

La sepsi

Valeria Tombini, Sonja Lamberti, Maurizio Bottiroli, Daniele Coen

Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, AO Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

SINTESI

La sepsi è una sindrome complessa, difficile da definire, diagnosticare e trattare. Il termine definisce un insieme di condizioni cliniche causate dalla risposta sistemica dell'organismo a un'infezione, che possono causare la disfunzione di uno o più organi (sepsi severa) e condurre alla morte. Molto più spesso di quanto si possa immaginare, i medici di Pronto Soccorso si trovano a dover diagnosticare e gestire pazienti che presentano forme più o meno gravi di sepsi. Negli ultimi anni, come già era accaduto per l'infarto miocardico e per l'ictus, si è riconosciuta l'importan-

za di un trattamento precoce anche per i pazienti con sepsi severa e shock settico e si è documentato che il raggiungimento di precisi obiettivi emodinamici ne può influenzare positivamente la prognosi. In questo lavoro vengono descritti i recenti avanzamenti relativi a patogenesi, diagnosi e terapia della sepsi severa e dello shock settico, in particolare per quanto riguarda le innovazioni nell'ambito della terapia acuta e subacuta alla luce delle recenti linee guida promulgate nell'ambito del progetto collaborativo della Surviving Sepsis Campaign.

Caso clinico n. 1

È un tardo pomeriggio di fine novembre e il sig. S.M., di anni 61, giunge al nostro Pronto Soccorso condotto dal 118. Sul foglio di accompagnamento redatto dal medico curante che ha visitato il paziente al domicilio si legge: «Invio urgente in PS per accertamenti in merito a febbre, cefalea nucale, alterazione dello stato di coscienza». Al triage viene assegnato al paziente un codice giallo, gli viene posizionata una mascherina e viene condotto in isolamento nel sospetto di meningite. All'esame obiettivo il paziente si presenta vigile, collaborante ma un po' rallentato nelle risposte che appaiono del tutto inadeguate. Il paziente appare disorientato a livello spazio/temporale e non è in grado di eseguire ordini semplici.

La temperatura è di 38 °C. La frequenza cardiaca è di 120 bpm, la pressione 120/70 mmHg. Non sono presenti *rigor* né segni di lato.

Dalla moglie si evince che il paziente ha sempre goduto di buona salute. È in terapia esclusivamente per ipertensione con enalapril. Circa 5 giorni prima ha manifestato un episodio di vomito e in seguito è comparsa iperpiressia. Anche altri membri della famiglia (la moglie stessa, la figlia e la nipotina di 5 anni) hanno avuto manifestazioni analoghe circa una settimana fa. L'iperpiressia si è risolta nel volgere di 48 ore in tutti i membri della famiglia ma non nel nostro paziente, che ha continuato a manifestare febbre compresa fra 37 e 38 °C per tutta la settimana. Da due giorni è poi comparsa cefalea e dalla mattinata confusione e rallentamento ideomotorio.

Il paziente viene prelevato per esami ematochimici e viene contattato il neurologo per la puntura lombare. Nel frattempo si avvia il paziente all'esecuzione della TC encefalo.

Apparentemente ci troviamo di fronte a un paziente settico ma dalla TC è arrivata una sorpresa: si evidenzia infatti una lesione emorragica con varie fasi di sanguinamento in sede frontale, invasione ematica dei ventricoli e iniziale effetto massa. Il paziente viene quindi ricoverato in neurochirurgia e sottoposto a intervento chirurgico.

Caso clinico n. 2

Sono le quattro di una fredda notte invernale e da un piccolo Pronto Soccorso di provincia inviano presso il nostro Pronto Soccorso una paziente di 80 anni che nella giornata precedente era stata condotta da loro per iperpiressia. Durante l'osservazione la paziente aveva manifestato progressivo scadimento delle condizioni generali fino a sviluppare ipotensione marcata e franco sopore. La paziente viene inviata presso di noi per esecuzione di una rachicentesi nel sospetto di meningite.

All'arrivo in PS la paziente si presenta incosciente, scarsamente responsiva allo stimolo doloroso. I parametri sono i seguenti: temperatura 39 °C, frequenza cardiaca 125 bpm, pressione arteriosa 60/40. Non è presente *rigor* nucale. All'esame obiettivo non compare nulla di significativo. È difficile comprendere se si tratti di un'alterazione dello stato di coscienza secondaria all'ipotensione o se si tratti di un quadro di

shock sviluppatosi a partire da una meningite. Pur propendendo per la prima ipotesi si stabilisce, in accordo con il neurologo, di eseguire rachicentesi al fine di escludere l'ipotesi della meningite. La paziente viene sottoposta a prelievo di sangue per gli esami ematochimici, emocolture, urinocolture, Rx torace e addome e inizia un *fluid challenge* con colloidi. Vengono inoltre somministrati 2 g di ceftriaxone ev. La pressione non è responsiva al solo reintegro volumico per cui viene intrapresa terapia con noradrenalina ev previo posizionamento di un CVC in vena giugulare interna destra.

Agli esami di laboratorio si evidenzia una leucocitosi marcata, innalzamento degli indici di flogosi, un'insufficienza renale oltre a un quadro di DIC conclamata. Vengono pertanto richieste due sacche di PFC.

Alle 8 di mattina la paziente appare clinicamente stabile con una PAM superiore a 65 mmHg e una diuresi adeguata. L'esame del *liquor* è risultato negativo così come sono risultati negativi gli esiti di Rx torace e addome. Da dove si è originato il quadro di sepsi conclamata? La paziente viene sottoposta a indagine ecografica addominale che permette di evidenziare una raccolta ascessuale perirenale responsabile del quadro clinico. Tale raccolta viene immediatamente sottoposta a drenaggio percutaneo prima del ricovero della paziente.

Qual è il quadro epidemiologico della sepsi?

L'incidenza della sepsi è in aumento, soprattutto le forme nosocomiali, e questa condizione resta ancora oggi una patologia a elevata mortalità e sostanziale consumo di risorse sanitarie. Nonostante l'avvento di strategie terapeutiche innovative e un vasto corpo di conoscenze correlate alla fisiopatologia di questo disordine, la mortalità per sepsi è rimasta sostanzialmente stabile nei *trials* clinici condotti sin dalla fine degli anni Settanta. L'assenza di miglioramenti in termini di sopravvivenza registrata negli ultimi 20 anni può essere in parte spiegata dal fatto che gli avanzamenti terapeutici sono stati controbilanciati dall'aumentata frequenza di comorbidità significative¹ e dall'ampio utilizzo di antibiotici capaci di indurre lo sviluppo di microrganismi resistenti. Ogni anno muoiono fino a 135.000 europei e 215.000 americani, con una percentuale di mortalità a un mese dalla diagnosi che varia fra il 30% e il 50% per la sepsi severa e fra il 50% e il 60% per lo shock settico. Quotidianamente nel mondo muoiono, a causa della sepsi, 1400 persone. La sepsi e le sue complicanze sono quindi responsabili di tanti morti quanto l'infarto miocardico acuto (9,3% della mortalità totale) o i carcinomi mammario e polmonare.

I reparti più interessati dalle forme severe di sepsi sono sicuramente le terapie intensive, ove addirittura il 25% della mortalità dei pazienti è da ascrivere a tale condizione. Questo rappresenta un grave problema non solo dal punto di vista sanitario, ma anche dal punto di vista economico, date le ingenti risorse investite ogni anno per la cura di questi pazienti. Negli Stati Uniti si è calcolato che la cura di un solo paziente settico possa costare circa 50.000 dollari, con un costo globale vicino agli 11 milioni di dollari ogni anno; in Europa la spesa annua si aggira sui 7 milioni di euro. L'invecchiamento della popolazione generale e lo sviluppo di nuovi farmaci e tecnologie in ambito oncologico e nel campo delle insufficienze renali e cardiache terminali²⁻⁴ fanno prevedere un ulteriore incremento delle sepsi per gli anni a venire.

