

SEPSI

Il termine SEPSI comprende uno spettro di condizioni patologiche più o meno gravi dal punto di vista clinico, i cui estremi sono rappresentati **dall'infezione non complicata con batteriemia**, fino allo **shock settico, d disfunzione multiorgano e morte**.

L'attuale definizione di sepsi, redatta dalla SCCM [Society of Critical Care Medicine] ed ESICM [European Society of Intensive Care Medicine], dice **che la sepsi è una condizione in cui si verifica una disfunzione d'organo, potenzialmente mortale, causata da una disregolata risposta dell'ospite ad una infezione**.

Questa nuova definizione di sepsi pone l'accento sulla **risposta non omeostatica dell'ospite contro un'infezione**, sulla sua potenziale letalità, che va oltre i danni dell'infezione stessa, e sulla necessità di una diagnosi urgente.

Dal punto di vista clinico la disfunzione d'organo si identifica con una **variazione di almeno due punti del SOFA** [Sequential Organ Faillure Assesament], e si **associa ad una mortalità intraospedaliera del 10%**.

Le ragioni per cui è stato scelto il SOFA tra vari algoritmi diagnostici riguardano il fatto che è uno score più semplice, è conosciuto più diffusamente nell'ambiente ospedaliero ed ha una predittività del rischio di mortalità correlato a sepsi largamente validata. Inoltre può essere valutato retrospettivamente, sia manualmente che in maniera computerizzata, partendo dai dati clinici e laboratoristici eseguiti di routine nella valutazione acuta del paziente.

Il **valore di base del SOFA score deve essere considerato pari a 0**, a meno che il paziente non abbia condizioni acute o croniche di disfunzione d'organo note prima di contrarre l'infezione¹⁰, ad esempio pazienti con insufficienza renale cronica preesistente, insufficienza epatica preesistente etc.

Lo shock settico è una sorta di Zenith a cui può arrivare la sepsi, **dove marcate alterazioni del circolo e del metabolismo tissutale, portano ad un aumento significativo del rischio di morte rispetto alla sola sepsi**.

Lo shock settico rientra in uno **shock distributivo o vasoplegico**, dove **l'imponente vasodilatazione non consente il raggiungimento di una adeguata perfusione ad una periferia già di per se sofferente**.

Dal punto di vista clinico si parla di **shock settico** quando un **paziente che soddisfa i criteri di sepsi necessita di farmaci vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media > 65 mmHg e con livelli di lattati superiori a 2 mmol/L nonostante adeguata somministrazione di fluidi**.

Un aspetto particolare della nuova definizione di sepsi sta nel fatto che gli autori hanno voluto sottolineare il grande ruolo svolto dal sistema immunitario nella sua patogenesi, sicuramente molto più ampio e complesso rispetto a quello ipotizzato in precedenza, in particolare i pazienti settici mostrano contestualmente una forte attivazione del sistema immunitario e una massiva immunosoppressione.

Si stima che nel mondo si verifichino almeno 30 milioni di casi di sepsi, con incidenza del 9-13% all'anno, mentre la mortalità si attesta attorno al 33-35%.

Negli ultimi 40 anni i casi di sepsi sono aumentati in modo progressivo, fra le cause ipotizzate vi sono l'invecchiamento della popolazione, l'aumento dei pazienti immunodepressi, l'aumento dei germi resistenti ai farmaci.

La **sepsi attualmente resta la principale sfida, nell'ambito della cura del paziente** critico.

FATTORI DI RISCHIO

- **AMMISSIONE IN UTI** → approssimativamente il 50% dei pazienti in UTI hanno infezioni nosocomiali e di conseguenza sono intrinsecamente ad alto rischio di sviluppare sepsi
- **ESSERE PORTATORI DI UN DISPOSITIVO INVASIVO** (PVC/CVC, catetere vescicale, intubazione ecc)
- **BATTERIEMIA**
- **ETA** → il rischio di sepsi in base all'età ha una distribuzione bimodale, con un aumento dell'incidenza nei bambini molto piccoli, un decremento nell'infanzia/adolescenza e nuovamente un aumento negli adulti, con incidenza notevolmente più elevata negli anziani. Gli anziani settici tendono a morire precocemente.
- **RAZZA** → negli USA la razza nera è associata ad un rischio raddoppiato di sviluppare sepsi rispetto a quella bianca; questa disparità si accentua nella fascia di età compresa tra 35 e 44 anni. Queste differenze potrebbero essere dovute al fatto che nella razza nera c'è una maggiore incidenza di comorbidità che predispongono a sepsi, ad esempio diabete mellito, HIV, insufficienza renale cronica, potus; i bianchi invece hanno più frequentemente patologie polmonari e cancro
- **IMMUNOSOPPRESSIONE** dovuta per esempio a neoplasie ematologiche, insufficienza renale, insufficienza epatica, AIDS, ipo/asplenismo e trattamenti immunosoppressivi
- **DIABETE** → determina alterazioni del sistema immunitario, con aumento del rischio di sepsi. -
- **TUMORI**
- **POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITA**: in questi pazienti la sepsi compare nel 48% dei casi e lo shock settico nel 5% dei casi rispettivamente
- **PRECEDENTE OSPEDALIZZAZIONE**
- **FATTORI GENETICI**

