



**Journal Club, 12 Ottobre 2007**

**“Casi clinici in geriatria:  
malattie infettive e del sistema immunitario”**

# ***LA SEPSI***

**Cristina Cornali**

S.F. femmina, 75 anni

Coniugata, vive con il marito, casalinga.

Non riferiti deficit cognitivi. Autonoma nelle BADL e parzialmente nelle IADL (dipendente nel trasporto, spesa). Cammino cautelato per medi tratti. Non incontinente.

Non fumatrice, abuso alcolico (1.5l/die).

Anamnesi patologica remota:

- Diabete mellito tipo 2
- Obesità lieve
- Epatopatia non meglio specificata, verosimilmente esotossica

Terapia domiciliare: Metformina 850mg x3, Repaglinide 1cp x3, Diazepam 5mg 1cp, Amiloride+Idroclortiazide 1cp/sett.

Il 9/9/2007 ore 4.40 **accesso in PS** mediante 118 per dolori diffusi e vomito.

La sintomatologia algica era presente in modo intenso da 1 settimana, prevalente al collo, per cui si era già recata in un PS di altro nosocomio, da cui era stata dimessa con diagnosi di “*Cervicoartrosi*”. Da allora aveva assunto Tiocolchicoside, Diclofenac, Tizanidina, Paracetamolo + Codeina, senza beneficio.

Obiettività all'ingresso in PS:

- Vigile, facies astenica e depressa. Non evidenti deficit cognitivi.
- Dolore intenso a sede non chiara (muscolare? articolare?), prevalente al collo e AAI
- Toni cardiaci validi, ritmici, normofrequenti, rinforzo del II tono, soffio sistolico
- Torace normoespansibile, MV diffusamente aspro, lievi ronchi e crepitii bibasilar
- Addome dolorabile diffusamente alla palpazione profonda, peristalsi presente
- Polsi radiale e ulnare assenti a destra, presenti l'ascellare e il succlavio. Non segni di ischemia all'estremità dell'arto. Polsi presenti AS sinistro e tibiali bilateralmente

PA 150/70 mmHg, FC 96 bpm, T°C 36.6°C, Sat.O2 86% (aa), FR 26/min

HGT 413mg/dl

EAB (in aria)= pH 7.34, pCO2 45 mmHg, pO2 52mmHg, HCO3- 24.3mmo/l, BE -1.5, Lattati 4.7 mmol/l

Impostata O2-terapia a 2l/min.

Somministrati:

- insulina rapida 20UI sc + 20UI in 500cc SF a 80ml/h (dopo 1ora somministrate altre 10UI e aumentata infusione a 100ml/h)
- omeprazolo 40mh + metoclopramide 1fl in 100cc SF

Ore 6.30, lamenta intenso dolore, risolta dispepsia.

Inizia infusione morfina 10mg in 500cc SF a 80ml/h.

## Esami ematici in PS

|                                              |             |                              |              |
|----------------------------------------------|-------------|------------------------------|--------------|
| Globuli bianchi (4-10mila/mm <sup>3</sup> )  | <b>10.5</b> | Glucosio (65-110 mg/dl)      | <b>394</b>   |
| G.rossi (4.1-5.1F milioni/mm <sup>3</sup> )  | <b>3.8</b>  | Urea (18-50 mg/dl)           | <b>148</b>   |
| Hb (12-16F; 14-18 M g/dl)                    | <b>11.6</b> | Creatinina (0.5-1.1 F mg/dl) | <b>1.9</b>   |
| Hct (37-47 F; 40-52 M%)                      | <b>35.1</b> | Sodio (130-146 mmol/l)       | <b>126</b>   |
| MCV (82-96 fl)                               | 93          | Potassio (3.7-5.4 mmol/l)    | 4.5          |
| Piastrine (150-450 mila/mm <sup>3</sup> )    | <b>68</b>   | Cloro (95-110 mmol/l)        | <b>91</b>    |
| AST (1-35 F; 5-45 M U/l)                     | 29          | Amilasi (<120mEq/L)          | 24           |
| ALT (5-35 F; 5-45 M U/l)                     | 37          | PT (INR) (70-130%)           | 48<br>(1.46) |
| Gamma-GT (5-35 F; 5-50 M U/l)                | <b>175</b>  | PTT (26-45 sec)              | 41.5         |
| LDH (207-414U/L)                             | <b>443</b>  | Mioglobina (<110ng/ml)       | <b>514</b>   |
| Colinesterasi (3.9-11.5*10 <sup>3</sup> U/l) | 4171        | Troponina I (<0-12ng/ml)     | 0.01         |
| CPK (25-190U/L)                              | 86          | Calcio (8.8-10.4mg/dl)       | 4.49         |
| Bilirubina totale (0.1-1.2 mg/dl)            | 1.14        |                              |              |
| Bilirubina diretta (<0.25 mg/dl)             | 0.20        |                              |              |

EAB (2 l/min, dopo 3 ore dall'accesso in PS) = pH 7.34, pCO<sub>2</sub> 50 mmHg, pO<sub>2</sub> 78mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 27mmo/l, BE 1.2, Lattati 4.2 mmol/l (Ridotta O<sub>2</sub>-terapia a 1l/min).

---

Esami strumentali eseguiti in PS:

RX TORACE = non lesioni del parenchima a focolaio. Note di bronchite e peribronchite cronica alla base sinistra. Seni costofrenici liberi. Ili nella norma.

ECO ADDOME = [...] fegato ai limiti superiori della norma, ecostruttura stipata e discretamente iperecogena come da epatopatia cronica steatosica.

Colecisti normodistesa a pareti ispessite, mostra doppio contorno con film liquido pericolicistico (colecistite?).

Milza aumentata di volume.

Alle ore 13.10 trasferita in **Medicina** dal PS, con la diagnosi d'ingresso di:

- Insufficienza renale acuta a genesi mista (FANS e disidratazione)
- Scompenso cardiaco congestizio (NYHA III) da cardiopatia in corso di valutazione
- Diabete mellito tipo 2 scompensato
- Epatopatia a verosimile genesi alcolica; colecistopatia subacuta
- Cervicoalgie ndd

Viene impostata terapia con insulina, furosemide 20 mg x2, vitamina K 1fl ev, aereosol con steroide + broncodilatatore, cefotaxime 1gr x2, sol.fisiologica 500cc, lattulosio, tramadolo 2fl in 250cc SF, diazepam 10mg in 100cc SF.

## Obiettività all'ingresso in Medicina:

- Condizioni cliniche discrete; facies depressa
- Vigile, linguaggio normale, astenia diffusa e bradipsichismo
- Lingua disepitelizzata, cute disidratata, polso radiale destro assente
- Toni cardiaci validi, ritmici, soffio sistolico (4/6) su tutti i focolai di auscultazione
- EO polmonare: MV diffusamente ridotto; rantoli a piccole e medie bolle medio-basali bilaterali, ipofonesi plessica bilaterale
- Addome globoso per adipe, non dolorabile, epatomegalia con margini arrotondati, peristalsi presente
- Turgore giugulare ++; non edemi declivi
- Severa dolorabilità rachide cervicale e articolazioni degli arti superiori

Ore 5.45 del 2° giorno in **Medicina** (dopo 16 ore dall'ingresso): contattato medico di guardia interna per ipotensione e stato soporoso.

PA 70/40 mmHg, FC 98 bpm, sat.O2 98% (2l/min), T°C 37.3°C. Nell'ipotesi di sovradosaggio da oppiacei, viene somministrato Anexate e infusa Sol.Fisiologica 500cc, con miglioramento stato coscienza, ma persistenza di PA 95/40 mmHg.

Dopo circa 30min, nuovamente fluttuazione dello stato di coscienza con tendenza al sopore e comparsa di Fibrillazione atriale a elevata risposta ventricolare (120bpm).

Al controllo ematico peggioramento funzione renale (creatinina 1.9 → 3.4 mg/dl, urea 148 → 184 mg/dl) ed epatica (AST 29 → 100, ALT 37 → 55), aumento leucocitosi (10.5 → 22.5).

Contattato anestesista/rianimatore, che dà indicazione al trasferimento in Terapia Intensiva per Multi Organ Failure (h.9.30).

Decorso clinico in **Terapia Intensiva** (4 giorni):

All'ingresso:

- GCS 4+1+2, PA 90/50mmHg, FC 150bpm (AR), anuria
- Ossigenazione mantenuta con occhialini a 2l/min (Sat.O2 93%), successivamente sottoposta a ventilazione non invasiva (solo il 1°giorno)
- Posizionati CVC, catetere arterioso e SNG (nutrizione enterale artificiale solo per 2 giorni)
- PVC 11mmHg, PaO2/FiO2 262, PAWP 18mmHg, indice cardiaco 3.15L/min/mq

Nel corso dei giorni:

Rimane costante la fluttuazione dello stato di coscienza, per cui sono effettuati tentativi con somministrazione di Naloxone e Anexate, con ripristino della vigilanza solo per pochi minuti.

Effettuati esami colturali su Liquor = negativo  
e 3 emocolture = negative

## Esami strumentali eseguiti in Terapia Intensiva:

EEG = attività di fondo rallentata diffusamente.

TC ENCEFALO (ripetuto 2 volte a distanza di 24 ore) = non lesioni focali; normali i solchi e le convessità, nella norma tronco ed emisferi. Strutture mediane in asse. Non alterazioni di nuova insorgenza al controllo.

RX TORACE (ripetuto 2 volte) = non lesioni del parenchima a focolaio. Stria distelectasica base polmonare destra (scomparsa al controllo).

TC TORACE = [...] broncopatia cronica; interstizio polmonare imbibito; versamento pleurico bilaterale; quadro da verosimile scompenso cardiaco. Piccoli focolai di consolidazione parenchimale con aspetto disomogeneo e psudonodulare al lobo superiore destro, al lobo medio e alcuni al lobo superiore sinistro.

ECO CARDIO = Vsin di normali dimensioni e spessore di parete con cinetica lievemente ridotta (FE 40%), alterato rilasciamento; atrio sin dilatato con insuff. Mitralica lieve; atrio dx dilatato con insuff. Tricuspidale severa. PAP aumentata (53mmHg, riduzione dopo 12 ore a 34mmHg)

## Esami ematici al 2° giorno in Terapia Intensiva

|                                             | ore 7       | ore 16      |                               | ore 7      | ore 16     |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|------------|------------|
| Globuli bianchi (4-10mila/mm <sup>3</sup> ) | <b>21.1</b> | <b>14.9</b> | Glucosio (65-110 mg/dl)       | <b>170</b> | <b>241</b> |
| Neutrofili 80%; Linfociti 16%               |             |             | Clereance Creatinina (ml/min) | <b>70</b>  |            |
| Mielociti e Metamielociti <2%               |             |             | Diuresi 3600cc                |            |            |
| G.rossi (4.1-5.1F milioni/mm <sup>3</sup> ) | <b>3.1</b>  | <b>2.9</b>  | Urea (18-50 mg/dl)            | <b>194</b> | <b>180</b> |
| Hb (12-16F; 14-18 M g/dl)                   | <b>9.6</b>  | <b>8.9</b>  | Creatinina (0.5-1.1 F mg/dl)  | <b>1.5</b> | <b>1.3</b> |
| Hct (37-47 F; 40-52 M%)                     | <b>28</b>   | <b>26</b>   | Sodio (130-146 mmol/l)        | <b>157</b> | <b>151</b> |
| MCV (82-96 fl)                              | 90          | 91          | Potassio (3.7-5.4 mmol/l)     | 3.2        | 3.9        |
| Piastrine (150-450 mila/mm <sup>3</sup> )   | <b>21</b>   | <b>17</b>   | Cloro (95-110 mmol/l)         | <b>112</b> | <b>112</b> |
| AST (1-35 F; 5-45 M U/l)                    | <b>110</b>  | <b>96</b>   | Amilasi (<120mEq/L)           | 16         | 26         |
| ALT (5-35 F; 5-45 M U/l)                    | <b>81</b>   | <b>73</b>   | PT (INR) (70-130%)            | 67         | 49         |
| Gamma-GT (5-35 F; 5-50 M U/l)               | <b>106</b>  | <b>97</b>   |                               | (1.21)     | (1.45)     |
| LDH (207-414U/L)                            | <b>749</b>  | <b>749</b>  | PTT (26-45 sec)               | 41.1       | 41.9       |
| CPK (25-190U/L)                             | <b>420</b>  | <b>301</b>  | Fibrinogeno (200-400mg/dl)    | <b>663</b> | <b>667</b> |
| Bilirubina totale (0.1-1.2 mg/dl)           | <b>1.86</b> | <b>1.7</b>  | Proteine totali (6-8g/dl)     | <b>4.6</b> |            |
| Bilirubina diretta (<0.25 mg/dl)            | <b>0.85</b> | <b>0.8</b>  | Calcio (8.8-10.4mg/dl)        | 8.2        |            |