Che cos'è la sepsi

La sepsi è una sindrome clinica che complica le infezioni severe ed è caratterizzata da infiammazione sistemica e danno tissutale esteso. In questa sindrome tessuti lontani dal sito d'infezione originario esprimono i segni cardinali dell'infiammazione, inclusi la vasodilatazione, l'aumentata permeabilità microvascolare e l'accumulo di leucociti.

Nonostante l'infiammazione sia una risposta essenziale dell'ospite, attualmente si ritiene che l'innescio e la progressione della sepsi siano legati a un rilascio incontrollato e massivo di mediatori pro-infiammatori capaci di attivare una catena di eventi che portano al danno tissutale diffuso⁵.

Danni tissutali secondari all'attivazione del sistema infiammatorio possono complicare anche disordini non infettivi (pancreatite acuta, sindrome da riperfusione), in questi casi viene utilizzato il termine SIRS⁶. La alterata risposta infiammatoria (SIRS o sepsi), e non tanto la malattia di base, è la principale responsabile della sindrome da disfunzione multiorgano (MODS), causa dell'elevata mortalità associata a queste patologie⁷. La Figura 1 riassume in modo schematico i concetti qui sopra delineati.

Una serie di eventi patogenetici, che coinvolgono l'attivazione di monoliti e macrofagi, è responsabile dell'evoluzione da sepsi a sepsi severa/shock settico.

Inizialmente si ha un'attivazione cellulare di neutrofili, monociti, macrofagi, che interagiscono con le cellule endoteliali attraverso numerosi recettori. Si ha inoltre la mobilitazione di numerose sostanze del plasma quali citochine, come il TNF, interleuchine, proteasi, leucotrieni, chinine, ossido nitrico (NO) e fattore di attivazione piastrinica (PAF). L'attivazione del complemento e della cascata coagulativa concorrono ad ampliare questa elaborata catena di eventi^{8,9}.

Uno dei più importanti eventi responsabili di morbi-

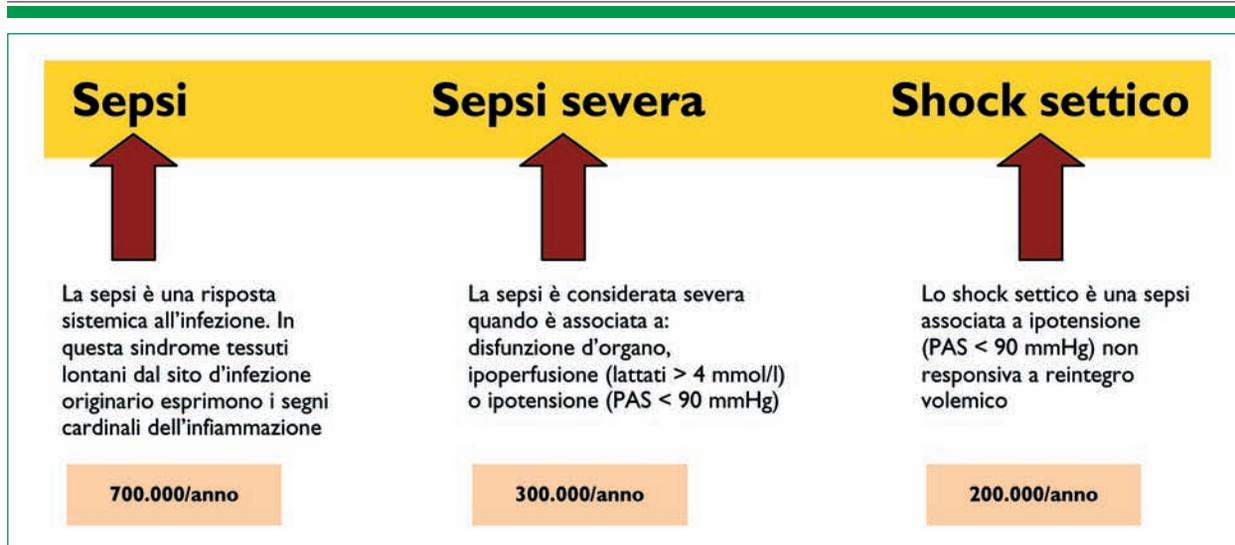


Fig. 1 - Schema delle forme di sepsi.

lità e mortalità nei pazienti con sepsi è lo sviluppo di un'insufficienza cardiovascolare con conseguente ipossia tissutale globale. Quest'ultima deriva da meccanismi multipli che includono ridotto precarico, disfunzioni della vasoregolazione, depressione miocardica, aumento della domanda metabolica e ridotto utilizzo dell'ossigeno tissutale legato a disfunzioni microcircolatorie e ipossia citopatica^{10,11}.

L'ipotensione arteriosa è l'espressione più severa della disfunzione circolatoria.

Si ritiene che l'ossido nitrico (NO) giochi un ruolo centrale nella vasodilatazione che accompagna lo shock settico¹². Un potenziale fattore che contribuisce a sostenere la vasodilatazione è un'adeguata secrezione compensatoria dell'ormone antidiuretico (vasopressina)¹³⁻¹⁵.

Nella circolazione regionale, l'iporesponsività vascolare indotta dalla sepsi porta a una considerevole eterogeneità nella normale distribuzione del flusso sanguigno tra i vari organi. Per esempio la sepsi interferisce con il normale meccanismo di centralizzazione del circolo (dal circolo splanchnico agli organi vitali come cuore e cervello) quando la disponibilità di ossigeno è ridotta.

L'endotelio è l'organo bersaglio più rilevante nello sviluppo della sindrome settica. Il "leakage capillare" conseguente al suo danno riduce con vari meccanismi l'utilizzazione di substrati e di ossigeno da parte dei tessuti colpiti ed è il responsabile ultimo dell'ipossia tissutale globale che accompagna la sepsi severa e lo shock settico^{16,17}.

Il bilancio tra la disponibilità di ossigeno e il suo consumo è espresso dalla saturazione venosa di ossigeno (SVO₂). Un'ipossia tissutale globale si manifesta quando c'è incapacità di fornire sufficiente ossigeno

tissutale per sopperire alle richieste dei tessuti. In questo caso la SVO₂ si riduce perché aumenta l'estrazione di O₂ per far fronte alle richieste della periferia. Quando i tessuti non sono più in grado di estrarre dal sangue ossigeno in maniera sufficiente, attivano la via del metabolismo anaerobio. I livelli ematici di lattati aumentano precocemente, in parte per l'aumentata glicolisi anaerobica dei tessuti periferici e in parte per la ridotta clearance renale ed epatica di lattato e piruvato.

Si manifestano alterazioni anche a livello cardiopolmonare. L'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione produce una caduta della PO₂ arteriosa già nelle prime fasi della malattia. L'aumento della permeabilità capillare conseguente al danno endoteliale comporta la formazione di edema interstizio-alveolare che riduce la compliance polmonare e interferisce con gli scambi di O₂. L'intrappolamento di neutrofili nella microcircolazione polmonare sostiene e amplifica il danno alle membrane alveolo-capillari. La frequente manifestazione di questi effetti è la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS) che si può manifestare anche nel 50% dei pazienti con sepsi severa o shock settico ed è caratterizzata da ipossiemia arteriosa non correggibile con O₂ ad alti flussi (PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg)¹⁸.

Dato il ruolo centrale del fegato nella difesa dell'ospite, la disfunzione epatica può contribuire sia all'innescò sia alla progressione del processo settico. La disfunzione epatica può consentire il passaggio di endotossine enteriche e di prodotti di origine batterica direttamente nel circolo sistemico poiché tali prodotti non vengono fermati dal sistema reticolo endoteliale¹⁹.

La sepsi è spesso accompagnata da insufficienza rena-

le acuta secondaria a necrosi tubulare acuta¹⁹, dal coinvolgimento del sistema nervoso centrale, che può produrre un'alterazione del sensorio (encefalopatia) e una neuropatia periferica, e da una coagulazione intravascolare disseminata (CID). La deposizione di fibrina intravascolare e la trombosi del microcircolo sono allo stesso tempo responsabili degli aspetti ischemici della sepsi.

Quando devo sospettare una sepsi?