PATOFISIOLOGIA DELLA SEPSI

La normale risposta dell'ospite all'infezione consiste in un complesso processo che va dalla localizzazione del microbo al tentativo di controllare l'invasione batterica con le armi che il corpo ha a disposizione, e infine alla riparazione del danno tissutale provocato sia dall'infezione che dal processo infiammatorio stesso.

La sepsi si verifica quando la risposta infiammatoria dell'ospite al danno microbico diventa abnorme e generalizzata, ed arriva a coinvolgere tessuti sani situati a distanza dal sito di danno e/o infezione. I siti da dove più frequentemente parte una sepsi sono i polmoni, l'addome e le vie urinarie, e può essere causata sia da Gram positivi che da Gram negativi che da miceti [sepsi da Candida nei portatori di CVC].

Fra i **Gram negativi**, i germi maggiormente coinvolti sono Escherichia Coli, Klebsella, Pseudomonas, mentre fra i **Gram positivi** spiccano lo Staphylococcus Aureus e lo Streptococcus Pneumoniae.

In presenza di un'infezione, la risposta immunoflogistica dell'ospite si attiva allo scopo di localizzare e arginare l'infezione e nel contempo attuare i processi di riparazione delle cellule danneggiate.

I sistemi difensivi sono impostati in modo tale che possano espandersi e poi autocontenersi al fine di non creare danno all'ospite, tuttavia, non sempre avviene questo bilanciamento, e se l'equilibrio si sposta verso la risposta pro-immunoflogistica, si possono creare le basi per lo sviluppo di un quadro settico.

wikymed@gmail.com

La sepsi si realizza quando la risposta all'infezione diviene generalizzata e coinvolge anche organi e tessuti lontani dal sito di infezione.

La risposta dell'ospite alla infezione, comincia quando le **cellule del l'immunità innata**, in particolare i **macrofagi**, riconoscono e legano alcune componenti microbiche.

I **recettori PRR** [pattern recognition receptor], sulla superficie delle cellule immunitarie, riconoscono e legano i **PAMPs** [recettori molecolari sui microrganismi].

Esistono tre categorie di recettori PRR:

- **TOLL-LIKE RECEPTOR [TLR]**
- **RECETTORI NOD** [nucleotide oligomerization domain] ricchi di leucina
- **RIG-1 Like receptor**

I PRR possono riconoscere anche ulteriori segnali endogeni di pericolo, come le allarmine, che vengono rilasciate in corso di infiammazione.

Il rilascio di TNF alfa si automantiene, mentre le citochine non TNF [IL-1,IL-2,IL-6, IL-8, IL-10, PAF, INF, eicosanoidi] aumentano i livelli di altri mediatori per secrezione paracrina.

Tutto questo determina reclutamento di altri mediatori, ed amplificazione del processo infiammatorio.

La sepsi si verifica quando il rilascio di mediatori pro-infiammatori non è limitata all'ambiente sede di infezione primitiva, ma si configura come risposta infiammatoria generalizzata.

Il **TNF alfa**, ha un ruolo importantissimo nella fisiopatologia della sepsi, i suoi livelli sono significativamente più alti nei pazienti settici rispetto ai pazienti critici non settici; l'infusione in circolo di TNF-alfa, produce sintomi compatibili con quelli della sepsi, mentre la somministrazione di anticorpi anti-TNF alfa, protegge dalla sepsi l'animale da esperimento, quando questo subisce un'infusione da endotossina.

La presenza di elevati valori di TNF-alfa circolanti è causata in parte dal legame endotossina [Grham negativi] con il CD14 dei macrofagi che porta a iperproduzione di TNF-alfa.

Il **SISTEMA DEL COMPLEMENTO** è composto da una serie di proteasi che si attivano con meccanismo a cascata, fino a formazione del complesso di attacco alla membrana, il loro ruolo è quello di contribuire all'eliminazione dei patogeni.

La sua attivazione riveste un ruolo importante nella sepsi, nei modelli animali, l'inibizione della cascata del complemento riduce l'infiammazione e il tasso di mortalità correlato ad eventi settici.

Anche il **SISTEMA EMOCOAGULATIVO** è coinvolto, infatti, negli **stadi avanzati della sepsi si verificano marcate alterazioni del microcircolo che portano a ipoperfusione e deplezione di ossigeno**, la cui entità è correlata al grado di disfunzione di organo e rischio di morte.

