

Sepsi e shock settico

Definizioni aggiornate ed evoluzione dei criteri di gestione

Nei pazienti che presentano infezione e sospetta disfunzione d'organo dopo la valutazione anamnestica e clinica, la diagnosi di sepsi deve essere messa seriamente in conto e il soggetto andrebbe tempestivamente inviato alla struttura ospedaliera essendo di fronte ad una patologia tempo-dipendente

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Giuseppe Di Pompo**³, **Vito Sollazzo**⁴,
Michele Di Pompo¹, **Michele Carella**¹, **Angelo Benvenuto**⁵

La sepsi è una condizione comune e pericolosa per la vita il cui riconoscimento ed avvio del trattamento richiedono tempestività. La diagnosi e la terapia della sepsi e dello shock settico sono fondamentali per il medico, il quale deve avere competenza sugli indicatori clinici e di laboratorio delle insufficienze d'organo evidenti o più nascoste, sul controllo delle fonti di infezione e sui protocolli di rapida individuazione dei segnali precoci dello shock settico.

► Introduzione

La diagnosi di sepsi ha subito una metamorfosi fin dall'avvio delle definizioni standardizzate nel 1991. Al-

lontanandosi dai criteri della *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)* precedentemente impiegati, nel 2014 la Society of Critical Care Medicine e la European Society of Intensive Care Medicine hanno convocato un gruppo di lavoro e, attraverso un processo di consenso di esperti, nel 2016 sono giunte a concordare definizioni e criteri aggiornati da sottoporre a verifica clinica.

Il Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock ("Sepsis-3") ha ridefinito la sepsi come "un'insufficienza d'organo pericolosa per la vita causata da una sregolata risposta dell'organismo all'infezione". Il Sepsis-3 ha anche ridefinito lo shock settico come "un'ipotensione refrattaria alla rianimazione con fluidi", con la necessità di vasopressori per il mantenimento della pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg e con i lattati >2 mmol/l. Il Sepsis-3 ha introdotto infine nuove osservazioni sulla biopatologia della sepsi, sulla mancanza di sensibilità e specificità dei criteri SIRS e, sull'eccessiva attenzione all'infiammazione come

parte in causa delle alterazioni.

Le definizioni aggiornate nel Sepsis-3 si incentrano sull'insufficienza d'organo nel caso di infezione, che può essere quantificata usando il *Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) score*. Il Sepsis-3 ha prodotto anche uno strumento di valutazione al letto del paziente per la sepsi nei soggetti affetti da infezione non ricoverati in Terapia Intensiva, denominato *quick SOFA (qSOFA) score*. Altri due metodi di classificazione complementari della sepsi, basati primariamente su anomalie fisiologiche, sono l'*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE III score)* e il *Mortality in Emergency Department (MEDS score)*: ognuno di questi permette di stratificare la prognosi. Le anomalie immunitarie indotte dai patogeni infettanti o dal danno ai tessuti producono sia gli aspetti infiammatori che immunosoppressivi della malattia, provocando disfunzioni d'organo e possibile morte. La sepsi può portare ad anomalie cellulari e deficit di perfusione, causando quindi lo shock settico.

¹ Dirigente Medico S.C. di Medicina Interna
Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo
ASL Foggia

² Dirigente Medico S.C. di Cardiologia-UTIC
Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo
ASL Foggia

³ Direttore S.C. Pronto Soccorso - IRCCS
"Casa Sollievo della Sofferenza"
S. Giovanni Rotondo (FG)

⁴ Direttore S.C. Cardiologia-UTIC
Ospedale "G. Tatarella" Cerignola ASL Foggia

⁵ Direttore S.C. di Medicina Interna - Ospedale
"T. Masselli-Mascia" San Severo ASL Foggia

CASO CLINICO

Un uomo di 65 anni affetto da BPCO e diabete mellito giunge in Pronto Soccorso con una tosse produttiva (espettorazione verdastra) da una settimana, dispnea da sforzo e febbre con fastigio fino a 39.0°C. La settimana precedente, aveva praticato la vaccinazione antinfluenzale.

I parametri vitali sono: FC 120 bpm, FR 24 atti/min, PA 90/60 mmHg, SO₂ 85% in aria ambiente. L'emocromo mostra una conta leucocitaria di 26.800 con l'85% di polimorfonucleati. Funzionalità epato-renale nei limiti della norma.

All'EO sono presenti rantoli alla base polmonare destra, sibili in- ed espiratori con tachicardia.

L'Rx del torace evidenzia una polmonite del lobo inferiore destro e del lobo superiore sinistro, con falda di versamento pleurico bibasale.

Il paziente viene quindi ricoverato in Medicina Interna, dove inizia immediatamente trattamento antibiotico con amoxicillina+acido clavulanico (previa esecuzione di emocolture), oltre a cristalloidi, broncodilatatori e antipiretici. La febbre persiste in maniera discontinua per i primi 5 giorni, per cui viene aggiunta in terapia la levofloxacina. Un solo campione di emocoltura risulterà positivo per *Streptococcus pneumoniae*.