EAB (2 l/min, valori medi nel corso della degenza) = pH 7.44, pCO<sub>2</sub> 40 mmHg, pO<sub>2</sub> 70mmHg, HCO<sub>3</sub>-35mmo/l, BE 8.6, Lattati 1.3 mmol/l

Terapia effettuata in **Terapia intensiva**:

- Dopamina 3gamma/kg/min (solo 1° giorno)
- Dobutamina (solo 1° giorno)
- Albumina 20% 2fl (solo 1° giorno)
- Sol. Colloide a 500cc + idratazione con SF, Sol.Glucosata 5%, KCL
- Amiodarone (iniziata infusione con dose da carico dal 1° giorno)
- Insulina in pompa-siringa (valori medi mantenuti nei primi giorni a 160-180mg/dl)
- Vit. K; Anti-trombina III
- Merrem 500mg x3
- Omeprazolo 40mg per os
- Furosemide 20mg x3
- Idrocortisone 500mg x2 (iniziato in 3° giornata per broncospasmo e su indicazione neurologica)
- Ketoprofene 100mg in 100cc SF al bisogno
- Emotrasfusa con 2 sacche di emazie concentrate in 3° giornata

Dopo 4 giorni ritorno in **Medicina** con diagnosi di:

- Sepsis severa
- Polmonite bilaterale in BPCO riacutizzata
- Insufficienza renale acuta da disidratazione
- Scompenso cardiaco in cardiopatia valvolare (Insuff. Mitralica lieve e Tricuspidale severa con ipertensione polmonare)
- Colecistite acuta litiasica
- Anemia normocitica (emotrfsusa)

Decorso (6 giorni) caratterizzato da:

- Dispnea con broncospasmo prevalente
- Astenia e cefalea occipitale
- Piastrinopenia
- I parametri vitali mantenuti stabili = PA 140/80mmHg, FC 70bpm (R), PVC 10mmHg, Sat.O2 96% (2l/min con occhialini), diuresi 1800-2000cc/die
- Prosegue antibioticoterapia con merrem; progressivo bilancio tra idratazione e utilizzo del diuretico
- Esame colturale sull'espettorato negativo, eccetto per candida, per cui inizia fluconazolo (dal 4°gg)

Farmaci somministrati in Medicina:

- Amiodarone 1cp
- Paracetamolo + Codeina 1cp
- Macrogol
- Aereosol con steroide + beta-agonista + anticolinergico
- Metilprednisolone 40mg ev
- Omeprazolo 40 1cp
- Zolpidem 1cp
- Insulina glargine e Lantus
- Merrem 500mg x3 (proseguito dalla TI)

## Esami ematici (valori medi nel corso dei 6 giorni di degenza)

|                   |                                     |             |                 |                   |            |
|-------------------|-------------------------------------|-------------|-----------------|-------------------|------------|
| Globuli bianchi   | (4-10mila/mm <sup>3</sup> )         | <b>16.8</b> | Glucosio        | (65-110 mg/dl)    | <b>183</b> |
| G.rossi           | (4.1-5.1F milioni/mm <sup>3</sup> ) | <b>3.8</b>  | Urea            | (18-50 mg/dl)     | <b>108</b> |
| Hb                | (12-16F; 14-18 M g/dl)              | <b>11.6</b> | Creatinina      | (0.5-1.1 F mg/dl) | <b>0.8</b> |
| Hct               | (37-47 F; 40-52 M%)                 | <b>34</b>   | Sodio           | (130-146 mmol/l)  | 139        |
| MCV               | (82-96 fl)                          | 88          | Potassio        | (3.7-5.4 mmol/l)  | 4.0        |
| Piastrine         | (150-450 mila/mm <sup>3</sup> )     | <b>68</b>   | Cloro           | (95-110 mmol/l)   | 99         |
| AST               | (1-35 F; 5-45 M U/l)                | <b>70</b>   | PT (INR)        | (70-130%)         | 61         |
| ALT               | (5-35 F; 5-45 M U/l)                | <b>75</b>   | PTT             | (26-45 sec)       | -          |
| Gamma-GT          | (5-35 F; 5-50 M U/l)                | <b>290</b>  | Fibrinogeno     | (200-400mg/dl)    | <b>462</b> |
| Bilirubina totale | (0.1-1.2 mg/dl)                     | <b>2.3</b>  | Proteine totali | (6-8g/dl)         | <b>4.8</b> |
| TSH               | (0.47-4.7uU/ml)                     | 3.42        | Albumina        |                   | 44.3%      |

Dopo 7 giorni di degenza in **Medicina**, aggravamento della dispnea e delle condizioni cliniche generali.

Revisione diagnostica: scompenso cardiaco congestizio con edema polmonare acuto.

Inizia terapia con albumina 20% 2fl/die, nitrato (prima ev, poi transdermico), furosemide (100mg/die)

EAB (2.5l)= pH 7.52, pO<sub>2</sub> 62mmHg, pCO<sub>2</sub> 49mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 40mmol/l,  
BE 17, Lattati 1.7mmol/l

Ripete TC TORACE = [...] non difetti di riempimento da riferire a formazioni trombotiche. Esteso addensamento parenchimale, molto compatto, che interessa il lobo superiore destro e il medio; altri piccoli focolai consolidativi ai lobi inferiori di dx e sx.

Si associa a Merrem e Fluconazolo Teicoplanina 400mg x2.

ECO CARDIO = rispetto ai precedenti, non evidenziate vegetazioni batteriche, PAP 44mmHg

8°giorno di degenza in Medicina:

peggioramento dispnea, PA 150/70mmHg, FC 93bpm, Sat.O2 91% (con V-Mask 10l/min), T°C 38.1°C, soporosa, respiro rantoloso. Rivalutata per 2 volte in 12 ore dall'anestesista/rianimatore, viene infine trasferita in Terapia Intensiva.

| Esami ematici nel giorno del trasferimento |                                     |             |                 |                   |            |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-----------------|-------------------|------------|
| Globuli bianchi                            | (4-10mila/mm <sup>3</sup> )         | 4.0         | Glucosio        | (65-110 mg/dl)    | 82         |
| G.rossi                                    | (4.1-5.1F milioni/mm <sup>3</sup> ) | <b>2.95</b> | Urea            | (18-50 mg/dl)     | <b>95</b>  |
| Hb                                         | (12-16F; 14-18 M g/dl)              | <b>9.2</b>  | Creatinina      | (0.5-1.1 F mg/dl) | <b>0.9</b> |
| Hct                                        | (37-47 F; 40-52 M%)                 | <b>26</b>   | Sodio           | (130-146 mmol/l)  | 140        |
| MCV                                        | (82-96 fl)                          | 86          | Potassio        | (3.7-5.4 mmol/l)  | <b>3.3</b> |
| Piastrine                                  | (150-450 mila/mm <sup>3</sup> )     | <b>80</b>   | Cloro           | (95-110 mmol/l)   | 94         |
| AST                                        | (1-35 F; 5-45 M U/l)                | <b>56</b>   | PT (INR)        | (70-130%)         | <b>62</b>  |
| ALT                                        | (5-35 F; 5-45 M U/l)                | 32          | PTT             | (26-45 sec)       | <b>44</b>  |
| Gamma-GT                                   | (5-35 F; 5-50 M U/l)                | <b>148</b>  | Fibrinogeno     | (200-400mg/dl)    | <b>532</b> |
| Bilirubina totale                          | (0.1-1.2 mg/dl)                     | <b>2.5</b>  | Proteine totali | (6-8g/dl)         | <b>4.8</b> |
| Bilirubina diretta                         | (<0.25 mg/dl)                       | <b>1.3</b>  |                 |                   |            |

1° giornata del secondo periodo di degenza in **Terapia Intensiva**:

- Soporosa, respiro rantoloso, EO polmonare: rumori umidi
- PA 140/60mmHg, FC 90bpm, oliguria, PVC 6mmHg
- Sottoposta a ventilazione meccanica non invasiva
- EGA= pH 7.52, pO<sub>2</sub> 75mmHg, pCO<sub>2</sub> 39mmHg, Lattati 6.2mmol/l
- In riduzione piastrine e Hb

Terapia somministrata:

- Albumina 20% 1fl x2
- Sacca 2000cc con Ranitidina 4fl + KCl 90mEq, Calcio gluconato
- Dopamina a 4gamma/Kg/min
- Merrem 500mg x3
- Fluconazolo 500mg x3
- Teicoplanina 400mg x2
- Furosemide 250+125mg
- Idrocortisone 500mg x2
- Bicarbonato 100cc x2
- Sol.colloide 500cc
- Plasma 3 sacche
- Nitrato TTS

Nel corso della notte: ipotensione severa (PAs <80mmHg), per cui viene aumentata infusione di Dopamina (progressivamente da 4 a 8 gamma/kg/min) e Noradrenalina (5ml/h)

2° giornata in Terapia Intensiva:

- Persiste shock settico, senza risposta a inotropi.
- EGA (ventilazione non invasiva, FIO2 75%)= pH 7.39, pO2 61mmHg, pCO2 50mmHg, lattati 9.2mg/dl

Ore 9.30 Exitus.

# SEPSI - Definizione

---

Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (Systemic Inflammatory Response Syndrome -SIRS) attivata da un'infezione presunta o documentata

- da qualsiasi fluido biologico, normalmente sterile, positivo per microrganismi patogeni
- da focus di infezione identificato mediante ispezione visiva (es: perforazione intestinale, o contenuto intestinale in addome riscontrato in corso di manovre chirurgiche, ferita o ulcera cutanea con secrezioni purulente).

N.B. = 30-35% dei pazienti hanno colture negative.

# SIRS - Definizione

---

Due o più dei seguenti:

- Ipertermia o ipotermia: temperatura corporea  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Tachicardia (FC  $> 90\text{bpm}$ )
- Tachipnea (FR  $> 20/\text{min}$  o  $\text{pCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ) o necessità di ventilazione meccanica
- Leucocitosi o leucopenia ( $> 12.000/\text{mm}^3$  o  $< 4000/\text{mm}^3$ ) o presenza di più del 10% di forme immature

By definition, sepsis describes only the PRESUMED existence of an infection and at least a minimal systemic response and therefore would NOT NECESSARY IMPLY the existence of hemodynamic compromise or a bacterial cause, as is often suggested by the still common usage of this term.

(Nguyen, Ann Emerg Med 2006)

# SEPSI SEVERA - Definizione

---

Sepsi + uno dei seguenti segni di disfunzione o di ipoperfusione d'organo:

- cute marmorata
- riempimento capillare > 3 sec
- diuresi < 0.5 ml/kg per almeno 1 ora
- lattati > 2 mmol/L
- cambiamento brusco dello stato mentale o anomalie all'EEG
- piastrinopenia < 100000/mm<sup>3</sup> o CID
- danno polmonare acuto/ ARDS
- disfunzione ventricolare sinistra (in base a ecocardiogramma)

# SHOCK SETTICO - Definizione

---

Sepsi severa + uno dei seguenti

- PA sistolica  $< 90$  mmHg
- PA media  $< 65$  mmHg (o  $< 80$  mmHg se anamnesi positiva per ipertensione) dopo reintegro di liquidi con soluzione salina di almeno 20-40 ml/Kg
- necessità di dopamina  $< 5$  mcg/Kg/min o norepinefrina o epinefrina  $< 0.25$  mcg/Kg/min per mantenere PA media  $> 60$  mmHg (o  $> 80$  mmHg se anamnesi positiva per ipertensione)

Shock Settico refrattario: necessità di dopamina  $> 15$  mcg/Kg/min o norepinefrina o epinefrina  $> 0.25$  mcg/Kg/min per mantenere PA media  $> 60$  mmHg (o  $> 80$  mmHg se anamnesi positiva per ipertensione).

