

LO SHOCK CIRCOLATORIO

Il termine "shock" (in lingua inglese = urto, colpo, scossa) si è da molti anni affermato nella letteratura medica mondiale, anche se usato in modo non univoco, per esprimere situazioni cliniche talora assai differenti fra di loro.

Sembra che le prime citazioni della parola shock in senso medico siano da ricercare in alcuni trattati della fine del '700, di lingua inglese e francese, riguardanti le ferite da arma da fuoco; poi lo stesso termine fu abbinato a molteplici eventi ad insorgenza improvvisa e/o violenta (gravi traumatismi, fulminazione, operazioni chirurgiche). Col tempo il concetto di shock si è esteso alle alterazioni di indole nervosa o psichica (shock "psichico"), ed a moltissimi altri gravi quadri morbosi, di svariata origine, ma aventi in comune solo l'assenza di un fondamento anatomico-patologico dimostrabile.

Attualmente tuttavia questo concetto è stato costantemente abbinato ad una "disregolazione" circolatoria, che è diventata l'elemento unitario di quella sindrome che venne poi sinteticamente definita "shock circolatorio".

Una certa confusione continuò ad esistere fra il termine "shock", di cui vedremo appresso la definizione ed il termine "collasso", che la più parte degli Autori ritiene debba essere impiegata soltanto negli stati ipotensivi da "disregolazione circolatoria ortostatica". Altrettanta confusione nella classificazione ed interpretazione dei vari tipi e/o delle varie fasi dello shock derivò dalla constatazione che, accanto a momenti fisiopatogenetici comuni a tutte le forme, altri ne esistevano, caratteristici solo di singole situazioni. Da rilevare anche che sempre più frequentemente si constatò la presenza di combinazioni di varie forme (forme "miste").

In questi ultimi 25 anni, tuttavia, si sono fatti considerevoli progressi e lo studio di questa sindrome si è sviluppato in modo tumultuoso: accanto agli studi sulla macrocircolazione si sono approfonditi quelli sulla microcircolazione, sono stati indagati i danni metabolici e strutturali dei vari organi e delle singole cellule, sono stati identificati nuovi fattori che possono innescare lo shock od aggravarne l'evoluzione.

Questo corpus di informazioni ha portato non solo a diverse interpretazioni, ma anche a sostanziali modificazioni della terapia, con innegabili vantaggi rispetto al passato. Ciò nonostante lo shock circolatorio rappresenta una emergenza tuttora ad altissimo rischio, gravata di forte mortalità (più o meno elevata a seconda delle varie forme).

Diciamo subito che la difficoltà più grave consiste nel riconoscimento precoce causale e sintomatologico. Spesso la sindrome è sfumata o sottovalutata inizialmente, le cause sono occulte o riconosciute tardivamente e inoltre nelle prime fasi mancano indici di laboratorio o strumentali sicuri. Manca spesso una cultura ad hoc: lo shock rappresenta sempre una urgenza da ricoverare in un reparto di cure intensive.

Solo l'intervento precoce atto ad arrestare in tempo utile l'iter evolutivo della sindrome prima della fase di "irreversibilità" (sarebbe meglio definirla "refrattarietà terapeutica") può essere risolutivo.

I contenuti di quanto verrà descritto fanno riferimento a trattati e pubblicazioni recenti sull'argomento ed anche all'esperienza maturata in un Reparto di Medicina d'Urgenza. Seguiremo comunque per motivi di chiarezza un iter tradizionale di esposizione.

Definizione

Lo shock può essere definito come una sindrome caratterizzata da una grave e generalizzata riduzione della perfusione dei tessuti, che tende a produrre, se prolungata nel tempo, alterazioni diffuse ed irreversibili della funzione cellulare. Questa definizione è comune a tutti gli stati di shock (ipovolemico, settico, cardiogeno, anafilattico ecc.), sebbene i vari tipi differiscano fra di loro sia dal punto di vista fisiopatologico sia evolutivo.

Vogliamo sottolineare comunque che non si tratta di una sindrome da ipotensione arteriosa bensì da ipoperfusione di tutti gli organi, che il danno cellulare è secondario alla ipossia, che l'evoluzione ha bisogno di un certo tempo perché si instaurino i deficit anatomici e funzionali cellulari. Pertanto se, per esempio, un processo di riduzione della massa circolante è massivo e rapido (come nel caso di un'emorragia imponente ed inarrestabile), non vi è tempo che si instauri uno stato di shock ed il danno che porta a morte è di tipo "ischemico" acuto.

Lo shock è una sindrome polietiologica caratterizzata da ipoperfusione persistente dei tessuti con grave danno metabolico cellulare, tendente ad evolvere in tempi più o meno brevi verso l'irreversibilità.

Etiopatogenesi

I meccanismi etiopatogenetici dello shock si possono ridurre sostanzialmente a tre: volume circolatorio inadeguato, compromissione del tono vascolare, deficit critico della portata cardiaca. Ciascuno di tali meccanismi può essere causa iniziale di shock, ma le strette relazioni esistenti fra le tre unità funzionali: massa sanguigna, sistema vasale e cuore, fanno sì che solo raramente il danno resti limitato ad un solo settore.

Classificazioni delle cause di shock

Ci pare interessante riportare in alcune tabelle le più comuni classificazioni dello shock, sottonotandone le differenze ([tab.01](#)[tab.09](#)).

Incidenza e prognosi

Come si è detto, la persistenza dello stato di shock oltre una certa durata (ore, fino ad alcuni giorni) tende a creare lesioni irreversibili che conducono a morte il paziente. È anche possibile che grazie a terapie efficaci e precoci lo shock venga superato (quoad vitam), ma che permangano danni, transitori od anche permanenti, a carico di qualche organo (per esempio il rene) che condizioneranno il successivo decorso.

La prognosi è quindi tuttora assai severa, dipendendo in larga misura dalla causa iniziale e dal riconoscimento precoce. In letteratura si riscontrano ampie variazioni di mortalità a seconda dei vari tipi di shock: fra il 3-20% nella sindrome da shock "tossico", tra il 40-70% nello shock "settico", oltre l'85% nello shock "cardiogeno" (infarto).

Riportiamo i dati ricavati dalle statistiche del reparto di Terapia Intensiva Medica dell'ospedale Molinette di Torino (vedi [tab.10](#)). In 6,5 mesi, nel periodo 1989-1990, sono stati ricoverati in detto reparto 37 pazienti con quadri di shock gravi a varia etiologia.

L'alta mortalità (si tratta di casi specificatamente selezionati e documentati come "gravi") dà una chiara idea della severità della prognosi. Incidentalmente va detto che i 5 casi di decesso per shock ipovolemico (su un totale di 6) erano rappresentati da pazienti cirrotici con emorragie digestive massive ed irrefrenabili.

Fisiopatologia e teorie patogenetiche

La fisiopatologia dello shock costituisce argomento di notevole complessità, essendo coinvolti molti sistemi, organi e funzioni, quali: il macro ed il micro circolo, il metabolismo dei vari componenti cellulari, incluso quello energetico, ed il trasporto transmembrana di ioni, vari mediatori umorali (sistema catecolaminico, sistema renina-angiotensina, prostanoïdi, endorfine, chinine, radicali liberi di ossigeno ecc.), il sistema della coagulazione. È difficile tuttavia scindere i problemi della fisiopatologia da quelli etiopatogenetici: cause ed eventi consequenziali, a loro volta causa di ulteriore danno, si intersecano tra di loro. Si creano cioè circoli viziosi, in una sequenza che tende al progressivo deterioramento dell'organo interessato.

La caratteristica comune a tutte le forme di shock è la riduzione della irrorazione sanguigna nutritiva (perfusione dei capillari), con ridotto apporto di ossigeno e di substrati, nonché difficoltà all'eliminazione dei metaboliti tissutali (funzione di drenaggio).

Lo shock ipovolemico è stato indagato molto più estesamente di tutti gli altri tipi e ad esso sono stati dedicati molti studi tendenti a chiarirne i meccanismi fisiopatogenetici. A questi studi faremo dunque riferimento in questa parte generale, come premessa per la successiva discussione della fisiopatologia propria di ciascuna forma di shock..

Bisogna considerare:

1. modificazioni della macroemodinamica;
2. modificazioni della microemodinamica;

3. alterazioni del metabolismo tissutale;
4. lesioni dei vari organi dello shock;
5. teorie patogenetiche dello shock.

MACROCIRCOLAZIONE

Una modesta riduzione della massa circolante, ad esempio perdita del 10% del volume ematico, provoca tramite barocettori e chemocettori atriali, aortici e carotidei, un'attivazione simpato-adrenergica diretta a mantenere entro limiti ottimali la pressione arteriosa.

Si provocano così:

1. costrizione del sistema arterio-arteriolare (di grado massimo nella cute, grasso e muscoli; di grado minimo nell'encefalo e miocardio) con centralizzazione del circolo (vedi fig.01);
2. aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca;
3. venocostrizione del sistema venoso capacitivo, finalisticamente diretto ad immettere in circolo le masse di riserva, consentendo così un riempimento atriale adeguato.

L'azione costrittiva dei mediatori simpato-adrenergici consente quindi il mantenimento di valori pressori normali od accettabili, realizzato attraverso la riduzione di alcuni flussi distrettuali ad organi più resistenti, (per via del loro basso metabolismo), a lunghi periodi di ipossia (cute, tessuto adiposo, osso e muscolo scheletrico).

Continuando la causa di ipovolemia, ad esempio perdita di più del 30% del volume ematico, si ha un ulteriore incremento dell'attività adrenergica, che comporta vasocostrizione distrettuale anche in organi meno resistenti all'ipossia, quali il fegato, il pancreas, i reni e l'intestino.

Si produce contemporaneamente un aumento di concentrazione ematica di ADH e di aldosterone, secondario alla diminuita attività dei recettori atriali, inizialmente, e poi, di quelli aortici e carotidei. Ciò determina ritenzione di acqua e sodio, con parziale recupero del volume circolante, ma, anche, emodiluizione e quindi ridotta capacità di trasporto dell'ossigeno ematico.

Sempre più evidente è il fatto che la stabilizzazione della pressione arteriosa avviene a spese dell'irrorazione tissutale (con tutti i danni conseguenti che vedremo in seguito). L'azione costrittiva simpato-adrenergica si estende contemporaneamente anche al microcircolo cioè a quelle strutture vascolari periferiche (vedi circolo capillare) preposte agli scambi ematotissutali.

MICROCIRCOLAZIONE

La microcircolazione è l'unica sezione del sistema circolatorio ove si realizzano scambi fra sangue e tessuti o viceversa. Infatti lo scambio avviene soltanto a livello dei capillari (formati da endotelio monostratificato e fenestrato) ed il flusso transcapillare è regolato dalle leggi dell'idrodinamica oltre che dall'azione di farmaci e/o di condizioni patologiche (ipoperfusione, ipossia, tossine batteriche) capaci di aumentare le dimensioni dei "pori" capillari. L'insufficienza del flusso transcapillare costituisce la base della fisiopatologia di ogni stato di shock.

La pressione nell'interno del capillare dipende dalla pressione di perfusione e dall'attività dello sfintere precapillare (che è sensibile, fra l'altro, alla ipovolemia ed ed all'attività simpatica) (vedi fig.02).

Le alterazioni del microcircolo si possono così schematizzare.

- a) prima fase precoce: contrazione dello sfintere precapillare (aumento della pressione intercapillare e del flusso);
- b) seconda fase: sfinteri pre- e post-capillari chiusi per contrazione massimale con pressione e flusso capillare nulli ("anossia ischemica");
- c) terza fase: perdita del tono degli sfinteri precapillari mentre si mantiene la contrazione della struttura sfinterica poscapillare con flusso molto lento, accumulo di sangue nel lume capillare, fuoriuscita dei fluidi plasmatici verso gli spazi interstiziali, iperviscosità ematica che peggiora il flusso transcapillare, anche nel momento di una riattivazione del circolo ("anossia stagnante").

Si ha pure aggregazione granulocitaria (dovuta a liberazione di mediatori e sostanze citotossive). Questi aggregati, a loro volta, determinano turbe di flusso, danno della parete capillare ecc.

La suddetta sequenza di disturbi microvasali interessa tutti i tessuti, con aspetti peculiari per ciascun organo e con turbe funzionali che sono causa a loro volta di eventi patogenetici non sempre chiari.

ALTERAZIONE DEL METABOLISMO CELLULARE

La ipovolemia destabilizza la funzione e le strutture delle cellule. L'inadeguata perfusione tissutale provoca inevitabilmente una ridotta produzione di energia, per l'obbligata utilizzazione dei substrati in condizioni di anaerobiosi (blocco del ciclo di Krebs, utilizzazione lungo la via Embden-Meyerhof, molto poco redditizia sul piano energetico: infatti nella glicolisi anaerobica 1 mole di glucosio fornisce 2 moli di ATP; in quella aerobica 38 moli). Si accumulano pertanto notevoli quantità di acido lattico, come prodotto di scarto.

La destabilizzazione è evidente a livello delle membrane ove, per la carenza di ATP, si arresta la pompa di estrusione cellulare dei Na⁺ ed aumenta la permeabilità cellulare: aumenta così l'idratazione del citoplasma. La stessa membrana è soggetta ad una vera e propria disgregazione essendo ricca di fosfolipasi: lo stress ipossico attiva le fosfolipasi che danno inizio a massiva idrolisi dell'acido arachidonico e degli acidi grassi insaturi, con la formazione di prostanoidei e di radicali liberi dell'ossigeno.

Il danno di membrana riguarda anche le membrane lisosomiali, fino alla loro rottura e concorre nell'attivare un circolo vizioso di progressivo deterioramento dell'ambiente intracellulare, causato da acidosi, indisponibilità di ossigeno, iperidratazione, squilibrio ionico. Diviene così precario il mantenimento delle membrane cellulari e quindi della normale citoarchitettura.

Il danno ischemico cellulare è stato classificato da Trump in 7 stadi.

Esso comincia con alterazioni mitocondriali e stimolazione della glicolisi anaerobica, agglutinazione della cromatina e deficit di ATP con diminuzione delle pompe ioniche di membrana riguardanti i movimenti del Na, K, Ca e Mg (primo stadio).

Segue aumento di volume dell'acqua intracellulare e del reticolo sarcoplasmatico. Cominciano a comparire protrusioni o "bolle" della membrana cellulare (secondo stadio).

Quindi i mitocondri assumono aspetto denso, il potassio abbandona la cellula, i lisosomi "gonfiano" (terzo stadio).

I quattro stadi seguenti segnano il passaggio dal danno reversibile a quello irreversibile: si assiste a lisi della membrana mitocondriale e rottura di quella lisosomiale con fuoriuscita degli enzimi proteolitici. Segue la scomparsa di ogni struttura cellulare (autocitolisi, cariolisi, calcificazioni, formazioni lamellari ecc.).

Per quanto riguarda i diversi organi il loro interessamento dipende dal tipo di shock, dalla sua gravità e dalla sua durata, con una gamma che va dal danno subclinico fino a quadri di grave insufficienza.

LESIONI DEI VARI ORGANI DELLO SHOCK

L'ipoperfusione (da ipovolemia) è un evento che interessa tutti gli organi, anche se il processo di "centralizzazione" del circolo tende ad esercitare una certa protezione nei riguardi del cuore e dell'encefalo. Va rilevato che lesioni d'organo talvolta costituiscono l'innescò dei circoli viziosi e di progressivo aggravamento dello shock, e che tali lesioni d'organo possono protrarsi a lungo dopo la guarigione clinica apparente.

Encefalo. È forse l'organo meno compromesso almeno inizialmente; infatti il circolo cerebrale si mantiene sufficiente compensando, mediante autoregolazione distrettuale, abbastanza bene l'ipotensione. Tuttavia uno stato confusionale precoce è tipico dello shock settico. Quando poi cedono i meccanismi di compenso insorgono gravi disturbi (acidosi liquorale e tissutale, turbe della sintesi dei neurotrasmettitori, turbe dell'equilibrio idroelettrolitico) che portano al coma e che a loro volta sono causa di innescò di turbe metaboliche (ritenzione idrica) e di insufficienza respiratoria acuta.

