C o < 36°C

Ricerca di,

1. Segni di ipoperfusione, presenti nelle fasi tardive dello shock settico: cute ed estremità fredde, ritardato riempimento capillare, alterazione dello stato mentale, oliguria
2. Segni di infezione focale (meningismo, crepitii polmonari, soffi cardiaci, peritonismo, petecchie, porpora, ecc...)

### Esami di laboratorio

1. Emocromo con formula  
Se i leucociti sono  $> 15.000/\text{mm}^3$  o la neutrofilia è  $> 1500/\text{mm}^3$ , incidenza di infezione batterica in un adulto con febbre è del 50%
2. Elettroliti
3. Glicemia
4. Prove di funzionalità epatica
5. Prove di funzionalità renale
6. Quadro proteico
7. EGA
8. Acido lattico  
Correla con la gravità dello shock e con la mortalità; è utile valutarne il trend
9. Emocolture  
Una batteriemia è presente in circa il 50% dei pz con shock settico
10. Esame delle urine + urinocoltura  
Un'infezione delle vie urinarie è comune nel pz anziano con sepsi
11. Osservazione previa colorazione di Gram ed esame colturale di materiale ottenuti da altri potenziali siti di infezione

### Esami strumentali

1. Rx torace
2. Rx addome, in caso di sospetta infezione addominale
3. Ecografia dell'addome, in caso di sospetta infezione del tratto biliare
4. TC addome, in caso di sospetto ascesso intra-addominale e retroperitoneale
5. Rachicentesi, nel sospetto di meningite
6. TC cranio, nei pz con aumentata pressione endocranica o sospetta lesione focale

### TERAPIA

#### Trattamento delle vie aeree

L'erogazione di  $\text{O}_2$  si può effettuare mediante:

- Occhielli nasali [con cui la  $\text{FiO}_2$  varia in relazione al flusso ( $\text{FiO}_2 = 20 + \text{l/min} \times 4$ )]
- Maschera di Venturi (in cui la  $\text{FiO}_2$  è prefissata tra il 24 ed il 60%)
- Maschera con reservoir, che consente una  $\text{FiO}_2$  anche del 100% impiegando flussi maggiori di 12L/min

È richiesta l'intubazione tracheale con ventilazione meccanica in caso di:

- Coma
- $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$

#### Stabilizzazione emodinamica mediante fluidoterapia sotto monitoraggio della PVC

Il monitoraggio della PVC serve per valutare se la pompa cardiaca accetta l'espansione volemica.

La valutazione si effettua mediante un **test da carico idrico** o **fluid challenge test**. Il test prevede la somministrazione di 750-1000 ml di cristalloidi (soluzione fisiologica allo 0,9% o Ringer lattato) in 10 min, controllando la risposta della PVC.

- Se la PVC aumenta di non più di 3 cm H<sub>2</sub>O, rispetto al valore di partenza il test può essere ripetuto senza problemi.



- Se, invece, aumenta di 5 cm di H<sub>2</sub>O o più, è segno che la pompa non accetta un ulteriore trattamento con espansione volemica. In questo caso agire sulla contrattilità, inserendo un supporto inotropo o sulle RVP, inserendo un vasopressore.

#### **Somministrazione di inotropi e vasopressori** sotto monitoraggio invasivo della PA

Se la terapia reidratante non risolve l'ipotensione (PA < 90 mmHg) e l'ipoperfusione (diuresi oraria < 30 ml/h)

Prima scelta:

#### Dopamina

Da aumentare di 5 microg/kg/min, ogni 3-5min, fino ad un max di 20 microg/kg/min, sulla base della PA

Gli effetti della dopamina sono dose-dipendenti:

Dosi < 2 microg/kg/min

Vasodilatazione renale, mesenterica e coronarica per stimolazione di recettori D1-adrenergici

Dosi 2-10 microg/kg/min

Effetto inotropo e cronotropo positivo per stimolazione di recettori beta1-adrenergici cardiaci

Dosi > 10 microg/kg/min

Vasocostrizione per stimolazione di recettori alfa1-adrenergici con rialzo della PA

Se a dosi massimali di dopamina non vi rialzo della PA

↓

Noradrenalina in dosi crescenti, da 2 a 20 microg/min

Se la PA resta < 90 mmHg

↓

Adrenalina a dosi di 5-20 microg/min

Se la terapia reidratante porta la PA al di sopra di 100 mmHg ma compaiono segni di EPA

↓

Dobutamina a dosi crescenti fino a 20 microg/kg/min

Furosemide 40-80 mg

Nei pz con non rispondono al trattamento convenzionale bisogna sospettare un'insufficienza surrenalica.