Infection,<sup>a</sup> documented or suspected, and some of the following:

General variables

Fever (core temperature  $>38.3^{\circ}\text{C}$ )

Hypothermia (core temperature  $<36^{\circ}\text{C}$ )

Heart rate  $>90\text{ min}^{-1}$  or  $>2$  SD above the normal value for age

Tachypnea

Altered mental status

Significant edema or positive fluid balance ( $>20\text{ mL/kg}$  over 24 hrs)

Hyperglycemia (plasma glucose  $>120\text{ mg/dL}$  or  $7.7\text{ mmol/L}$ ) in the absence of diabetes

Inflammatory variables

Leukocytosis (WBC count  $>12,000\ \mu\text{L}^{-1}$ )

Leukopenia (WBC count  $<4000\ \mu\text{L}^{-1}$ )

Normal WBC count with  $>10\%$  immature forms

Plasma C-reactive protein  $>2$  SD above the normal value

Plasma procalcitonin  $>2$  SD above the normal value

Hemodynamic variables

Arterial hypotension (SBP  $<90\text{ mm Hg}$ , MAP  $<70$ , or an SBP decrease  $>40\text{ mm Hg}$  in adults or  $>2$  SD below normal for age)

SvO<sub>2</sub>  $>70\%$ <sup>b</sup>

Cardiac index  $>3.5\text{ L min}^{-1}\text{ m}^{-2}$

Organ dysfunction variables

Arterial hypoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$ )

Acute oliguria (urine output  $<0.5\text{ mL kg}^{-1}\text{ hr}^{-1}$  or  $45\text{ mmol/L}$  for at least 2 hrs)

Creatinine increase  $>0.5\text{ mg/dL}$

Coagulation abnormalities (INR  $>1.5$  or aPTT  $>60\text{ secs}$ )

Ileus (absent bowel sounds)

Thrombocytopenia (platelet count  $<100,000\ \mu\text{L}^{-1}$ )

Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin  $>4\text{ mg/dL}$  or  $70\text{ mmol/L}$ )

Tissue perfusion variables

Hyperlactatemia ( $>2\text{ mmol/L}$ )

Decreased capillary refill or mottling

Infection,<sup>a</sup> documented or suspected, and some of the following:

#### General variables

- Fever (core temperature  $>38.3^{\circ}\text{C}$ )
- Hypothermia (core temperature  $<36^{\circ}\text{C}$ )
- Heart rate  $>90\text{ min}^{-1}$  or  $>2$  SD above the normal value for age
- Tachypnea
- Altered mental status
- Significant edema or positive fluid balance ( $>20\text{ mL/kg}$  over 24 hrs)
- Hyperglycemia (plasma glucose  $>120\text{ mg/dL}$  or  $7.7\text{ mmol/L}$ ) in the absence of diabetes

#### Inflammatory variables

- Leukocytosis (WBC count  $>12,000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Leukopenia (WBC count  $<4000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Normal WBC count with  $>10\%$  immature forms
- Plasma C-reactive protein  $>2$  SD above the normal value
- Plasma procalcitonin  $>2$  SD above the normal value

#### Hemodynamic variables

- Arterial hypotension (SBP  $<90\text{ mm Hg}$ , MAP  $<70$ , or an SBP decrease  $>40\text{ mm Hg}$  in adults or  $>2$  SD below normal for age)
- SvO<sub>2</sub>  $>70\%$ <sup>b</sup>
- Cardiac index  $>3.5\text{ L min}^{-1}\text{ m}^{-2}$

#### Organ dysfunction variables

- Arterial hypoxemia (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>  $<300$ )
- Acute oliguria (urine output  $<0.5\text{ mL kg}^{-1}\text{ hr}^{-1}$  or  $45\text{ mmol/L}$  for at least 2 hrs)
- Creatinine increase  $>0.5\text{ mg/dL}$
- Coagulation abnormalities (INR  $>1.5$  or aPTT  $>60\text{ secs}$ )
- Ileus (absent bowel sounds)
- Thrombocytopenia (platelet count  $<100,000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin  $>4\text{ mg/dL}$  or  $70\text{ mmol/L}$ )

#### Tissue perfusion variables

- Hyperlactatemia ( $>2\text{ mmol/L}$ )
- Decreased capillary refill or mottling

The new definition, although more comprehensive than systemic inflammatory response syndrome, is vague in its requirement of **some** of the many clinical laboratory findings in addition to suspicion of infection.

(Nguyen, Ann Emerg Med 2006)

# SEPSI - Epidemiologia

---

## Incidenza

- US 751.000 /anno – 300 : 100.000 abitanti/anno
- Europa 50 : 100.000 “

Aumento dell'1.5% all'anno per l'invecchiamento della popolazione.

## Mortalità

- US 215.000 (28.6%) (mortalità per IMA 180.000, per tumore polmone e mammella 200.000)
- Europa 135.000

In Italia mortalità per sepsi grave = 52%  
per shock settico = 81%

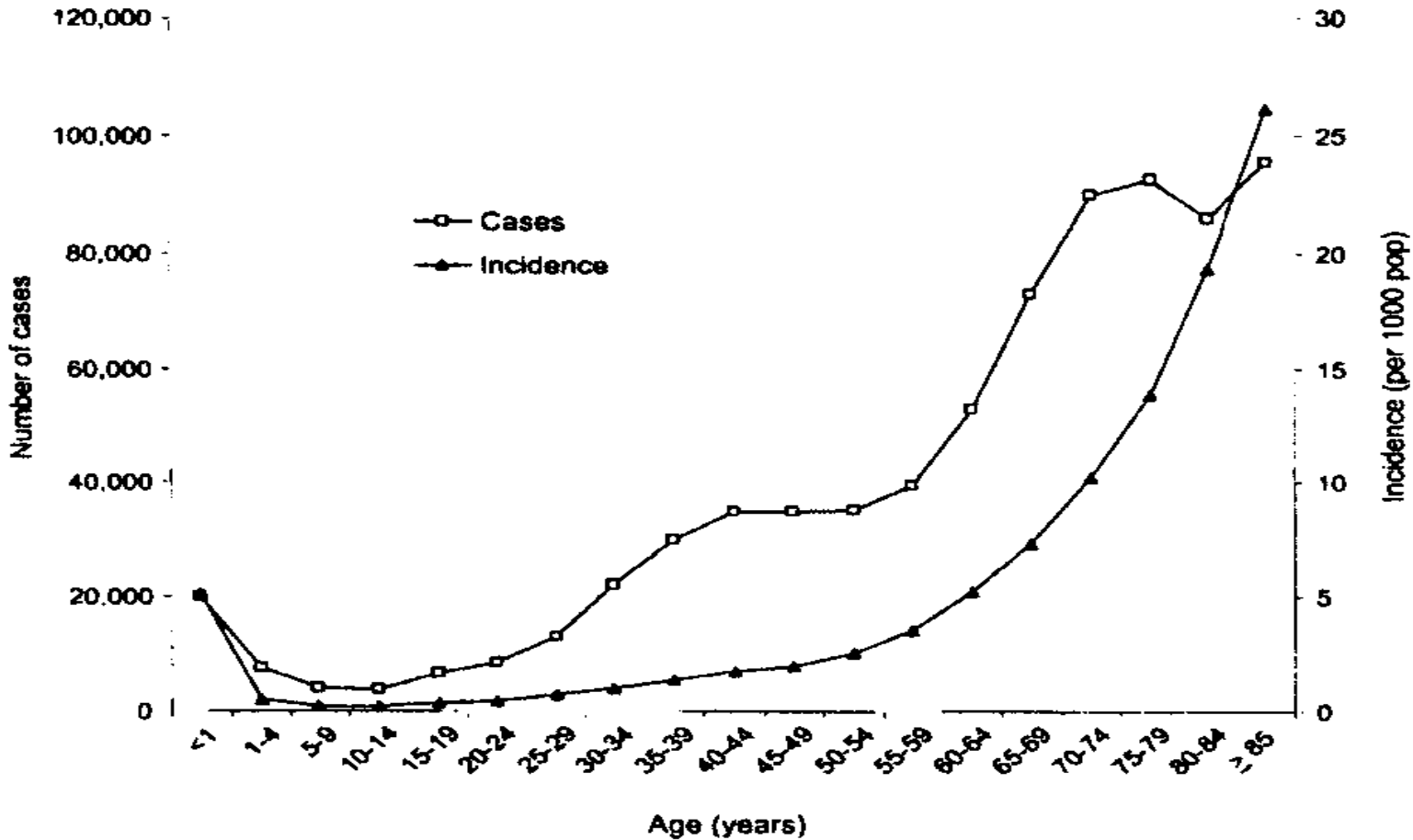
# SEPSI – Epidemiologia in Italia

*Department of Emergency Medicine, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,  
Firenze* (Intern Emerg Med 2006; 1(3):229-233)

---

- 90 pazienti con sepsi severa – 0.2% di tutti gli accessi i PS, 1% dei codici rossi
- stazionamento in PS > 69% rispetto agli altri codici rossi
- trasferimento in TI 5.5% (vs 30-100% in US)
- mortalità a 28 giorni: 51% (>> rispetto US)
  
- età  $77 \pm 15$  anni (vs 60 in US)
- comorbidità 94.4% (vs 60% in US)

# SEPSI - Epidemiologia



Approssimativamente, più del 58% dei pazienti con sepsi sono >65 anni

(Pharmacotherapy 2006; 26(4):533-38)

# Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients

Opal SM, et al.

(Clin Infect Dis 2005; 41Suppl7:S504-12)

## Fattori che contribuiscono alle infezioni gravi e mortalità per sepsi severa negli anziani

### Rischio elevato di infezione

- Demenza, perdita di coordinazione, eccesso di traumi e cadute
- Ridotto riflesso di deglutizione e tosse
- Immunosenescenza con ridotta risposta a vaccini e neoantigeni
- Immobilità, lesioni cutanee, uso di catetere vescicale
- Patologie prostatiche, vescica neurologica
- Patologie ostruttive con possibili infezioni (colecistiti, urolitiasi, ostruzioni da neoplasia)

### Rischio elevato di shock settico

- Malattie concomitanti che entrano in diagnosi differenziale con la sepsi (diagnosi ritardata)
- Riserva fisiologica cardio-polmonare ridotta
- Malnutrizione
- Deficit endocrinologici (surrene e tiroide)
- Infiammazioni croniche ed effetti protrombotici dell'invecchiamento
- Prolungata risposta delle citochine alle infiammazioni sistemiche

# Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients

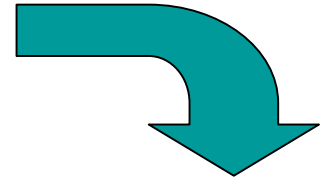
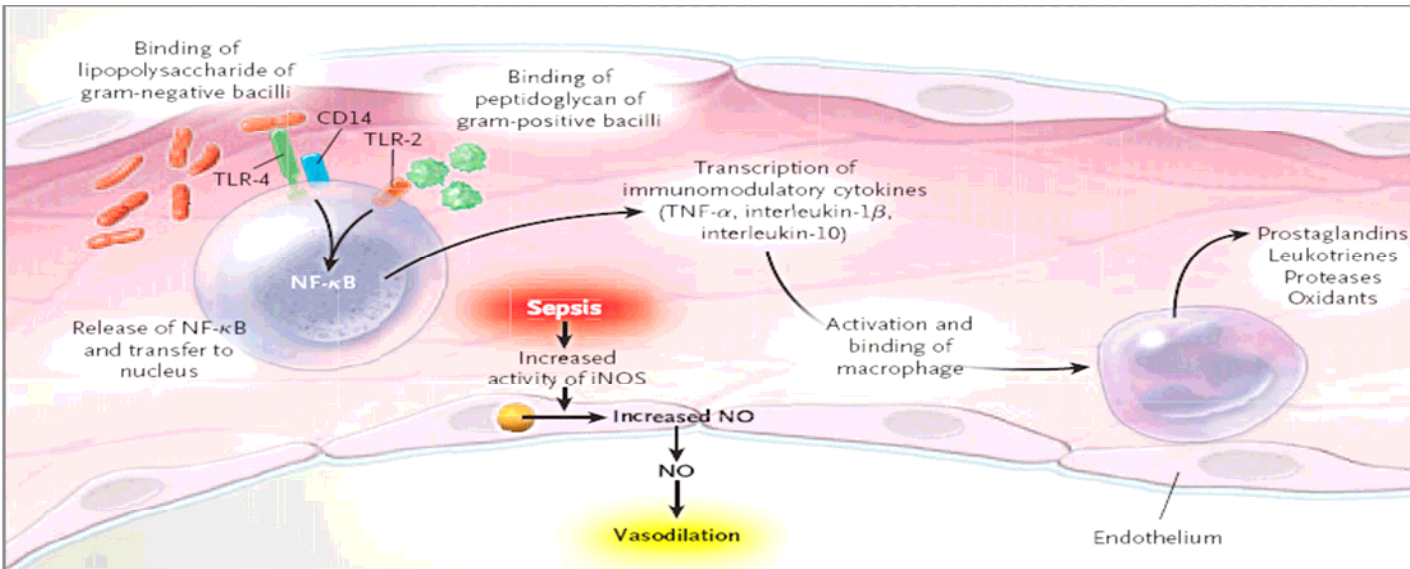
Opal SM, et al.