Cuore. L'alterata perfusione coronarica deprime la funzione cardiaca, prevalentemente in soggetti predisposti e negli anziani; ciò induce ulteriore riduzione della portata cardiaca perpetuando in questo modo il circolo vizioso (sono stati osservati nello shock necrosi diffusa sottoendocardica con edema perifocale).

Occorre ricordare inoltre che la funzione cardiaca può venire alterata da un fattore depressivo cardiaco (MDF), un polipeptide che si libera dal pancreas ipoperfuso e che inibisce la contrattilità miocardica attraverso un'azione sul turnover del calcio nel sarcoplasma.

Polmoni. Sono fra gli organi più colpiti. Fino a pochi anni fa il rapporto fra shock e polmone era ignorato. In anni recenti questo rapporto è stato chiarito e si è cominciato a parlare di "polmone da shock", o "ARDS", sebbene il cosiddetto polmone da shock sia soltanto un aspetto dell'ARDS (adult respiratory distress syndrome o "insufficienza respiratoria acuta dell'adulto"). Le alterazioni dei capillari polmonari determinano edema alveolare ed interstiziale (edema polmonare non cardiogeno), alterazioni degli scambi gassosi (turbe del rapporto ventilazione-perfusione), estese atelectasie probabilmente dovute a ridotta produzione di surfattante, fino allo sviluppo del quadro conclamato dell'ARDS (che è uno stato caratterizzato da grave ipossia con diminuzione della compliance toracopolmonare e della capacità funzionale residua). Anche in questo caso è evidente il circolo vizioso: ipossia parenchima polmonare - implica diminuita ossigenazione del sangue arterioso - implica accentuazione dell'ipossia generalizzata e quindi anche polmonare.

A questo va aggiunto che vengono meno anche altre funzioni del polmone: la funzione filtro di aggregati e detriti cellulari; la funzione metabolica di inattivazione di catecolamine, prostaglandine, serotonina; la funzione di difesa da fattori aggressivi provenienti dall'esterno o endogeni generatisi da processi innescati dallo shock (es. attivazione del complemento).

Fegato. È profondamente interessato dalle turbe perfusionali dello stato di shock. La sofferenza cellulare si traduce in deficit di funzione ed in immissione in circolo di idrolasi, che aggravano lo stato di shock. L'ipossia ipoperfusiva porta a:

- depressione del sistema reticolo-istiocitario (SRI);
- diminuita inattivazione di amine biogene (catecolamine, serotonina);
- tendenza al metabolismo anaerobio da parte dei mitocondri con incapacità di utilizzazione dei lattati e diminuzione del pH;
- depressione delle protidosintesi (sintesi del fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione, delle immunoglobuline, del collagene ecc.).

Queste turbe della funzione epatica si prolungano nel tempo anche in casi di superamento dello stato di shock (cosiddetta "epatite ischemica") e sono causa di complicanze di decorso (ritardo di guarigione di ferite, suscettibilità alle infezioni, scarsa tolleranza ai farmaci ecc.).

Pancreas. Nello shock si ha una riduzione di flusso assai marcata nel pancreas (segni di necrosi pancreatica sono osservabili macroscopicamente in larga parte dei pazienti deceduti). La lesione ipossica ipoperfusiva determina la rottura dei granuli zimogeni contenenti enzimi proteasici

(tripsinogeno e chimotripsinogeno attivati a tripsina e chimotripsina) e rottura dei lisosomi dai quali si liberano varie idrolasi e proteasi (catepsine, peptidasi). Si ha quindi aumento di proteasi circolanti (non più inattivate dal fegato per deficit della funzione del SRI) fra cui il polipetide cardio-depressivo MDF.

Inoltre la tripsina attiva il sistema della coagulazione come avviene nel corso della pancreatite acuta. A questo sbilanciamento in senso procoagulativo del sistema emostatico fa seguito l'attivazione del sistema fibrinolitico (aumento della plasmina in circolo). Ne consegue tendenza alla diatesi emorragica favorita a sua volta dal deficit di sintesi dei fattori coagulativi da parte del fegato ipoperfuso. Si associa come è ovvio la depressione dell'attività insulinopoietica.

Stomaco ed intestino. Nello stomaco il deficit di perfusione è prevalente nel fondo e nel corpo, ove si manifestano lesioni ulcerative (da "stress"). Nell'intestino si producono, a causa della ipossia, alterazioni della permeabilità delle membrane cellulari: ne deriva un assorbimento indiscriminato di sostanze potenzialmente dannose, primi i prodotti di batteri che si trovano abitualmente all'interno del lume intestinale. Il passaggio in circolo di questi prodotti batterici può attivare in via secondaria i gravi meccanismi propri dello shock settico. Inoltre anche enzimi zimogeni e proteasici passano in circolo senza trovare nel sistema portale il naturale blocco del SRI.

Rene. È questo un organo particolarmente sensibile all'ipossia. La riduzione di flusso interessa inizialmente la regione corticale esterna poi la corticale interna e da ultimo la midollare. La prima risposta del rene all'ipovolemia è rappresentata dall'immissione in circolo di aldosterone e di renina; quest'ultima attiva l'angiotensina che provoca costrizione intensa della muscolatura liscia vasale, aggravando il danno ipoperfusivo. Negli stadi precoci si possono avere solo disturbi "funzionali" (oligo-anuria "pre-renale" da ridotta filtrazione glomerulare), per passare poi al cosiddetto "rene da shock", in cui fanno la loro comparsa danni "organici": dapprima si ha necrosi tubulare, potenzialmente reversibile, in seguito necrosi corticale, irreversibile.

TEORIE PATOGENETICHE DELLO SHOCK

La ricerca più recente è indirizzata verso l'identificazione di mediatori umorali o tissutali che direttamente od indirettamente provochino le lesioni cellulari e d'organo fin qui esposte, portando alla necrosi della cellula ed infine alla morte dell'organismo. Cercheremo brevemente di sintetizzare le numerose ipotesi formulate.

Iperattivazione del sistema adrenergico. L'immissione in circolo di catecolamine, fenomeno compensatorio delle fasi iniziali dello shock, può di per sé diventare, se perdurante nel tempo ed eccessivo, un fattore complicante e ridurre ulteriormente la perfusione tissutale, iniziando così un circolo vizioso che porta alla irreversibilità. Gli effetti sono: deficit della disponibilità energetica cellulare, destabilizzazione delle membrane, liberazione di proteasi, attivazione della cascata dei

prostanoidi, attivazione del fattore di Hageman e della coagulazione, ipergenerazione di radicali liberi di ossigeno.

Proteasi. Sono enzimi idrolitici che conducono alla formazione di peptidi e polipeptidi variamente attivi ed alla destabilizzazione di molte strutture proteiche. Le proteasi dei lisosomi (aminopeptidasi, carbossipeptidasi, cathepsine) portano ad idrolisi delle proteine citoplasmatiche e ad autocitolisi. Le proteasi dei granuli zimogeni del pancreas (tripsinogeno e chimotripsinogeno) sono attivate a tripsina e chimotripsina. Questi enzimi presenti in circolo a loro volta attivano il fattore Hageman e quindi il processo di emocoagulazione. A questo processo si affianca immediatamente un processo di fibrinolisi attivato dalla comparsa nel sangue di un'altra proteasi, cioè la plasmina. Il fattore di Hageman attivato provoca anche la trasformazione della precallicreina in callicreina e quindi la formazione di chinine. Organi dell'attivazione dei sistemi proteasici durante lo shock sono il pancreas (proteasi lisosomiali, enzimi zimogeni, precallicreina) ed anche il fegato, i muscoli ed i granulociti lisati (proteasi lisosomiali). Per azione delle proteasi lisosomiali del pancreas si forma, come già detto, il MDF (fattore ad azione depressiva miocardica) che si è dimostrato presente in tutti i tipi di shock con conseguente riduzione della gettata cardiaca. Altri fattori depressivi di natura polipeptidica, secondari ad attività proteasica aumentata, sono stati descritti: uno di questi avrebbe funzione di inibizione del SRI ed un altro di facilitazione del danno polmonare.

Prostanoidi. Il loro ruolo è incerto. Le proteasi circolanti attivano la fosfolipasi A e di conseguenza la cascata di prostanoidi. Fra le prostaglandine la prostaciclina avrebbe azione antiaggregante e citoprotettiva, al contrario del tromboxano e dei leucotrieni (che sono considerati aggravanti il danno endoteliale diffuso).

Sistema reticolo istiocitario (SRI). La sua depressione causa una carenza del blocco dei detriti cellulari dei corpi batterici, della inattivazione delle tossine batteriche e delle proteasi. Pare dimostrato che fattori che stimolano il SRI ("opsonine") influiscano favorevolmente sull'evoluzione dello shock.

Endorfine. In molte forme di shock avviene la liberazione di un oppiaceo endogeno, la beta-endorfina, polipeptide che stimolerebbe un particolare gruppo di recettori specifici (recettori delta) in sede centrale e con effetto ipotensivo. Tentativi terapeutici con l'antagonista degli oppiacei naloxone, avrebbero sortito effetto positivo in pazienti affetti da vari tipi di shock, in particolare nello shock settico.

Aggregazione dei granulociti. Si verifica come effetto dell'attivazione del complemento (via "indiretta" o "alternativa") ad opera di proteasi, chinine, attivazione del fattore Hageman. I granulociti aggregati causano ostruzione meccanica nei piccoli vasi e generano grandi quantità di radicali liberi dell'ossigeno, che perossidano le strutture cellulari vicine, immettono proteasi lisosomiali e, nel momento della loro lisi, favoriscono la formazione dei leucotrieni.

Radicali liberi dell'ossigeno. Recenti ipotesi identificano il meccanismo molecolare dell'insorgenza e dello stato di shock nell'iperattività dei radicali liberi dell'ossigeno (superossido, perossido di idrogeno, ossidrilico, ossigeno singoletto), che si generano in eccesso sopraffacendo quelli che sono i loro sistemi inattivanti ("scavengers").

I radicali liberi sono atomi o gruppi di atomi che hanno un elettrone "spaiato" nell'orbitale esterno: per ristabilire l'equilibrio orbitalico il radicale tende a captare elettroni delle molecole più vicine e pertanto questi radicali (la cui emivita è dell'ordine dei nano-secondi) sono forme instabili, estremamente reattive, capaci di attivare pericolose reazioni a catena con danno progressivamente ingravante. Per loro azione su un acido grasso di membrana si produce lipoperossidazione dello stesso acido, con formazione di un nuovo radicale, che impatterà un'altra molecola vicina. Questo accade in particolare nel metabolismo dell'acido arachidonico iniziato dalla fosfolipasi: il processo a catena è bloccato da uno "scavenger", la glutatione perossidasi.

I radicali liberi si formano in tutti i processi fisiologici di riduzione dell'ossigeno (ossidazione delle xantine, catecolamine ecc.) oltre che nell'aggregazione granulocitaria (meccanismo finalisticamente batteriolitico) e nel metabolismo degli acidi grassi insaturi. Essi sono inattivati dai sistemi "scavenger" enzimatici (vedi [tab.11](#)) e la loro inattivazione è depressa nello shock, mentre contemporaneamente aumenta la loro generazione (vedi [tab.12](#)).

L'aumento dei radicali liberi di ossigeno potrebbe rappresentare l'ultima tappa del processo patogenetico dello shock provocando:

- aumento della permeabilità capillare (su tutto il microcircolo ed in particolare sul polmone e surfactante);
- riduzione della contrattilità miocardica;
- danno di membrana cellulare (perossidazione acidi grassi) ;
- formazione di leucotrieni aggreganti ed endotelio-lesivi (attivazione lipoossigenasi) Il risultato di esperimenti che dimostrerebbero l'azione protettiva esercitata nello shock da sostanze "scavenger" (tocoferoli, glutatione, superossido dismutasi) avvalorerebbe l'ipotesi dell'importante ruolo dei radicali liberi di ossigeno nella patogenesi dello shock. Per concludere, il processo patogenetico dello shock ipovolemico si potrebbe schematizzare come indicato nella [fig.03](#).

Aspetti clinici

La diagnosi di shock conclamato è per lo più facile; più complicato può essere individuare la forma particolare in causa ed il suo meccanismo fisiopatologico.

La vera difficoltà consiste tuttavia nel riconoscere gli aspetti clinici "iniziali" (valutazione della gravità e dello stadio dello shock).

GRAVITÀ DELLO SHOCK

Tipicamente i pazienti che sviluppano uno shock passano attraverso tre stadi che possiamo considerare espressioni di tre diversi gradi di severità della sindrome.

Il passaggio attraverso questi tre stadi può avvenire rapidamente o può evolvere gradualmente, essendo condizionato dalla intensità e persistenza del meccanismo causale.

Primo stadio: shock lieve o pre-shock. Può essere difficile da cogliere perché i meccanismi compensatori riescono a mantenere valori pressori pressoché normali. Non vi è contrazione della diuresi. Può essere presente ipotensione posturale. È presente tachicardia. A causa della vasocostrizione cutanea la cute è fredda e pallida ("tachicardia algida normotesa"). Il paziente è cosciente, può essere lievemente agitato ed accusare sensazione di freddo.

Secondo stadio: shock moderato. In questo stadio la pressione arteriosa comincia a declinare (pressione sistolica < 90 mmHg), è presente tachicardia (la frequenza sale anche fino a 120/min), la diuresi scende sotto 0,5 ml/kg/h, la cute può essere sudata, pallida o con mazzature cianotiche ("tachicardia algida ipotesa"). Il paziente si presenta irrequieto o agitato talora lievemente confuso. Se coronaropatico, può presentarsi con crisi anginose.

Terzo stadio: shock severo. La perfusione degli organi è ulteriormente compromessa e le manifestazioni cliniche sono legate alla riduzione dei flussi coronarico e cerebrale ed alla liberazione in circolo dei prodotti della degradazione cellulare. Compare obnubilamente psichico, fino alla comparsa di sopore profondo e coma. La pressione arteriosa non è misurabile, la frequenza del polso è molto elevata (> 120 /min), la cute di colorito grigiastro, cianotica, fredda e madida di sudore appiccaticcio. Compaiono aritmie cardiache, segni di insufficienza respiratoria (dovuti all'edema polmonare o all'ARDS). Il paziente diventa anurico, possono comparire disturbi della coagulazione legati alla comparsa della CID (coagulazione intravascolare disseminata).

È questo lo stadio dello shock per lo più irreversibile, o comunque gravato da alta mortalità, o con postumi severi.

La tabella 13 sintetizza i vari stadi dello shock ipovolemico emorragico correlando i segni clinici con l'entità dell'emorragia.

Deve tuttavia essere ben chiaro che non solo è importante la valutazione precoce dello stato di shock, ma anche e soprattutto la individuazione della sua causa.

RICONOSCIMENTO DI UNO STATO DI SHOCK

È legato alla presenza di almeno due delle seguenti condizioni:

a) P.A. massima < 90 mmHg o diminuzione della stessa di 40 mmHg dai livelli basali;

b) flusso urinario $<0,5$ ml/kg/h;

c) riduzione del flusso ematico periferico: cute fredda ed umida (estremità cianotiche, mazzature cutanee);

d) alterazioni dello stato mentale;

e) acidosi metabolica.

È importante ricordare che non bisogna confondere i valori della P.A. con il grado di perfusione tissutale (vi possono essere pazienti ipotensi non in shock e pazienti normotensi in shock).

Occorre precisare che solo tre dei criteri su elencati (a-c-d) sono clinici e quindi disponibili al primo approccio con l'ammalato, gli altri due (e-b) si avvalgono di esami di laboratorio (EGA) e di una osservazione nel tempo (diuresi oraria).

