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 AAII
- Toni cardiaci validi, ritmici, normofrequenti, rinforzo del II tono, soffio sistolico
- Torace normoespansibile, MV diffusamente aspro, lievi ronchi e crepitii bibasilari
- 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/mm3)	**10.5**	Glucosio	(65-110 mg/dl)	**394**
G.rossi	(4.1-5.1F milioni/mm3)	**3.8**	Urea	(18-50 mg/dl)	**148**
Hb	(12-16F; 14-18 M g/dl)	**11.6**	Creatinina	(0.5-1.1 F mg/dl)	**1.9**
Hct	(37-47 F; 40-52 M%)	**35.1**	Sodio	(130-146 mmol/l)	**126**
MCV	(82-96 fl)	93	Potassio	(3.7-5.4 mmol/l)	4.5
Piastrine	(150-450 mila/mm3)	**68**	Cloro	(95-110 mmol/l)	**91**
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 (1.46)
Gamma-GT	(5-35 F; 5-50 M U/l)	**175**	PTT	(26-45 sec)	41.5
LDH	(207-414U/L)	**443**			
Colinesterasi	(3.9-11.5*10 ^{3}U/l)	4171	Mioglobina	(<110ng/ml)	**514**
CPK	(25-190U/L)	86	Troponina I	(<0-12ng/ml)	0.01
Bilirubina totale	(0.1-1.2 mg/dl)	1.14	Calcio	(8.8-10.4mg/dl)	4.49
Bilirubina diretta	(<0.25 mg/dl)	0.20			

EAB (2 l/min, dopo 3 ore dall'accesso in PS) = pH 7.34, pCO2 50 mmHg, pO2 78mmHg, HCO3- 27mmo/l, BE 1.2, Lattati 4.2 mmol/l
(Ridotta O2-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 cardici 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), aumnto 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
Globuli bianchi	(4-10mila/mm3)	**21.1**	**14.9**
Neutrofili 80%; Linfociti 16% Mielociti e Metamielociti <2%			
G.rossi	(4.1-5.1F milioni/mm3)	**3.1**	**2.9**
Hb	(12-16F; 14-18 M g/dl)	**9.6**	**8.9**
Hct	(37-47 F; 40-52 M%)	**28**	**26**
MCV	(82-96 fl)	90	91
Piastrine	(150-450 mila/mm3)	**21**	**17**
AST	(1-35 F; 5-45 M U/l)	**110**	**96**
ALT	(5-35 F; 5-45 M U/l)	**81**	**73**
Gamma-GT	(5-35 F; 5-50 M U/l)	**106**	**97**
LDH	(207-414U/L)	**749**	**749**
CPK	(25-190U/L)	**420**	**301**
Bilirubina totale	(0.1-1.2 mg/dl)	**1.86**	**1.7**
Bilirubina diretta	(<0.25 mg/dl)	**0.85**	**0.8**

		ore 7	ore 16
Glucosio	(65-110 mg/dl)	**170**	**241**
Clereance Creatinina (ml/min) Diuresi 3600cc		**70**	
Urea	(18-50 mg/dl)	**194**	**180**
Creatinina	(0.5-1.1 F mg/dl)	**1.5**	**1.3**
Sodio	(130-146 mmol/l)	**157**	**151**
Potassio	(3.7-5.4 mmol/l)	3.2	3.9
Cloro	(95-110 mmol/l)	**112**	**112**
Amilasi	(<120mEq/L)	16	26
PT (INR)	(70-130%)	67 (1.21)	49 (1.45)
PTT	(26-45 sec)	41.1	41.9
Fibrinogeno	(200-400mg/dl)	**663**	**667**
Proteine totali	(6-8g/dl)	**4.6**	
Calcio	(8.8-10.4mg/dl)	8.2	

EAB (2 l/min, valori medi nel corso della degenza) = pH 7.44, pCO2 40 mmHg, pO2 70mmHg, HCO3- 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:

- Sepsi 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 (emotrsfusa)