Difficile quantificare le sepsi che transitano dal PS, ma negli Stati Uniti si è stimato che siano circa il 60% del totale. Si tratta evidentemente di una percentuale molto elevata ed è quindi importante per il medico di Pronto Soccorso essere in grado di porre velocemente il sospetto clinico.

Per diagnosticare una sepsi severa o uno shock settico con facilità è necessario riconoscere nell'anamnesi, nella clinica e nei dati di laboratorio segnali indicativi di infezione, disfunzione d'organo e ipossia tissutale globale.

Di fondamentale importanza è l'anamnesi: studi clinici condotti negli ultimi 20 anni hanno prodotto importanti conoscenze a proposito dei pazienti che sviluppano sepsi²⁰. Anche se ognuno di noi è potenzialmente a rischio di sviluppare una sepsi a partire da un'infezione minore (influenza, infezione delle vie urinarie, gastroenterite), la sepsi si sviluppa più facilmente in pazienti che^{21,22}:

- sono molto giovani (prematuri) o molto anziani;
- hanno importanti comorbidità (insufficienza renale e cardiaca) in fase avanzata o terminale;
- hanno un sistema immunitario compromesso (chemioterapia, terapia immunosoppressiva, splenectomia, HIV, alterazioni genetiche);
- hanno ferite aperte da trauma o da ustione;
- hanno abitudini di vita particolari (alcolisti, tossicodipendenti);
- hanno una via venosa centrale o periferica, un catetere vescicale, un drenaggio chirurgico.

Vanno ovviamente ricercati una storia di febbre nei giorni precedenti e sintomi di focolaio come tosse o disuria/pollachiuria.

L'esame obiettivo è altrettanto importante nel porre il sospetto clinico di sepsi. Nel 2001 la SCCM, la ACCP e molte altre società di terapia intensiva nordamericana ed europee hanno sponsorizzato una conferenza internazionale per la definizione della sepsi. Il rapporto finale della conferenza non ha cambiato la definizione di sepsi data da una precedente *consensus conference* del 1991, ma ha ampliato il numero di segni e sintomi da correlare a questa sindrome^{23,24}. In seguito alla revisione del 2001 la sepsi viene dunque definita come una risposta sistemica all'infezione,

nella quale sono presenti almeno due dei seguenti segni e sintomi:

- febbre (temperatura centrale > 38,3 °C) o ipotermia (temperatura centrale < 36 °C);
- frequenza cardiaca > 90 bpm oppure > 2 DS per i valori normali rispetto all'età;
- tachipnea;
- stato mentale alterato.

I pazienti molto anziani o con disfunzione miocardica tendono ad avere temperature inferiori ai pazienti giovani^{25,26}. Temperature orali superiori a 37,2 °C o rettali superiori a 37,5 °C dovrebbero essere considerate febbre nei pazienti anziani. Anche temperature molto ridotte (< 36 °C) sono sospette per una severa infezione sottostante²⁷. L'incapacità di sviluppare una febbre (o l'insorgenza di ipotermia) è associata a un'aumentata mortalità nei pazienti con sepsi^{28,29}. Inoltre alcuni pazienti possono presentarsi senza febbre e svilupparla durante l'osservazione in PS e dopo l'infusione di liquidi. La tachicardia e la tachipnea di questi pazienti sono sostenute dalle modificazioni emodinamiche e della microcircolazione già discusse. Oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo anche gli esami di laboratorio possono guidare il nostro sospetto clinico. Nella definizione di sepsi del 2001 sono comprese infatti anche le alterazioni di alcuni dati di laboratorio:

- iperglicemia (glucosio plasmatico > 120 mg/dl) in assenza di diabete;
- leucocitosi (conta GB > 12.000/mm³) o leucopenia (conta GB < 4000/mm³) con > 10% forme immature;
- PCR > 2, SD maggiore del valore normale;
- procalcitonina plasmatica > 2, SD maggiore del valore normale²⁸.

In genere la leucopenia (< 4000/mm³) è più frequente nei pazienti che non sopravvivono^{29,30}. Così come l'incapacità di sviluppare febbre, anche la presenza di leucopenia è caratteristica di malattia severa e probabilmente rappresenta un'anomalia nella risposta infiammatoria dell'ospite. Nel valutare i risultati dell'emocromo occorre prestare attenzione anche ai valori di ematocrito (Ht), da ricontrollare dopo il reintegro volêmico. Come vedremo più avanti, valori di Ht inferiori al 30% sono un'indicazione all'emotrasfusione.

Gli esami di laboratorio sono inoltre fondamentali per stabilire la presenza di eventuali disfunzioni d'organo che spostano il sospetto diagnostico da sepsi a sepsi severa. Le alterazioni dei seguenti parametri di laboratorio correlano con un'alta mortalità nelle terapie intensive²³:

- ipossiemia arteriosa (PaO₂/FiO₂ < 250);
- creatinina > 50% rispetto al basale;

- bilirubina > 2 mg/dl; transaminasi > 2 volte il limite superiore di normalità;
- INR > 1,5; PTT > 60 sec; PTL < 100.000;
- lattati > 2; pH acido.

Poiché una delle complicanze della sepsi severa può essere il coinvolgimento del sistema della coagulazione con innesco di una DIC, si raccomanda di richiedere conta piastrinica, AP, PTT, ma anche fibrinogeno e D-dimero. Un D-dimero elevato è stato associato a una prognosi negativa, mentre valori in riduzione documentano una buona risposta alla terapia^{31,32}.

Un'iperlattatemia tra pazienti ricoverati per infezione e un trend in salita degli stessi valori sono stati associati a prognosi infausta e possono essere utilizzati per valutare la risposta alla terapia³³⁻³⁵.

Il valore dei lattati da prelievo arterioso correla bene con il valore dei lattati da sangue arterioso misto (arteria polmonare) e da sangue venoso centrale³⁶. Il valore di lattati da sangue venoso periferico invece dovrebbe essere considerato con cautela poiché non correla con il valore arterioso ed è influenzato da diverse variabili.

Quale terapia antibiotica devo instaurare?

La sepsi è in tutto e per tutto un'infezione e come tale va trattata. Un giovane paziente con polmonite, temperatura corporea superiore a 38 °C, 15.000 GB e 22 di PCR è un paziente settico, ma in genere di nessuna difficoltà diagnostica e/o terapeutica. Diverso è il caso di un paziente con sepsi complicata e shock settico. Si tratta di pazienti gravi e con un elevato rischio di morte, che richiedono sempre un notevole impegno di risorse umane ed economiche.

Occorre prima di tutto chiarire la fonte di infezione. Questo molto spesso è difficile nell'ambito dell'urgenza, tuttavia l'identificazione del microorganismo causa di sepsi e la sua suscettibilità alla terapia antimicrobica possono poi guidare successivi aggiustamenti terapeutici. Le principali sedi di infezione sono i polmoni, l'addome, le vie urinarie – soprattutto in pazienti con catetere vescicale – e la cute. Seguono in ordine di frequenza le ossa e il SNC. È importante ricordare che in più del 10% dei pazienti con sepsi severa non è possibile stabilire il sito primario di infezione. Il sito di infezione nei pazienti con sepsi può essere un importante determinante dell'*outcome*. Mortalità del 50-55% si rilevano infatti per sepsi a partenza non nota, gastrointestinale o polmonare, mentre nelle sepsi a partenza urinaria la mortalità è del 30%^{37,38}.