La **coagulazione intravascolare disseminata** si verifica spesso in questi soggetti, che in un primo tempo hanno uno stato di ipercoagulabilità con formazione di trombi nel microcircolo che provocano occlusione vascolare e danno da ischemia/riperfusione, che esita in apoptosi cellulare.

Nelle fasi tardive si ha un consumo incontrollato di piastrine e fattori della coagulazione che conduce ad uno stato di ipocoagulabilità.

Il messaggio da tenere presente è che praticamente tutti i pazienti settici hanno una coagulopatia, che va da una modesta trombocitopenia a una CID conclamata.

Il termine sepsi può essere riassunto con l'espressione "**infiammazione intravascolare maligna**", maligna perché è un processo incontrollato che si automantiene, intravascolare, perché i mediatori diffondono a livello sistemico attraverso il circolo, infiammazione perché le caratteristiche della sepsi corrispondono ad una esagerazione della normale risposta infiammatoria.

CLINICA

I pazienti con sepsi sospetta o documentata presentano generalmente **infezione associata a tachicardia, ipotensione, febbre e leucocitosi.**

Se la condizione peggiora possono comparire i segni dello shock, cute fredda, cianosi, oliguria, danno renale acuto, alterazione dello stato mentale fino al coma.

Molti segni e sintomi di sepsi sono comuni ad altre patologie, [esempio pancreatite e ARDS].

Sono segni e sintomi di sepsi:

☆ **Segni e sintomi di infezione**

☆ **Ipotensione con PAS <90 mmHg; PAM < 70 mmHg**, riduzione della PAS > 40 mmHg rispetto ai valori soliti

☆ **Temperatura > 38,3 °C o < 36 °C**

☆ **FC > 90 bpm o maggiore di due deviazioni standard rispetto al valore normale di base per età.**

☆ **Tachipnea** con frequenza respiratoria > 20 atti/minuto

☆ Segni **di ipoperfusione di organo**, se nelle fasi iniziali la cute può essere calda e/o arrossata, dopo diventa fredda, perché il flusso viene direzionato in altri distretti per garantirne la perfusione; confusione mentale, oliguria, agitazione, sono indicativi di scarsa perfusione.

☆ Ileo paralitico

Eventuali comorbidità o farmaci assunti dal paziente, possono modificare questi reperti.

Nel momento in cui la risposta immunitaria si attiva in modo generalizzato e sistemico, si può verificare un danno cellulare diffuso, che rappresenta l'evento precursore della disfunzione d'organo.

L'ISCHEMIA TISSUTALE è la principale causa del danno d'organo nel paziente settico.

L'imponente vasodilatazione fa sì che meno sangue raggiunga la periferia, periferia dove stanno cellule già di per se sofferenti.

La **disfunzione endoteliale** induce una ulteriore riduzione dell'area del circolo disponibile allo scambio di ossigeno, con ulteriore peggioramento dell'ossigenazione del tessuto.

L'adesione fra neutrofili e cellule endoteliali induce la secrezione di specie reattive dell'ossigeno, produzione di enzimi litici e NO, endotelina, PAF, che causano danno alle cellule.

Altro fattore che contribuisce all'ischemia è la perdita della capacità degli eritrociti di deformarsi al passaggio nei vasi di piccolo calibro, questo provoca eterogeneità del flusso a livello dei tessuti e riduzione dell'apporto di ossigeno alle cellule.

SISTEMA CARDIOVASCOLARE

La disfunzione circolatoria più grave è l'**IPOTENSIONE** causata dall'imponente vasodilatazione, tentativo dell'organismo di mantenere la perfusione.

Favoriscono la vasodilatazione la produzione di **prostaciclina e ossido nitrico**, nonché **l'incapacità della neuroipofisi di secernere adeguate concentrazioni di ADH**, [a parità di PA i valori di vasopressina sono inferiori nello shock settico, rispetto allo shock cardiogeno].

L'aumento della permeabilità vascolare induce diminuzione del volume efficace, con passaggio di liquido dallo spazio intra all'extravascolare.

Altro evento che colpisce l'apparato cardiocircolatorio del paziente settico è la **DEPRESSIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA**, sia sistolica che diastolica, causata da mediatori inibenti la funzione del miocardio.

IL MICROCIRCOLO (capillari) è il target più importante della sepsi: si ha una riduzione del numero di capillari funzionanti, quindi della densità capillare, che riduce l'estrazione totale di ossigeno. Questo può essere dovuto **alla compressione capillare estrinseca** dipendente dall'edema tissutale o alla **stasi** all'interno del lume del capillare di leucociti ed eritrociti che hanno perso la loro normale deformabilità.

POLMONE

Il **danno della membrana alveolo-capillare** durante la sepsi inizia e si amplifica con **l'intrappolamento dei neutrofili nel microcircolo polmonare**: il risultato è un aumento della permeabilità del microcircolo, con conseguente edema interstiziale e poi alveolare⁵⁶, che determina un mismatch ventilatorio-perfusionale e quindi ipossiemia. La manifestazione clinica risultante è la Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS).