Utile a scopo diagnostico è la stimolazione con ACTH (0,25 mg ev) con prelievo della cortisolemia ai tempi 0, 30 e 60 min. In attesa dei risultati → idrocortisone 100 mg x 3 ev

#### **Terapia antibiotica**

In attesa dei risultati degli esami culturali con antibiogramma, condotti su vari campioni biologici, bisogna impostare una terapia empirica ragionata, ad ampio spettro e per via endovenosa.

Appena disponibili i risultati delle colture e degli antibiogrammi il regime antibiotico va eventualmente modificato di conseguenza.

Nel caso di una sepsi da cause ignote,

*acquisita in comunità* → cefalosporine di III gen (cefotaxima, ceftriaxone, ceftazidima) + glicopeptidi (vancomicina o teicoplanina);

*acquisita in ospedale* → carbapenemi (imipenem) + glicopeptidi + fluconazolo (nel sospetto di infezione fungina)

Nel caso sia noto, la terapia empirica ragionata viene stabilita considerando il sito di partenza dell'infezione:

Infezione polmonare comunitaria

Ag eziologici sospetti: Pneumococco, H. influenzae, Micoplasma, Chlamydia, Legionella

→ flurocchinolone (levofloxacin o moxifloxacin) o cefalosporina di III gen + macrolide

### Infezione polmonare nosocomiale

*Nel pz non ricoverato in ICU*

Ag etiologici sospetti: Gram -, come Klebsiella Pneumoniae

→ fluoroquinolone (levofloxacin o moxifloxacin) + cefalosporina di III gen

*Nel pz ricoverato in ICU*

Ag etiologici sospetti: Pseudomonas Aeruginosa, Acinetobacter Baumannii, S. Aureus meticillino-resistente

→ Carbapenemi (imipenem, meropenem) + Fluoroquinoloni + Glicopeptidi

### Infezione delle vie urinarie

Ag eziologici sospetti: Gram -, enterococchi

*Se comunitaria* → amoxicillina + acido clavulanico/fluoroquinolone

*Se nosocomiale* → fluoroquinolone/aminoglicoside

### Sepsi a partenza da un focolaio intra-addominale

Ag eziologici sospetti: Gram - ed anaerobi

→ carbapenemi + metronidazolo

### Sepsi a partenza da cateteri endovenosi

Ag. Etiologici sospetti: Staphilococcus Aureus o Epidermidis

→ glicopeptidi (vancomicina)

### Endocardite

(vedi lezione Med Int)

### **Eliminazione del focolaio di infezione**

Tramite il drenaggio chirurgico di ascessi e la rimozione di un catetere venoso centrale infetto

### **Terapia della CID**

Infusione di plasma fresco congelato, per ripristinare i fattori della coagulazione consumati e di concentrati piastrinici, per correggere la trombocitopenia

Eparina, per arrestare il processo coagulativo

### **Terapia di supporto**

#### Supporto nutrizionale

La sepsi rappresenta una condizione di stress per l'organismo, che induce uno stato ipercatabolico

L'ipercatabolismo è controllabile somministrando 25-30 Cal/kg e 1.5g/kg di proteine al giorno, per via enterale

### **Nuovi presidi terapeutici**

– Anticorpi monoclonali anti-TNF alfa (infiximab)

– Antagonisti recettore IL-1

– Proteina C ricombinante (dotrecogin-alfa)

Funge da inibitore dei processi coagulativi, inattivando proteoliticamente i fattori Va e VIIa. Garantisce, quindi, profilassi della CID

Ha, inoltre, attività anti-infiammatoria

ADR: emorragia