Per facilitare l'identificazione degli organismi che hanno causato l'infezione, dovrebbero essere prelevate almeno due emocolture prima di iniziare la te-

rapia antibiotica, in particolare una attraverso una via percutanea e una attraverso ciascuno degli eventuali cateteri vascolari *in situ*, a meno che il catetere non sia stato introdotto recentemente (< 48 ore). Ottenere emocolture sia dal sangue periferico sia attraverso i lumi dei cateteri vascolari rappresenta un'importante strategia diagnostica^{39,40}. Quando lo stesso organismo è presente in entrambe le colture, la probabilità che esso sia l'agente eziologico in causa è significativamente aumentata. Inoltre, se la coltura prelevata attraverso il lume del catetere vascolare si positivizza molto più rapidamente della coltura del sangue periferico (per esempio > 2 ore) è lecito concludere che il catetere è la probabile sorgente dell'infezione⁴⁰. Le colture di materiale prelevato da altre sedi (urine, liquido cefalo-rachidiano, ferite chirurgiche o traumatiche, secrezioni bronchiali o altri fluidi corporei), da eseguirsi sempre prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica, e le indagini radiologiche possono ovviamente risultare utili nell'identificare il sito dell'infezione primaria. Una fonte di infezione che sia passibile di trattamento chirurgico, per esempio ascessi che possano essere drenati, tessuti necrotici infetti, o *devices* infetti (ad esempio CVC, cannule, cateteri vescicali)⁴¹, deve essere rimossa precocemente.

Entro la prima ora dal riconoscimento della sepsi grave, e dopo il prelievo delle appropriate colture, dovrebbe essere iniziata una *terapia antibiotica endovenosa*. La terapia antibiotica iniziale è empirica, deve includere uno o più farmaci attivi contro i possibili patogeni (batterici o fungini) e deve essere in grado di penetrare efficacemente i presunti focolai di sepsi. La scelta degli antibiotici deve rispecchiare la sensibilità dei microrganismi presenti nella comunità e nell'ospedale d'appartenenza all'agente antimicrobico. La scelta empirica degli antibiotici dipende da complesse problematiche legate all'anamnesi del paziente (incluse eventuali intolleranze a farmaci), alle comorbidità, alla sindrome clinica e al tipo di resistenze possedute dai microrganismi presenti nella comunità, nell'ospedale o in altre strutture sanitarie. La scelta iniziale di un regime antimicrobico empirico dovrebbe mirare a uno spettro abbastanza ampio di patogeni, seguendo i suddetti criteri e agendo su tutti i microrganismi possibili, poiché il margine d'errore ammissibile nel trattamento dei pazienti critici è molto piccolo. Il ritardo nell'instaurare una terapia antibiotica appropriata ha effetti negativi sulla prognosi della malattia, secondo i dati tratti dall'evidenza^{28,42,43}. Sulla base dei dati microbiologici e clinici, dopo 48-72 ore dal suo inizio, la terapia antimicrobica dovrebbe essere rivalutata allo scopo di impiegare antibiotici a spettro meno ampio. Una volta iden-

tificato l'agente eziologico, non esiste alcuna evidenza che la terapia antibiotica combinata sia più efficace della monoterapia. La durata del trattamento dovrebbe essere in media di 7-10 giorni e dovrebbe essere guidata dalla risposta clinica del malato.

Tutti i pazienti dovrebbero ricevere una dose piena di carico per ciascun antibiotico. Tuttavia, pazienti con sepsi severa o con shock settico spesso hanno una funzione renale o epatica ridotta e possono avere alterati volumi di distribuzione dovuti all'aggressiva rianimazione con i fluidi⁴⁴⁻⁴⁷.

La batteriemia, ossia la presenza di batteri viventi nel sangue, si riscontra solo nel 50% dei casi di sepsi severa e shock settico, e in circa il 30% di questi pazienti non viene identificata una fonte di infezione⁴⁸. La decisione di continuare, restringere lo spettro o interrompere la terapia antibiotica deve dunque essere presa in conformità a un giudizio clinico e in base a tutti i dati clinici e laboratoristici disponibili per ogni singolo paziente.

Come posso valutare la gravità del quadro clinico?

Durante la prima fase di valutazione del paziente è fondamentale stabilire la gravità del quadro clinico in modo da ottimizzare l'azione terapeutica. Occorre in pratica distinguere i pazienti con sepsi dai pazienti con sepsi severa e shock settico.

La diagnosi di shock settico è forse più semplice. Come abbiamo visto si tratta di pazienti con sepsi e ipotensione non responsiva a un'adeguata riperfusione con liquidi, cioè una PAS < 90 mmHg, una PAM < 65 mmHg, una diminuzione di 40 mmHg della pressione sistolica non responsiva a 20-40 ml/kg di fluidi. L'ipotensione è associata a segni di ipoperfusione come acidosi lattica, oliguria e alterazioni acute dello stato di coscienza²³.

I pazienti con sepsi severa dimostrano invece segni di ipoperfusione, ipossia tissutale e disfunzione d'organo pur mantenendo valori pressori ancora normali. Per identificare i pazienti più gravi, e quindi meritevoli di un trattamento più aggressivo, all'interno del gruppo di pazienti che si presentano con un quadro di sepsi severa ci può essere d'aiuto il dosaggio dei lattati. L'iperlattatemia è tipica nei pazienti con sepsi severa (e shock settico) e può essere secondaria al metabolismo anaerobio dovuto all'ipoperfusione⁴⁹.

Diversi studi suggeriscono che elevati livelli di lattati possono derivare dal fallimento del metabolismo cellulare piuttosto che dall'ipoperfusione sistemica. Elevati livelli di lattati possono derivare inoltre da una diminuita clearance epatica.

L'analisi della letteratura fornisce adeguato supporto alla convinzione che i pazienti con livelli di lattati >

4 mmol/litro siano a elevato rischio di sviluppare uno shock settico conclamato. In pratica questi pazienti vanno in tutto e per tutto considerati come pazienti già in shock settico (*criptic shock*), indipendentemente dai valori pressori³⁵, e come tali vanno trattati.

Cosa sono la *early goal-directed therapy* e la *Surviving Sepsis Campaign*?

La *goal-directed therapy* è stata utilizzata per la sepsi severa e lo shock settico nei Dipartimenti di Terapia intensiva⁵⁰. Questo approccio comporta l'aggiustamento di precarico, postcarico e contrattilità miocardica con l'obiettivo di mantenere in equilibrio disponibilità e domanda di O₂ a livello tissutale, limitando al massimo il danno da ipoperfusione periferica.

L'esperienza e gli studi clinici degli ultimi anni hanno dimostrato che l'efficacia di questa terapia è tanto maggiore quanto più precoce è il suo inizio e anche nel caso della sepsi si è cominciato a parlare di *golden hours*. Si è inoltre riconosciuto che i parametri vitali di base, la pressione venosa centrale e il monitoraggio della diuresi non sono indicatori sufficientemente precisi della perfusione periferica e sono stati identificati come opportuni obiettivi dell'intervento terapeutico (*goals*) la normalizzazione dei valori di saturazione venosa mista, la concentrazione dei lattati, il deficit di basi e il pH.

La saturazione venosa mista si è dimostrata essere un surrogato dell'indice cardiaco come target per la terapia emodinamica^{51,52}. Nei casi in cui l'inserzione di un catetere arterioso polmonare è poco pratico, la saturazione venosa può essere misurata nella circolazione venosa centrale⁵³.

Nel 2003 Rivers *et al.* hanno pubblicato un interessante studio volto a valutare l'efficacia della *early goal-directed therapy* (EGDT), cioè di una terapia volta a raggiungere nelle prime sei ore dall'arrivo in Pronto Soccorso valori predefiniti di pressione arteriosa media, pressione venosa centrale e saturazione venosa centrale di ossigeno⁵⁴. Allo studio sono stati ammessi, in maniera randomizzata tra EGDT e terapia standard, 263 pazienti con infezione e almeno due dei criteri di SIRS in associazione con una PAS < 90 mmHg dopo carico idrico o un valore di lattati serici > 4 mmol/l (*criptic shock*). L'applicazione della EGDT nello studio di Rivers ha dimostrato per la prima volta una riduzione della mortalità sia intraospedaliera (59 vs 38%) sia a 28 giorni (61 vs 40%) e 60 giorni (70 vs 50%).

Sulla scorta di questi risultati incoraggianti nel 2002 è nata la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), una campagna di salute mondiale, guidata da ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*), ISF (*International*

Sepsis Forum) e SCCM (Society of Critical Care Medicine), volta ad aumentare la consapevolezza e a migliorare la prognosi dei pazienti affetti da sepsi severa o da shock settico con l'impegno di ridurre la mortalità legata alla sepsi del 25% entro il 2009.