RENI

I pazienti settici spesso sviluppano un **danno renale acuto**.

La principale causa di IRA è la disfunzione del microcircolo, cause aggiuntive sono la NTA da ipossiemia/ipoperfusione, la vasocostrizione, l'azione di alcuni mediatori sistemici.

Le evidenze più recenti attribuiscono all'ipoperfusione un ruolo marginale se non nullo, dato che si attuano meccanismi di compenso, con redistribuzione del flusso, dalla corticale alla midollare, mentre la disfunzione del microcircolo è l'attore principale.

Lo sviluppo di IRA è indice prognostico negativo.

wikymed@gmail.com

FEGATO

Il danno del microcircolo epatico può compromettere diverse funzioni dell'organo, fra le quali la capacità detossificante con passaggio nel circolo di endotossine e altre molecole tossiche.

INTESTINO

Aumento della permeabilità intestinale, che favorisce la traslocazione di batteri ed endotossina dal lume intestinale alla circolazione portale. **Esiste in letteratura uno studio che ha dimostrato come l'aumento della permeabilità intestinale, possa essere nel paziente settico, un fattore predittivo di sviluppo di insufficienza multi organo.**

SNC

La complicanza più frequente è una alterazione del sensorio, ovvero una encefalopatia, la cui patogenesi non è chiara.

Secondo dati recenti sembra che il **sistema parasimpatico sia coinvolto nel mantenimento della risposta flogistica in corso di sepsi, la stimolazione del nervo vago durante una sepsi, provoca un aumento della secrezione di CRH e ACTH e cortisolo.**

Il parasimpatico inoltre modifica la termoregolazione.

La complicanza più comune a lungo termine, nei sopravvissuti è la neuropatia periferica.

INQUADRAMENTO CLINICO DEL PAZIENTE CON SOSPETTA SEPSI

Per inquadrare tempestivamente un paziente con sepsi bisogna iniziare fin dalla fase del triage con una rapida valutazione anamnestica ed obiettiva.

In Pronto Soccorso il "**pannello sepsi**" dovrebbe prevedere un pool di esami che comprenda: **emocromo con formula leucocitaria, coagulazione (pT, pTT ed eventualmente fibrinogeno), creatininemia, uremia, glicemia ed elettroliti sierici, bilirubinemia totale e diretta, AST/ALT, LDH, PCR, PCT** .

Durante la visita medica iniziale è importante eseguire:

- Una **VALUTAZIONE ANAMNESTICA E OBIETTIVA COMPLETA** (comprensiva di GCS)
- **MISURAZIONE DEI PARAMETRI VITALI** (Frequenza Cardiaca, Frequenza Respiratoria, misura della Pressione Arteriosa Sistolica, Media e Diastolica, Saturazione Arteriosa dell'O₂ con pulsossimetro e Temperatura corporea)
- **PRELIEVI EMATICI** per valutare: emocromo, funzionalità renale, pancreatico ed epatico, coagulazione, indici di flogosi

wikymed@gmail.com

- **ESAME EMOGASANALITICO** con dosaggio dei lattati: i lattati sono il prodotto della glicosi anaerobia che si attiva negli stati di ipossia ed ipoperfusione tissutale; **il livello di lattati e la clearance, ovvero la loro misurazione seriata entro 4 ore, sono correlati con la prognosi**, l'outcome dei pazienti settici e la risposta alla terapia. Maggiore è la clearance dei lattati e migliore è la sopravvivenza
- **SEGNI CLINICI CUTANEI DI ALTERAZIONE DELLA PERFUSIONE E DEL RIEMPIMENTO CAPILLARE**
- **EMOCOLTURE**, importanti da eseguire prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica; gli esami colturali dovrebbero in realtà prendere in considerazione anche altri potenziali siti d'infezione, purchè questo non comporti un ritardo sostanziale nell'avvio della terapia antimicrobica: quindi oltre al sangue potrebbero essere inclusi nell'indagine colturale anche il liquido cerebrospinale, le urine (soprattutto nei pazienti che sono già portatori di catetere vescicale o che hanno alterazioni della diuresi), i tamponi cutanei da ferite chirurgiche o ulcere infette, le secrezioni respiratorie (espettorato e liquido di lavaggio broncoalveolare) e altri fluidi corporei che possano essere raccolti senza eseguire indagini invasive. La decisione riguardo a quale sito scegliere per il prelievo di materiale biologico da inviare all'esame colturale richiede un'attenta valutazione da parte del team che ha in cura il paziente, ma in generale sono sconsigliate le "pancolture"⁸¹. **UTILIZZO DEL DOSAGGIO DELL'1-3-B-D-GLUCANO (BDG), DEL MANNANO E DEGLI ANTICORPI ANTIMANNANO** (se disponibili) quando c'è il sospetto di una candidosi invasiva come causa di infezione – Elettrocardiogramma
- **MONITORAGGIO DELLA DIURESI MEDIANTE POSIZIONAMENTO DI CATETERE VESCICALE**
- **EVENTUALI INDAGINI DIAGNOSTICHE** (US, TC, RX) se necessarie per identificare il sito di infezione