(Clin Infect Dis 2005; 41Suppl7:S504-12)

## Difetti immunologici legati all'invecchiamento:

- CD4-cell            diminuzione dei precursori; shift Th1 verso Th2; ridotta funzione T-helper delle cellule B
- CD8-cell            aumento della memoria citotossica; ridotta capacità proliferativa; diminuzione dei precursori
- Cellule B e plasmacellule  
                          ridotta risposta a IL-6, bassa affinità per anticorpi, ridotta co-stimolazione con CD4-cell, ridotta risposta umorale ai neoantigeni
- Neutrofili            ridotta generazione di superossidi, aumentata apoptosi, ridotto flusso di calcio
- Monociti/macrofagi  
                          ridotto NO e perossido di idrogeno, ridotta risposta battericida a IFN-gamma, aumentata produzione di prostaglandina E2
- Cellule Natural killer  
                          riduzione dell'attività litica intrinseca, ridotta produzione di IFN-gamma in risposta a IL-2 e IL-12

# SEPSI - Patogenesi



**global tissue hypoxia**

**organ dysfunction**

**refractory hypotension**

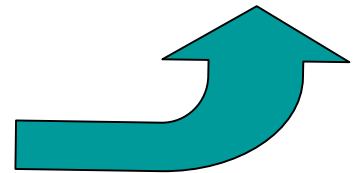
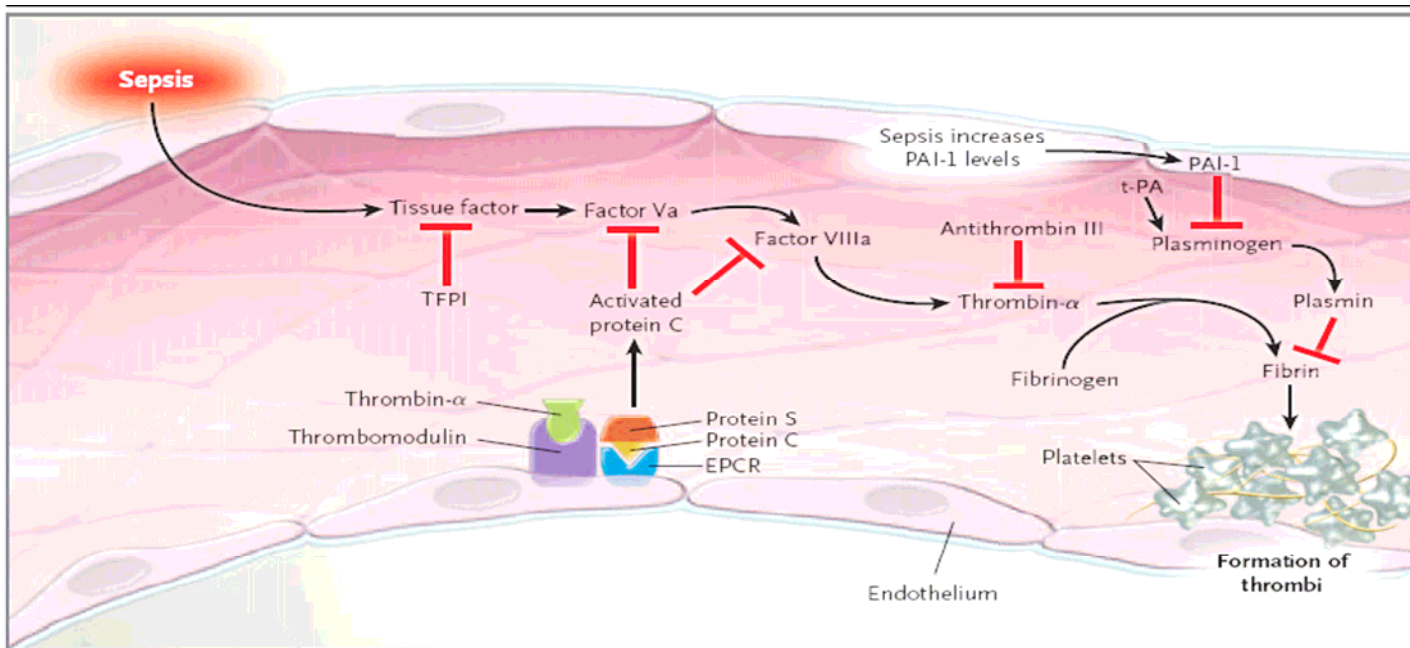


Figure 2. Procoagulant Response in Sepsis.

L'esame obiettivo e gli esami strumentali hanno la finalità di identificare la sorgente dell'infezione:

- respiratoria (polmonite, empiema)
- addominale (peritonite, ascesso, colangite)
- cute (cellulite, fascite)
- pielonefrite
- SNC (meningite, ascesso cerebrale).

- Rilievo dei parametri vitali (PA, FC, T°C, FR, Saturazione, glicemia)
- Esame obiettivo (stato di coscienza, cute, torace, addome, obiettività neurologica)
- EAB in aria (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, lattati, bicarbonati)
- Esami ematici (emocromo, elettroliti, urea, creatinina, sodio, potassio, glicemia, bilirubina, transaminasi, gamma-GT, troponina I, mioglobina, CPK-MB, amilasi, PT, PTT, fibrinogeno, PCR, D-dimero, calcio, elettroforesi proteica)
- ECG
- Rx torace (da ripetere dopo 48 ore in caso di mancato miglioramento clinico)

- Posizionare catetere venoso centrale all'ingresso in caso di sepsi severa per misurazione PVC
- ECO cardio (in mancanza di CVC può permettere la valutazione delle condizioni emodinamiche e la necessità di supporto inotropo)
- TC addome in caso di addome acuto (o in un 2° tempo in caso non si riscontri la sede di infezione)
- TC encefalo in caso di segni di meningismo o comparsa di segni neurologici patologici (o in un 2° tempo in caso non si riscontri la sede di infezione)

- Esami colturali (da eseguire all'ingresso, prima dell'inizio dell'antibioticoterapia):
  - emocoltura su 3 campioni (o almeno 2 nell'arco di 40 minuti; > 20 ml per ciascun campione)
  - escreato
  - tampone di ferita purulenta
  - urocoltura
  - liquor
  - altri fluidi

# SEPSI – Stratificazione della severità clinica e rischio mortalità

Société Française  
d'Anesthésie  
et de Réanimation



**Scoring systems for ICU and surgical patients**  
2007

[www.sfar.org/s/article.php3?id\\_article=60](http://www.sfar.org/s/article.php3?id_article=60)

## *General scores*

[ASA Physical Status Classification System](#)

[SAPS II expanded and predicted mortality](#)

[SAPS II and predicted mortality](#)

[APACHE II and predicted mortality](#)

[SOFA \(Sequential Organ Failure Assessment\)](#)

[MODS \(Multiple Organ Dysfunction Score\)](#)

[ODIN \(Organ Dysfunctions and / or INfection\)](#)

**MPM (Mortality Probability Model)**

[on admission](#)

[24 hours](#)

[48 hours](#)

[MPM Over Time \(admission-24 h-48 h\)](#)

**MPM II (Mortality Probability Model)**

[on admission](#)

[24 h, 48 h, 72 h](#)

[LODS \(Logistic Organ Dysfunction System\)](#)

[TRIOS \(Three days Recalibrated ICU Outcome Score\)](#)

# Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) score

## Età (anni)

|       |         |
|-------|---------|
| < 44  | 0 Punti |
| 45-54 | 2 Punti |
| 55-64 | 3 Punti |
| 65-74 | 5 Punti |
| > 74  | 6 Punti |

Punteggio per Età-----

## PA media (mm Hg)

|         |         |
|---------|---------|
| > 159   | 4 Punti |
| 130-159 | 3 Punti |
| 110-129 | 2 Punti |
| 70-109  | 0 Punti |
| 50-69   | 2 Punti |
| < 50    | 4 Punti |

Punteggio per MAP-----

## Ossigenazione

Se FiO<sub>2</sub> < 50% o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| pO <sub>2</sub> > 70 mmHg | 0 Punti |
| pO <sub>2</sub> = 61-70   | 1 Punti |
| pO <sub>2</sub> = 55-60   | 3 Punti |
| pO <sub>2</sub> below 55  | 4 Punti |

Se PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200

|                                            |         |
|--------------------------------------------|---------|
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 499   | 4 Punti |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 350-499 | 3 Punti |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 200-349 | 2 Punti |

Punteggio per Ossigenazione--

## Potassiemia(mMol/L)

|         |         |
|---------|---------|
| > 6.9   | 4 Punti |
| 6-6.9   | 3 Punti |
| 5.5-5.9 | 1 Punti |
| 3.5-5.4 | 0 Punti |
| 3-3.4   | 1 Punti |
| 2.5-2.9 | 2 Punti |
| < 2.5   | 4 Punti |

Punteggio per Potassiemia---

## Conta leucocitaria (x1000/mm<sup>3</sup>)

|          |         |
|----------|---------|
| > 39     | 4 Punti |
| 20-39.9  | 2 Punti |
| 15-19.9  | 1 Punti |
| 3.0-14.9 | 0 Punti |
| 1.0-2.9  | 2 Punti |
| < 1.0    | 4 Punti |

Punteggio per conta Leucocitaria-

## Anamnesi di severa insufficienza d'organo o immunocompromissione

|                                                   |         |
|---------------------------------------------------|---------|
| Si + non post-operatorio o chirurgia di emergenza | 5 Punti |
| Si + chirurgia in elezione                        | 2 Punti |
| No                                                | 0 Punti |

Punteggio per Anamnesi-----

## FC (bpm)

|         |         |
|---------|---------|
| > 179   | 4 Punti |
| 140-179 | 3 Punti |
| 110-139 | 2 Punti |
| 70-109  | 0 Punti |
| 55-69   | 2 Punti |
| 40-54   | 3 Punti |
| < 40    | 4 Punti |

Punteggio per FC-----

## pH arterioso

|           |         |
|-----------|---------|
| > 7.69    | 4 Punti |
| 7.60-7.69 | 3 Punti |
| 7.50-7.59 | 1 Punti |
| 7.33-7.49 | 0 Punti |
| 7.25-7.32 | 2 Punti |
| 7.15-7.24 | 3 Punti |
| < 7.15    | 4 Punti |

Punteggio per pH-----

## Creatinina sierica (mg/dl)

|               |         |
|---------------|---------|
| > 3.4 + IRA   | 8 Punti |
| 2.0-3.4 + IRA | 6 Punti |
| > 3.4 + IRC   | 4 Punti |
| 1.5-1.9 + IRA | 4 Punti |
| 2.0-3.4 + IRC | 3 Punti |
| 1.5-1.9 + IRC | 2 Punti |
| 0.6-1.4       | 0 Punti |
| < 0.6         | 2 Punti |

Punteggio per Creatinina---

## 15 meno punteggio alla Glasgow Coma Score.

Punteggio -----

## Temperatura Rettale (°C) (circa 0.8°C superiore alla timpanica)

|           |         |
|-----------|---------|
| > 40.9    | 4 Punti |
| 39-40.9   | 3 Punti |
| 38.5-38.9 | 1 Punti |
| 36-38.4   | 0 Punti |
| 34-35.9   | 1 Punti |
| 32-33.9   | 2 Punti |
| 30-31.9   | 3 Punti |
| < 30      | 4 Punti |

Punteggio per Temperatura-----

## FR (atti/min)

|       |         |
|-------|---------|
| > 49  | 4 Punti |
| 35-49 | 3 Punti |
| 25-34 | 1 Punti |
| 12-24 | 0 Punti |
| 10-11 | 1 Punti |
| 6-9   | 2 Punti |
| < 6   | 4 Punti |

Punteggio per FR-----

## Sodiemia (mMol/L)

|         |         |
|---------|---------|
| > 179   | 4 Punti |
| 160-179 | 3 Punti |
| 155-159 | 2 Punti |
| 150-154 | 1 Punti |
| 130-149 | 0 Punti |
| 120-129 | 2 Punti |
| 111-119 | 3 Punti |
| < 111   | 4 Punti |