La *Surviving Sepsis Campaign* ha pubblicato nel marzo del 2004 delle linee guida per la gestione del paziente con sepsi severa e shock settico⁵⁵ con l'obiettivo di sviluppare protocolli di lavoro che fossero di facile utilizzo da parte del medico al letto del malato e di mettere in atto uno sforzo internazionale per incrementare la conoscenza della malattia e migliorarne quindi la sopravvivenza.

Il risultato è stato un totale di 46 raccomandazioni basate sull'evidenza e fatte considerando differenti aspetti del trattamento acuto della sepsi, che si spera possano trasformarsi nel miglioramento della prognosi dei malati critici. Tali linee guida si basano ampiamente sul lavoro di Rivers. Così come nell'ischemia miocardica acuta e nello *stroke*, anche nella sepsi la rapidità e l'appropriatezza della terapia somministrata nelle prime ore dall'esordio influenzano in modo significativo l'*outcome*. È più probabile che il trattamento abbia effetto e che le complicanze della sepsi severa siano evitate se la terapia appropriata è iniziata subito.

Quali sono gli obiettivi da perseguire nel trattamento precoce del paziente con shock settico e in quale sequenza?

Sulla base delle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* possiamo dire che la rianimazione di un malato con ipoperfusione tissutale indotta dalla sepsi (ipotensione o acidosi lattica) dovrebbe iniziare immediatamente dopo l'identificazione della sindrome, e non dovrebbe essere ritardata dall'attesa del ricovero del paziente in terapia intensiva. Durante le prime 6 ore gli obiettivi della rianimazione dovrebbero includere i 4 punti di Rivers come facenti parte di un protocollo di terapia:

- PVC di 8-12 mmHg;
- PAM > 65 mmHg;
- SVO_{2c} > 70%;
- output urinario > 0,5 ml/kg/min.

È importante ricordare che nei pazienti ventilati meccanicamente occorre mantenere valori più alti di pressione venosa centrale (12-15 mmHg), a causa dell'aumento della pressione intra-toracica. Una considerazione simile può essere fatta nelle situazioni in cui si registra un aumento della pressione intra-addominale.

Questi obiettivi vengono perseguiti tramite alcune strategie terapeutiche di seguito descritte.

Obiettivo PVC 8-12 mmHg / diuresi > 0,5 ml/kg/min: terapia con carico volemico

Il reintegro volemico in pazienti con sospetta ipovolemia (sospetta inadeguata circolazione arteriosa) deve essere eseguito con un carico iniziale di 500-1000 ml di cristalloidi (fino a 20 ml/kg) e con 300-500 ml di colloidi infusi in 30 minuti e ripetuti in base alla risposta (aumento della pressione arteriosa e della diuresi) e alla tolleranza del malato (evidenza di sovraccarico del volume intravascolare). Le metanalisi effettuate su studi clinici che confrontano l'utilizzo di cristalloidi con quello di colloidi, in generale e in popolazioni di pazienti chirurgici, non hanno dimostrato differenze significative in termini di prognosi. Per quanto siano carenti studi specifici si ritiene che quest'osservazione sia generalizzabile ai pazienti settici⁵⁶⁻⁵⁸. Poiché il volume di distribuzione è molto più ampio per i cristalloidi rispetto ai colloidi, la rianimazione con i cristalloidi richiede volumi d'infusione maggiori per raggiungere gli stessi risultati e di conseguenza può causare maggiore edema.

Il carico volemico è cosa diversa dalla somministrazione di fluidi di mantenimento. Tale termine è utilizzato per indicare una veloce espansione del volume plasmatico, che consente di valutare se la somministrazione dei liquidi possa essere una risposta sufficiente ai problemi di ipoperfusione del paziente. Perché l'informazione sia significativa, un'adeguata quantità di fluidi deve essere somministrata in un breve periodo di tempo, sotto stretto monitoraggio del compenso cardiaco. Il grado di ipovolemia nei pazienti con sepsi severa è estremamente variabile. A causa della venodilatazione e del progressivo *leakage* dei capillari, molti pazienti richiedono una rianimazione volemica molto aggressiva durante le prime 24 ore di trattamento. I liquidi in entrata sono molto di più di quelli in uscita e il bilancio tra entrate e uscite non ha alcuna utilità nel giudicare la carenza/richiesta/necessità di fluidi.

Obiettivo PAM > 65 mmHg / diuresi > 0,5 ml/kg/min: terapia con vasopressori

Al di sotto di una certa pressione arteriosa media si perde l'autoregolazione a livello di alcuni distretti vascolari e la perfusione diventa dipendente, in modo lineare, dalla pressione. Nel caso in cui un appropriato reintegro volemico non sia sufficiente per migliorare la pressione arteriosa e la perfusione degli organi, è dunque necessario iniziare la terapia con vasopressori. Questa terapia può occasionalmente essere iniziata precocemente, durante la fase di reintegro volemico, per sostenere transitoriamente le funzioni vitali e per mantenere la perfusione nei ca-

si in cui l'ipotensione diventi rischiosa per la vita stessa del malato^{59,60}.

La noradrenalina e la dopamina (attraverso un catetere centrale) sono i farmaci vasopressori di prima scelta per correggere l'ipotensione nel caso di uno shock settico. Sebbene non esista evidenza per decidere di utilizzare una catecolamina rispetto a un'altra, studi su animali e sull'uomo hanno dimostrato l'esistenza di alcuni vantaggi nell'impiego della noradrenalina e della dopamina rispetto agli altri farmaci della stessa classe. La dopamina aumenta la pressione arteriosa media e la portata cardiaca, principalmente grazie a un incremento della gittata cardiaca e della frequenza cardiaca. La noradrenalina aumenta la pressione arteriosa media, grazie ai suoi effetti vasoconstrictori associati a minime variazioni della frequenza e a un minor aumento della gittata cardiaca rispetto alla dopamina. La noradrenalina è più potente e più efficace rispetto alla dopamina nel migliorare l'ipotensione del paziente in shock settico. La dopamina può essere particolarmente utile nei pazienti con funzione sistolica compromessa, ma provoca più facilmente tachicardia e aritmie ipercinetiche^{59,61-64}. Uno studio randomizzato molto ampio e una meta-analisi hanno confrontato l'effetto nei pazienti critici della dopamina a basse dosi rispetto al placebo. Questi lavori non hanno dimostrato differenze nella prognosi primaria (picco della creatinina serica, necessità di supporto renale, diuresi oraria, tempo di recupero della funzione renale) e in quella secondaria (sopravvivenza in terapia intensiva, dimissione dall'ospedale, lunghezza della degenza in terapia intensiva, in ospedale, aritmie). I dati disponibili non incoraggiano l'uso di basse dosi di dopamina per preservare o per migliorare la funzione renale^{65,66}. Il farmaco dovrebbe dunque essere iniziato a dosaggi > 5 μ g/kg/min.

Tutti i pazienti in terapia con vasopressori dovrebbero avere un catetere arterioso posizionato al più presto possibile, in base alla disponibilità delle risorse. Nei pazienti in shock la misurazione della pressione arteriosa incruenta mediante una cuffia è spesso inattendibile, il catetere arterioso garantisce al contrario una misura accurata e riproducibile della pressione arteriosa. Il ricorso al cateterismo arterioso nel Dipartimento d'Emergenza peraltro non sempre è possibile o agevole. È importante anche ricordare che il cateterismo arterioso può essere fonte di complicanze quali l'emorragia e danni alla parete del vaso.

Sulla base dei risultati degli studi in corso, non è consigliato l'uso della vasopressina, che è un vasoconstrictore diretto, come farmaco di prima scelta, in sostituzione della noradrenalina o della dopamina, anche se basse dosi di vasopressina possono essere efficaci

nell'aumentare la pressione arteriosa nei soggetti refrattari ad altri vasopressori⁶⁷⁻⁷⁰.