Segni clinici del cosiddetto pre-shock

Vanno ricercati sempre in pazienti con sospetto anamnestico o conosciuti come a rischio di shock (vedi le varie classificazioni riportate nella prima parte).

Sono elementi di sospetto:

- aumento inspiegabile della frequenza cardiaca;

- ipotermia o caduta più o meno improvvisa della temperatura cutanea;

- caduta della pressione arteriosa sistolica o comparsa di ipotensione posturale (diminuzione dopo 2'-4-' di almeno 20 mmHg nella posizione seduta a gambe pendenti dal bordo del letto o meglio, qualora possibile, in posizione eretta) Contemporaneamente si osserva anche aumento della frequenza del polso di almeno 15 battiti/min. (Naturalmente occorre escludere le ipotensioni ortostatiche secondarie a neuropatia autonoma o ad uso di farmaci antiipertensivi!).

Misure di ordine generale

PREOSPEDALIERE

Applicare subito misure generali di sostegno alla circolazione ed alla respirazione.

1. Posizione: il paziente va posto in posizione supina per favorire il ritorno venoso. Va tenuto coperto nel trasporto in Ospedale, per prevenire perdite di calore.
2. Arrestare un'evidente emorragia esterna, con compressione manuale diretta.
3. Controllare la pervietà delle vie aeree ed eventualmente mantenerla con cannula di Mayo.
4. Somministrare se possibile ossigeno, mediante sondino nasale o maschera facciale, a 5 l/min (con questo flusso si ottiene una concentrazione di O₂ di circa il 40%).
5. Iniziare infusione endovenosa salina (500 ml di soluzione fisiologica), a meno che il paziente presenti segni di sovraccarico idrico (rumori polmonari umidi, turgore delle vene del collo).
6. Tranquillizzare il paziente.
7. Sedare il dolore: va bene somministrare piccole dosi di morfina e.v. (2-4 mg, da ripetere eventualmente dopo qualche minuto).
8. Ricoverare in ospedale, possibilmente in unità di cure intensive.

IN OSPEDALE

- Porre il paziente su lettino o barella apposita per eventuali esami Rx. Spogliare rapidamente il paziente senza manipolazioni violente o cambiamenti bruschi di posizione, pericolosi perché possono aggravare uno stato di shock, eventualmente tagliare i vestiti.
- Controllare i segni vitali.
- Praticare un primo esame fisico sommario allo scopo di individuare la causa primaria dello shock e dare inizio al più presto alle misure specifiche atte a correggerlo (l'esame del dorso si fa facendo ruotare il paziente su di un lato e non facendolo sedere).
- Somministrare (o continuare) l'erogazione dell'ossigeno.
- Reperire un accesso venoso che permetta infusioni venose rapide di qualsiasi sostanza (impiego di aghi cannule di 16 o 18 G o cateteri venosi tipo "intrafusor" o simili).
- Ricercare o utilizzare (se già preesistente) un secondo accesso venoso, che servirà anche per eseguire prelievi di sangue da inviare al laboratorio.
- Gli esami ematochimici di routine da richiedere sin dal primo approccio sono: glicemia, azotemia, creatininemia, emocromocitometrico (compreso piastrine), elettroliti, enzimi: AST- ALT- CPKLDH, tempo di Quick, PTT, fibrinogeno, ed emogasanalisi arteriosa (EGA). Campioni di sangue ed urine per emo- ed urocoltura potranno anche essere inviati al laboratorio, se successivamente ritenuto necessario.

- Posizionare un catetere vescicale a permanenza, con dispositivo per la misurazione della diuresi oraria.

A questo punto occorre approfondire l'esame anamnestico e clinico e praticare esami strumentali.

Una breve storia clinica può essere raccolta direttamente dal paziente o dai familiari, da eventuali testimoni, o dal personale stesso dell'ambulanza.

È evidente l'importanza che possono avere, nell'orientare verso un tipo di shock piuttosto che verso un altro, il riscontro di sintomi di infarto miocardico o di altra cardiopatia, di assunzione o di iniezione di farmaci, di traumi pregressi toracici od addominali, di infezioni recenti, di perdite idriche (vomito, diarrea) od ematiche (emorragie digestive), di punture di insetti ecc.

Anche un esame fisico più approfondito permetterà un migliore indirizzo diagnostico: sarà importante il rilievo della presenza di febbre (shock settico), di giugulari turgide (shock ostruttivo o cardiogeno), di edema laringeo, broncospasmo, orticaria (shock anafilattico), di aritmie o di reperti anomali cardiaci o di edema polmonare acuto (shock cardiogeno, spesso da complicanze infartuali), di masse pulsanti e/o dolori addominali (shock emorragico da rottura di aneurisma dell'aorta, shock ipovolemico o "misto" da pancreatite, da infarto intestinale), di sangue all'esplorazione rettale (shock da sanguinamento digestivo), di alterazioni di tipo neurologico (shock "distributivo") e così via.

Gli esami strumentali urgenti di primo approccio sono:

-misurazione della temperatura cutanea e rettale;

-elettrocardiogramma (infarto, aritmie ecc.);

-Rx torace (aneurisma aortico, versamenti pleuro-pericardici, pneumotorace acuto massivo ecc.).

Naturalmente altrettanto urgenti ed importanti, in casi selezionati, sono la radiografia dell'addome diretto, in caso di addome acuto da perforazione di visceri o da occlusione intestinale, l'ecotomografia addominale in caso di patologie traumatiche (emorragie interne) o vascolari addominali (aneurisma dell'aorta).

Utili informazioni di prima istanza nello shock possono essere anche raccolte mediante ecocardiografia mono e bidimensionale.

Mediante questo esame è possibile praticare una diagnostica differenziale rapida fra tre tipi di shock: quello causato da presenza di un versamento pericardico con tamponamento cardiaco, quello causato da embolia polmonare massiva (riscontro di aumento volumetrico delle cavità cardiache di destra), quello secondario a shock cardiogeno primitivo (aumentata volumetria camere cardiache, ipocinesia ventricolare, alterazioni valvolari).

Altri esami più sofisticati potranno essere necessari in casi particolari e ad essi si dovrà ricorrere generalmente in seconda istanza.

Misure di ordine specifico

MONITORAGGIO DELLE VARIE FUNZIONI E TRATTAMENTO GENERALE

Monitoraggio

Nessun'altra entità clinica come lo shock richiede un monitoraggio continuo ed attento delle condizioni cliniche e delle funzioni cardiocircolatoria, respiratoria, renale e della situazione metabolica. L'obiettivo è diretto al controllo dello stato di shock, al perfezionamento della diagnosi etiologica, all'aggiustamento dei dosaggi e del tipo di farmaci prescelti.

A questo scopo sarebbe opportuno disporre di una cartella apposita per la raccolta dati, che permetta anche una rappresentazione grafica dell'andamento delle variabili sotto controllo.

Il monitoraggio continuo dello shock è costituito da:

A) Monitoraggio dei segni vitali: comprende il controllo del livello di coscienza e della frequenza cardiaca e respiratoria, della temperatura interna ed esterna.

B) Monitoraggio ECG: serve non solo nello shock cardiogeno ma anche negli altri tipi di shock, in cui possono essere presenti aritmie secondarie a turbe dell'equilibrio acido-base e/o idroelettrolitico.

C) Monitoraggio emodinamico, che comprende:

a) controllo della pressione arteriosa: il rilievo dei valori pressori con sfigmomanometro riesce talora insoddisfacente, specie in casi di intensa vasocostrizione periferica e nei casi di grave ipotensione e ridotta gettata cardiaca. In centri attrezzati si ricorre all'incannulamento dell'arteria radiale o femorale, per la misurazione diretta della pressione intraarteriosa; questa metodica consente valutazioni precise dell'effetto di farmaci, quali i vasodilatatori ed i simpatico-mimetici ed il prelievo di frequenti campioni di sangue arterioso per emogasanalisi;

b) controllo della pressione venosa centrale (PVC). È un parametro indispensabile per la valutazione della funzione circolatoria e può essere facilmente misurato mediante incannulazione della vena basilica o cefalica brachiale o della succlavia o della giugulare interna, avendo cura che l'estremità del catetere sia situato a livello della cava superiore. La PVC è normalmente al di sotto di 10-12 cm di H₂O (0-7 mmHg); la sua misura riflette la pressione atriale destra e quella ventricolare telediastolica

destra, il ritorno venoso e la pressione nelle strutture che circondano il cuore e le grosse vene intratoraciche, ma non è un indice sensibile delle pressioni nelle sezioni sinistre del cuore.

Occorre ricordare che la pressione in un distretto vascolare è rappresentata dal prodotto del flusso per le resistenze. Il flusso (quantità di sangue in arrivo) dipende essenzialmente dalla gettata cardiaca, le resistenze (difficoltà ad alloggiare il sangue in arrivo) sono largamente influenzate dalla capacità delle cavità cardiache ad accogliere il sangue in diastole (le cavità di destra per la circolazione generale, quelle di sinistra per la circolazione polmonare); quindi un inefficiente svuotamento cardiaco aumenta le resistenze. Lo stesso avviene per un aumento del tono venoso che può essere secondario ad una vasocostrizione venosa periferica per intervento riflesso dei barocettori in risposta ad una brusca diminuzione della gettata cardiaca.

Analogamente l'aumento della PVC può essere influenzato da aumento della portata cardiaca, come può verificarsi in certe situazioni di shock settico "iperdinamico", come si dirà fra breve.

La valutazione della PVC unita ad un dato clinico obiettivo (vasocostrizione = estremità fredde; vasodilatazione = estremità calde) può essere molto importante nella diagnostica differenziale dei vari tipi di shock.

Pertanto si potrà riscontrare PVC bassa od elevata o normale.

PVC bassa: esprime diminuzione di ritorno di volume ematico al cuore (riduzione di massa circolante, cioè ipovolemia, che può essere "assoluta" per perdita di sangue od altri liquidi o "relativa", di perdita del tono vasomotore, come nello shock settico o neurogeno od anafilattico).

Il dato dovrà essere pertanto integrato dalla valutazione clinica del paziente e di un'altra variabile emodinamica correlata cioè le resistenze periferiche, che appaiono elevate nel primo caso (per "vasocostrizione") e diminuite nel secondo caso (per "vasodilatazione" da caduta del tono vasomotorio).

PVC elevata: esprime aumento di resistenza al riempimento diastolico delle cavità cardiache destre come nel caso di alterazioni primitive della funzione di pompa del cuore (shock "cardiogeno") o nel caso di ostruzione circolatoria (shock "ostruttivo": tamponamento cardiaco od embolia polmonare), casi in cui esisterà aumento delle resistenze periferiche ("vasocostrizione"). La PVC alta può esprimere anche aumento della gittata cardiaca, come nello shock settico "iperdinamico", in cui la gittata viene ad essere incrementata in seguito ad apertura di shunt arteriolo-venulari e caduta delle resistenze periferiche a livello arteriolare ("vasodilatazione").

PVC normale: non è chiaramente indicativa di per sé e va valutata in relazione al quadro clinico ed agli altri indici emodinamici (vedi [tab.14](#)). Si deve tenere presente che è molto importante il rilievo, piuttosto facile, della PVC, perché anche se questo indice non riflette in modo accurato le pressioni di riempimento e la funzionalità del cuore sinistro, può tuttavia essere utile per una loro valutazione seppure grossolana ed indiretta. A tal fine più che il valore assoluto della PVC, sono importanti le sue variazioni, che rappresentano una utile guida nella somministrazione di liquidi;

c) valutazione della CWP (pressione polmonare occludente). Questa misurazione si attua di solito solo nelle unità di terapia intensiva. Consiste in una tecnica più complessa che comporta l'introduzione di un catetere nell'arteria polmonare. I cateteri flottanti di Swan Ganz (vedi [fig.04](#)) sono caratterizzati dalla presenza di un piccolo palloncino gonfiabile vicino all'estremità distale, che permette al catetere di essere trascinato dal flusso sanguigno lungo le cavità cardiache fino ai rami dell'arteria polmonare. Esistono cateteri a due vie (per gonfiare il palloncino e misurare le pressioni) o

a tre e quattro vie (che permettono lo studio della gittata cardiaca con il metodo della termodiluizione).

Ci è così dato di conoscere: 1) la pressione dell'arteria polmonare; 2) la pressione polmonare occludente (dopo ancoraggio del palloncino gonfiato all'estremo distale del circolo polmonare) che, in assenza di patologie vascolari, è rappresentativa della pressione telediastolica del ventricolo sinistro; 3) la gittata cardiaca.

Il valore normale della CWP è di circa 8-12 mmHg. La relazione tra questo valore ("precarico") e la gittata cardiaca è pressoché lineare per pressioni comprese fra 8 e 18 mmHg. In altre parole un aumento della CWP entro questo range comporta un miglioramento del riempimento ventricolare sinistro e quindi della prestazione cardiaca. Oltre questi valori si assiste ad un progressivo aumento della congestione polmonare fino all'edema polmonare (di solito quando la CWP raggiunge livelli di 30 mmHg).

La CWP segue per lo più l'andamento della PVC, quando non vi sono discrepanze fra cuore destro e cuore sinistro. La CWP è pertanto soprattutto utile nello shock cardiogeno, permettendo di distinguere se una sindrome da bassa gittata sia dovuta ad una insufficienza ventricolare sinistra (CWP elevata) o ad una ipovolemia associata (CWP bassa). Più in generale una CWP maggiore di 15-18 mmHg sconsiglia infusioni per espandere la volemia.

La termodiluizione permette inoltre di monitorare la portata cardiaca; il suo impiego è particolarmente utile perché consente il calcolo delle resistenze periferiche sistemiche e polmonari in base alla formula:

$$RPST = PAM \times 80 / PC$$

$$RPT = PMP \times 80 / PC$$

ove RPST = resistenze periferiche totali, RPT = resistenze polmonari totali,

PAM = pressione media (sistemica),

PMP = pressione media dell'arteria polmonare (che si ottiene a palloncino sgonfio), PC = portata cardiaca.

Sono inoltre possibili le valutazioni di altri indici utili come l'indice sistolico (IS) e l'indice di lavoro ventricolare sinistro (LVSWI) (vedi [tab.15](#) riassuntiva dei valori normali degli indici fin qui descritti)

D) Monitoraggio della funzione renale. Il pre-shock e lo shock costituiscono una indicazione all'inserimento di un catetere vescicale con dispositivo per la misurazione della diuresi oraria (valori normali = 0,5-1/ml/kg/h; valori minimi = 30 ml/h).

L'oligoanuria è uno dei segni più precoci dell'insorgenza dello stato di shock e la sua comparsa precede molti altri segni di ipoperfusione tissutale conclamata.

L'oligoanuria "prerenale" o "funzionale" è dovuta alla diminuzione del filtrato glomerulare ed all'aumento del riassorbimento tubulare. L'urina presenta iperosmolarità (densità elevata) e bassa concentrazione di sodio (sodiuria <30-40 mEq/l). Tale situazione di riduzione "funzionale" della diuresi si risolve con la normalizzazione emodinamica (ormonale ed idrosalina). Persistendo la noxa e lo stato di shock oligoanurico, si ha evoluzione verso l'insufficienza renale acuta (IRA) dapprima tubulare (tubulo-necrosi ischemica) e poi corticale (necrosi corticale con danno irreversibile per il rene).

Nei pazienti con sospetta IRA vanno pertanto monitorati, oltre alla diuresi, i seguenti parametri: azotemia, creatinemia, osmolarità plasmatica, creatinuria, sodiuria, osmolarità e peso specifico orinario.

Funzione glomerulare: la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) può essere calcolata raccogliendo le urine per un'ora, misurandone la creatinuria e determinando la creatinemia su un campione di sangue prelevato durante la raccolta di urine.

Per ottenere la VFG (valore normale = circa 100 ml/min) è sufficiente moltiplicare la diuresi oraria (espressa in ml/min) per la creatinuria e dividere per la creatinemia. Si considerano sicuramente patologici e compatibili con una IRA valori inferiori a 30 ml/min.