Il paziente verrà dimesso dopo 12 giorni di degenza, con quadro clinico-obiettivo e laboratoristico-strumentale in via di risoluzione pressoché completa.

► Aspetti fisiopatologici

La sepsi è causata da un'infezione sistemica ed è una risposta anomala e pericolosa per la vita all'infezione stessa. Quando le infezioni localizzate diventano sistemiche, possono provocare squilibri immunitari che innescano sia i mediatori immunosoppressivi che quelli infiammatori. In passato si riteneva che l'infezione bat-

terica fosse la causa della sindrome settica, ma l'avvento della moderna antibiotico-terapia ha dimostrato che i sintomi sistemici possono persistere anche dopo l'eradicazione della fonte infettiva. Il grado e la severità della risposta immunitaria nei pazienti con infezioni sistemiche variano, ma in alcuni casi la normale difesa regolatoria immunitaria è inefficace e si manifesta clinicamente come disfunzione d'organo. Ciò costituisce la sepsi. Quando un'infezione sistemica diventa severa al punto da comportare persistenti anomalie cellulari e metaboliche in presenza di ipotensione arteriosa, il risultato è lo shock settico.

Molti dei segnali che mediano la sindrome clinica di sepsi sono la conseguenza o di un danno endogeno dei tessuti [*damage-associated molecular patterns (DAMPs)*] o di una risposta ai pattern molecolari associati ai patogeni infettanti [*pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)*]. Entrambi gli schemi innescano la sovraregolazione dei geni preposti al rilascio delle citochine infiammatorie e alla migrazione delle cellule dell'immunità innata (o nativa), portando al rilascio di mediatori tossici e alla progressione del danno tissutale. Per contro, il tentativo di controbilanciare la risposta infiammatoria sistemica viene mediato anche da processi regolatori tra cui meccanismi neurali, umorali e cellulari che attenuano la risposta infiammatoria.

Diversi studi hanno mostrato che l'infiammazione e l'immunosoppressione si verificano contemporaneamente, e che i pazienti settici gravi vanno incontro alla riattivazione di virus specifici; fenomeno che si osserva normalmente solo nei pazienti con immunosoppressione severa.

► Valutazione diagnostica

La valutazione rapida e il tempestivo avvio del trattamento può cambiare il decorso di un paziente settico da una

sindrome clinica in peggioramento verso il supporto alla funzione degli organi e alla guarigione. Quando si valuta un paziente settico, l'anamnesi iniziale deve concentrarsi sull'individuazione della fonte infettiva sottostante i suoi sintomi. Quando il paziente non è in grado di fornire una storia coerente, occorre sondare fonti collaterali e ricercare indizi nell'esame fisico che chiariscano la presentazione.

Gli esami di laboratorio sono orientati all'identificazione dell'insufficienza d'organo o alla valutazione delle fonti di infezione. L'emocromo completo fornisce una stima della coagulazione (conta piastrinica), della funzione immunitaria (conta leucocitaria e dei neutrofili) e della capacità di trasporto dell'ossigeno (emoglobina ed ematocrito). Il quadro metabolico di base deve essere richiesto per valutare la funzione renale, gli squilibri elettrolitici, l'idratazione e l'equilibrio acido/base o l'acidosi lattica. Fondamentale è l'esecuzione di emocolture seriate prima di iniziare l'antibiotico-terapia. Laddove possibile, è utile il dosaggio in acuto della proteina C reattiva (più elevata nelle forme batteriche), poiché la sua riduzione correla con la risoluzione della sepsi. La procalcitonina è un precursore peptidico della calcitonina che si eleva nei pazienti con infezioni batteriche, ma non in quelle virali; attualmente non si raccomanda il suo uso quale biomarker nella diagnosi della sepsi perché manca del valore predittivo negativo che giustificerebbe l'astensione dagli antibiotici salvavita in un paziente potenzialmente settico, per cui la mole di letteratura più forte a favore della procalcitonina riguarda la diagnosi delle infezioni polmonari e la de-escalation precoce degli antibiotici.

Gli esami di imaging (Rx, ETG, TC) infine, possono essere usati per individuare la fonte infettiva quando essa non risulta dall'anamnesi, dall'esame fisico o dal laboratorio.

Le infezioni che più comunemente conducono alla sepsi sono, in ordine decrescente: 1) polmonite; 2) infezioni endoaddominali; 3) infezioni dell'apparato urinario.

Le emocolture risultano positive fino ad un terzo dei casi, mentre in un terzo circa dei casi non si isolano gli organismi responsabili da alcuna fonte. Generalmente le infezioni da Gram-positivi sono predominanti rispetto a quelle da Gram-negativi, particolarmente nelle forme comunitarie. Ma nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, appare che le infezioni da Gram-negativi sempre più resistenti abbiano superato quelle da Gram-positivi.