Punteggio per Sodiemia-----

## Ematocrito (%)

|         |         |
|---------|---------|
| > 59.9  | 4 Punti |
| 50-59.9 | 2 Punti |
| 46-49.9 | 1 Punti |
| 30-45.9 | 0 Punti |
| 20-29.9 | 2 Punti |
| < 20    | 4 Punti |

Punteggio per Ematocrito---

## Punteggio totale

|         |                   |
|---------|-------------------|
| 0-4 ⇒   | ⇒ ~4% death rate  |
| 5-9 ⇒   | ⇒ ~8% death rate  |
| 10-14   | ⇒ ~15% death rate |
| 15-19 ⇒ | ⇒ ~25% death rate |
| 20-24 ⇒ | ⇒ ~40% death rate |
| 25-29 ⇒ | ⇒ ~55% death rate |
| 30-34 ⇒ | ⇒ ~75% death rate |
| > 34 ⇒  | ⇒ ~85% death rate |

# Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) score

|                   |                                                                         |                                                                           |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età (anni)</b> | <b>Anamnesi di severa insufficienza d'organo o immunocompromissione</b> | <b>Temperatura Rettale (°C)</b><br>(circa 0.8°C superiore alla timpanica) |
| < 44-----0 Punti  | Sì + non post-operatorio o chirurgia di emergenza-----5 Punti           | > 40.9-----4 Punti                                                        |
| 45-54-----2 Punti | Sì + chirurgia in elezione-----2 Punti                                  | 39-40.9-----3 Punti                                                       |
| 55-64-----3 Punti | No-----0 Punti                                                          | 38.5-38.9-----1 Punti                                                     |
| 65-74-----5 Punti |                                                                         | 36-38.4-----0 Punti                                                       |
| > 74-----6 Punti  |                                                                         | 34-35.9-----1 Punti                                                       |
|                   |                                                                         | 32-33.9-----2 Punti                                                       |
|                   |                                                                         | 30-31.9-----3 Punti                                                       |
|                   |                                                                         | < 30-----4 Punti                                                          |

**Nella paziente del caso clinico**  
**APACHE II ingresso in PS = 20 ⇒ mortalità stimata 35.5%**  
**dopo 24 ore, al trasferimento dalla Medicina in TI**  
**APACHE II = 34 ⇒ mortalità stimata 81.1%**

|                            |
|----------------------------|
| <b>Punteggio per PA me</b> |
| > 159-----4 Punti          |
| 130-159-----3 Punti        |
| 110-129-----1 Punti        |
| 70-109-----0 Punti         |
| 50-69-----1 Punti          |
| < 50-----2 Punti           |

**Punteggio per Ossigenazione**

|                                 |                       |                     |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Se FiO2 < 50% o PaO2/FiO2 < 200 | 7.60-7.69-----3 Punti | 160-179-----3 Punti |
| pO2 > 70 mmHg-----0 Punti       | 7.50-7.59-----1 Punti | 155-159-----2 Punti |
| pO2 = 61-70-----1 Punti         | 7.33-7.49-----0 Punti | 150-154-----1 Punti |
| pO2 = 55-60-----3 Punti         | 7.25-7.32-----2 Punti | 130-149-----0 Punti |
| pO2 below 55-----4 Punti        | 7.15-7.24-----3 Punti | 120-129-----2 Punti |
|                                 | < 7.15-----4 Punti    | 111-119-----3 Punti |
|                                 |                       | < 111-----4 Punti   |
| Se PaO2/FiO2 > 200              |                       |                     |
| PaO2/FiO2 > 499-----4 Punti     |                       |                     |
| PaO2/FiO2 350-499-----3 Punti   |                       |                     |
| PaO2/FiO2 200-349-----2 Punti   |                       |                     |

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>Punteggio per Potassiemia (mMol/L)</b> |
| > 6.9-----4 Punti                         |
| 6-6.9-----3 Punti                         |
| 5.5-5.9-----1 Punti                       |
| 3.5-5.4-----0 Punti                       |
| 3-3.4-----1 Punti                         |
| 2.5-2.9-----2 Punti                       |
| < 2.5-----4 Punti                         |

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>Punteggio per Conta leucocitaria (x1000/mm3)</b> |
| > 39-----4 Punti                                    |
| 20-39.9-----2 Punti                                 |
| 15-19.9-----1 Punti                                 |
| 3.0-14.9-----0 Punti                                |
| 1.0-2.9-----2 Punti                                 |
| < 1.0-----4 Punti                                   |

**Punteggio per conta Leucocitaria**

|                           |
|---------------------------|
| <b>Punteggio per pH</b>   |
| > 3.4 + IRA-----8 Punti   |
| 2.0-3.4 + IRA-----6 Punti |
| > 3.4 + IRC-----4 Punti   |
| 1.5-1.9 + IRA-----4 Punti |
| 2.0-3.4 + IRC-----3 Punti |
| 1.5-1.9 + IRC-----2 Punti |
| 0.6-1.4-----0 Punti       |
| < 0.6-----2 Punti         |

**Punteggio per Creatinina**  
**15 meno punteggio alla Glasgow Coma Score.**

**Punteggio**

|                               |
|-------------------------------|
| <b>Punteggio per Sodiemia</b> |
| > 59.9-----4 Punti            |
| 50-59.9-----2 Punti           |
| 46-49.9-----1 Punti           |
| 30-45.9-----0 Punti           |
| 20-29.9-----2 Punti           |
| < 20-----4 Punti              |

|                                 |                         |
|---------------------------------|-------------------------|
| <b>Punteggio per Ematocrito</b> | <b>Punteggio totale</b> |
| 0-4 ⇒                           | ⇒ ~4% death rate        |
| 5-9 ⇒                           | ⇒ ~8% death rate        |
| 10-14                           | ⇒ ~15% death rate       |
| 15-19 ⇒                         | ⇒ ~25% death rate       |
| 20-24 ⇒                         | ⇒ ~40% death rate       |
| 25-29 ⇒                         | ⇒ ~55% death rate       |
| 30-34 ⇒                         | ⇒ ~75% death rate       |
| > 34 ⇒                          | ⇒ ~85% death rate       |

# Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

| Organ system                                    | Score          |              |                                                  |                                                                                               |                                                                                                |
|-------------------------------------------------|----------------|--------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | 0              | 1            | 2                                                | 3                                                                                             | 4                                                                                              |
| Respiratory: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | >400           | ≤400         | ≤300                                             | ≤200                                                                                          | ≤100                                                                                           |
| Renal: creatinine (μmol/l)                      | ≤110           | 110–170      | 171–299                                          | 300–440; urine output ≤500 ml/day                                                             | >440; urine output <200 ml/day                                                                 |
| Hepatic: bilirubin (μmol/l)                     | ≤20            | 20–32        | 33–101                                           | 102–204                                                                                       | >204                                                                                           |
| Cardiovascular: hypotension                     | No hypotension | MAP <70 mmHg | Dopamine ≤5 <sup>a</sup> , dobutamine (any dose) | Dopamine >5 <sup>a</sup> or epinephrine ≤0.1 <sup>a</sup> or norepinephrine ≤0.1 <sup>a</sup> | Dopamine >15 <sup>a</sup> or epinephrine >0.1 <sup>a</sup> or norepinephrine >0.1 <sup>a</sup> |
| Hematologic: platelet count                     | >150           | ≤150         | ≤100                                             | ≤50                                                                                           | ≤20                                                                                            |
| Neurologic: Glasgow Coma Scale score            | 15             | 13–14        | 10–12                                            | 6–9                                                                                           | <6                                                                                             |

<sup>a</sup>Adrenergic agents administered for at least one hour (doses given are in μg/kg per minute). FiO<sub>2</sub>, fractional inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO<sub>2</sub>, arterial oxygen tension; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

# Multiple Organ Dysfunction (MOD) score

| Organ system                                    | Score |         |           |           |       |
|-------------------------------------------------|-------|---------|-----------|-----------|-------|
|                                                 | 0     | 1       | 2         | 3         | 4     |
| Respiratory: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | >300  | 226–300 | 151–225   | 76–150    | ≤75   |
| Renal: creatinine (μmol/l)                      | ≤100  | 101–200 | 201–350   | 251–500   | >500  |
| Hepatic: bilirubin (μmol/l)                     | ≤20   | 21–60   | 61–120    | 121–240   | >240  |
| Cardiovascular: PAR <sup>a</sup>                | <10.0 | 10.1–15 | 15.1–20.0 | 20.1–30.0 | >30.0 |
| Hematologic: platelet count                     | >120  | 81–120  | 51–80     | 21–50     | ≤20   |
| Neurologic: Glasgow Coma Scale score            | 15    | 13–14   | 10–12     | 7–9       | ≤6    |

<sup>a</sup>PAR is the product of the heart rate and the ratio of the right atrial pressure to the mean arterial pressure. FiO<sub>2</sub>, fractional inspired oxygen; MOD, Multiple Organ Dysfunction; PaO<sub>2</sub>, arterial oxygen tension; PAR, pressure-adjusted heart rate.

# SEPSI – Indici prognostici

---

## Anamnestic prognostic indexes

- Male sex<sup>18</sup>
  - Older age<sup>15</sup>
  - Co-morbidities: chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, preexisting renal failure, diabetes, arterial hypertension, cirrhosis, recent stroke, malignancy, dementia<sup>10,19</sup>
  - Peripheral skin injuries indicative of compromised circulation (ulcers, blisters, gangrene)<sup>10</sup>
  - History of recurrent infections<sup>20</sup>
  - Invasive procedures in the last 3 days (central venous catheter, artificial ventilation, endoscopy, intubation, drains, bladder catheter, etc.)<sup>12</sup>
  - Hospital admission in the last 72 h<sup>10</sup>
  - Surgery in the last 2 months<sup>13</sup>
  - Congenital or acquired immunodepression (corticosteroids, chemotherapics, immunodepressor or cytotoxic drugs, haematological neoplasms, severe autoimmune disease, leukopaenia, splenectomy, transplantation)<sup>21,22</sup>
  - Mono/polymicrobial origin of infection<sup>23</sup>
  - Adequate home antibiotic therapy<sup>24</sup>
  - Home insulin therapy
  - Forced bed rest
  - Institutionalisation<sup>15</sup>
- 

---

## Prognostic indexes at presentation

- Acute renal failure<sup>25</sup>
  - Disseminated intravascular coagulation<sup>15</sup>
  - Leukopaenia<sup>26</sup>
  - Vital parameters (body temperature, heart and respiratory rate, systolic and diastolic blood pressure)
  - SOFA score (describing functional alteration of cardiovascular, respiratory, nervous, hepatic, haematological, renal system)<sup>27</sup>
  - Haemogasanalytic parameters (pH, oxygen and carbon monoxide pressure, oxygen saturation, anion gap, carbonates, simple basis excess, serum lactate, methaemoglobin, carboxyhaemoglobin, electrolytes, glucose)
  - Laboratory parameters available in the first hours (ALT, AST, CK-MB, troponin I, myoglobin, urea, creatinine, total bilirubin, CPK, LDH, amylases, white and red cells, haemoglobin, packed cell volume, platelets, PT, APTT, INR, fibrinogen)
- 

## Procedural prognostic indexes

- Non-invasive ventilation, adequate antibiotic therapy, oro-tracheal intubation, others (venous and arterial catheterisation, bladder catheterisation, fiberscope techniques, drains, tracheotomy, suction drainages, nasogastric tube, angiography)
-

# Prognostic indexes of septic syndrome in the emergency department

G.Giannazzo, et. al.