Funzione tubulare: un'elevata sodiuria (> 40 mEq/l) od un elevato rapporto Na urinario/Na plasmatico esprimono un deficit della funzione tubulare.

Può essere utile per differenziare un'azotemia "pre-renale" da una IRA (tubulonecrosi acuta) ricorrere alla determinazione della frazione di escrezione del sodio:

$$(\text{sodio urinario/sodio plasmatico}) / (\text{creatinina urin./creatinina plasm.}) \times 100$$

Se la frazione di escrezione del sodio è superiore all'unità, il paziente ha una necrosi tubulare acuta, altrimenti è più probabile che si tratti di iperazotemia prerenale.

Il peso specifico (e l'osmolarità urinaria) sono indici di funzione tubulare. Nell'IRA le urine diventano isostenuriche e si riduce la capacità di concentrazione del rene che è espressa dalla diminuzione del rapporto osmolarità urinaria/osmolarità plasmatica (valori normali = > 1,1).

La presenza di oligoanuria deve essere tenuta presente nella programmazione di ogni intervento terapeutico (controllo del bilancio idrico, uso dei farmaci).

E) Monitoraggio della funzione respiratoria e metabolica. Emogasanalisi: per la valutazione dello stato di shock sono necessari controlli ravvicinati di pH, PaO₂, PaCO₂ e, attraverso l'utilizzazione di appositi nomogrammi, la derivazione da questi parametri di indici importanti, ai fini della terapia, quali: l'eccesso di base (BE), la concentrazione plasmatica di Na⁺, HCO₃⁻, la saturazione in O₂ dell'emoglobina (O₂ Sat%).

Nelle fasi precoci i vari fattori patogenetici dello shock (trauma, ipotensione, ipovolemia, sepsi) unitamente all'immissione in circolo di catecolamine, stimolano i centri respiratori

all'iperventilazione: pertanto il quadro EGA è caratterizzato da lieve "alcalosi respiratoria" (pH lievemente elevato, bicarbonati normali e PaCO₂ diminuita).

Col sopravvenire di acidosi metabolica l'iperventilazione rappresenta un meccanismo di compenso: lo stato di pre-shock può essere allora caratterizzato da PaCO₂ bassa con bicarbonati che tendono a diminuire e con un pH che si mantiene ancora nei limiti di norma.

In seguito, con il progredire dello shock, si potrà instaurare o un deficit significativo di basi, non più compensato ("acidosi metabolica") o un'"acidosi mista" metabolica e respiratoria, per il sopravvenire di complicazioni del microcircolo polmonare, fino al grave quadro della sindrome da insufficienza respiratoria acuta o ARDS (cosiddetto "polmone da shock") caratterizzato da grave ipossia ed acidosi respiratoria (pH acido, PaO₂ fortemente diminuita, PaCO₂ elevata).

In genere la PaO₂ può essere poco alterata nelle fasi precoci dello shock, ma tende ad abbassarsi in quelle più tardive. È comunque caratteristicamente molto bassa nell'ARDS ed anche nell'EPA (edema polmonare acuto) da shock cardiogeno. Da rilevare anche che la PaO₂ può essere inizialmente elevata nello shock settico "caldo" (per apertura degli shunt arteriolo-capillari) .

L'ipossiemia secondaria all'alterazione degli scambi respiratori a livello polmonare rende ancora più critica l'ossigenazione dei tessuti. Per poter avere un'informazione precisa sull'apporto di ossigeno ai tessuti bisogna calcolare il consumo di O₂ tissutale, cioè la differenza artero-venosa in ossigeno rapportata all'indice cardiaco (la prognosi è tanto più infausta quanto più il consumo di O₂ è inferiore a 200 ml/min/m²).

L'ossigenazione del sangue venoso può essere tenuta in una certa considerazione come indice di perfusione tissutale: se il sangue venoso appare particolarmente povero di O₂, in assenza di patologia generale, si ha l'impressione immediata della compromissione circolatoria sistemica.

L'acidosi metabolica, soprattutto dovuta ad acidosi lattica e l'ipossia contribuiscono in modo determinante all'evoluzione "irreversibile" dello shock.

È da tenere presente che la variabilità dell'etiopatogenesi dello shock (sovrapposizione di più cause nello stesso paziente: ad esempio trauma + emorragia + sepsi) può rendere l'interpretazione di alcuni quadri respiratori e metabolici piuttosto complessa e difficoltosa.

F) Altre indagini di laboratorio. Il laboratorio inteso in senso tradizionale, può apportare alcuni utili dati di supporto alla diagnosi di shock e per il controllo della sua evoluzione.

-Esame emocromocitometrico: l'Ht non varia nella fase precoce dell'emorragia ma solo successivamente, quando sopravviene l'emodiluizione, mentre è aumentato nella ipovolemia da perdita idrosalina ed è normale nello shock settico e cardiogeno. Nello shock settico può essere talora presente leucopenia, specie nelle sepsi da gram negativi ed in soggetti immunodepressi. Il numero dei leucociti tuttavia non è mai molto significativo nella diagnostica dello shock; la leucocitosi può essere presente in tutti i tipi di shock (ad esempio settico, cardiogeno od ipovolemico da disidratazione).

-Elettroliti plasmatici: la sodiemia per solito è poco indicativa (il suo aumento costituisce un valido indice di iperosmolarità plasmatica); la potassiemia può aumentare nello shock da crush syndrome o nelle sindromi emolitiche; la calcemia può essere diminuita nel decorso della pancreatite acuta ed anche talora dopo trasfusioni massive di sangue in ACD; la cloremia può essere aumentata in

relazione all'acidosi metabolica per perdita di basi, come nella diarrea (forme di acidosi con gap anionico normale ed ipercloremia).

-Lattati: il loro aumento esprime l'indisponibilità di ossigeno ai fini delle respirazioni cellulari (metabolismo anaerobico). Essi aumentano precocemente e continuano ad aumentare nelle fasi iniziali di un trattamento efficace, parallelamente alla diminuzione del pH (fenomeno di wash-out dai tessuti ripperfusi). Il livello di lattato è considerato un buon indice prognostico dello shock (valori normali: 5-19 mg/dl = 0,5-2,2 mmol/l)

-Enzimi sierici: i valori di AST, CPK (o meglio CPK MB) ed LDH sono utili per la diagnosi nello shock da infarto miocardico. I valori di AST, ALT, LDH, CPK, amilasi, possono aumentare in tutti i tipi di shock, come espressione della sofferenza metabolica poliviscerale. Da rilevare a questo proposito che gli aumenti di questi enzimi non sono precoci; essi compaiono in genere dopo 24 e più ore dall'inizio della sintomatologia, sono legati anch'essi al fenomeno del wash-out, sono tanto più alti quanto più esteso è stato il danno tissutale e migliore la riperfusione.

È frequente il riscontro di valori elevatissimi degli enzimi suddetti nei pazienti che hanno superato uno stato di shock noto, mentre d'altro canto questo stesso riscontro di alti valori enzimatici può rappresentare un indice indicativo di un pregresso shock non diagnosticato, come può avvenire prima del ricovero in Ospedale.

-Aspetto emocoagulativo: in tutti gli stati di shock (particolarmente in quello settico) esistono disturbi in senso procoagulativo (per azione delle tromboplastine tissutali attivate dalla ipoperfusione, per proteasi circolanti, per aggregazione piastrinica ecc.).

Contemporaneamente si instaura spesso un'attività fibrinolitica che tende a mantenere in equilibrio la bilancia emostatica; se questo bilancio si squilibra può verificarsi la coagulopatia da consumo e la iperfibrinolisi. Si può cioè arrivare al quadro della CID (coagulazione intravascolare disseminata). Tale squilibrio emostatico è anche aggravato dall'ipoperfusione del fegato, che non sintetizza più i fattori che intervengono nel meccanismo coagulativo quali: protrombina, fibrinogeno, antitrombina III ecc.

In caso di iperfibrinolisi è importante distinguere se essa è secondaria ad una coagulopatia da consumo (CID) o se l'iperfibrinolisi è primaria, essendo diversi i provvedimenti terapeutici che si debbono adottare. Utile pertanto praticare i seguenti esami: conteggio delle piastrine, PT, PTT, fibrinogeno, FDP, tempo di trombina. Tali parametri vanno monitorati, in quanto la CID è un fenomeno "dinamico".

La CID è caratterizzata sostanzialmente da:

- piastrine nettamente diminuite;
- tempo di Quick allungato;
- PTT allungato;
- fibrinogeno diminuito o in diminuzione rispetto a valori precedenti;
- FDP aumentati;
- AT III diminuita (nell'80% dei casi);

- test di paracoagulazione (etanolo, solfato di protamina) nettamente positivi;
- segni di frammentazione eritrocitaria.

Nella iperfibrinolisi primaria il numero delle piastrine è per solito normale, così come il test di paracoagulazione, mentre sono ridotti fibrinogeno, tempo di Quick, PTT ed aumentati gli FDP.

Può essere difficile in caso di diatesi emorragica distinguere fra CID, scatenata dallo shock e malattia epatica acuta con deficit di sintesi di fattori coagulativi (in tali casi può essere utile il dosaggio della vitamina antiemofilica VIII, che non è di sintesi epatica).

Ricerca di indici di attività di alcuni fattori patogenetici dello shock.

Altri esami più sofisticati, che è possibile eseguire solo in laboratori particolarmente specializzati, utili soprattutto nelle fasi precoci dello shock possono essere:

1. Il dosaggio della "cachessina" o tumor necrosis factor (TNF) che è il mediatore della endotossina ed i cui valori si elevano significativamente nello shock (particolarmente "settico" e "traumatico").
2. Il dosaggio delle elastasi neutrofile, i cui valori riflettono l'attivazione granulocitaria in risposta a stimoli diversi (vari tipi di shock, sepsi). Anche la valutazione della chemiluminescenza dei neutrofili incubati e dell'attività mieloperossidasi sono considerati validi indici di attività battericida granulocitaria.
3. Il dosaggio di alcuni indici di ipergenerazione di radicali liberi di ossigeno: dosaggio della malondialdeide (MDA) che aumenta nello shock ed è un indice di lipoperossidazione della membrana cellulare; il dosaggio del glutatione intraeritrocitario e plasmatico (sostanza "scavenger" antiperossidasi) che si trova ridotto per iperconsumo negli stati di shock (ciò è stato dimostrato in diversi lavori, ed anche da noi in uno studio su 22 pazienti ricoverati presso il reparto di Medicina d'Urgenza in varie condizioni di shock).
4. Il dosaggio dei livelli della fibronectina opsonica. La fibronectina è una glicoproteina che ha un ruolo importante nella funzione del SRI, regolandone l'attività fagocitaria di filtro per batteri, componenti del complemento, membrane cellulari, collagene, particelle varie.
Essa è significativamente diminuita in tutte le situazioni in cui si verifica depressione del SRI, in particolare nel post-trauma e nella sepsi, ed è pertanto usata come indice, non invasivo, dell'attività funzionale del SRI.
5. Il dosaggio di catepsine o di altre proteasi che si liberano nello shock, di frazioni del complemento attivato (C1q), del PAF, della proteina C reattiva, ed altri esami ancora attualmente in fase di sperimentazione e di studio.

TRATTAMENTO

La terapia dello shock comprende provvedimenti di emergenza (sintomatici) e provvedimenti specifici per le varie forme a seconda della loro patogenesi.

Provvedimenti di emergenza (sintomatici).

Qualsiasi stato di shock richiede interventi da attuare d'urgenza che sono nell'ordine: assicurare l'efficienza della ventilazione (V); equilibrare la volemia (infusioni) (I); ristabilire l'efficienza cardiaca (funzione di pompa) (P): codice mnemonico VIP.

a) Ventilazione: assicurarsi della pervietà delle vie respiratorie. Mantenere l'adeguatezza degli scambi respiratori di O₂ e CO₂: pertanto somministrare O₂ cercando di evitare l'ossigeno puro e l'iperossia, che è lesiva per l'alveolo polmonare.

La PaO₂ deve essere mantenuta entro il range dei valori fisiologici (fra 60 e 100 mmHg), comunque ad almeno 60 mmHg. La durata dell'inalazione di O₂ a concentrazioni superiori al 60% non deve superare le 6 ore, per evitare gli effetti tossici a livello alveolo capillare. La posizione cosiddetta "ortopnoica" di solito è poco tollerata dal paziente in stato di shock. L'ipocapnia (presente spesso inizialmente) accentua la gravità degli effetti cerebrali dell'ipossia anche moderata.

La PaCO₂, diminuita all'inizio, tende ad aumentare rapidamente in seguito, fino a richiedere provvedimenti terapeutici drastici.

L'ossigenoterapia è consigliabile in tutti i casi di shock ma diventa obbligatoria in presenza di una PaO₂ inferiore a 60 mmHg. L'ossigeno va somministrato "continuativamente". Possono essere usate cannule nasali, in cui la FiO₂ (concentrazione inspiratoria di ossigeno) varia con il flusso (1 l/min di O₂ = FiO₂ 24%; 5 l/min = FiO₂ 40%) o maschere con venturimetro che hanno FiO₂ prefissato fra 24% e 60%.

Le indicazioni alla ventilazione artificiale assistita o controllata del paziente in shock sono:

-PaCO₂>45 mmHg, se presente acidosi metabolica e PaCO₂> 50-55 mmHg, con bicarbonati normali;

-PaO₂<60 mmHg, respirando O₂ al 100% o al 50% dopo che si è dovuto sospendere la inalazione di O₂ al 100%.

Il provvedimento più semplice (perché non richiede intubazione) è la positivizzazione della pressione espiratoria mentre il paziente espira spontaneamente contro una resistenza (CPAP= continuous positive airway pressure) ma spesso si deve ricorrere all'intubazione e collegare il paziente ad un ventilatore meccanico (PEEP = positive end expiratory pressure).

Se è presente edema polmonare cardiogeno o da ARDS è necessario l'impiego della PEEP. Circa l'uso di queste tecniche si rimanda ai trattati specializzati. Va ricordato soltanto che la PEEP esercita effetti negativi sul ritorno venoso e la portata cardiaca, aumentando la pressione intratoracica e di ciò va tenuto debito conto nella regolazione del respiratore.

b) Reintegrazione della volemia. Il deficit di volume è presente non solo nello shock "ipovolemico" (emorragico, da disidratazione, traumatico, da ustione) ma anche nello shock "distributivo" (settico, neurogeno, anafilattico) e talora nello shock "cardiogeno" (circa nel 20% dei casi).

Pertanto occorre incannulare una grossa vena periferica o centrale e subito cominciare ad infondere liquidi praticando nel contempo prelievi di sangue per il laboratorio. Occorre inoltre prevenire interferenze aggravanti: cercare di arrestare un'eventuale emorragia, sedare il paziente agitato, calmare i dolori, evitare bruschi movimenti e dispersione di calore. Ci si deve anche preoccupare di assicurare una buona perfusione del cervello e degli altri organi vitali: quindi mettere il paziente in posizione supina o in lieve Trendelenburg (ovviamente in assenza di segni di edema polmonare), controllare la pressione arteriosa, posizionare un catetere vescicale a permanenza munito di urinometro.

c) Ripristino di un'adeguata funzione di pompa cardiaca. Occorre correggere i deficit di contrattilità miocardica (farmaci ad azione inotropica), ed interrompere le gravi aritmie ipercinetiche od ipocinetiche [tenendo presente che il trattamento elettrico è prioritario rispetto a quello farmacologico in situazioni di shock con deficit di pompa grave, e che i blocchi A-V e le bradicardie insensibili all'atropina rappresentano indicazioni ad applicazione precoce di pacemaker (PM) temporaneo]. Nelle tabelle 16-17-18 sono indicati i liquidi ed i farmaci cardiotropi e vasoattivi di comune impiego nella terapia dello shock. Circa la scelta dei fluidi e dei farmaci vedere trattamento specifico per le singole forme di shock.