Il **SOFA** è uno score che è stato inizialmente messo a punto per valutare la gravità di disfunzione d'organo in pazienti settici critici. Tuttavia, dal momento che la MOFS è comune anche nei pazienti critici non settici, il SOFA è stato poi usato per predire la mortalità nei pazienti con insufficienza d'organo dovuta a cause diverse, tra cui l'insufficienza epatica acuta, l'insufficienza epatica cronica, il cancro, la cardiocirurgia etc.

Gli elementi del SOFA comprendono delle semplici misure, sia cliniche che laboratoristiche, della funzionalità degli organi più importanti:

-**FUNZIONE RESPIRATORIA**, valutata attraverso il rapporto tra PaO₂ e FiO₂

-**FUNZIONE CARDIOVASCOLARE**, valutata attraverso il dosaggio dei farmaci vasoattivi necessari per prevenire l'ipotensione

FUNZIONE EPATICA, valutata attraverso il dosaggio della bilirubinemia

FUNZIONE COAGULATIVA, valutata attraverso la conta piastrinica

FUNZIONE NEUROLOGICA, valutata attraverso il Glasgow Coma Scale

-**FUNZIONE RENALE**, valutata attraverso la creatininemia e l'output urinario

Lo score viene calcolato dopo 24 ore dall'ammissione in un'Unità di Terapia Intensiva, quindi viene ripetuto ogni 48 ore, lo scopo è quello di predire la mortalità nei pazienti ricoverati in UTI.

Una Task Force del 2016 ha introdotto anche uno score applicabile ai pazienti al di fuori delle Unità di Terapia Intensiva, per facilitare e velocizzare l'identificazione di un potenziale rischio di morte per sepsi si tratta del **quick SOFA score**, una versione modificata del Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) score.

Un quick SOFA score ≥ 2 punti è associato ad un outcome peggiore. E un punteggio facile da calcolare, perché si basa su tre elementi, ciascuno dei quali prontamente verificabile al letto del paziente.

wikymed@gmail.com

- Frequenza respiratoria > 22 atti/minuto
- Glasgow coma score < 13
- PAS \leq 100 mm/Hg

La forma più grave della sepsi è lo shock settico, ovvero uno stato di grave ipotensione indotto dalla sepsi che non si risolve con adeguata somministrazione di liquidi, associato a gravi alterazioni della perfusione che porta all' acidosi lattica, alla disfunzione cellulare, fino alla morte.

Il soggetto con shock settico ha una importante vasodilatazione e vasoplegia indotta dai mediatori dell'infiammazione con rilascio dei capillari e degli sfinteri precapillari, quindi con redistribuzione di circolo. Per questo motivo, lo shock settico è per definizione, uno shock caldo, almeno nelle sue fasi iniziali, a differenza dello shock emorragico ed ipovolemico, dove il paziente appare freddo, pallido sudato, con gambe mazzate perché vasocostritto, per cercare di centralizzare il circolo e garantire adeguata perfusione agli organi nobili, cuore, rene, cervello.

Dato che il meccanismo di base di questa condizione è la vasoplegia e quindi la vasodilatazione, per poterla contrastare, si deve dare al paziente un vasocostrittore.

Questi soggetti hanno generalmente una concentrazione di lattati serici superiore a 18 mg/dl o 2 mmol/L a seconda dell'unità di misura utilizzata, l'incremento dei lattati è sinonimo di disfunzione cellulare e di gravità della condizione. Mentre nello shock ipovolemico la produzione di lattato è dovuta all' ipossia che porta ad uno shift della glicolisi da aerobia ad anaerobia con produzione di lattato a partire dal piruvato e formazione di NADH per potere continuare a sostenere questo circolo (la glicolisi anaerobia porta alla formazione di due sole molecole di ATP contro le 18 della glicolisi aerobia, ma comunque porta alla produzione di energia, e per fare avvenire la conversione del piruvato a lattato è necessario il NADH → in condizioni subottimali di ossigeno, il piruvato viene trasformato in ossalacetato dal complesso della piruvico carbossilasi ed entra nel mitocondrio dove entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici). Nello shock settico, nonostante potenzialmente potrebbe esserci ossigeno, quindi una sua disponibilità adeguata, la cellula è disfunzionale e non è in grado di utilizzarlo; in realtà, essendoci imponente vasodilatazione, anche la quantità di ossigeno che arriva in periferia, è limitata.