(Intern Emerg Med 2006; 1 (3): 229-233)

- Predittori mortalità a 28 giorni (Multivariate regression analysis)

|                           | <b>OR (95%CI)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------|-------------------|----------|
| Età > 80 anni             | 4.10 (1.39-11.90) | .01      |
| Insulina                  | 0.02 (0.00-0.30)  | <.01     |
| Insuff. renale acuta      | 18.9 (1.80-200)   | .02      |
| Lattati sierici > 5mmol/l | 3.40 (1.21-9.60)  | .02      |

- Predittori mortalità a 24 ore (Multivariate regression analysis)

|                           | <b>OR (95%CI)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------|-------------------|----------|
| Età > 80 anni             | 5.73 (1.24-26.42) | .03      |
| BPCO                      | 9.26 (1.76-48.67) | .01      |
| CID                       | 41.99 (2.01-875)  | .02      |
| SOFA score >7             | 15.86 (1.40-179)  | .03      |
| Lattati sierici > 5mmol/l | 3.92 (0.86-17.94) | .08      |

# PROCALCITONINA

---

- Aumento precoce (già dopo 3-6 ore dall'esposizione batterica) e altamente specifico in risposta a gravi infezioni batteriche sistemiche e a sepsi. Livelli bassi nelle infezioni virali, nei disordini infiammatori o cronici o nei processi autoimmuni
- Maggior sensibilità e specificità rispetto a PCR
- Alta correlazione con il grado di severità dello stato settico
- Utile nel monitorare l'efficacia e la necessità di proseguimento del trattamento antibiotico
- Nel caso particolare delle riacutizzazioni di BPCO o altre infezioni delle basse vie respiratorie, può essere utile per differenziare quelle da infezioni batteriche con rilevanza clinica che richiedono antibioticoterapia da quelle virali

# PROCALCITONINA

| Diagnosi      | Procalcitonina<br>(ng/ml) | Uso di antibiotico      |                      |                     |
|---------------|---------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|
|               |                           | Reparto<br>internistico | Terapia<br>intensiva | Comorbidità<br>BPCO |
| Shock settico | 10-100                    |                         |                      |                     |
| Sepsi severa  | 2-10                      | ↑                       | ↑                    |                     |
| Sepsi         | 1-2                       | SI                      | SI                   | ↑                   |
| Polmonite     | 0.5-1                     | SI                      | SI                   | SI                  |
| Bronchite     | 0.25                      | SI                      | NO                   | SI                  |
| BPCO          | 0.1                       | NO                      | NO                   | NO                  |
| Buona salute  | 0.01                      | NO                      | NO                   | NO                  |

# SEPSI – Trattamento – Bibliografia

- Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-873.
- Surviving Sepsis Campaign website.  
<http://www.ihl.org/IHI/Topics/Criticalcare/Sepsis>
- Louisiana State University Health Sciences Center: Management of Severe Sepsis and Septic Shock.
- Nguyen HB, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48(1):28-54.
- Vincent JL. Management of sepsis in the critically ill patient: key aspects. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(15):2037-45.
- Russel JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.
- Nguyen HB, Smith D. Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *Am J Emerg Med* 2007;25:564-71.
- Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:345-52.

# SEPSI – Trattamento

(N Engl J Med, 2006)

**Table 1. Pathways and Mediators of Sepsis, Potential Treatments, and Results of Randomized, Controlled Trials (RCTs).\***

| Pathway                        | Mediators                                                               | Treatment                                                        | Results of RCTs           |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                | Superantigens: TSST-1                                                   | Anti-TSST-1                                                      | Not evaluated             |
|                                | Streptococcal exotoxins (e.g., streptococcal pyrogenic exotoxin A)      | Antistreptococcal exotoxins                                      | Not evaluated             |
| Innate immunity                | Lipopolysaccharide (endotoxin)                                          | Antilipopolysaccharide <sup>9</sup>                              | Negative                  |
|                                | TLR-2, TLR-4                                                            | TLR agonists <sup>10</sup> and antagonists                       | Not evaluated             |
|                                | Monocytes, macrophages                                                  | GM-CSF, interferon gamma <sup>11</sup>                           | Not evaluated             |
| Adaptive immunity              | Neutrophils                                                             | G-CSF <sup>†</sup>                                               | Not evaluated             |
|                                | B cells (plasma cells and immunoglobulins)                              | IgG                                                              | Not evaluated             |
| Proinflammatory pathway        | CD4+ T cells (Th1, Th2)                                                 |                                                                  |                           |
|                                | TNF- $\alpha$                                                           | Anti-TNF- $\alpha$ <sup>13,14</sup>                              | Negative                  |
|                                | Interleukin-1 $\beta$                                                   | Interleukin-1-receptor antagonist <sup>15</sup>                  | Negative                  |
|                                | Interleukin-6                                                           | Interleukin-6 antagonist                                         | Not evaluated             |
|                                | Prostaglandins, leukotrienes                                            | Ibuprofen, <sup>16</sup> high-dose corticosteroids <sup>17</sup> | Negative                  |
|                                | Bradykinin                                                              | Bradykinin antagonist <sup>18</sup>                              | Negative                  |
|                                | Platelet-activating factor                                              | Platelet-activating factor acetyl hydrolase <sup>19</sup>        | Negative                  |
|                                | Proteases (e.g., elastase)                                              | Elastase inhibitor <sup>‡</sup>                                  | Negative                  |
| Procoagulant pathway           | Oxidants                                                                | Antioxidants (e.g., N-acetylcysteine) <sup>20</sup>              | Not evaluated             |
|                                | Decreased protein C                                                     | Activated protein C <sup>5</sup>                                 | Positive                  |
|                                | Decreased protein S                                                     | Protein S <sup>22</sup>                                          | Not evaluated             |
|                                | Decreased antithrombin III                                              | Antithrombin III <sup>23</sup>                                   | Negative                  |
|                                | Decreased tissue factor–pathway inhibitor                               | Tissue factor–pathway inhibitor <sup>24</sup>                    | Negative                  |
|                                | Increased tissue factor                                                 | Tissue factor antagonist <sup>25</sup>                           | Not evaluated             |
|                                | Increased plasminogen-activator inhibitor 1                             | Tissue plasminogen activator                                     | Not evaluated             |
| Antiinflammatory               | Interleukin-10                                                          | Interleukin-10 <sup>§</sup>                                      | Not evaluated             |
|                                | TNF- $\alpha$ receptors                                                 | TNF- $\alpha$ receptors <sup>13</sup>                            | Negative                  |
| Hypoxia                        | Hypoxia-inducing factor 1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor | Early, goal-directed therapy <sup>2</sup>                        | Positive                  |
|                                |                                                                         | Supernormal oxygen delivery<br>Erythropoietin <sup>26</sup>      | Negative<br>Not evaluated |
| Immunosuppression or apoptosis | Lymphocyte apoptosis                                                    | Anticaspases <sup>27</sup>                                       | Not evaluated             |
|                                | Apoptosis of intestinal epithelial cells                                | Anticaspases <sup>27</sup>                                       | Not evaluated             |
| Endocrine                      | Adrenal insufficiency                                                   | Corticosteroids <sup>28</sup>                                    | Mixed results¶            |
|                                | Vasopressin deficiency                                                  | Vasopressin <sup>29</sup>                                        | Not evaluated             |
|                                | Hyperglycemia                                                           | Intensive insulin therapy <sup>30,31</sup>                       | Not evaluated             |

# EARLY GOAL DIRECTED THERAPY

## EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

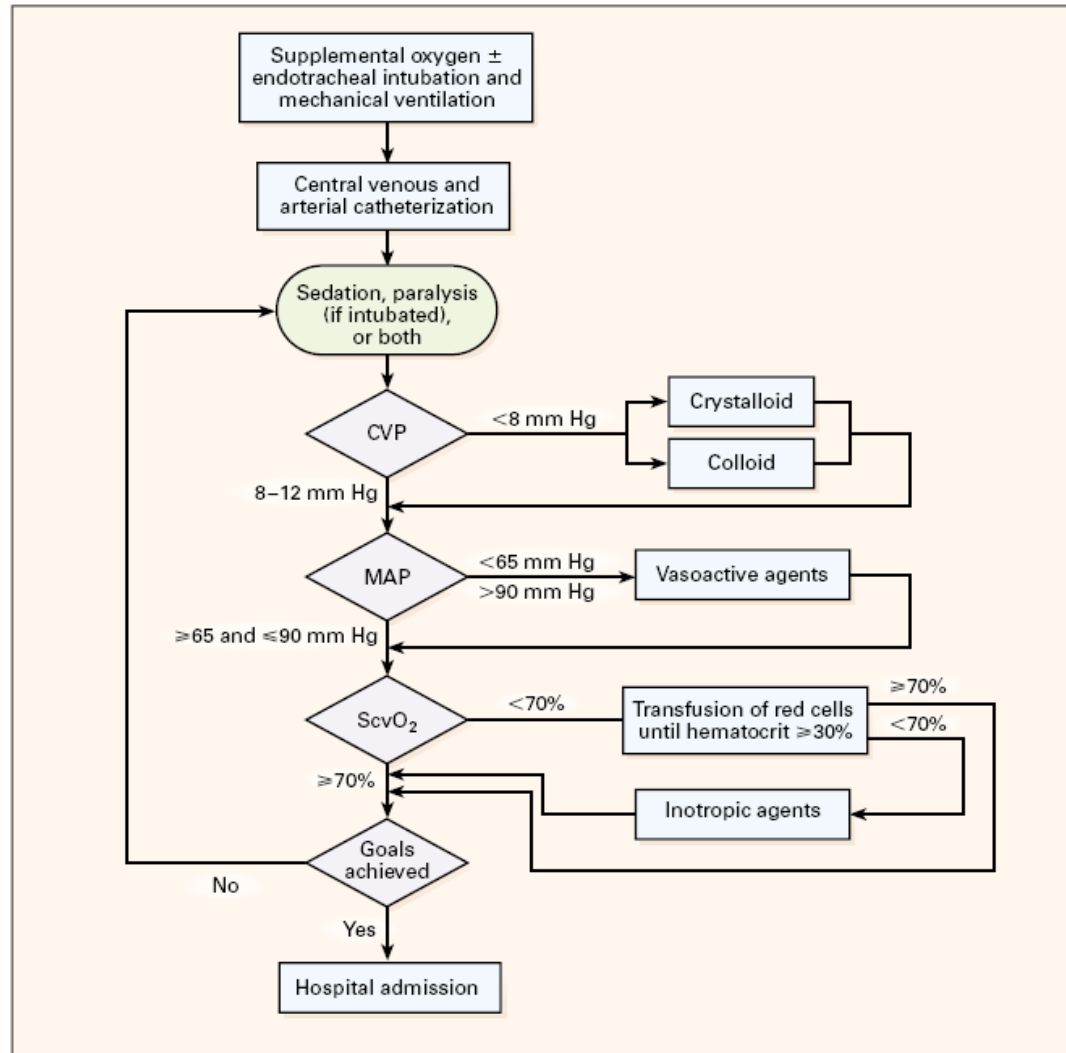


Figure 2. Protocol for Early Goal-Directed Therapy.

CVP denotes central venous pressure, MAP mean arterial pressure, and ScvO<sub>2</sub> central venous oxygen saturation.

1. Serum lactate measured.
2. Blood cultures obtained before antibiotic administration.
3. From the time of presentation, broad-spectrum antibiotics administered within 1-3 hours for ED admission.
4. In the event of hypotension:
  - (a) Minimum of 20 mL/kg of crystalloid (or colloid equivalent) delivered.
  - (b) For hypotension not responding to volume resuscitation, vasopressors used to maintain MAP >65 mm Hg.
5. In the event of persistent arterial hypotension refractory to volume resuscitation (septic shock) and/or initial lactate > 4 mmol/L (36 mg/dL):
  - (a) CVP >8 mm Hg achieved.
  - (b) Scvo<sub>2</sub> >70% achieved.

# EARLY GOAL DIRECTED THERAPY

Durante le prime 6 ore gli obiettivi del protocollo terapeutico della rianimazione dovrebbero includere i seguenti punti:

- a) Una pressione venosa centrale (PVC) di 8-12 mm Hg\*
- a) Una pressione arteriosa media (PAM) > di 65 mm Hg
- b) Una diuresi oraria > 0.5 ml/Kg/h
- c) Una saturazione del sangue nella vena cava superiore (ScvO<sub>2</sub>) o saturazione venosa mista d'ossigeno (in atrio dx-arteria polmonare, SvO<sub>2</sub>) > 70%.

\* PVC target 12-15mmHg in pazienti ventilati meccanicamente, noti per ridotta compliance ventricolare o aumentata pressione intra-addominale

# Saturazione di ossigeno di sangue venoso misto (SvO<sub>2</sub>) e saturazione di sangue in vena centrale (ScvO<sub>2</sub>)

= indici di ossigenazione tissutale

- SvO<sub>2</sub> misurato da catetere in arteria polmonare (atrio dx)
- ScvO<sub>2</sub> misurato da cateretere in vena cava superiore
- Rispetto alla pulsiossimetria (che indica l'adeguatezza dell'ossigenazione arteriosa), il monitoraggio continuo della ScvO<sub>2</sub> riflette le alterazioni della relazione tra trasporto totale di ossigeno e consumo tissutale
- Dati controversi sull'uso di ScvO<sub>2</sub> in sostituzione SvO<sub>2</sub>
- Forte correlazione, MA in soggetti sani ScvO<sub>2</sub> < 5-7% rispetto a SvO<sub>2</sub> e in pazienti con shock ScvO<sub>2</sub> > 0.8% rispetto a SvO<sub>2</sub> (per redistribuzione del circolo splanchnico e renale)

# Central Venous and Mixed Venous Oxygen Saturation in Critically Ill Patients

Ladakis C, et. al.