Considerazioni in ordine ad alcuni provvedimenti sintomatici

a) Va tenuto presente che spesso nello shock viene fatto un uso inappropriato di farmaci vasopressori nell'intento di aumentare una bassa pressione arteriosa sistemica. Occorre ricordare che vi è in questa sindrome soprattutto una inadeguata perfusione degli organi (della quale la pressione arteriosa non è un indice fedele) e che i farmaci vasoconstrictori possono aggravare tale ipoperfusione.

Ad essi si dovrà pertanto ricorrere in prima istanza solo in particolari circostanze (vedi alcuni tipi di shock "distributivo"). Si potranno usare farmaci vasoconstrictori in "seconda istanza" solo in presenza di persistenti segni di grave ipotensione, nonostante sia stata somministrata un'adeguata quantità di liquidi. Va anche ricordato che vi sono nello shock situazioni emodinamiche che possono richiedere, al contrario, farmaci vasodilatatori (vedi ad esempio shock "cardiogeno").

b) La contrazione della diuresi è un indice molto precoce di ipoperfusione tissutale. Una sua ripresa suggerisce un miglioramento della funzione cardiocircolatoria. Tuttavia se essa si mantiene < 40 ml/h, nonostante un adeguato apporto di liquidi ed il ripristino di un'adeguata pressione arteriosa, è opportuno un carico di diuretico osmotico: si può usare il mannitolo al 20% 250 ml, in infusione la cui velocità va regolata tra 30' e 60'.

In presenza di segni di insufficienza ventricolare sinistra e se persiste oliguria si deve praticare furosemide (5 fiale in 100 ml di soluzione fisiologica in 1-2 h, continuando fino a 2 g nelle 24 h). Se anche dopo questi tentativi protratti permane oliguria è probabile un danno renale organico ed occorre procedere alla dialisi (preferibilmente peritoneale, perché non comporta rapidi spostamenti di liquidi ed elettroliti).

c) Molte alterazioni dell'equilibrio acido-base si risolvono da sole se si riesce ad assicurare una buona ventilazione e perfusione dei tessuti. Tuttavia una grave acidosi metabolica deve essere corretta, perché così facendo si migliora la funzione miocardica, il trasporto dell'ossigeno da parte dell'emoglobina ed in ultima analisi si previene o si limita il danno a livello delle strutture cellulari. In genere si consiglia la correzione con soluzione di bicarbonato quando il pH scende al di sotto di 7,20. Il deficit di bicarbonato viene calcolato moltiplicando il deficit di base (BE) per la metà del peso corporeo in kg; è bene infondere ogni volta la metà di tale fabbisogno alla velocità di 3-5 mEq/min.

Elementi etiopatogenetici, diagnostici e trattamento specifico delle varie forme di shock

SHOCK IPOVOLEMICO

Etiopatogenesi. Deficit acuto di volume circolante.

Cause.

-perdita di fluidi verso l'esterno:

emorragie;

perdite gastro-enteriche (vomito, diarrea);

perdite renali (diabete mellito, diabete insipido);

eccessivo uso di diuretici;

perdite cutanee (ustioni, lesioni essudative estese, eccesso di sudorazione e della

perspiratio insensibilis);

-da sequestro interno:

ostruzione intestinale (ileo);

ascite (peritonite, cirrosi);

pancreatite;

emotorace;

emoperitoneo;

fratture ossee o lesioni di visceri (milza, fegato, reni) con emorragie interne.

Quadro emodinamico. È caratterizzato dalla diminuzione della PVC (e della CWP) e da elevate resistenze periferiche (non somministrare quindi farmaci vasocostrittori!)

Aspetti clinici. Il quadro dello shock ipovolemico può essere chiaro dal punto di vista anamnestico (malattie precedenti od in atto) od ispettivo (emorragie in atto, ustioni, traumi). Va tenuto presente tuttavia che una perdita ematica minore del 15-20% del volume ematico totale, soprattutto in soggetti giovani, può anche non essere riconoscibile all'esame obiettivo. In presenza di shock di non chiara origine si deve pensare a ricercare od a sospettare focolai emorragici nascosti (in una frattura di femore possono prodursi voluminosi ematomi, anche di oltre 1,5 l di sangue). Perdite interne di sangue possono essere dovute a rottura di aneurisma aortico o di visceri interni dopo un trauma anche apparentemente lieve, ad emorragie digestive (senza fuoriuscita di liquidi ematici), a gravidanza extrauterina. Occorre anche pensare a sequestri di liquidi interni come avviene nell'ileo paralitico o dinamico (ostruzione intestinale, pancreatite, ischemie mesenteriche ecc). Occorre ricordare che anche in presenza di conclamati segni di ipovolemia bisogna preoccuparsi di escludere la concomitanza di un infarto, di una sepsi, di una intossicazione da sostanze che agiscono a livello del cuore e/o del circolo.

L'esame obiettivo deve comprendere l'esplorazione rettale e vaginale.

Il quadro tipico dello shock ipovolemico iniziale è caratterizzato da:

-cute fredda, pallida, spesso sudata;

-sensorio non obnubilato;

-tachipnea;

-polso piccolo e frequente;

-sistema venoso superficiale vuoto;

-tono muscolare diminuito;

-ipotensione (talora solo ortostatica).

Esami di laboratorio. Gli esami di routine da eseguire nel sospetto di shock ipovolemico sono: es. emocromocitometrico, azotemia, glicemia, creatininemia, enzimi poliviscerali (AST, ALT, CPK, LDH, amilasi), controllo emocoagulativo (PT, PTT, fibrinogeno, conteggio piastrine), elettroliti plasmatici, emogasanalisi (EGA).

Spesso gli esami di routine non apportano inizialmente dati utili. Variazioni dell'Ht (in su o in giù) possono indicare emorragia progressiva (con emodiluizione successiva) o "inspissatio sanguinis" da perdita di liquidi (vomito, diarrea, ustioni ecc.); bisogna cercare comunque di correggere i valori di Ht sopra il 40%, perché tale alta concentrazione ostacola il flusso ematico arteriolo-capillare.

Il conteggio degli eritrociti può essere di scarso significato e va comunque correlato con l'Hb; la leucopenia con piastrinopenia può essere indicativa di situazioni di immunodepressione (attenzione alle sovrapposizioni di fatti settici!), la leucocitosi può essere indicativa di infezioni, ma anche di disidratazione e di acidosi metabolica (possono riscontrarsi fino a 40.000 globuli bianchi/mm³ in alcune gravi acidosi metaboliche).

L'acidosi metabolica con alcalosi respiratoria, a polmoni indenni, è quasi sempre presente negli stadi iniziali o moderati dello shock ipovolemico ed esprime l'attivazione di un metabolismo anaerobico con iperventilazione compensatoria.

I lattati ematici sono aumentati e possono ulteriormente aumentare con il miglioramento della situazione clinica e dell'emogasanalisi (fenomeno transitorio di wash-out dei tessuti).

Per quanto riguarda gli enzimi, lo squilibrio della bilancia emostatica, gli elettroliti (in particolare Na, K, Cl) si rimanda a quanto detto in precedenza nella parte generale.

Monitoraggio emodinamico. Misurazione della PVC (se possibile anche della CWP).

Terapia. La base del trattamento è costituita dalla somministrazione di liquidi per via parenterale, al fine di espandere il volume ematico ridotto. La scelta del liquido da perfondere dipende dal grado di severità e dal tipo dello shock. (Vedi anche in [tab.16](#): Fluidi impiegati nel trattamento dello shock).

Shock lieve o moderato: preferibile usare soluzioni cristalloidi (Ringer-lattato o Ringer-acetato, soluzione fisiologica). Evitare l'uso dei derivati del sangue e di colloidali, se la ipovolemia consegue a perdita di acqua e di elettroliti.

Shock moderato o grave: il tipo di liquido è importante e la sua scelta deve essere basata sul tipo di liquido perduto (sangue, plasma, acqua ed elettroliti). Va tenuto presente che la permeabilità dell'endotelio capillare può essere alterata.

Occorre distinguere fra shock ipovolemico non emorragico e shock ipovolemico emorragico.

a) Shock ipovolemico non emorragico: sono sempre preferibili i cristalloidi perché, pur avendo un effetto paragonabile a quello dei colloidali, presentano meno effetti collaterali.

L'infusione fino a 2-3 litri, in 30-60 minuti, di solito è efficace e solo raramente è richiesta una maggiore quantità di liquido. È in genere sufficiente somministrare acqua (circa 2500 ml in un soggetto del peso di 75 kg) e la quantità di elettroliti corrispondente al normale fabbisogno giornaliero (100 mEq di Na, 50 mEq di K).

Gli indici da seguire nella somministrazione di fluidi sono la PVC (e CWP) (che devono aumentare corrispondentemente all'infusione dei liquidi fino a valori normali), la diuresi oraria, il livello di coscienza, il miglioramento dei segni di perfusione periferica della cute e tegumenti.

Se si osserva una brusca salita della PVC (e CWP), la velocità di infusione va ridotta od arrestata; i valori della PVC non devono superare i 12-15 cm H₂O e quelli della CWP i 20 mmHg (rischio di edema polmonare).

Controverso è in tale tipo di shock l'impiego di colloidali (plasma o derivati, sostituti del plasma). Tali sostanze possono attraversare nello shock grave e prolungato, specie se si instaura una complicazione settica, l'endotelio leso dei capillari ed aggravare l'edema interstiziale, richiamando acqua nei tessuti (analogamente all'O₂ usato in alta concentrazione: è questo uno dei meccanismi iatrogeni dell'ARDS). Il destrano 70, ad alto peso molecolare (Reomacrodex) o il destrano 40, a basso peso molecolare (Macrodex), hanno effetti collaterali indesiderati quali: reazioni anafilattiche, adesione ai globuli rossi (Reomacrodex), ciò rende difficile la tipizzazione, o adesione alle piastrine con problemi di sanguinamento (Macrodex).

b) Shock ipovolemico emorragico: è preferibile iniziare con soluzione di cristalloidi (come nello shock non emorragico) per ripristinare per brevi periodi la volemia ed in attesa della tipizzazione del sangue e delle prove crociate. Si può anche, inizialmente, nell'impossibilità di disporre subito del sangue, usare succedanei quali alcune sostanze colloidali (destrani) e poi fare seguire quanto prima emotrasfusioni di sangue intero o di frazioni di sangue (emazie concentrate), plasma e derivati (albumina).

A tal fine può essere usato destrano 70 (contenente NaCl e non destrano 70 in glucosio al 5%): la somministrazione è di circa 1000-1500 ml in adulti normali. Il destrano 70 è utile oltre che per ridurre il deficit di volume anche per la profilassi delle tromboembolie; il destrano 40 (che ha proprietà, come si è detto, antitrombotica) è utile per contrastare l'aggregazione piastrinica in caso di disturbo della microcircolazione. Ciò può essere utile soprattutto in caso di tardiva istituzione del trattamento anti-shock.

Attenzione alle, seppur rare, reazioni anafilattiche: in tal caso sospendere l'infusione di destrano, infondere plasma, praticare cortisonici ev (ad esempio 250-500 mg di idrocortisone emiscuccinato) ed eventualmente anche altre sostanze vasopressorie.

Recenti ricerche sull'associazione di soluzione salina ipertonica (al 7,5%) somministrate insieme al destrano 70 sembrano promettenti e da taluni tale associazione viene consigliata come provvedimento di routine in questo ed in altri tipi di shock.

In casi molto gravi, od in caso di persistente shock, iniziare, se possibile immediatamente, trasfusione di sangue intero o di emazie concentrate (più plasma fresco o albumina se del caso).

Si ammette generalmente che l'emorragia sia grave quando l'Hb è inferiore ad 8 g/100 ml. Di solito si trasfonde cercando di portare l'Hb a 10-12 g/100 ml e l'Ht al 35% circa.

c) Altri provvedimenti terapeutici da attuare sono:

-ossigenazione del paziente (circa l'ossigeno terapia e l'attuazione della respirazione assistita o controllata, vedi provvedimenti generali descritti in precedenza);

-correzione del deficit della funzione urinaria (oligoanuria): circa l'uso dei diuretici o di altri provvedimenti (dialisi), vedi provvedimenti generali descritti in precedenza;

-somministrazione di steroidi: il loro uso specie in questo tipo di shock è controverso (vedi in seguito quanto riferito a proposito dello shock settico);

-somministrazione di dopamina: è utile in presenza di ipotensione stabile dopo la correzione del deficit volemico. Circa il dosaggio vedi tab.17 sui farmaci inotropi;

-somministrazione di altri farmaci vasoattivi. I farmaci vasocostrittori e/o vasodilatatori sono generalmente controindicati nello shock ipovolemico (vedi in seguito il loro uso in altri tipi di shock, in particolare nel tipo "distributivo");

-somministrazione di digitale. Questo farmaco è raramente indicato in questo tipo di shock; si usa talora in presenza di deficit di contrattilità miocardica secondaria ad immissione in circolo di sostanze cardiodepressive (MDF) od in pazienti cardiopatici che ne facciano già uso. Nei casi in cui è sospettabile la presenza di MDF può essere utile associare sostanze antiproteasiche come l'aprotinina;

-somministrazione di eventuali altri farmaci, tendenti a contrastare alcuni meccanismi "patogenetici" dello shock: si rimanda alla parte finale (proposte di associazione sperimentale di alcuni farmaci alla terapia tradizionale dello shock);

-terapia causale. Il trattamento della causa che ha originato lo shock costituisce ovviamente la parte essenziale della terapia. Appositamente tuttavia tale trattamento viene segnalato per ultimo, in quanto lo shock ipovolemico grave costituisce uno dei pochi casi in medicina in cui il trattamento sintomatico può e molto spesso deve precedere quello causale. Sono trattamenti causali:

1. interventi di chirurgia generale od internistici atti ad arrestare un'emorragia in atto dovuta a lesioni di vasi o di visceri interni (esofago, stomaco, fegato, milza, reni, aorta ecc.);

2. interventi di chirurgia generale o specialistica atti a correggere situazioni di ileo paralitico (peritoniti) od ostruttivo (occlusioni intestinali), oppure lesioni vascolari intestinali (tromboembolia mesenterica);

3. interventi endoscopici atti ad arrestare emorragie da varici esofagee o da ulcere gastriche sanguinanti;

4. interventi di correzione medica delle varie malattie che si possono presentare con un quadro di shock ipovolemico (diabete, pancreatite, gravi squilibri idroelettrolitici);

Due ultime cose da ricordare nel trattamento dello shock ipovolemico:

A . è bene tentare una stabilizzazione del circolo prima di ogni intervento chirurgico (quando ovviamente ciò sia compatibile con il caso particolare);

B . è bene ricordare che le cause più frequenti della persistenza del quadro di shock ipovolemico sono:

a) infusioni insufficienti;

b) mancato apporto del fabbisogno di elettroliti;

c) perdite persistenti di liquidi non individuate come: emorragie interne intratoraciche o intraaddominali (intraperitoneali, retroperitoneali) o in sedi particolari come può avvenire nella gravidanza extrauterina, nelle fratture di bacino o di femore ecc);

d) "compartimentazione" dei liquidi (ileo, ascite, ecc.). Nei pazienti in shock ed anemia in cui la radiografia del torace è negativa e non vi sono segni di sanguinamento esterno (cute, bocca, ano) né di importante sanguinamento intra o retroperitoneale (visualizzabili con ecotomografia e TAC) né vi è presenza di ematuria macroscopica, può essere utile come mezzo diagnostico il lavaggio peritoneale per la ricerca di sangue intraaddominale.

e) insufficienza cardiaca (deficit di gittata). Può essere "primitiva" da preesistente cardiopatia ignorata, o "secondaria" dovuta a complicazioni dello shock ipovolemico [infarto miocardico, immissione in circolo di sostanze cardiodepressive (MDF), sovraccarichi di volume iatrogeni ecc.].