Il malato ipoteso con lattati elevati è quello associato a maggiore indice di mortalità.

La sepsi è una condizione ubiquitaria che può verificarsi potenzialmente in tutte le realtà ospedaliere; un lavoro recente pubblicato su JAMA dice che quasi paradossalmente, sono i pazienti con forme meno gravi quelli che muoiono di più. Questo perché se i pazienti gravi vengono subito ricoverati un UTI e sottoposti alle terapie del caso, quelli meno gravi vengono gestiti in Reparto con personale meno esperto alla loro gestione e con meno attrezzature per un idoneo trattamento, per questo la mortalità è più alta. Ogni quattro anni escono nuove linee guida per la gestione della sepsi, quelle più recenti (2016) sostengono i seguenti punti:

- il paziente settico deve venire sottoposto precocemente a espansione volemica per via venosa, attraverso accesso periferico o centrale
- La fonte di infezione quando documentale deve essere quanto prima bonificata, questo significa che se il paziente ha una polmonite dovrà venire sottoposto ad antibiotico-terapia, se ha un ascesso, questo andrà drenato dopo di che si daranno antibiotici, se ha una infezione da CVC, questo andrà rimosso.....Il controllo dell' infezione con approccio integrato laddove sia possibile, è il punto cardine del trattamento perché se non si rimuove il focolaio settico, tutto il resto diventa spesso inutile. L'antibiotico va dato precocemente perché si è visto che per ogni ora di ritardo della terapia antibiotica, la mortalità aumenta del 6%. Un buon approccio è quello di eseguire immediatamente gli esami colturali in modo che i risultati non siano falsati dalla terapia, dopo di che si incomincia un trattamento antibiotico ad ampio spettro e poi si passa successivamente al trattamento mirato quando arrivano i risultati degli esami colturali.
- Una DIMINUZIONE DEI LATTATI SERICI è indicativa di buona risposta.
- DOSARE LA PROCALCIOTONINA questa è importante soprattutto nel monitoraggio della terapia antibiotica, se la calcitonina scende si possono ridurre le dosi.

GESTIONE E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE SETTICO

Il riconoscimento precoce del paziente è un punto cardine dell'intera gestione della sepsi in quanto permette di anticipare i trattamenti e migliorare la sopravvivenza. Al momento attuale però non esiste un metodo o uno score clinico che si sia dimostrato chiaramente superiore ad altri nel favorire tale riconoscimento

.Gli autori che hanno elaborato la nuova definizione di sepsi SEPSIS – III5 hanno inteso superare i criteri SIRS come elemento diagnostico, in quanto rappresentano una risposta adattativa fisiologica dell'organismo a tutta una serie di processi patologici anche molto diversi dalla sepsi. Assieme alla nuova definizione di sepsi, Singer e colleghi hanno quindi proposto come criterio diagnostico il SOFA, e come metodo per identificare tempestivamente già dal primo contatto clinico il paziente con evoluzione clinica peggiore il quick SOFA. Il qSOFA si basa su solo 3 variabili (alterazioni della pressione, della coscienza e della frequenza respiratoria), è di facile esecuzione anche in situazioni povere di risorse e non richiede l'utilizzo di esami di laboratorio.

Il paziente ricoverato nei reparti di degenza può andare incontro ad un quadro di sepsi in maniera improvvisa ed inattesa. In questo contesto il rapido riconoscimento e l'immediato avvio delle terapie adeguate è l'elemento critico per la gestione appropriata del paziente.

Nei pazienti ricoverati, proprio per le loro caratteristiche (età avanzata, multiple comorbidità, polifarmacoterapia) è particolarmente difficile cogliere prontamente le modificazioni delle condizioni cliniche e capire quale significato attribuire a tali modificazioni.

Si pone quindi la necessità di avere sistemi di rilevazione standardizzati, che riducano la variabilità soggettiva della valutazione.

Tra i vari sistemi di misura e monitoraggio del paziente ricoverato le scale di valutazione multiparametrica appaiono essere particolarmente utili. Il NEWS (National Early Warning Score) non è uno score specifico per la stratificazione dei pazienti con sepsi/shock settico, ma un metodo ormai ampiamente validato per individuare e di conseguenza monitorare ad intervalli predefiniti, soggetti in cui vi sia un deterioramento dei parametri vitali (indipendentemente dalla causa) al fine di attuare tempestivamente gli appropriati provvedimenti terapeutici.

La scala NEWS è stata modificata per renderla più sensibile in relazione al rischio sepsi (valorizzazione delle alterazioni qualitative dello stato di coscienza) e per ridurre il possibile errore correlato alla valutazione del paziente con insufficienza respiratoria ipercapnica (NEWS2).