► Considerazioni terapeutiche

Gli standard terapeutici correnti raccomandano i seguenti passi per la gestione dei pazienti con sepsi e/o shock settico:

- 1 occorre prioritariamente la terapia causale cioè la rimozione e/o il trattamento delle cause della sepsi e/o dello shock settico, oltre all'ossigenoterapia e alla stabilizzazione dei parametri vitali;
- 2 è fondamentale somministrare un'antibioticoterapia mirata, preferibilmente in associazione per risolvere l'infezione: in caso di origine non definita e in attesa dei risultati delle colture microbiologiche, può essere iniziata una terapia empirica, che deve comunque avvenire entro un'ora dal riconoscimento del quadro di sepsi severa (per esempio, si possono utilizzare una cefalosporina di 3^a o 4^a generazione per i Gram-negativi e la vancomicina per i Gram-positivi; inoltre, sembrerebbero particolarmente utili antibiotici dotati di un'attività antiendotossina, tipo l'imipenem e il meropenem; uno schema alternativo è l'associazione di piperacillina/tazobactam, gentamicina e vancomicina); è suggerito che la terapia empirica non duri più

di 3-5 giorni e che venga rivalutata quotidianamente per una possibile de-escalation e/o modifica non appena sia noto il profilo di sensibilità;

3 è necessario il ripristino della volemia, attraverso la somministrazione di liquidi sotto forma di soluzioni cristalloidi (è opportuno precisare che i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e malattia renale all'ultimo stadio dovrebbero essere trattati con minori volumi di liquidi); non si raccomanda inoltre l'emotrasfusione nei pazienti con emoglobina >7 g/dl salvo che non emergano altre indicazioni;

4 è utile la profilassi e la terapia di eventuali complicanze (per esempio, profilassi di una coagulopatia da consumo somministrando eparina a bassa dose);

5 è previsto l'utilizzo di noradrenalina ed altri farmaci vasoattivi (vasopressina, adrenalina, dobutamina) per il controllo del circolo (la dopamina, comparata con la noradrenalina, ha un elevato tasso di rischio proaritmico, per cui non è più raccomandata di routine);

6 l'utilizzo di antimicotici, può essere utile per prevenire la sovrainfezione da candida specie nei pazienti immunocompromessi;

7 diversi trials randomizzati hanno esaminato l'efficacia dei corticosteroidi (idrocortisone) non ad alte dosi nella sepsi: le attuali linee guida forniscono una raccomandazione debole per i corticosteroidi nei pazienti la cui stabilità emodinamica può essere ottenuta con un singolo agente vasopressore. Infine, vi sono varie terapie potenziali e nuove aree di ricerca:

a) un trial pubblicato nel 2018 [Rapid Administration of Carnitine in Sepsis (RACE)], ha verificato l'ipotesi che la somministrazione di L-carnitina possa ridurre l'insufficienza d'organo cumulativa nei pa-

zienti in shock settico;

b) uno studio di raffronto before-after ha valutato la somministrazione di vitamina C e tiamina nella terapia della sepsi, mostrando una ridotta mortalità nei pazienti sottoposti a questo nuovo trattamento;

c) sono in corso di studio terapie immunostimolanti (come l'IL-7) nei pazienti settici immunodepressi.

► Conclusioni

Nei pazienti che presentano infezione e sospetta disfunzione d'organo dopo la valutazione anamnestica e clinica, la diagnosi di sepsi deve essere messa seriamente in conto. I criteri SIRS sono tuttora utili per lo screening della sepsi, per cui - dopo la valutazione sistematica ed accurata degli organi bersaglio - si raccomanda lo sviluppo e l'utilizzo da parte delle strutture sanitarie di protocolli terapeutici standardizzati: essi devono prevedere anzitutto il sostegno delle funzioni vitali, quindi la somministrazione di fluidi e vasopressori oltre ad un'antibioticoterapia mirata per la copertura del patogeno sospettato, procedendo il più rapidamente possibile al controllo della fonte causa dell'infezione.

BIBLIOGRAFIA

- Angus DC et al. *NEJM* 2013; 369 (9): 840-51.
- Belletti A et al. *J Crit Care* 2017; 37: 91-98.
- Dellinger RP. *Crit Care Med* 2015; 43 (9): 1787-89.
- Hjortrup PB et al. *Intensive Care Med* 2016; 42 (11): 1695-1705.
- Kaukonen K et al. *NEJM* 2015; 372 (17): 1-10.
- Liu VX et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196 (7): 856-63.
- Kumar V. *Clin Immunol.* 2020; 210:108264
- Mira JC et al. *Crit Care Med* 2017; 45 (2): 253-62.
- Opal SM, et al. *Crit Care Clin.* 2020; 36: 11-22
- Rhodors A et al. *Crit Care Med* 2017; 45 (3): 486-52.
- Rivers EP et al. *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 712-24.
- Ryoo SM et al. *Am J Med Sci* 2015; 349 (4): 328-33.
- Singer M et al. *JAMA* 2013; 315 (8): 801-10.
- Sterling SA et al. *Crit Care Med* 2015; 43 (9): 1907-15.
- Venkatesh B et al. *NEJM* 2018; 378 (9): 797-808.