Altri mezzi terapeutici straordinari:

-reinfusione del sangue perduto (ad esempio nell'emitorace si possono raccogliere fino a 2 l di sangue in ciascun emitorace che possono essere drenati e reinfusi con particolari metodiche piuttosto complesse);

-miglioramento dell'ossigenazione tramite la rimozione extracorporea dell'anidride carbonica in caso di grave insufficienza respiratoria secondaria (ARDS): tecnica molto complessa e tuttora poco applicata.

SHOCK CARDIOGENO

Etiopatogenesi. Ridotta gittata cardiaca.

Meccanismi causali.

a) Diminuzione della funzione contrattile del muscolo cardiaco (forma "primaria").

Infarto miocardico: lo shock complica l'infarto miocardico nel 10-15% dei pazienti ospedalizzati. Si tratta di complicazione piuttosto precoce, che si manifesta entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi nel 50% dei casi ed entro le 36 ore nel 75% dei casi.

La maggior parte dei pazienti in shock presenta un infarto molto esteso, che coinvolge il 40% o più del ventricolo sinistro; in tutti vi è un coinvolgimento dell'apice del cuore e nell'84% dei casi è interessato il ramo discendente anteriore della coronaria sinistra.

Per la maggior parte dei pazienti si tratta di recidiva di infarto. La prognosi in questi casi è estremamente sfavorevole (mortalità > 80%). Anche ogni forma di cardiopatia avanzata ipertrofica (specie dopo trattamenti impropri) o dilatativa può causare shock. Lo shock può inoltre comparire dopo interventi chirurgici in circolazione extracorporea (CEC).

b) Alterazioni meccaniche: per complicazioni di infarto (rottura di muscoli papillari, rottura del setto interventricolare o della parete libera, formazione di aneurisma acuto ventricolare sinistro) o per vizi valvolari (stenosi valvolare aortica, insufficienza valvolare aortica acuta da endocardite settica, insufficienza mitralica acuta ischemica od endocarditica).

Altre alterazioni meccaniche sono riferibili all'ostruzione del flusso in entrata od in uscita e saranno riportate sotto la voce "shock ostruttivo", alla fine del capitolo.

c) Complicanze elettriche: aritmie a varia genesi (infartuale, aterosclerotica, iatrogena, disionica ecc.) con frequenze estreme (>oltre 180 al minuto/<30 al minuto). Perdita del sincronismo atrioventricolare (blocco A-V; dissociazione A-V).

Quadro emodinamico. Caratterizzato da bassa portata cardiaca, elevate resistenze periferiche, alta pressione di riempimento ventricolare sinistro (in circa il 20% dei casi tuttavia si riscontrano basse pressioni di riempimento, indice di ipovolemia o di cedimento ventricolare destro).

Aspetti clinici. Gli stadi iniziali (pre-shock) sono caratterizzati da: aumento della frequenza cardiaca, riduzione della pressione arteriosa sistolica e differenziale, riduzione della temperatura cutanea e della diuresi.

Nello shock conclamato: la cute è fredda per lo più sudata, pallida, cianotica o marezzata. La pressione arteriosa è < 90 mmHg (oppure vi è un calo pressorio di 40-50 mmHg rispetto ai valori di base e di oltre 80 mmHg nell'iperteso). Il flusso urinario è < 20 ml/h.

Lo stato di coscienza è compromesso: sono presenti ansietà o sonnolenza o confusione; si può giungere al coma.

Monitoraggio emodinamico. Vi è nello shock cardiogeno netta indicazione al cateterismo di Swan Ganz (in unità intensiva attrezzata ad hoc), poiché la PVC non è in grado di fornire informazioni attendibili per la terapia.

Tale cateterismo consente la determinazione della gittata cardiaca (IC) e della pressione di riempimento ventricolare sinistro (pressione capillare polmonare "occludente": CWP), e permette di individuare profili emodinamici differenti (per esempio permette di escludere un infarto miocardico acuto ventricolare destro). Elementi essenziali per la terapia da attuare (farmaci, supporti meccanici della circolazione, interventi chirurgici d'urgenza) ed anche per stabilire la prognosi a breve termine, si ricavano dallo studio delle relazioni fra pressione capillare polmonare (wedge pressure o CWP) ed indice cardiaco. Si ha congestione polmonare (CWP superiore a 18 mmHg) nei deficit di pompa del ventricolo sinistro, ma si può avere CWP normale o bassa in casi di infarto ventricolare destro (presente in circa 1/4 degli infarti cardiaci inferiori) oppure in casi di deficit di pompa legati ad ipovolemia, per sudorazione, vomito, uso di diuretici, riduzione di apporto di liquidi volontario o iatrogeno, e per spostamento di liquidi dallo spazio intravascolare a quello extravascolare per uso protratto di vasocostrittori od a seguito di acidosi ed ipoossiemia nell'arresto cardiaco.

L'indice cardiaco (IC) che normalmente varia tra i 2,5 e 4,5 l/min/m² può diventare inferiore a 2,0 l/min/m² in caso di shock cardiogeno e ciò costituisce un elemento prognostico infausto.

Esami di laboratorio e strumentali: Gli esami da eseguire sono: glicemia, azotemia, creatininemia, enzimi cardiaci, elettroliti, lattacidemia, acidi grassi liberi, EGA, elettrocardiogramma, Rx torace, ecocardiogramma mono e bidimensionale.

L'ecocardiogramma bidimensionale, come già detto, è utilissimo nella diagnostica differenziale dello shock da deficit di gittata cardiaca potendo evidenziare una ipo-discinesia cardiaca (globale e distrettuale), un versamento intrapericardico (pre-tamponamento cardiaco), un aumento volumetrico (con ipercinesia) del ventricolo destro (embolia polmonare acuta), gravi valvulopatie, un eventuale doppio lume alla radice dell'aorta ascendente da aneurisma dissecante.

Terapia. Interventi immediati per il trattamento dello shock cardiogeno propriamente detto sono:

-sedazione dell'eventuale dolore (morfina 1 cg diluita in 10 ml di soluzione fisiologica iniettata a boli di 1/3 cg ogni 10-15');

-correzione pronta ed aggressiva dei disturbi del ritmo (cardioversione elettrica, atropina, PM temporaneo, farmaci vari);

-terapia dell'edema polmonare acuto, quando presente (morfina, furosemide, O₂, eventuali farmaci inotropi e vasodilatatori);

-correzione di disfunzioni neurovegetative rilevanti, mediante impiego di vagolitici: atropina 1/2-1 mg e.v.;

-ossigenoterapia (cercare di portare la PaO₂ almeno a 60 mmHg): eventualmente ventilazione assistita;

-correzione dell'acidosi, dell'ipoglicemia, di alterazioni elettrolitiche eventualmente presenti;

-correzione di eventuale ipovolemia (giugulari vuote, PVC bassa o CWP normale o bassa) mediante somministrazione di liquidi per espandere il volume. L'uso di boli (50 ml) ripetuti di destrano (Macrodex) o di soluzione fisiologica, permette, specie nell'IMA del ventricolo destro, di valutare il vantaggio emodinamico che si può ottenere sotto la guida della CWP (o della PVC);

-uso di farmaci per tentare di limitare l'ischemia e la necrosi miocardica (fibrinolitici, calcio-antagonisti). In particolare appare utile l'uso precoce entro le prime 3 ore di farmaci fibrinolitici [streptochinasi, urochinasi, rtPA (attivatore tissutale del plasminogeno), o altre sostanze trombolitiche tuttora in corso di sperimentazione];

-uso di farmaci inotropi e vasodilatatori: la digitale è per lo più controindicata nello shock cardiogeno (da infarto miocardico e sue complicanze); per quanto riguarda gli altri farmaci inotropi e vasodilatatori vedi tabelle 17 e 18 .

Mezzi terapeutici straordinari:

-applicazione di PM temporaneo, in caso di blocchi A-V di vario grado, condizionanti la portata cardiaca;

-contropulsazione aortica (IAPB).

Se non si riscontrano miglioramenti degli indici di funzione cardiaca (portata cardiaca, indice sistolico, indice di lavoro ventricolare sinistro) è indicata la IAPB. È questo un mezzo di assistenza circolatoria meccanica costituito da un pallone riempito con elio, che attraverso la femorale viene introdotto nell'aorta toracica.

Il riempimento del pallone è sincronizzato sull'ECG, in maniera che il pallone si gonfia durante la diastole e si sgonfia durante la sistole. Con ciò si ottiene un aumento del flusso coronarico, attraverso l'incremento della pressione diastolica ed una diminuzione del post-carico in sistole, con miglioramento della performance ventricolare.

Le controindicazioni sono rappresentate dall'insufficienza valvolare aortica e dalla presenza di aneurisma aortico. Le complicazioni (seppur rare) sono: dissecazione aortica, infezioni, emolisi e trombocitopenia, emboli agli arti.

La IAPB rende più sicura la coronarografia eseguita in fase acuta ed in pazienti in shock; permette una sopravvivenza di pazienti in shock grave, che potrebbero trarre vantaggio da una successiva correzione chirurgica (ad esempio rottura di cuspidi valvolari o di corde tendinee, rottura di setto interventricolare). La IAPB viene talora (in pochi centri) usata precocemente negli IMA con insufficienza ventricolare sinistra, pur non ancora in shock, con risultati riferiti buoni (anche sul controllo dell'angor e delle aritmie refrattarie).

Può essere proseguita per 7-14 giorni. (nei pazienti divenuti "dipendenti"). Periodi più prolungati possono favorire complicazioni trombotiche od infettive.

-Trombolisi ed angioplastica coronarica. Sono riportate nella letteratura segnalazioni di risultati efficaci nel 50% dei pazienti affetti da shock cardiogeno sottoposti a riperfusione (trombolisi + angioplastica) entro le prime ore dopo un'occlusione coronarica.

Questa procedura è spesso complicata da gravi aritmie e gravi disfunzioni miocardiche secondarie a riperfusione inefficace.

-By-pass aorto-coronarico d'urgenza: in caso di fallimento dei tentativi sopradetti si può attuare un by-pass d'urgenza, gravato tuttavia di elevata mortalità (40-60%).

-Protesi ventricolare artificiale: sono allo studio metodi artificiali di supporto ventricolare (protesi ventricolare sinistra, cuore artificiale totale, trapianto cardiaco eterotopico), che consentano al paziente di sopravvivere il tempo necessario per potere effettuare un trapianto di cuore, prima che si verifichino danni irreversibili ad altri organi.

SHOCK "OSTRUTTIVO"

Si definisce così quella situazione nella quale a livello delle grandi vene, del cuore, dell'arteria polmonare o dell'aorta, si stabilisce un'ostruzione di grado tale da impedire fisicamente il flusso ematico. Le varie situazioni sono rappresentate nella tab.22, che prende in considerazione due parametri dello shock ostruttivo: sede anatomica e meccanismo patogenetico.

SHOCK DISTRIBUTIVO

È così definito un tipo di shock nel quale la distribuzione del volume intravascolare è marcatamente anormale, come risultato di un'alterazione primaria del tono vasomotorio.

Parte della massa ematica viene cioè sequestrata selettivamente nel microcircolo e nel sistema venoso.

Le cause di questo tipo di shock sono varie (vedi tabelle classificazione shock).

In questa sede tratteremo solamente dello shock settico, anafilattico, neurogeno.

SHOCK SETTICO

Etiopatogenesi. Di regola conseguente ad una batteriemia da germi gram negativi. In tali infezioni si ritiene che lo shock sia causato dalle tossine prodotte dai batteri (tra le quali la più studiata è l'endotossina, che corrisponde alla componente liposaccaridica della parete batterica). Negli ultimi anni è stato dimostrato che la maggior parte degli effetti dell'endotossina sono mediati da una proteina endogena detta cachessina (o tumor necrosis factor). Tale cachessina è prodotta dalle cellule ad attività macrofagica, attivate dall'endotossina stessa.

Lo shock è legato al danno cellulare e tissutale diffuso ed al sequestro del sangue nel microcircolo.

La setticemia da gram negativi è una delle cause principali di morte ed invalidità tra i pazienti ospedalizzati, con un'incidenza di centinaia di migliaia di casi ogni anno nel mondo.

Quando in associazione alla batteriemia ed alla endotossinemia compare l'ipotensione, la mortalità varia dal 40 al 60% (in talune statistiche anche oltre il 60%). Questi valori sembrano essere rimasti immutati nel corso degli ultimi 15 anni.

I germi gram negativi più frequentemente in causa sono: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*. Anche batteriemie da *Neisseria meningitidis*, da anaerobi gram negativi (*Bacteroides* spp) possono causare shock, così come infezioni da gram positivi quali *Stafilococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Stafilococcus epidermidis*.

In genere la batteriemia è documentata nel 50% dei pazienti.

Epidemiologia e anatomia patologica. Questo tipo di shock si presenta soprattutto in pazienti ospedalizzati (certe statistiche riferiscono fino a 12 casi su 1000 ricoveri), affetti da patologie che li rendono suscettibili all'invasione batterica del torrente circolatorio.

Fattori "predisponenti" sono il diabete, dove la porta dell'infezione è quasi sempre nel tratto urinario, le gravi malattie ematologiche (leucemie, linfomi), la cirrosi epatica, i carcinomi disseminati, la terapia con corticoidi, immunosoppressori o radiazioni, la gravidanza, l'età avanzata. Ed anche gli interventi chirurgici o le procedure strumentali riguardanti il tratto urinario, biliare, ginecologico, gastrointestinale, l'uso di cateteri venosi, le manovre diagnostiche cruente, l'utilizzo di umidificatori e di altre apparecchiature ospedaliere.

La maggior parte dei germi gram negativi che determinano sepsi sono normali commensali dell'apparato gastrointestinale, da cui possono diffondere ai distretti vicini (dall'appendice al peritoneo, dal perineo all'uretra od alla vescica o nel torrente circolatorio). Altre porte di ingresso possono essere la cute ed i polmoni (vedi ustionati, leucemici ecc.). Talora si reperta all'autopsia il focolaio primitivo, che interessa di solito le vie urinarie, biliari, l'apparato gastrointestinale, il polmone, oppure un ascesso metastatico.

Assai spesso, nei soggetti con malattie debilitanti (cirrosi, neoplasie ecc.) il reperto autoptico è negativo: si potranno trovare segni di coinvolgimento di organi bersaglio come il polmone (edema, emorragie, formazione di membrane ialine, come nell'ARDS), il rene (necrosi tubulare e/o corticale), il tratto gastroenterico (ulcerazioni superficiali), il miocardio (necrosi focali), i vasi capillari (trombizzazione in molti tessuti).

Conoscenze attuali circa i meccanismi patogenetici. Lo shock settico è dovuto all'azione esercitata da alcuni componenti della struttura batterica sulle membrane cellulari, sui fattori della coagulazione e sul sistema del complemento, che provocano lesioni citologiche, alterano il flusso ematico particolarmente nel microcircolo, innescano turbe della coagulazione.

Gran parte delle conoscenze attuali sulla fisiopatologia dello shock settico si deve a studi sugli effetti dell'endotossina che esplica la sua azione tossica attivando il rilascio, da parte delle cellule ad attività macrofagica, della proteina endogena detta "cachessina".

L'endotossina attiva le fosfolipasi delle membrane cellulari che liberano acido arachidonico ed inducono alla sintesi e rilascio di leucotrieni, prostaglandine, tromboxano e del fattore attivante le piastrine (FAP). Queste sostanze che sono mediatrici della flogosi influenzano il tono vascolare, la permeabilità capillare e l'aggregazione di leucociti e piastrine. (Il tromboxano è un vasocostrittore ed aggregante piastrinico; la prostaciclina causa vasodilatazione e previene l'aggregazione piastrinica). Esse inoltre attivano il complemento, sia attraverso la via "classica", sia attraverso quella "alternativa" (formazione di C3a e C5a) con effetti su leucociti, piastrine e sul tono vasale.