Obiettivo $SVO_2c > 70\%$: terapia con inotropi/GRC/ventilazione

In base alla legge di Fick, per aumentare la concentrazione venosa di ossigeno, posta come costante l'estrazione tissutale di ossigeno, è necessario aumentare il contenuto arterioso di ossigeno (agendo sulla meccanica respiratoria e/o sulla concentrazione di Hb), oppure aumentare la gittata cardiaca. Il contenuto di ossigeno venoso misto (SVO_2) si rileva in arteria polmonare mentre il contenuto di ossigeno venoso centrale (SVO_2c) si rileva da un comune CVC ed è un indicatore affidabile della SVO_2 ⁷¹⁻⁷⁵.

$$CvO_2 = CaO_2 - \frac{VO_2}{CO}$$

CvO_2 : contenuto venoso di O_2 ; VO_2 : consumo di O_2 ; CaO_2 contenuto arterioso di O_2 ; CO : output cardiaco.

Nelle prime fasi della sepsi l'organismo reagisce proprio aumentando l'output cardiaco – attraverso l'incremento di frequenza cardiaca e gittata sistolica – e il contenuto arterioso di ossigeno con l'iperventilazione. Nell'algoritmo di trattamento proposto da Rivers, quando si siano raggiunte un'adeguata pressione di riempimento (PVC 8-12 mmHg) e un'adeguata PAM (> 65 mmHg), ma la SVO_2c sia ancora inferiore al 70%, si deve agire proprio sulla gittata cardiaca e sul contenuto arterioso di ossigeno. La SVO_2c può essere rilevata in maniera estemporanea o in continuo tramite un CVC con fibre ottiche.

Il farmaco inotropo di scelta è la dobutamina, che dovrebbe essere associata ai vasopressori, nei pazienti con bassa pressione arteriosa, a un dosaggio di 2,5 fino a 20 μ g/kg/min e titolata per ottenere una $SVO_2c > 70\%$. Una strategia basata sull'aumento dell'indice cardiaco, per ottenere un livello elevato arbitrariamente predefinito, non è consigliata. Due grandi studi clinici prospettici, eseguiti in pazienti critici ricoverati in terapia intensiva a causa di una sepsi severa, hanno fallito nel dimostrare effetti benefici nell'aumento della *delivery* di ossigeno (DO_2) fino a livelli sopranormali, tramite l'infusione di dobutamina^{76,77}. Lo scopo della rianimazione dovrebbe dunque essere quello di raggiungere livelli adeguati di DO_2 , evitando l'ipossia tissutale flusso-dipendente.

Per incrementare la DO_2 si può agire anche sul contenuto di emoglobina. Sebbene non sia stato identificato il valore di Hb ottimale per i pazienti in sepsi severa, lo studio noto come TRICC, *Transfusion Requirements in Critical Care*, suggerisce che una Hb com-

presa tra 7 e 9 g/dl possa essere adeguata nella maggioranza dei pazienti critici. Una soglia di trasfusione pari a 7,0 g/dl non è associata a un aumento della mortalità. La trasfusione di globuli rossi concentrati nei pazienti settici aumenta la DO_2 ma, in genere, non aumenta il VO_2 ^{56,78,79}. Questa soglia di 7 g/dl contrasta con l'obiettivo proposto da Rivers di mantenere un Hct del 30% nei pazienti con bassa saturazione venosa centrale (SVO_2) durante le prime 6 ore di rianimazione dello shock settico. I due studi differiscono peraltro per le caratteristiche della popolazione arruolata (pazienti critici vs soli pazienti settici), rendendo difficile un confronto.

Se i valori di SVO_2 rimangono al di sotto del 70% nonostante un'adeguata terapia inotropica e trasfusionale bisogna prendere in considerazione una riduzione della domanda sistemica di ossigeno e del suo consumo. L'intubazione, la ventilazione meccanica, la sedazione e la curarizzazione riducono il lavoro respiratorio e ridistribuiscono il flusso sanguigno dalla muscolatura respiratoria al distretto vascolare viscerale e agli organi vitali^{80,81}.

Quali sono gli obiettivi delle prime 24 ore?

Quanto detto fino ad ora è l'insieme delle raccomandazioni contenute all'interno delle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* che riguardano le prime sei ore di trattamento dal riconoscimento della sindrome, il cosiddetto *resuscitation bundle*. Le raccomandazioni concernenti le misure da seguire durante la prima giornata (24 ore) sono contenute invece in un successivo *management bundle*, che si presume venga applicato a paziente già ricoverato in una terapia intensiva o sub-intensiva e di cui indicheremo qui solo le linee generali.

Le raccomandazioni concernono l'utilizzo degli steroidi, della proteina C-attivata (rhAPC), della ventilazione, il controllo della glicemia e la terapia con bicarbonati.

Utilizzo degli steroidi

I corticosteroidi per via endovenosa (idrocortisone 200-300 mg/die, per 7 giorni, somministrati in 3-4 boli die o in infusione continua) sono raccomandati nei pazienti in shock settico che richiedono l'infusione di vasopressori per mantenere un'adeguata pressione arteriosa, nonostante un'idonea somministrazione di liquidi⁸²⁻⁸⁴. Il cortisone può essere scalato gradualmente o in modo rapido. In ogni caso dosi di idrocortisone > 300 mg/die non dovrebbero essere usate per trattare la sepsi grave e lo shock settico⁸⁵⁻⁸⁷.

Utilizzo della proteina C-attivata

La rhAPC è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di morte (APACHE II > 25, insufficienza multi-organo indotta dalla sepsi, shock settico, ARDS secondario alla sepsi) privi di controindicazioni assolute al trattamento, quali un elevato rischio di sanguinamento, o relative, quali le condizioni pre-terminali del paziente.

Un ampio studio multicentrico prospettico e randomizzato ha dimostrato che la rhAPC, una proteina endogena con proprietà antinfiammatorie e anticoagulanti, è in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con disfunzione d'organo indotta dalla sepsi⁸⁸. Considerando la potenzialità di un rapido deterioramento dei pazienti con sepsi severa e shock settico, una volta che il malato sia considerato candidato al trattamento con rhAPC, la somministrazione del farmaco dovrebbe essere iniziata il più rapidamente possibile.

Ventilazione meccanica in corso di ALI/ARDS indotte dalla sepsi

Negli ultimi 10 anni diversi studi controllati randomizzati multicentrici hanno valutato gli effetti di una limitazione della pressione inspiratoria attraverso la modulazione del volume corrente⁸⁹⁻⁹¹. Questi studi hanno fornito risultati dissimili, probabilmente a causa dalle differenze esistenti tra le pressioni delle vie aeree nel gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo^{92,93}. Lo studio più grande mai eseguito per valutare la strategia di ventilazione a volume e a pressione limitate ha evidenziato una diminuzione del 9% di tutte le cause di morte, nei pazienti ventilati con un volume corrente di 6 ml/kg di peso corporeo predetto (rispetto a quelli ventilati con 12 ml/kg di peso corporeo predetto) associato al mantenimento di una pressione di *plateau* < 30 cm H_2O ⁹⁴. L'ipercapnia può essere tollerata, se necessaria, nei pazienti con ALI/ARDS per minimizzare le pressioni di *plateau* e il volume corrente. Soggetti studiati in *trials* più grandi, il cui obiettivo era quello di limitare le pressioni nelle vie aeree e il valore dei volumi correnti, hanno dimostrato un miglioramento della prognosi, anche se l'ipercapnia permissiva non rappresentava l'obiettivo primario del trattamento proposto in questi studi⁹⁴. L'uso dell'ipercapnia è limitato nei pazienti con preesistente acidosi metabolica, ed è controindicato in caso di aumentata pressione intracranica. Un minimo quantitativo di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) dovrebbe essere presente sempre, per prevenire il collasso polmonare di fine espirazione.