La scala è determinata dai valori di 6 parametri che vengono normalmente rilevati nel paziente ospedalizzato:

- Frequenza respiratoria;
- Saturazione di Ossigeno;
- Pressione Arteriosa Sistolica;
- Frequenza Cardiaca; I
- livello di coscienza o comparsa di nuovo stato confusionale.

Bisogna notare che per la classificazione del livello di coscienza, il classico acronimo AVPU, Allert Verbal Pain Unresponsive, è stato trasformato in ACVPU, dove C rappresenta New Confusion.

wikymed@gmail.com

In aggiunta viene applicato un punteggio pari a 2 in caso di necessità di ossigeno supplementare. In caso di paziente con insufficienza respiratoria ipercapnica viene utilizzata una scala dedicata (scala 2) per la saturazione di ossigeno. La decisione relativa all'utilizzo della scala 2 per il singolo paziente viene presa dal medico responsabile del paziente.

L'utilizzo della scala NEWS2 è raccomandato in tutti i pazienti adulti ad esclusione delle pazienti gravide. È consigliata la rilevazione dello Score NEWS2 al momento del ricovero ed almeno ogni 12 ore in assenza di variazioni delle condizioni cliniche iniziali.

Un punteggio > 5 identifica un paziente critico ed instabile, le cui condizioni possono evolvere velocemente.

Un punteggio della scala NEWS2 > 5, in un paziente con infezione in atto o a rischio di infezione, deve far sospettare la presenza di un quadro di sepsi.

Le priorità nella gestione di pazienti con sepsi e shock settico critico sono la **PROTEZIONE DELLE VIE AEREE** (se indicato), la **CORREZIONE DELL'IPossiemia** e il **POSIZIONAMENTO DI UN ACCESSO VENOSO** (due se il paziente è in shock) per la **somministrazione precoce di fluidi e antibiotici**

A tutti i pazienti settici dovrebbe essere **fornito ossigeno supplementare** e monitorata continuamente l'ossigenazione tramite **pulsossimetria**.

Possono essere richieste intubazione e ventilazione meccanica per sostenere l'aumento del lavoro respiratorio che accompagna tipicamente la sepsi, o per la protezione delle vie respiratorie dal momento che la sepsi è frequentemente complicata da encefalopatia e da un livello ridotto di coscienza.

In pazienti con sospetta sepsi dovrebbe essere posizionato al più presto possibile un **accesso venoso**. In alcuni pazienti può essere sufficiente un accesso venoso periferico, in particolare per la rianimazione iniziale, mentre la maggioranza richiede successivamente il posizionamento di un accesso venoso centrale. Tuttavia, l'inserimento di una linea centrale non dovrebbe ritardare la somministrazione di fluidi per la rianimazione emodinamica e di antibiotici.

Tutti i pazienti con sospetta o acclarata sepsi devono venire sottoposti a profilassi tromboembolica con eparina a basso peso molecolare e a prevenzione delle ulcere da stress mediante somministrazione di inibitori della pompa protonica.

RIANIMAZIONE INIZIALE

Cardini della rianimazione iniziale sono il **ripristino rapido della perfusione e la somministrazione precoce di antibiotici**.

- **La perfusione tissutale** è ottenuta prevalentemente dalla **somministrazione aggressiva di liquidi** per via endovenosa, di solito cristalloidi (cristalloidi bilanciati o soluzione fisiologica) a una **velocità di 30 mL/kg** entro le prime tre ore seguenti la presentazione.

ANTIBIOTICOTERAPIA

La **terapia antibiotica empirica** deve essere mirata sul/i microrganismo/i sospetto/i e sul/i sito/i di infezione e preferibilmente somministrata entro la prima ora, e possibilmente dopo avere eseguito una emocoltura. Per la maggior parte dei pazienti con sepsi, in assenza shock, si consiglia una **terapia empirica ad ampio spettro con uno o più antimicrobici per coprire tutti gli agenti patogeni probabili**. La copertura dovrebbe essere diretta contro batteri sia gram-positivi che Gram negativi e, se indicato, contro funghi (ad esempio Candida), **Un antibiotico ad ampio spettro** è definito come un agente terapeutico con attività sufficiente a coprire una gamma di batteri Gram negativi e positivi (es. carbapenem, piperacillina-tazobactam). Molti pazienti con shock settico dovrebbero ricevere una **terapia di associazione** con almeno due antimicrobici di classi differenti in funzione degli organismi considerati come probabili patogeni e della suscettibilità locale agli antibiotici. La terapia di associazione è definita come la

wikymed@gmail.com

somministrazione di più antibiotici per coprire un patogeno noto o sospetto con più di un agente a cui ci si aspetta il microorganismo sia sensibile, con l'obiettivo di accelerare la sua eliminazione.