(Respiration 2001; 68:279-85)

- ScvO<sub>2</sub> parallels SvO<sub>2</sub> sufficiently and thus the 2 parameters are interchangeable in clinical practice (differences <5%)
- ScvO<sub>2</sub> may be used as a mirror of SvO<sub>2</sub> for the initial evaluation of critically ill patients
- Some authors questioned the usefulness of ScvO<sub>2</sub> measurement in patients with shock and heart failure, BUT changes are more important than absolute values and there is a good correlation between changes in SvO<sub>2</sub> and changes in ScvO<sub>2</sub>
- The differences between ScvO<sub>2</sub> and SvO<sub>2</sub> are compensated by lesser risks and costs associated with central venous catheterization in comparison with right heart catheterization

# **Management of severe sepsis and septic shock in the emergency department; a survey of current practice in emergency department in England**

Sivayoham N.

(Emerg Med J 2007; 24:422)

---

Over 4 years after the publication of EGDT in severe sepsis and septic shock, only 18.8% EDs surveyed in England are able to initiate pathway to EGDT.

# Severe Sepsis Bundles

## Sepsis Resuscitation Bundle:

- Serum lactate measured
- Blood cultures obtained prior to antibiotic administration
- From the time of presentation, broad-spectrum antibiotics administered within 3 hours for ED admissions and 1 hour for non-ED ICU admissions
- In the event of hypotension and/or lactate  $> 4$  mmol/L:
  - Deliver an initial minimum of 20 ml/kg of crystalloid (or colloid equivalent)
  - Apply vasopressors for hypotension not responding to initial fluid resuscitation to maintain mean arterial pressure (MAP)  $> 65$  mm Hg
- In the event of persistent hypotension despite fluid resuscitation (septic shock) and/or lactate  $> 4$  mmol/L:
  - Achieve central venous pressure (CVP) of  $> 8$  mm Hg
  - Achieve central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) of  $> 70\%$

# Severe Sepsis Bundles

---

## Sepsis Management Bundle:

- Low-dose steroids administered for septic shock in accordance with a standardized ICU policy
- Drotrecogin alfa (activated) administered in accordance with a standardized ICU policy
- Glucose control maintained  $>$  lower limit of normal, but  $<$  150 mg/dl (8.3 mmol/L)
- Inspiratory plateau pressures maintained  $<$  30 cm H<sub>2</sub>O for mechanically ventilated patients

# Antibioticoterapia

- La somministrazione di antibiotici entro la 1° ora si associa a una sopravvivenza del 79.9%; ciascuna ora di ritardo durante le prime 6 ore comporta una riduzione aggiuntiva della sopravvivenza del 7.6%
- La terapia antibiotica iniziale è empirica, e deve includere uno o più farmaci attivi contro i possibili patogeni (batterici o fungini)
- La scelta deve rispecchiare la sensibilità dei microrganismi presenti nella comunità e nell'ospedale d'appartenenza
- Indicata la rotazione ciclica degli antibiotici, al fine di ridurre il rischio di selezione di patogeni resistenti

# Antibioticoterapia

- Monoterapia con carbapenemici è solitamente sufficiente in pazienti non neutropenici + eventuale vancomicina per organismi resistenti Gram-positivi. Pazienti neutropenici dovrebbero ricevere una terapia combinata
- Rivalutare la terapia antimicrobica dopo 48-72 ore dal suo inizio sulla base dei dati microbiologici e clinici
- La durata del trattamento dovrebbe essere in media di 7-10 giorni e dovrebbe essere guidata dalla risposta clinica del malato
- Interrompere antimicrobici entro 72 ore se non si è confermata una fonte di infezione

# Correzione di fluidi

- Nessuna differenza di effetto tra albumina o altri colloidali e cristalloidi
- Somministrare inizialmente 20 ml/kg di cristalloidi o una dose equivalente di colloidali (generalmente 0.2 g/kg - 0.3 g/kg)
- 500-1000 ml di cristalloidi o 300-500 ml di colloidali infusi in 30', e ripetuti in base alla risposta (aumento della PA e diuresi) e alla tolleranza del malato (evidenza di "sovraccarico" del volume intravascolare)
- End point: PA media >70mmHg, FC <110bpm, PVC <15mmHg
- Inizialmente il bilancio tra entrate e uscite non ha nessuna utilità nel giudicare la carenza/richiesta/necessità di fluidi

# Emotrasfusioni

- Per migliorare la capacità di trasporto di ossigeno ( $\Rightarrow \uparrow$  ScvO<sub>2</sub>)
- Emotrasfusioni con emazie concentrate indicate nei seguenti casi:
  - a) Se dopo terapia con fluidi e vasopressori, ScvO<sub>2</sub> < 65-70% e lattati > 4mmol/l (target ematocrito 30%, Hb > 9 g/dl)
  - b) In caso di malattia coronarica con recente angina o sindrome coronarica (Hb target = 12 g/dl)
  - c) Emorragia acuta e anemizzazione con Hb < 9g/dl
- In assenza delle condizioni sopra riportate, le emazie concentrate dovrebbero essere trasfuse solo se Hb <7g/dl (target 7-9g/dl)

# Vasopressori e Inotropi

- Dopamina (5-20µg/Kg/min; NO a “dosaggio renale”)
- Norepinefrina (necessita di monitoraggio arterioso; possibile danno d'organo, prevalente renale)
- Vasopressina (0,01-0,04 U/min, non come 1° scelta di vasopressore; riduce contrattilità miocardica, determina ischemia intestinale)
- Epinefrina (NO, riduce flusso splancnico, aumenta produzione CO<sub>2</sub>, altera l'ossigenazione tissutale)
- Dobutamina (2.5-20 mcg/kg/min: 250mg in 250cc SF)

In caso di mancata risposta pressoria alla somministrazione di fluidi e vasopressori, considerare idrocortisone 200-300mg/die per 7 giorni in 4 dosi separate o in infusione continua

# Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS

Meduri GU, et. al.

(Chest 2007; 131:954-63)

## Background:

Systemic inflammation-induced glucocorticoid receptor resistance and/or insensitivity is an acquired, generalized process central to the pathogenesis of unresolving ARDS that is potentially reversed by quantitatively adequate and prolonged glucocorticoid supplementation.

Prolonged methylprednisolone administration (2 mg/kg/d) initiated in nonimprovers after 9-3 days of ARDS onset was associated with rapid, progressive, and sustained reductions in plasma and BAL inflammatory cytokines, chemokines, and procollagen levels with parallel significant improvement in lung injury, MODS scores, a significant reduction in duration of mechanical ventilation and ICU mortality.

Diagnosis is made on clinical grounds, according to the criteria of the American-European Consensus Conference:

- Acute onset
- Bilateral infiltrates
- Pulmonary artery wedge pressure less than 19 mm Hg (or no clinical signs of congestive heart failure)
- PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio < 200 (ARDS) or < 300 (acute lung injury [ALI])

# Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS

Meduri GU, et. al.

(Chest 2007; 131:954-63)

**Hypothesis:** prolonged administration of low-dose methylprednisolone (1 mg/kg/d) initiated in early ARDS (within 72 h of diagnosis) downregulates systemic inflammation and leads to earlier resolution of pulmonary organ dysfunction.

## **Protocol:**

- from day 1 to day 14 = loading dose of 1 mg/kg was followed by an infusion of 1 mg/kg/d
- from day 15 to day 21 = 0.5 mg/kg/d
- from day 22 to day 25 = 0.25 mg/kg/d
- from day 26 to day 28 = 0.125 mg/kg/d

If the patient was extubated between days 1 and 14, the patient was advanced to day 15 of drug therapy.

## (Chest 2007; 131:954-63)

| Variables                                                                               | Methylprednisolone<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 28) | Relative Risk<br>(95% Confidence Interval)<br>[n = 91] | p Value  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|----------|
| Extubated or with $\geq$ 1-point reduction in LIS                                       | 44 (69.8)                      | 10 (35.7)           | 1.96 (1.16–3.30)                                       | 0.002    |
| Patients breathing without assistance                                                   | 34 (54.0)                      | 7 (25.0)            | 2.16 (1.09–4.26)                                       | 0.01     |
| LIS† (mean $\pm$ SE)                                                                    | 2.14 $\pm$ 0.12                | 2.68 $\pm$ 0.14     |                                                        | 0.004    |
| PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ratio in ventilated patients (mean $\pm$ SE)         | 256 $\pm$ 19                   | 179 $\pm$ 21        |                                                        | 0.006    |
| PEEP, cm H <sub>2</sub> O                                                               | 10.1 $\pm$ 4.6                 | 12.9 $\pm$ 5.3      |                                                        | 0.10     |
| Mechanical ventilation-free days‡                                                       | 2.2 $\pm$ 2.1                  | 1.1 $\pm$ 1.9       |                                                        | 0.02     |
| MODS score†§                                                                            | 0.90 $\pm$ 1.1                 | 1.9 $\pm$ 1.4       |                                                        | 0.002    |
| Patients with MODS score > 1                                                            | 33 (54.1)                      | 23 (85.2)           | 0.64 (0.48–0.84)                                       | 0.005    |
| C-reactive protein level, mg/dL                                                         | 2.9 $\pm$ 4.1                  | 13.1 $\pm$ 6.8      |                                                        | < 0.0001 |
| Cortisol level, $\mu$ g/dL                                                              | 5.7 $\pm$ 2.1                  | 18.0 $\pm$ 1.6      |                                                        | < 0.0001 |
| Patients with new infection                                                             | 10 (15.9)                      | 8 (28.6)            | 0.56 (0.25–1.26)                                       | 0.16     |
| Patients with ventilator-associated pneumonia                                           | 4 (6.4)                        | 6 (21.4)            | 0.30 (0.09–0.97)                                       | 0.06     |
| Survivors                                                                               | 56 (88.9)                      | 22 (78.6)           | 1.13 (0.92–1.40)                                       | 0.21     |
| Patients with unresolving ARDS treated with open-label methylprednisolone at 2 mg/kg/d¶ | 5 (7.9)                        | 10 (35.7)           | 0.22 (0.08–0.59)                                       | 0.002    |

| Variables                                   | Methylprednisolone<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 28) | Relative Risk<br>(95% Confidence Interval)<br>[n = 91] | p Value |
|---------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|---------|
| Duration of mechanical ventilation, d†      | 5 (3–8)                        | 9.5 (6–19.5)        |                                                        | 0.002   |
| Mechanical ventilation-free days to day 28‡ | 16.5 $\pm$ 10.1                | 8.7 $\pm$ 10.2      |                                                        | 0.001   |
| Length of ICU stay, d                       | 7 (6–12)                       | 14.5 (7–20.5)       |                                                        | 0.007   |
| Survivors of ICU admission                  | 50 (79.4)                      | 16 (57.4)           | 1.39 (0.98–1.96)                                       | 0.03    |
| Length of hospital stay                     | 13.0 (8–21)                    | 20.5 (10.5–40.5)    |                                                        | 0.09    |
| Survivors of hospital admission             | 48 (76.2)                      | 16 (57.1)           | 1.33 (0.94–1.89)                                       | 0.07    |

# Proteina C Attivata (Drotregogina-alfa)

---

Approvata dalla Food and Drug Administration e dalla European Medicines Agencies per gli adulti con sepsi severa

- con almeno 2 insufficienze d'organo
- elevato rischio di mortalità (APACHE II >25)

# Proteina C Attivata (Drotregogina-alfa)

## Exclusion criteria based on the reduction of the risk of bleeding:

- 1) Any major surgery within 12 hrs before study drug infusion
- 2) Planned or anticipated surgery during the infusion period
- 3) **History of severe head trauma, intracranial surgery, or stroke within 3 months**
- 4) **History of intracerebral vascular malformation or central nervous system mass lesion**
- 5) **Epidural anesthesia or anticipated epidural anesthesia**
- 6) History of congenital bleeding diathesis
- 7) Gastrointestinal bleeding that required medical intervention within previous 6 wks
- 8) **Trauma patients at increased risk of bleeding**
- 9) Pancreatitis
- 10) Chronic renal failure
- 11) Known esophageal varices, cirrhosis, chronic jaundice, or ascites
- 12) Patients with severe thrombocytopenia of  $< 30.000/mm^3$
- 13) Treatment with medications known to increase the risk of bleeding: UH or Lmwh at doses higher than prophylactic; warfarin (within 7 days or if prothrombin time high); aspirin ( $> 650$  mg/day within 3 days); thrombolytics (within 3 days); glycoprotein GPIIb-IIIa (within 7 days); antithrombin ( $> 10,000$  IU within 12 hrs); plasma-derived protein C (within 24 hrs)

## Exclusion criteria based on hypercoagulable conditions:

- 1) Known resistance to activated protein C (Leyden mutation)
- 2) Known hereditary deficiency of protein C, protein S, or antithrombin
- 3) Presence of anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant, homocystinemia
- 4) Recent documented or suspected deep-vein thrombosis or pulmonary embolism

# ADDRESS (ADministration of DRotregogine alfa[activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: One-year safety and efficacy evaluation

Laterre PF, et al.