Controllo della glicemia

Dopo l'iniziale stabilizzazione dei pazienti in sepsi severa, si dovrebbe mantenere una glicemia < 150 mg/dl (8,3 mmol/l). Negli studi che sostengono l'importanza del controllo glicemico sono stati utilizzati insulina e glucosio in infusione continua. Secondo questo protocollo la glicemia deve essere monitorata frequentemente e, in particolare, ogni 30-60 minuti subito dopo l'inizio dell'infusione e regolarmente ogni 4 h fino a normalizzazione della glicemia. Un ampio studio monocentrico condotto su pazienti chirurgici ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza dei malati, utilizzando l'insulina in infusione continua per mantenere la glicemia tra 80 e 110 mg/dl (4,4-6,1 mmol/l)⁹⁵. Non c'è ragione per pensare che questi dati non siano generalizzabili o non possano essere estesi a tutti i pazienti in sepsi severa. L'analisi *post hoc* dei dati di questo *trial* dimostra che un livello di glicemia < 150 mg/dl migliora la prognosi dei malati, se paragonato a valori più elevati, tuttavia i risultati migliori sono indubbiamente registrati quando la glicemia è mantenuta tra 80 e 110 mg/dl. L'obiettivo di ridurre la glicemia a valori inferiori a 150 mg/dl limita il rischio dell'ipoglicemia. Il controllo dei valori di glicemia è più importante della quantità d'insulina somministrata^{96,97}.

Terapia con bicarbonati

La terapia con i bicarbonati allo scopo di migliorare l'emodinamica o di ridurre le richieste di farmaci vasopressori non è raccomandata, per il trattamento della lattacidemia indotta dall'ipoperfusione con un pH < 7,15. L'effetto della somministrazione dei bicarbonati sull'emodinamica e sulle richieste di vasopressori a un basso pH, così come gli effetti sull'*outcome* dei diversi valori di pH, non sono stati studiati. Due studi che hanno paragonato l'uso della soluzione fisiologica e del bicarbonato in pazienti con pH < 7,13-7,15 non hanno dimostrato alcuna differenza nei parametri emodinamici o nelle richieste di vasopressori tra il gruppo trattato con concentrazioni equimolari di bicarbonato e quello con soluzione fisiologica^{98,99}.

Qualcosa che è importante sapere

Dopo la loro pubblicazione, sono apparsi numerosi studi critici nei confronti della modalità con cui le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* sono state elaborate, anche in considerazione del fatto che la Eli Lilly, azienda produttrice della rhACP, ne ha sovvenzionato la stesura¹⁰⁰⁻¹¹¹.

In particolare per quanto riguarda questo farmaco,

le linee guida fanno riferimento quasi esclusivamente allo studio PROWESS⁸⁸, sulla base del quale la FDA ha limitato le indicazioni a un ristrettissimo numero di pazienti ad alto rischio. Nelle linee guida si suggerisce invece che l'utilizzo della rhAPC sia uno *standard of care*. Sempre per quanto riguarda la rhAPC le linee guida sono anche state criticate per aver sottovalutato i risultati di altri studi che hanno documentato una maggiore incidenza di effetti collaterali del farmaco rispetto a quanto riportato dallo studio PROWESS. Si è infine sottolineato come gli studi che documentano l'efficacia di *bundles* terapeutici, cioè di un insieme di interventi, non consentano di valutare quale intervento sia realmente efficace e rischino di conseguenza di indicare come importanti interventi che in realtà potrebbero non esserlo¹⁰².

L'adesione alle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign*, le cui raccomandazioni hanno quasi tutte un livello di evidenza intermedio, vanno dunque prese con un atteggiamento positivamente critico e di verifica. Ciò nonostante vi è un messaggio centrale che nessuno ha messo in dubbio e che sembra essere oramai patrimonio comune e assodato: il paziente con sepsi grave è una emergenza e la sua prognosi dipende direttamente dalla precocità e dall'aggressività dell'intervento oltre che da un preciso e continuo monitoraggio degli indicatori di buona ossigenazione tissutale.

Bibliografia

1. Friedman G, Silva E, Vincent JL *et al*. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26: 2078-86.
2. Angus DC, Linde-Zwirbe WT, Lidicker J *et al*. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
3. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for Septicemia. United States 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 31.
4. Center of Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Mortality Patterns. United States 1990. *Monthly Vit Stat Rep* 1993; 41: 5.
5. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G *et al*. Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005; 11: 76-85.
6. Weigand MA, Horner C, Bardenheuer HJ *et al*. The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 455-75.
7. Antonelli M. Sepsis and septic shock: pro-inflammatory or anti-inflammatory state? *J Chemother* 1999; 11: 536-540.
8. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG *et al*. Acute inflammation in Gram negative infection: endotoxin, IL1, TNF and neutrophils. *Fed Proc* 1987; 46: 97.
9. Vincent JL, Zhang H, Szabo C *et al*. Effects of NO in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1781.
10. Fink MP. Cytopatic hypoxia: is the oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clin* 2002; 18: 165-175.
11. Prince S, Anning BP, Mitchell JA *et al*. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanism and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1999; 20: 715.

12. Kreger BE, Craven DE, Carling PC *et al.* Gram negative bacteremia. III Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 332.
13. Jochberger S, Mayr VD, Luckner G *et al.* Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 293-299.
14. Elsouiri N, Bander J, Guzman JA. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock; a close look to practice patterns. *J Crit Care* 2006; 21: 73-78.
15. Landry DW, Levin HR, Gallant EM *et al.* Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95: 1122-25.
16. Astiz ME, De Gent GE, Lin RY *et al.* Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 265.
17. Michie HR. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. *World J Surg* 1996; 20: 460-464.
18. Wilkins PA, Seahorn T. Acute respiratory distress syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2004; 20: 253-273.
19. Fink MP. Systemic and splanchnic hemodynamic derangements in the septic syndrome. In: Martson A *et al.* (eds.). *Splanchnic ischemia and MOF*. CV Mosby, St Luis, 1989, p. 101.
20. Sands KE, Bates DW, Lanken PN *et al.* Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278: 234.
21. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29: S109-S116.
22. Balk PA. Severe Sepsis and Septic Shock: definition, epidemiology and clinical manifestation. *Crit Care Clin* 2000; 16: 179.
23. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: S3-S9.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-538.
25. Norman DC, Yoshikawa TT. Fever in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 93-99.
26. Chassagne P, Perol MB, Doucet J *et al.* Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in the younger patients? *Am J Med* 1996; 100: 65-70.
27. Morris DL, Chambers HF, Morris MG *et al.* Hemodynamic characteristics of patients with hypothermia due to occult infection and other causes. *Ann Intern Med* 1985; 102: 153-157.
28. Zarka V, Valat C, Lemarie E *et al.* Serum procalcitonin and respiratory tract infections. *Rev Pneumol Clin* 1999; 55: 365-369.
29. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110: 92-100.
30. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 344-355.
31. Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B *et al.* Universal Changes in bioarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative microorganism. *Crit Care* 2004; 8: R82-R90.
32. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA *et al.* D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcome in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1262-68.
33. Bakker J, Gris P, Coffernils M *et al.* Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996; 171: 221-226.
34. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D *et al.* Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emerg Med* 2005; 45: 524-528.
35. Sapin V, Nicolet L, Aublet-Cuvelier B *et al.* Rapid decrease in plasma D-lactate as an early potential predictor of diminished 28-day mortality in critically ill septic shock patients. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 492-496.
36. Weil MH, Michaels S, Rackow EC. Comparison of blood lactate concentration in central venous, pulmonary artery, and arterial blood. *Crit Care Med* 1987; 15: 489-490.
37. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO *et al.* Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101: 1656.
38. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP *et al.* Urinary tract etiology of blood stream infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983; 148: 57.
39. Mermen LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119: 270-272.
40. Blood F, Schmidt E, Nitenberg G *et al.* Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 105-109.
41. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: S49-S62.
42. Leibovici L, Shraga, Drucker M *et al.* The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-386.
43. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S *et al.* The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-155.
44. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-725.
45. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 796-809.
46. Amsden GW, Bailow CH, Bertino JS. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antiinfective Agents*. In: Mandeli CL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 253-261.
47. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer CS *et al.* The importance of pharmacokinetic and pharmacodynamic surrogate markers to outcomes. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 143-160.
48. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J *et al.* Bacteremia and severe sepsis in adults. A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hours. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 617.
49. Weil MH, Abdelmonem A. Experimental and clinical studies of laccate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970; 61: 989-1001.
50. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P *et al.* A trial of gold-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-32.
51. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M *et al.* Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients: the role of defined events. *Chest* 1993; 103: 900-906.
52. Lee J, Wright F, Barber A *et al.* Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology* 1972; 36: 472-478.
53. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL *et al.* Comparison of central-venous to mixed venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 1989; 95: 1216-21.
54. Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
55. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, and the SSC Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536-555.
56. Choi PTL, Yip C, Quinonez LC *et al.* Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation. A systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-210.
57. Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation. Evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; 135: 205-208.
58. Schierhout C, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloids solutions in critically ill patients. A systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316: 961-964.
59. Hollenberg SM, Ahrens TS, Astiz ME *et al.* Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 639-660.
60. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM *et al.* Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2729-32.
61. Regnier B, Rapin M, Gory G *et al.* Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3: 47-53.
62. Martin C, Papazian L, Perrin C *et al.* Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826-31.