Esempi di terapia di associazione o combinata sono:

- Associazione di **piperacillina/tazobactam + aminoglicoside o fluorochinolone per germi Gram-** - Associazione di **clindamicina + β -lattamico per lo shock tossico streptococcico**
- Associazione di un **macrolide + β -lattamico per uno shock settico da S. pneumoniae**

Le linee guida suggeriscono **l'utilità della procalcitonina (PCT)** per monitorare la de-escalation della terapia antibiotica nei pazienti settici: la misurazione dei livelli di PCT può essere usata eventualmente per sospendere la terapia antibiotica empirica impostata inizialmente in pazienti che sembravano settici, ma che poi non hanno mostrato evidenza clinica d'infezione. Questo perchè la **PCT è un pro-ormone peptidico prodotto dal fegato in risposta alle noxae infettive: aumenta dopo la 4^a ora e raggiunge il picco a 8-24 ore dalla noxa** (in caso di sospetto clinico e bassi livelli di PCT è utile ripeterne il dosaggio almeno tra la sesta e la dodicesima ora dalla noxa); i livelli di PCT **aumentano in particolare per infezioni batteriche da Gram+ e Gram-**, mentre non aumentano in caso di infezioni virali, infezioni da batteri intracellulari o infezioni localizzate.

EMODERIVATI

In conformità con le conclusioni del transfusion requirements in critical care trial, le linee guida raccomandano **l'emotrasfusione soltanto quando la concentrazione di emoglobina scende sotto i 7 g/dL**, in assenza di altre condizioni quali ischemia miocardica, grave ipossiemia o emorragia acuta. È sconsigliato l'utilizzo dell'eritropoietina per il trattamento dell'anemia associata alla sepsi. Inoltre, è raccomandata la trasfusione di piastrine a scopo profilattico se la conta è inferiore a 10.000 elementi. Infondere per valori più alti se il paziente è a rischio di sanguinamento.

SOMMINISTRAZIONE DI VASOPRESSORI

I vasopressori endovenosi sono utili nei pazienti che rimangono ipotensi nonostante un'adeguata rianimazione con i fluidi o che sviluppano edema polmonare cardiogeno. Sulla base di meta-analisi di piccoli studi randomizzati e studi osservazionali, nella pratica si è verificato un cambiamento di paradigma tale che la maggior parte degli esperti in questa popolazione come agente di prima scelta preferisce evitare la dopamina in favore della **noradrenalina**. Le linee guida stabiliscono una preferenza per **l'accesso venoso centrale e arterioso** specialmente quando la somministrazione di vasopressori è prolungata o ad alte dosi.

Tuttavia, la scelta iniziale del vasopressore nei pazienti con sepsi è spesso individualizzata e determinata da altri fattori come la presenza di condizioni coesistenti che contribuiscono allo shock (ad esempio, insufficienza cardiaca), aritmie, ischemia d'organo, o la disponibilità dell'agente. Ad esempio, nei pazienti con tachicardia significativa (come fibrillazione atriale tachifrequente, tachicardia sinusale >160/minuto), **possono essere preferiti agenti che mancano completamente di effetti beta adrenergici (es. vasopressina)** se si ritiene che il peggioramento della tachicardia possa portare ad un ulteriore scompenso.

wikymed@gmail.com

Analogamente, LA DOPAMINA (DA) può essere accettabile nei pazienti con bradicardia significativa; ma a basso dosaggio la DA non deve essere utilizzata ai fini della "protezione renale"

Nei pazienti con shock settico refrattario associato ad una bassa gittata cardiaca, può essere aggiunto un AGENTE INOTROPO. La DOBUTAMINA è l'agente di prima scelta, l'adrenalina rappresenta una valida alternativa.

GLUCOCORTICOIDI

Le linee guida **NON** raccomandano l'uso routinario di glucocorticoidi nei pazienti settici. Tuttavia la terapia con corticosteroidi è appropriata nei pazienti con shock settico resistente ad un'adeguata rianimazione con i fluidi e alla somministrazione di vasopressori.



Un aspetto importante della sepsi è la DISFUNZIONE CARDIACA, spesso il paziente settico presenta una disfunzione cardiaca sepsi indotta che se non riconosciuta e trattata può avere esiti infausti. Paradossalmente, come evidenziato da un ricercatore francese, sono i pazienti con FE minore quelli che muoiono meno, perché sono quelli più vasodilatati e si trovano in una situazione parafisiologica, come se il cuore avesse messo in atto un meccanismo di compenso. Un farmaco che può venire usato nei pazienti con disfunzione cardiaca è il LEVOSIMENDAM, che agisce, modulando i canali del calcio e migliorando l'accoppiamento fra troponina e miosina, quindi migliora la contrattilità senza modificare la frequenza.



TECNICHE DI BLOOD PURIFICATION: ci si sta lavorando da anni, al momento senza risultati soddisfacenti, lo scopo è quello di rimuovere, attraverso una sorta di dialisi, le citochine e i prodotti microbici, al fine di migliorare l'outcome del paziente.