L'attivazione del complemento, la produzione di leucotrieni e gli effetti diretti dell'endotossina sui neutrofili, favoriscono l'accumulo di queste cellule infiammatorie nei polmoni, il rilascio dei loro enzimi e la produzione di radicali liberi di O₂ tossici, che danneggiano l'endotelio polmonare e possono scatenare la sindrome di "distress respiratorio acuto dell'adulto" (ARDS). È stato dimostrato in questa sindrome conseguente a sepsi, mediante lavaggio broncoalveolare, un numero elevato di neutrofili ed anche un elevato livello di elastasi neutrofila, ciò ha portato alla identificazione di releasing factor per le elastasi, tra i quali le proteine di contatto (negli ARDS settici furono dimostrati ridotti valori plasmatici del fattore XII, di precallieina e di chininogeno; tali bassi valori sono indice di attivazione del sistema di contatto).

L'alterazione delle cellule endoteliali prodotta dalla endotossina, con la conseguente esposizione dei componenti della membrana basale porta all'attivazione di uno zimogeno plasmatico, il fattore XII (fattore di Hageman).

Questo fattore XII viene attivato a XIIa, (proteasi simile alla tripsina), che agisce sul fattore XIa attivandolo a XI, il quale a sua volta, catalizzando la formazione del fattore Xa, scatena la coagulazione intrinseca (nel caso estremo il risultato è la CID, coagulazione intravascolare disseminata).

L'infusione sperimentale di endotossina conduce inoltre alla produzione di fattore tissutale, che attivando il fattore VII (cofattore della coagulazione estrinseca) a VIIa, catalizza la formazione dei fattori IXa e Xa.

L'eventuale formazione di protrombinasi, converte la protrombina in trombina.

La trombina è l'enzima chiave della CID in quanto aggrega le piastrine ed attiva il fibrinogeno. Come si vede le endotossine attivano sia il sistema "intrinseco" sia quello "estrinseco" della coagulazione del sangue.

La patogenesi dell'ipotensione è strettamente legata all'altro principale substrato del fattore XIIa, vale a dire la precallieina (la sua deplezione esprime l'attivazione della fase di contatto e quando è grave indica una prognosi infausta dello shock settico).

L'enzima proteolitico derivante dalla precallicreina, la callicreina, agisce sul chininogeno ad alto peso molecolare che rilascia bradichinina, uno dei più potenti peptidi vasodepressori e attivatori delle cellule endoteliali.

La callicreina converte anche la prourochinasina in urochinasina, che a sua volta converte il plasminogeno in plasmina, intensificando così la fibrinolisi.

È dimostrata anche secrezione di oppioidi endogeni nel sistema nervoso centrale (beta-endorfine). Tali beta-endorfine ad azione vasodilatatrice sono ritenute, almeno in parte, responsabili dell'induzione dello stato di shock.

Da ultimo viene danneggiato il metabolismo cellulare (come in tutti gli stati di shock): si instaura un catabolismo proteico con ipoglicemia ed acidosi lattica. Queste manifestazioni metaboliche sono la causa di molte conseguenze cliniche dello shock settico.

Quadro emodinamico ed aspetti clinici. Inizialmente il quadro è caratterizzato da "vasodilatazione" con "aumento" della gittata cardiaca, "diminuzione" delle resistenze vascolari periferiche, diminuzione della PVC ed incremento del volume di eiezione sistolica (fase iperdinamica o "warm shock").

In una fase successiva il quadro dominante è quello di una vasocostrizione, con aumento delle resistenze vascolari, diminuzione della PVC e del volume di eiezione sistolica (fase ipodinamica o "cold shock"). Si deve tenere presente, tuttavia, che alcuni pazienti possono morire nella prima fase "iperdinamica" dello shock settico.

In realtà, il quadro emodinamico che deriva dallo studio di un gran numero di pazienti con shock settico ha permesso di differenziarne vari quadri:

1. Shock con volemia normale e resistenze periferiche diminuite (normale gittata cardiaca, normale tempo di circolo, normale pH e PVC). Clinicamente questo tipo di shock si presenta con cute calda, ipotensione, oliguria, modesta lattacidosi. La prognosi è generalmente buona.
2. Shock con ipovolemia e resistenze periferiche aumentate (gittata cardiaca diminuita, PVC diminuita, pH normale o lievemente aumentato). Clinicamente questo tipo di shock si presenta con cute fredda, ipotensione, oliguria, modesta lattacidosi. La prognosi è ancora buona, se vengono praticati interventi tempestivi atti a ripristinare il circolo ed a combattere l'infezione.
3. Shock con volemia normale (PVC e gittata cardiaca normale, resistenze periferiche ridotte e acidosi metabolica marcata). Clinicamente la cute può essere calda e secca. La prognosi è generalmente sfavorevole.
4. Shock avanzato (con ipovolemia, PVC bassa, gittata cardiaca bassa) e presenza di acidosi metabolica marcata. La cute si presenta fredda e cianotica o mazzata. La prognosi è infausta.

Da ciò sembra doversi dedurre che esistono vari stadi dello shock settico, con diverse condizioni cliniche, emodinamiche e metaboliche. Sinteticamente lo shock settico è rappresentato per lo più da due stadi evolutivi:

-in fase precoce predomina la "vasodilatazione": i pazienti sono caldi e bene perfusi. Sono presenti segni di "iperdinamia" (polso frequente, aumento della pressione differenziale ecc.), la gittata cardiaca può essere normale od elevata. Vi è un lieve stato di agitazione o confusione, rialzo termico,

iperventilazione. In questo stadio può non esservi ipotensione per intervento dei meccanismi di compenso;

-in fase più tardiva compare lo stato di shock tipico con segni di deficit di perfusione dei vari organi e di vasocostrizione periferica (confusione psichica, oliguria, ipotensione, cute fredda, umida, marmorizzata, deficit di gittata cardiaca).

Esistono tuttavia stadi intermedi non bene definiti, che rendono più complicata la diagnostica precoce.

Il paziente può presentarsi con aspetti atipici: soltanto una febbre di incerta natura, un riscontro di una inspiegata alcalosi respiratoria, oppure di una alcalosi metabolica, uno stato confusionale, una caduta della pressione arteriosa. Ognuno di questi aspetti deve essere "attentamente considerato" nel sospetto di un incipiente shock settico.

Esami di laboratorio. Devono essere praticati i seguenti esami: es. emocromocitometrico; enzimi AST, ALT, LDH, CPK, amilasi; coagulazione: PT, PTT, fibronogeno, piastrine; elettroliti plasmatici; lattatemia; emogasanalisi arteriosa (EGA); emocolture e urocolture; esami della funzionalità renale.

È sospetta una leucopenia iniziale (spesso associata a piastrinopenia) cui fa seguito una leucocitosi. Tali modificazioni possono essere spia di iniziale impegno e consumo leucocitario (specie granulocitario), cui fa seguito, dopo soltanto alcune ore, un aumento compensatorio di leucociti (spesso con comparsa in circolo di cellule immature).

Vi può essere aumento aspecifico, come in tutti i tipi di shock, degli enzimi poliviscerali, che riflettono i danni ipoperfusivi dei vari organi. Una lieve iperglicemia può essere espressione di iniziale risposta catecolaminica allo shock; ad essa potrà far seguito, in stadi più avanzati, una ipoglicemia.

Le emocolture ed urocolture (ripetuti prelievi a breve distanza) possono essere positive, ma spesso (in circa il 50% dei casi) esse risultano negative.

Le emocolture negative non permettono di escludere la diagnosi di shock settico.

Monitoraggio strumentale. È indicato il monitoraggio della temperatura (centrale e periferica) della pressione arteriosa, del quadro elettrocardiografico, della PVC (e CWP), della diuresi oraria e della funzionalità renale. Vanno controllati frequentemente il reperto polmonare (Rx, EGA), l'esame emocromocitometrico, la coagulazione.

Frequenti complicanze dello shock settico:

-difetti della coagulazione: CID (coagulopatia intravascolare disseminata). La sua patogenesi è dovuta, come già detto, all'attivazione del fattore XII (fattore di Hageman), cui fa seguito deposito di aggregati di piastrine e fibrina nei piccoli vasi e formazione di trombi distali (cioè nelle parti distali dell'albero circolatorio).

In questa complicanza si rileva diminuzione dei fattori II, V, VIII, del fibrinogeno, delle piastrine; l'iperfibrinolisi secondaria che può essere di vario grado (ed essere responsabile di una grave diatesi emorragica) è denunciata dalla comparsa degli FDP (prodotti di degradazione del fibrinogeno);

-insufficienza respiratoria acuta (ARDS): costituisce forse la causa più frequente di morte nei pazienti con shock settico. L'ARDS è caratterizzato da: edema polmonare (non cardiogeno o "lesivo"), emorragie, atelectasie, formazione di membrane ialine e di trombi capillari locali.

In questa sindrome vi è aumento della permeabilità capillare, riduzione della superficie di scambio, progressiva riduzione della compliance polmonare, grave ipossiemia;

-insufficienza renale acuta (IRA): può essere dovuta inizialmente ad ipovolemia; in seguito si possono manifestare lesioni "organiche" (vedi "Rene da shock");

-insufficienza cardiaca (in pazienti non primitivamente cardiopatici). È dovuta probabilmente a sostanze ad azione cardiodepressiva (FDM o altre sostanze che si liberano nella regione splancnica ischemica);

-altre complicanze: ulcere gastriche da stress, epatite ischemica (che si manifesta con ipertransaminasemia, ittero, deficit vari della funzione epatica).

Aspetti clinici

La diagnosi è spesso difficile nelle fasi iniziali, in quanto possono essere assenti i sintomi tipici della sepsi.

Così può esservi apiressia in pazienti anziani e debilitati, affetti da gravi infezioni.

L'unico sintomo può essere rappresentato da confusione mentale o stato di agitazione, tachipnea, tachicardia, ipotensione, oligo-anuria, o febbre (ricorrere alla misurazione rettale! la temperatura ascellare può essere sotto i 37°). Talora ad un esame clinico poco significativo fanno riscontro "reperti di esami di incerta interpretazione" (acidosi, alcalosi, leucopenia, piastrinopenia ecc.).

Forma particolare: sindrome da shock tossico

Questa sindrome può essere considerata una forma particolare dello shock settico. Essa insorge all'inizio del periodo mestruale, o subito dopo il suo termine, in donne che fanno uso di tamponi, particolarmente per l'uso prolungato di un solo tampone (più di 8 ore). È caratterizzata da febbre elevata, rash eritematoso, con successiva desquamazione della cute, specie al palmo delle mani ed alle piante dei piedi, lingua color fragola, iperemia congiuntivale, faringea e vaginale, vomito, diarrea, mialgie. Il fegato può essere coinvolto, così come il rene ed il polmone. Compaiono rapidamente l'ipotensione e lo stato di shock; l'etiopatogenesi è riferita all'assorbimento di tossine conseguente ad infezione locale da stafilococco aureo. La diagnosi si basa sulla positività delle colture vaginali per

questo tipo di germe. È presente sempre leucocitosi e spesso sono presenti segni laboratoristici di interessamento di vari organi (fegato, rene, polmone, sistema coagulativo). La terapia antibiotica si basa su penicilline e cefalosporine beta-lattamasi resistenti o vancomicina.

Terapia dello shock settico

1. Espandere il volume intravascolare con cristalloidi dietro monitoraggio della PVC. Non impiegare soluzioni di colloidali, perché l'integrità capillare nello shock settico è sempre compromessa e l'impiego di colloidali può aggravare l'edema interstiziale.

Circa le modalità del trattamento infusionale vedi shock ipovolemico. In genere si somministrano 1-2 l di liquidi nella prima ora, regolandosi poi sulla PVC; se al carico di volume ed al conseguente ritorno dei valori di PVC ai limiti normali, non segue un miglioramento della situazione di shock, occorre somministrare farmaci inotropi o vasocostrittori.

2. Dopamina: si somministra per infusione (3-15 mcg/kg/min). Il dosaggio va regolato in base al comportamento dei parametri clinici ed emodinamici: tra 2 e 5 mcg/kg/min, il farmaco esercita effetto "dopaminergico" con incremento del flusso nei reni e nei principali organi splancnici; fra 5 e 15 mcg/kg/min, si somma all'azione "dopaminergica" quella "beta-adrenergica", con progressivo incremento della portata cardiaca e riduzione delle resistenze periferiche; sopra i 15-20 mcg/kg/min, prevale l'azione "alfa-adrenergica" con aumento delle resistenze periferiche.

3. Terapia antibiotica: va iniziata al primo sospetto di sepsi in maniera empirica, in attesa dei risultati delle colture. Orientativa a questo fine la [tab.23](#) .

Appare utile, nelle sepsi, associare anche farmaci chinolonici (pefloxacina e simili) tenuto conto della frequente presenza di germi antibiotico-resistenti (ad es.: pefloxacina 400 mg x 2 p.d., in infusione e.v.).

La terapia antibiotica potrà essere modificata in seguito, sulla scorta dei risultati delle colture e della sensibilità batterica.

4. Terapia chirurgica. Occorre incidere e drenare all'esterno gli ascessi (perineali, perirettali ecc.) ed intervenire chirurgicamente al più presto su ogni possibile fonte di sepsi (scessi intra-addominali, ostruzione biliare con colangite ecc.). Non si insisterà mai abbastanza sul concetto che l'intervento chirurgico in presenza di flogosi acuta identificata (specie intra-addominale) è indispensabile e va tentato nonostante tutti i rischi prevedibili connessi con lo stato di shock.

5. Corticosteroidi. Si devono usare in dosi "farmacologiche", in bolo endovenoso singolo (non per fleboclisi), in non più di 4 somministrazioni in totale, da effettuare nelle prime 24/36 h. La loro efficacia è sostenuta da alcuni e negata da altri. Gli steroidi glicoattivi iniettabili sono tutti egualmente validi purché usati in dosi equipotenti(vedi tab.24) .

I corticosteroidi agirebbero stabilizzando le membrane lisosomiali (prevenendo così la liberazione di proteasi), diminuendo le resistenze vascolari sistemiche e polmonari, migliorando la perfusione nel microcircolo, prevenendo l'attivazione del complemento e dell'aggregazione piastrinica, inibendo l'immissione in circolo di proteasi anche non lisosomiali e la ipergenerazione di radicali liberi di ossigeno.

6. Terapia delle complicanze.

-Oligoanuria: diuretici (mannitolo, furosemide), dialisi.

-Alterazioni della coagulazione: plasma fresco, sostituzione di fattori mancanti in caso di necessità (antitrombina III ecc.). Il trattamento con eparina nella CID è tuttora controverso e non accettato da tutti.

-Insufficienza respiratoria (ARDS): vedi trattamento generale.

-Altri farmaci: antisiero antiendotossina, anticorpi monoclonali antiendotossina, antiproteasici, naloxone, prostaciclina, antiossidanti (glutazione, desferoxamina, perossido dismutasi), ATP-asi, fibronectina opsonica, ecc., saranno considerati alla fine del capitolo sotto la voce: "Nuovi farmaci in sperimentazione".

Aspetti preventivi

Lo shock settico presenta tuttora una mortalità molto elevata. Ciò perché:

-il suo riconoscimento è spesso troppo tardivo (solo in stadio conclamato e "irreversibile"), perché la sintomatologia di esordio viene sottovalutata o è atipica;

-spesso non vengono adottate misure atte a prevenirlo, con tempestivi se pur rischiosi interventi chirurgici, prima della comparsa di complicanze irreversibili;

-non si rimuovono a tempo debito cateteri venosi od urinari, che rappresentano una porta d'ingresso dei germi;

-la terapia si deve spesso iniziare su basi "empiriche" non potendosi sempre disporre di un laboratorio microbiologico efficiente, con rapide risposte.