(Crit Care Med 2007)

ADDRESS was initiated to evaluate the efficacy and safety of drotregogin-alfa activated in patients with severe sepsis at low risk of death (APACHE II score <25 or only 1 organ dysfunction at baseline).

N.2640 patients (age  $59.2 \pm 16.6$ )

No beneficial treatment effect was observed in the overall population both at 28 days (mortality 18.5% vs 17.0%) and 1 year (mortality 34.2% vs 34.0%) .

# Use of Drotregogin alfa (activated) in Older Patients with Severe Sepsis

Sherri LA, et al.

(Pharmacotherapy 2006; 26(4):533-38)

Analisi dei risultati nei pazienti > 75anni dello studio PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis):

- Ridotta mortalità (a 28 giorni -15.5%  $p.002$ ; intraospedaliera -15.6%  $p.002$ ); NNT = 6
- Frequenza di sanguinamento = ai pazienti giovani (3.9% vs 3.4%)
- Nessun carico sanitario-assistenziale aggiuntivo nei sopravvissuti trattati con drotregogina rispetto ai non trattati
- Rapporto costo-beneficio vantaggioso (\$27.392/anni-vita guadagnati nei pazienti di 60-79anni, \$32.393/anni-vita nei >80 anni).

# Trattamenti di supporto

## Controllo glicemico

- Mantenere glicemia tra 80 e 120 mg/dl (max 150mg/dl) tramite uso di appropriate supporti calorici e infusione di insulina (0.04 UI/kg/ora) dopo iniziale stabilizzazione delle condizioni emodinamiche.
- Se glicemia >500 mg/dl: Insulina rapida 10 UI ev in bolo e a seguire (se non disponibile pompa siringa): SF 500cc + 25 U di Insulina rapida a 50 ml/h.
- Se glicemia scende < 300 modificare velocità e aggiungere Sol.Glucosata 5% 500 cc a 100 ml/ora + KCl 20-40 mEq

## Sodio bicarbonato

Solo se  $\text{pH} < 7.15$  e acidosi con anion gap elevato (es acidosi lattica): 50-100 mEq tramite infusione lenta; oppure in caso di acidosi senza anion gap (iperclorémica) per raggiungere  $\text{BE} > -5$  mEq/L

## Nutrizione enterale

Da iniziare dopo stabilizzazione emodinamica.

Nutrizione enterale (con SNG, preferibile rispetto a quella parenterale salvo controindicazioni, es. occlusione intestinale).

# Trattamenti di supporto

## Sedazione

Utilizzare la minima sedazione necessaria e rivalutare il dosaggio quotidianamente.

Indicare Benzodiazepine in dosi medio-basse a somministrazioni intermittenti (es. Lorazepam 0,5-1 mg os/ev/im) o basse dosi di narcotici (Morfina).

L'agitazione richiede trattamento con antipsicotici (Aloperidolo 0.25-0.5mg ev/im; 0.5-1mg os).

## Profilassi ulcera da stress

Inibitori di pompa protonica (esomeprazolo 40 mg os o ev)

Antagonisti istaminergici sono di 2° scelta.

## Profilassi TVP

Eparina a basso peso molecolare (Clexane 4000 1fl/sc o Fraxiparina 0.6) o eparina non frazionata a basse dosi (Calciparina 0.5 1fl x2/sc)

# Coagulazione Intravascolare Disseminata

- Caratterizzata dalla contemporanea presenza di trombosi microvascolari diffuse, che determinano ischemia e necrosi tissutale con conseguenza clinica di una disfunzione multiorgano
- Può essere determinata da stati settici (35% casi delle sepsi), malattie infiammatorie, neoplasie maligne, traumi
- Patogenesi: attivazione del fattore tissutale pro-coagulante, inibizione dei meccanismi anti-coagulanti (anti-trombina III, inibitore del Fattore tissutale) e di fibrinolisi
- Se l'attivazione della coagulazione è sufficientemente severa, si manifesta una riduzione del numero di piastrine e un eccessivo consumo dei fattori della coagulazione, con conseguente rischio emorragico (minoranza dei casi, 5-12% dei pazienti con CID e sepsi severa; perlopiù se PLT <50.000/mm<sup>3</sup>)

(Crit Care Med 2007; 35:2191-2195)

# Coagulazione Intravascolare Disseminata

Table 2. Algorithm for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC) (38)

Score global coagulation test results

1. Platelet count ( $>100 \times 10^9/L = 0$ ,  $<100 \times 10^9/L = 1$ ,  $<50 \times 10^9/L = 2$ )
2. Elevated fibrin-related marker (e.g., fibrin degradation products or D-dimer) (no increase, 0; moderate increase, 2; strong increase, 3)<sup>a</sup>
3. Prolonged prothrombin time ( $<3$  secs = 0,  $>3$  but  $<6$  secs = 1,  $>6$  secs = 2)
4. Fibrinogen level ( $>1.0$  g/L = 0,  $<1.0$  g/L = 1)

Calculate score

If  $\geq 5$ : compatible with overt DIC

If  $< 5$ : no overt DIC; repeat next 1–2 days

**Sensibilità e specificità 95%**

## ■ Trattamento:

- basse dosi di eparina sono controverse
- Anti-trombina III non effetti significativi sulla mortalità
- Proteina C attivata (drotregogina)
- plasma o piastrine solo in caso di sanguinamento attivo e PLT  $<50.000/mm^3$ , o se necessità di procedure invasive, o PLT  $<10-20.000/mm^3$ )

(Crit Care Med 2007; 35:2191-2195)

# Ventilazione meccanica in corso di ALI/ARDS indotte dalla sepsi

- diminuzione del volume corrente in 1-2 h, fino a “bassi volumi correnti” pari a 6ml/Kg di peso corporeo ideale
- contemporaneo mantenimento di una pressione di plateau di fine inspirazione < 30 cmH<sub>2</sub>O
- se pressione di plateau di fine inspirazione > 30 cmH<sub>2</sub>O, volume corrente dovrebbe essere < 4ml/kg

ARDSNET Uso del ventilatore [66]

(N Eng J Med, 2000)

- Assist-control mode-o volume ventilation
- Ridurre il volume corrente fino a 6 ml/kg di peso corporeo ideale
- Mantenere la Pressione di Plateau (Pplat) < 30 cmH<sub>2</sub>O
- Ridurre il Volume Corrente (TV) fino ad un valore pari a 4 ml/kg di peso corporeo ideale\* per limitare la Pressione di Plateau (Pplat)

Mantenere SaO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub> 88-95%

Questa sequenza fornisce anticipatamente le impostazioni della PEEP necessarie al variare delle richieste di FiO<sub>2</sub>:

|                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |       |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| FiO <sub>2</sub> | 0,3 | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,8 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 1,0   |
| PEEP             | 5   | 5   | 8   | 8   | 10  | 10  | 10  | 12  | 14  | 14  | 14  | 16  | 18  | 20-24 |

\* calcolo del peso corporeo ideale

Maschio -  $50 + 2,3$  (altezza in pollici - 60) o  $50 + 0,91$  (altezza in centimetri - 152,4)

Femmina -  $45,5 + 2,3$  (altezza in pollici - 60) o  $45,5 + 0,91$  (altezza in centimetri - 152,4)

# Ventilazione meccanica in corso di ALI/ARDS indotte dalla sepsi

- consentire alla PaCO<sub>2</sub> di aumentare al di sopra del valore normale, la cosiddetta ipercapnia permissiva) può essere accettata nei pazienti con ALI/ARDS per minimizzare le pressioni di plateau ed il volume corrente, nei casi di preesistente acidosi metabolica, mentre è controindicata in caso di aumentata pressione intracranica.
- infusione di bicarbonato di sodio preso in considerazione per facilitare l'uso dell'ipercapnia permissiva
- impiegare un protocollo di svezzamento: i pazienti ventilati meccanicamente dovrebbero essere sottoposti giornalmente ad un periodo di prova in respiro spontaneo, nel caso in cui essi soddisfano i seguenti criteri:
  - a) paziente sveglio e collaborante
  - b) paziente emodinamicamente stabile (senza agenti vasopressori)
  - c) paziente senza nessuna nuova condizione patologica in atto
  - d) basso volume corrente e bassa PEEP
  - f) richieste di FiO<sub>2</sub> che possono essere soddisfatte con un buon margine di sicurezza da una maschera o da una cannula nasale

## PROBLEMI CORRELATI e ancora aperti

---

- Delirium correlato alla sepsi (subsindromico e clinico)
- Setting di trattamento (PS/Med/Sub-intensiva/TI)
- Indicazione al trattamento e intensività terapeutica nei pazienti molto vecchi, comorbidi e con ridotta aspettativa di vita

# PROBLEMI CORRELATI e ancora aperti

- Delirium correlato alla sepsi (subsindromico e clinico) → only 40% of physician report routinely monitoring for delirium; of the 16% of respondents who reported that they used a specific assessment tool to detect delirium, only 7% used a validated delirium assessment tool (CAM-ICU), with most instead using the MMSE (50%), Glasgow Coma Scale (28%) or a sedation scale (16%)  
(Intensive Care Med 2007; 33:929–940)
- Setting di trattamento (PS/Med/Sub-intensiva/TI)
- Indicazione al trattamento e intensività terapeutica nei pazienti molto vecchi, comorbidi e con ridotta aspettativa di vita

# Intensive Care Delirium Screening Checklist

The scale is completed based on information collected from each entire 8-h shift or from the previous 24 h. Obvious manifestation of an item = 1 point; no manifestation of an item or no assessment possible = 0 point.

## 1. **Altered level of consciousness**

A/B: No response (A, coma) or the need for vigorous stimulation (B, stupor) in order to obtain any response signified a severe alteration in the level of consciousness precluding evaluation.

C: Drowsiness or requirement of a mild to moderate stimulation for a response implies an altered level of consciousness.

D: Wakefulness or sleeping state that could easily be aroused is considered normal.

E: Hypervigilance is rated as an abnormal level of consciousness.

2. **Inattention**: Difficulty in following a conversation or instructions. Easily distracted by external stimuli. Difficulty in shifting focuses.

3. **Disorientation**: Any obvious mistake in time, place, or person.

4. **Hallucination, delusion or psychosis**: the unequivocal clinical manifestation of hallucination or of behavior probably due to hallucination (e.g., trying to catch a nonexistent object) or delusion; gross impairment in reality testing.

5. **Psychomotor agitation or retardation**: hyperactivity requiring the use of additional sedative drugs or restraints in order to control potential danger to oneself or others; hypoactivity or clinically noticeable psychomotor slowing.

6. **Inappropriate speech or mood**: inappropriate, disorganized or incoherent speech; inappropriate display of emotion related to events or situation.

7. **Sleep/wake cycle disturbance**: sleeping less than 4 h or waking frequently at night (do not consider wakefulness initiated by medical staff or loud environment); sleeping during most of the day.

8. **Symptom fluctuation**. fluctuation in the manifestation of any item over 24 h

1

1

0

1

1

1

1

1

1

1

1

# PROBLEMI CORRELATI e ancora aperti

- Delirium correlato alla sepsi (subsindromico e clinico)
- Setting di trattamento (PS/Med/Sub-intensiva/TI)
- **Indicazione al trattamento e intensività terapeutica nei pazienti molto vecchi, comorbidi e con ridotta aspettativa di vita** → if a patient's life expectancy is at least 4.6 additional years, treatment with drotregogin alfa activated is cost-effective  
(Pharmacotherapy 2006;26(4):534-38)
  - high risk of death due to sepsis-induced organ dysfunction determined at the bedside by a seasoned critical care clinician with an understanding and knowledge of severe sepsis and terapeutical clinical results, is the optimal method for determining need for drotregogin alfa administration  
(Curr Opin Infct Dis 2007;20:345-52)