63. Martin C, Viviani X, Leone M *et al.* Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2758-65.
64. De Backer D, Creteur J, Silva E *et al.* Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31: 1659-67.
65. Bellomo R, Chapman M, Finfer S *et al.* Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction. A placebo-controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139-43.
66. Kellum I, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure. A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-31.
67. Sharshar T, Bianchard A, Paillard M *et al.* Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 1752-58.
68. Holmes CL, Patel BM, Russe H JA *et al.* Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120: 989-1002.
69. Malay MB, Ashton RC, Landry D *et al.* Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47: 699-705.
70. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR *et al.* The effects of vasopressin on haemodynamic and renal function in severe septic shock. A case series. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1416-21.
71. Scheinman MM, Brown MA, Rapaport E. Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. *Circulation* 1969; 40: 165-172.
72. Edwards JD, Mayall RM. Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med* 1998; 26: 1356-60.
73. Davies GG, Mendenhall J, Symreng T. Measurement of right atrial oxygen saturation by fiberoptic oximetry accurately reflects mixed venous oxygen saturation in swine. *J Crit Monit* 1988; 4: 99-102.
74. Goldman RH, Braniff B, Harrison DC *et al.* The use of central venous oxygen saturation measurements in a coronary care unit. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1280-87.
75. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C *et al.* Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critical ill. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1572-78.
76. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P *et al.* A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-32.
77. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS *et al.* Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-22.
78. Amsden GW, Bailow CH, Bertino JS. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobial Agents*. In: Mandeli CL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 253-261.
79. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer CS *et al.* The importance of pharmacokinetic and pharmacodynamic surrogate markers to outcomes. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 143-160.
80. Marik PE, Kaufman D. The effects of neuromuscular paralysis on systemic and splanchnic oxygen utilization in mechanically ventilated patients. *Chest* 1996; 109: 1038-42.
81. Manthous CA, Hall JB, Kushner R *et al.* The effects of mechanical ventilation on oxygen consumption in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 210.
82. Annane D, Sibille V, Charpentier C *et al.* Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871.
83. Briegel J, Forst H, Halier M *et al.* Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock. A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-732.
84. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B *et al.* Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-650.
85. Bone RC, Fisher CI, Clemmer TP. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-658.
86. Cronin L, Cook DJ, Carlit J *et al.* Corticosteroid treatment for sepsis. A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-39.
87. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect on high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-665.
88. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF *et al.* Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
89. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ *et al.* Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 355-361.
90. Brochard L, Roudat-Thoraval F, Roupie E *et al.* Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-38.
91. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE *et al.* Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-98.
92. Brower RG, Fessler HE. Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Chest Med* 2000; 21: 491-510.
93. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM *et al.* Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1510-14.
94. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-08.
95. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
96. Finney SJ, Zekveld C, Elia A *et al.* Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 2041-47.
97. van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R *et al.* Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-369.
98. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR *et al.* Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112: 492-498.
99. Mathieu D, Nivier R, Bill and V *et al.* Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19: 1352-56.
100. Malliani A. Bioethics, the Surviving Sepsis Campaign, and the industry. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 63-64.
101. Landucci D. The surviving sepsis guidelines. "Lost in translation". *Crit Care Med* 2004; 32: 1598-1600.
102. Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving Sepsis. Practice Guidelines, Marketing Campaigns, and Eli Lilly. *New Engl J Med* 2006; 355: 1640-42.
103. Viviani M, Silvestri L, van Saene HK, Gullo A. Surviving Sepsis Campaign Guidelines: selective decontamination of the digestive tract still neglected. *Crit Care Med* 2005; 3: 462-463.
104. Dodek P. Surviving sepsis-but for how long? *Intensive Care Med* 2005; 31: 171-173.
105. Zandstra DF, van der Voort PH. Comment on "Surviving sepsis campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock" by Dellinger *et al.* *Intensive Care Med* 2005; 30: 1984.
106. Stefanec T. Central venous and mixed venous oxygen saturations in the surviving sepsis campaign guidelines. *Crit Care Med* 2004; 32: 1626-27.
107. Schulz-Stubner S. Do not (over) resuscitate. *Crit Care Med* 2005; 33: 464.
108. Eid A. Doing antithrombin III an injustice? *Crit Care Med* 2005; 33: 464-465.

109. Kepros JP, Hassan M. No argument for not accepting a single, well-performed trial for the highest level of recommendation. *Crit Care Med* 2004; 32: 2167.

110. Zandstra DF, van der Voort PH. A more appropriate critical ap-

praisal of the available evidence? *Crit Care Med* 2004; 32: 2166-67.

111. Vincent JL. Is the current management of severe sepsis and septic shock really evidence based? *Plos Medicine* 2006; 3(9): 1488-91.

ABSTRACT

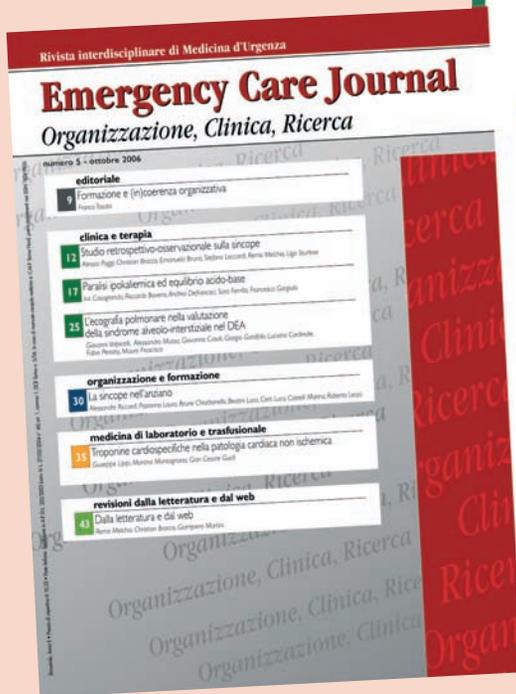
Sepsis is a complex syndrome difficult to define, to diagnose and to treat. The term defines a group of clinical conditions caused by the systemic answer of the organism to an infection that can cause the dysfunction of one or more organs (severe sepsis) and death. Much more often than one can imagine, ED physicians must diagnose and manage patients with more or less severe sepsis. During the last few years, as it happened for myocardial infarction and stroke, it has been acknowledged the im-

portance of an early treatment also for patients with severe sepsis and septic shock. It has been documented that the attainment of precise haemodynamic goals can influence the prognosis positively. In this work describes recent advances about pathogenesis, diagnosis and therapy of the severe sepsis and septic shock. Innovations on acute and subacute therapy proposed by the Surviving Sepsis Campaign's collaborative guide lines are presented.

NOVITÀ

Online 2007

ACCESSO AL FULL TEXT DELLA RIVISTA
all'Index e Abstract di tutte le testate
della Casa Editrice



Oltre alla lettura della copia cartacea, gli abbonati alla versione online possono effettuare ricerche mirate per:

- Autore
- Titolo dell'articolo
- Numero della rivista
- Argomento
- Parole chiave