Risulta pertanto evidente il ruolo importante ed essenziale della prevenzione che consiste: nell'evitare contaminazione di cateteri venosi ed urinari, nell'igiene del malato (evitare piaghe da decubito ecc.), nel riconoscimento precoce del malato a rischio di infezioni, nell'attuazione di tutte le necessarie misure profilattiche: come ad esempio la profilassi con farmaci antibatterici, atta a prevenire eventuali complicanze settiche, specifiche dei vari interventi medici specialistici o chirurgici.

SHOCK ANAFILATTICO

Etiopatogenesi. Reazione allergica drammatica di origine immunologica che segue alla somministrazione per via parenterale, più frequentemente endovenosa, di un farmaco, di un siero, di un mezzo di contrasto. Questo tipo di shock può fare seguito anche a punture di insetti, morsi di serpenti, ingestione di cibi particolari.

Cause più frequenti. La penicillina e gli altri antibiotici beta-lattamici rappresentano più del 75% dei casi di anafilassi da farmaci (le statistiche riferiscono episodi fatali nello 0,001-0,002% dei casi; ovvero si verificano 1 o 2 decessi ogni 100.000 somministrazioni di penicillina).

Le reazioni anafilattoidi dopo infusione di mezzi di contrasto radiografici si verificano nel 2% della popolazione generale. (Negli Stati Uniti si registrano sino a 500 decessi all'anno).

Anche i plasma-expanders utilizzati nella terapia dello shock possono causare gravi reazioni anafilattiche.

Le punture di insetto hanno varie incidenze (fra 0,8% e 4% dei casi di shock anafilattico).

Anche vari tipi di alimenti possono essere causa di anafilassi (nelle tabelle 25 e 26 sono elencate le cause più frequenti di anafilassi ed i fattori di rischio predisponenti).

Meccanismi patogenetici. Gli allergeni che provocano la reazione anafilattica sono generalmente proteine o grossi polipeptidi. Anche sostanze di peso molecolare inferiore (come la penicillina) possono causare anafilassi interagendo con le proteine tissutali e formando così complessi proteina-aptene.

L'introduzione dell'antigene stimola la produzione di anticorpi specifici del gruppo delle "reagine", che appartengono alle immunoglobuline IgE. Queste sono legate alle membrane cellulari dei basofili e dei mastociti. Con la riesposizione, l'allergene interagisce con almeno due molecole di IgE legate a queste cellule, scatenando la degradazione cellulare ed il rilascio di mediatori chimici farmacologicamente attivi. Questi mediatori sono: l'istamina, che provoca aumento della permeabilità vascolare, la comparsa di orticaria, arrossamenti cutanei, angioedema, ipotensione; i leucotrieni C4, D4 ed E4, a spiccata azione broncospastica; ed inoltre il FAP (fattore attivante le piastrine) che attrae le piastrine nella sede della reazione allergica ed esercita altre funzioni farmacologiche.

I principali effetti di tutti questi mediatori chimici sono la vasodilatazione con ipotensione, la perdita di liquidi dai capillari, la formazione di edemi, l'ipersecrezione mucosa e la broncocostrizione.

Quadro emodinamico. Collasso vascolare da perdita di tono delle arteriole terminali dell'apparato circolatorio in toto (resistenze vascolari diminuite, stasi sanguigna periferica, riduzione del volume circolante). Parallelamente si ha aumento della permeabilità capillare con fuoriuscita di liquidi verso l'interstizio. La ipovolemia centrale più l'exoserosi a livello capillare è la caratteristica fisiopatologica dello shock anafilattico, che è quindi uno shock di tipo "distributivo".

Quadro clinico. Lo shock grave ha alcune caratteristiche essenziali: insorgenza improvvisa; rapido peggioramento dei sintomi; notevole reversibilità della gravissima situazione per effetto di terapia od addirittura spontaneamente.

-Insorgenza improvvisa: spesso durante l'iniezione o nei minuti che seguono (talora la reazione anafilattica può comparire anche dopo 20-30 min dalla somministrazione della sostanza). Le reazioni più tardive sono raramente mortali.

-Evolutività del quadro: spesso l'inizio è caratterizzato da sensazione di estremo malessere generalizzato e di prurito al palmo delle mani e alle piante dei piedi. Il paziente può avere brividi, è angosciato, cade a terra. La facies è pallida, grigia, raramente cianotica. Le pupille sono dilatate, il respiro è rapido e superficiale, i toni cardiaci a frequenza elevata ed appena percettibili, la pressione arteriosa non determinabile. Gli occhi si arrovesciano, la cute si ricopre di sudore, si possono avere perdita di coscienza e convulsioni. Si può giungere alla morte. A volte uno stato di collasso si può prolungare per due-tre ore, senza che il paziente riprenda conoscenza. Lo stato di shock si aggrava progressivamente, compare cianosi, algidità, coma (generalmente seguito da morte).

-Reversibilità: nella maggioranza dei casi peraltro, sotto effetto di terapia, e talora anche spontaneamente in casi meno gravi, il paziente si riprende, ricompaiono polso, pressione, lo stato di coscienza si normalizza. Spesso la ripresa è spettacolare come l'insorgenza dello shock.

Altre forme di shock anafilattico

La forma suddescritta concerne lo shock anafilattico gravissimo, che è per fortuna eccezionale. Le reazioni anafilattiche possono essere di varia entità e sono per lo più accompagnate da altri segni di tipo più specificamente "allergico" che sono:

-prurito (con inizio alle mani ed ai piedi e poi generalizzato);

-eritema: che può ricoprire l'intero corpo;

-orticaria: placche giganti su tutto il corpo;

-edemi al volto, congestione congiuntivale e nasale, respirazione difficile (edema faringeo), broncospasmo con manifestazioni asmatiche;

-ipotensione in genere moderata. Generalmente poco interessato il cuore.

Nella grande maggioranza dei casi l'anamnesi consente di definire il fattore etiologico dello shock. Talora questo non appare evidente: così alcuni fattori iniettati sotto forma insolubile o colloidale (insuline legate con zinco, ACTH retard, derivati della penicillina come la benzatilpenicillina) possono indurre, penetrando accidentalmente in una vena, uno stato di shock aspecifico (detto shock "colloidale") la cui patogenesi è ovviamente diversa da quella dello shock anafilattico propriamente detto. In questi casi caratteristica è l'insorgenza del malessere durante o immediatamente dopo iniezione mentre mancano prurito ed orticaria.

Anche farmaci iodati somministrati per vena (mezzi di contrasto radiologici) possono creare reazioni di tipo lipotimico (per ansia, per sensazione di calore generale) che possono essere difficilmente distinguibili dall'inizio di un vero e proprio shock anafilattico.

Terapia

-Mettere il paziente in posizione supina con gli arti sollevati.

-Controllare i segni vitali.

-Applicare prossimalmente alla sede di ingresso dell'antigene un laccio (rimuoverlo ogni 10-15 min).

-Somministrare adrenalina allo 1:1000 (diluire una fiala da 0,5 mg di adrenalina 1:1000 in 10 cc di soluzione fisiologica. Iniettare lentamente ev. Ripetere eventualmente dopo 5-15 min). L'effetto dell'adrenalina si esplica non solo a livello cardiovascolare ma anche a livello cellulare, aumentando i livelli di AMP ciclico, che inibisce il rilascio di sostanze mediatrici (chinine, istamina ecc.) dalle cellule sensibilizzate.

-In caso di ostruzione delle vie aeree superiori si deve tentare l'intubazione ed in caso di mancata riuscita si deve ricorrere alla cricotireotomia .

-Somministrare ossigeno al flusso di 5 l/min.

-Iniettare antistaminici (dibenzoparatiagina 50-100 mg e.v. in 3-5 min o difenidramina 1-2 mg/kg e.v. fino a 50 mg in 2-3 min).

-Aminofillina: utile in taluni casi la sua somministrazione, a dosi di 6 mg/kg in 50-100 ml di soluzione fisiologica da infondere in 30 min. Anche l'aminofillina aumenta i livelli di AMP ciclico intracellulare.

-Ristabilire la volemia con soluzione fisiologica 1/2-1 l in 30 min.

-Dopamina: nel caso permanga ipotensione, alla dose di 2-10 mcg/kg/min.

-Glicocorticoidi: sono utili per prevenire il fenomeno dell'anafilassi protratta (ripresa tardiva della sintomatologia), ma non per trattare l'episodio acuto. I glicocorticoidi non sono alternativi all'adrenalina o aminofillina. Vanno usati in dosi di 500 mg di idrocortisone succinato iniettati a bolo, ogni 2-4 ore o di 20-30 mg/kg e.v., in circa 10 min, di metilprednisolone.

-Per gli adulti in terapia con betabloccanti usare atropina 0,5 mg, fino a raggiungere una frequenza cardiaca di circa 60 bpm, od anche glucagone in dose di 0,05 mg/kg in bolo e.v. seguito da 0,07 mg/kg/h in infusione continua.

-Ospedalizzare sempre il paziente. Trattenerlo almeno 24 ore in ospedale anche dopo la risoluzione dell'episodio per il rischio di anafilassi protratta.

SHOCK NEUROGENO

Etiopatogenesi. Conseguenza ad una diminuzione dei meccanismi nervosi di controllo del circolo od a dilatazione anormale dei vasi venosi di capacità.

Cause. Lo shock neurogeno è piuttosto raro ed è quasi sempre dovuto ad un trauma del midollo spinale con quadro di quadriplegia o paraplegia.

Si può anche verificare in corso di sindrome di Guillain-Barré e di altre neuropatie, oppure a seguito di anestesia spinale alta. Non si verifica mai dopo trauma cranico (se dopo un tale trauma si verifica ipotensione, bisogna pensare sia piuttosto in atto un'emorragia di organi interni).

Può essere anche considerato "neurogeno" lo shock che si manifesta in corso di sovradosaggio di farmaci ganglioplegici (ipotensivi), vasodilatatori (nitroderivati ecc.), fenotiazinici, glutetimide ed altri, o di avvelenamento da barbiturici.

Quadro emodinamico. La portata cardiaca può essere anche aumentata ma le basse resistenze periferiche determinano ipotensione ed ipoperfusione degli organi. Analogamente a quanto si verifica nella fase iniziale iperdinamica dello shock settico, la cute è spesso calda ed asciutta.

Quadro clinico. I sintomi ed i segni clinici dello shock neurogeno sono simili a quelli dello shock ipovolemico (e settico, nella fase iniziale).

I dati anamnestici sono molto importanti, così come l'associazione di segni di malattia neurologica.

Terapia:

-misure specifiche del caso (es.: lavanda gastrica in caso di intossicazioni ed avvelenamenti per via orale, alcalinizzazione delle urine nell'avvelenamento barbiturico, immediata sospensione di infusione di vasodilatatori ecc.);

-espansione della volemia: infusione di soluzione di cristalloidi e.v. (1 l in 20-30', proseguendo sino a normalizzazione dei valori di PVC). In questo tipo di shock possono essere usati anche colloidali;

-farmaci vasocostrittori: lo shock neurogeno è probabilmente il solo tipo di shock per il quale vi è indicazione per l'impiego di farmaci vasocostrittori, data la necessità di ripristinare il tono dei vasi di capacitanza. Quindi è utile la somministrazione di dopamina in dosi di 15-20 mg/kg/min oppure noradrenalina in dosi di 0,02-0,1 mcg/kg/min (l'infusione va regolata in maniera da non superare i 100 mmHg di pressione arteriosa sistolica).

N.B. Sono descritti in letteratura anche altri tipi di shock endocrini che hanno rara incidenza e come tali e per i quali si rimanda agli appositi trattati.

Essi sono:

-shock da insufficienza ipofisaria acuta;

-shock da coma mixedematoso;

-shock da insufficienza surrenalica acuta;

-shock da feocromocitoma;

Conclusioni

Molta strada resta da compiere per quanto attiene lo studio e la terapia dello shock:

-riconoscimento clinico precoce di uno stato di shock (specie settico);

-valutazione di nuovi indici di laboratorio: glutatione ridotto, malonildialdeide, fibronectina, cachessina, elastasi neutrofila, mieloperossidasi, catepsine, segni di attivazione del complemento (C1q) ecc.;

-valutazione terapeutica di nuove sostanze tuttora in fase di sperimentazione, che potrebbero essere inserite negli schemi terapeutici tradizionali dello shock: antiossidanti: superossidodismutasi, glutatione ridotto, desferoxamina; sostanze antiproteasiche: aprotinina ed altre; anticorpi monoclonali antiendotossina ed anticachessina; cambio del plasma (presenza nel plasma di "RES depressant

substance"), prostaciclina, naloxone, crioprecipitati di fibronectina, ATP magnesium chloride (MgCl₂) ecc.;

-va tenuto presente che in clinica generalmente si affronta uno shock già in atto, con meccanismi di liberazione delle proteasi, di ipoperfusione e di squilibrio radicalico già attivati;

-pertanto l'uso precoce di sostanze interferenti i vari meccanismi patogenetici dello shock potrebbe rivelarsi estremamente utile. Dal momento che non esiste un rimedio universalmente valido, occorre cercare di agire non solo sulla causa scatenante ma anche cercare di prevenire, inibire, modificare, correggere gli squilibri appena sospettabili;

-è pertanto auspicabile l'uso di nuovi schemi terapeutici che siano di valido aiuto nella strategia di appoggio al malato in condizioni di shock.

Lecture consigliate

LIBRI

Abboud F.M.: *Text book of critical care*. Ed. W.B. Saunders, 1989.

Harrison: *Medicina interna*. Ed. MacGraw Hill, 2^a ed., 1987.

Ho M.T., Saunders C.E.: *Current emergency diagnosis and Treatment*. Ed. Lange Medical Book, 1990.

Kelly: *Text book of internal medicine*. Ed. Lippincott Company, Philadelphia, 1990.

Lawin P.: *Terapia intensiva*. Ed. Piccin, 1979.

Schwartz e Coll.: *Medicina d'urgenza. Principi e pratica*. Ed. Piccin, 1987.

Medicina d'urgenza. Diagnosi ed interventi terapeutici nella pratica domiciliare ed ospedaliera. C.G. Ediz. Med. Scient., Torino, 1988.

Rugali G. *Manuale di medicina interna sistematica*. Ed. Masson, 1989.

Schwartz e Coll.: *Critical care medicine*. Ed. The Williams & Wilkins Co., 1990.

ARTICOLI SU RIVISTE O PUBBLICAZIONI

Cachectin: more than a tumor necrosis factor. The New England Journal of Medicine, vol. 316, n. 7, p. 379-383.

Lo shock cardiogeno. NAM Publimedia, anno VI, vol. 6, 1.1. 1990.

Lo shock. Triangolo, Rivista Sandoz di Scienze Mediche, vol. XIII, n. 2, sett. 1975.

Neutrophil chemiluminescence and opsonic fibronectin levels following blunt trauma. The Journal of Surgical Research, 41, p. 264-273, 1986.

Novelli G.P.: *Lo shock ipovolemico.* Ed. Ormonoterapia Richter, Gruppo Lepetit S.p.A., 1984.

O₂ free radicals in post-ischemic tissue injury. The New England Journal of Medicine, vol. 312, n. 3, pag. 159-163.

Produzione di radicali liberi di o₂ in epatite ischemica. Atti V Congresso Ass. Naz. Med. Urg. 18-21 aprile 1990, Ed. Minerva Medica, p. 1079-1081.

The medical letter on drugs and therapeutic, 1 luglio 1990.

The tumor necrosis factor. Hospital Practice, February 15, 1990.

Trump B.F. e Coll.: *Cellular Reaction to injuri.* Oxford University Press, 3^a ed., New York, 1980.

G. GARETTO

Primario Reparto Medicina d'Urgenza e

Pronto Soccorso, Dipartimento Emergenza

Accettazione DEA, Ospedale Maggiore di San

Giovanni Battista e della Città di Torino

Sede Molinette

↑ ↑ [TORNA ALL'INDICE](#)
CARLOANIBALDI.COM

TORNA ALL' [HOME PAGE](#)

↑ ↑