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/mm3)	**16.8**	Glucosio	(65-110 mg/dl)	**183**
G.rossi	(4.1-5.1F milioni/mm3)	**3.8**	Urea	(18-50 mg/dl)	**108**
Hb	(12-16F; 14-18 M g/dl)	**11.6**	Creatinina	(0.5-1.1 F mg/dl)	**0.8**
Hct	(37-47 F; 40-52 M%)	**34**	Sodio	(130-146 mmol/l)	139
MCV	(82-96 fl)	88	Potassio	(3.7-5.4 mmol/l)	4.0
Piastrine	(150-450 mila/mm3)	**68**	Cloro	(95-110 mmol/l)	99
AST	(1-35 F; 5-45 M U/l)	**70**	PT (INR)	(70-130%)	61
ALT	(5-35 F; 5-45 M U/l)	**75**	PTT	(26-45 sec)	-
Gamma-GT	(5-35 F; 5-50 M U/l)	**290**	Fibrinogeno	(200-400mg/dl)	**462**
Bilirubina totale	(0.1-1.2 mg/dl)	**2.3**	Proteine totali	(6-8g/dl)	**4.8**
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, pO2 62mmHg, pCO2 49mmHg, HCO3- 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/mm3)	4.0	Glucosio	(65-110 mg/dl)	82
G.rossi	(4.1-5.1F milioni/mm3)	**2.95**	Urea	(18-50 mg/dl)	**95**
Hb	(12-16F; 14-18 M g/dl)	**9.2**	Creatinina	(0.5-1.1 F mg/dl)	**0.9**
Hct	(37-47 F; 40-52 M%)	**26**	Sodio	(130-146 mmol/l)	140
MCV	(82-96 fl)	86	Potassio	(3.7-5.4 mmol/l)	**3.3**
Piastrine	(150-450 mila/mm3)	**80**	Cloro	(95-110 mmol/l)	94
AST	(1-35 F; 5-45 M U/l)	**56**	PT (INR)	(70-130%)	**62**
ALT	(5-35 F; 5-45 M U/l)	32	PTT	(26-45 sec)	**44**
Gamma-GT	(5-35 F; 5-50 M U/l)	**148**	Fibrinogeno	(200-400mg/dl)	**532**
Bilirubina totale	(0.1-1.2 mg/dl)	**2.5**	Proteine totali	(6-8g/dl)	**4.8**
Bilirubina diretta	(<0.25 mg/dl)	**1.3**			

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, pO2 75mmHg, pCO2 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.collloide 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°C o < 36°C
- Tachicardia (FC > 90bpm)
- Tachipnea (FR > 20/min o pCO2 < 32mmHg) o necessità di ventilazione meccanica
- Leucocitosi o leucopenia (> 12.000/mm3 o < 4000/mm3) 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 marezzata
- 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/mm3 o CID
- danno polmonare acuto/ ARDS
- disfunzione ventricolare sinistra (in base a ecocardio)

SHOCK SETTICO - Definizione

Sepsi severa + uno dei seguenti

- PA sistolica < 90mmHg
- 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 < 0.25mcg/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 > 0.25mcg/Kg/min per mantenere PA media > 60 mmHg (o > 80 mmHg se anamnesi positiva per ipertensione).

Infection,[a] documented or suspected, and some of the following:

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

Inflammatory variables
- Leukocytosis (WBC count >12,000 μL^{-1})
- Leukopenia (WBC count <4000 μL^{-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 mm Hg, MAP <70, or an SBP decrease >40 mm Hg in adults or >2 SD below normal for age)
- SvO_2 >70%[b]
- Cardiac index >3.5 L min^{-1} m^{-2}

Organ dysfunction variables
- Arterial hypoxemia (PaO_2/FIO_2 <300)
- Acute oliguria (urine output <0.5 mL kg^{-1} hr^{-1} or 45 mmol/L for at least 2 hrs)
- Creatinine increase >0.5 mg/dL
- Coagulation abnormalities (INR >1.5 or aPTT >60 secs)
- Ileus (absent bowel sounds)
- Thrombocytopenia (platelet count <100,000 μL^{-1})
- Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dL or 70 mmol/L)

Tissue perfusion variables
- Hyperlactatemia (>2 mmol/L)
- Decreased capillary refill or mottling

Diagnostic criteria for Sepsis, adapted from the international sepsis definition conference, 2001

Infection,[a] documented or suspected, and some of the following:

General variables

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

Inflammatory variables

- Leukocytosis (WBC count >12,000 μL^{-1})
- Leukopenia (WBC count <4000 μL^{-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 mm Hg, MAP <70, or an SBP decrease >40 mm Hg in adults or >2 SD below normal for age)
- SvO_2 >70%[b]
- Cardiac index >3.5 L min^{-1} m^{-2}

Organ dysfunction variables

- Arterial hypoxemia (PaO_2/FIO_2 <300)
- Acute oliguria (urine output <0.5 mL kg^{-1} hr^{-1} or 45 mmol/L for at least 2 hrs)
- Creatinine increase >0.5 mg/dL
- Coagulation abnormalities (INR >1.5 or aPTT >60 secs)
- Ileus (absent bowel sounds)
- Thrombocytopenia (platelet count <100,000 μL^{-1})
- Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dL or 70 mmol/L)

Tissue perfusion variables

- Hyperlactatemia (>2 mmol/L)
- Decreased capillary refill or mottling

Diagnostic criteria for Sepsis, adapted from the international sepsis definition conference, 2001

The new definition, although more comprehensive than systemic inflammatory response syndrome, is vague in its requirement of ***some*** of the many clinical labortory 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

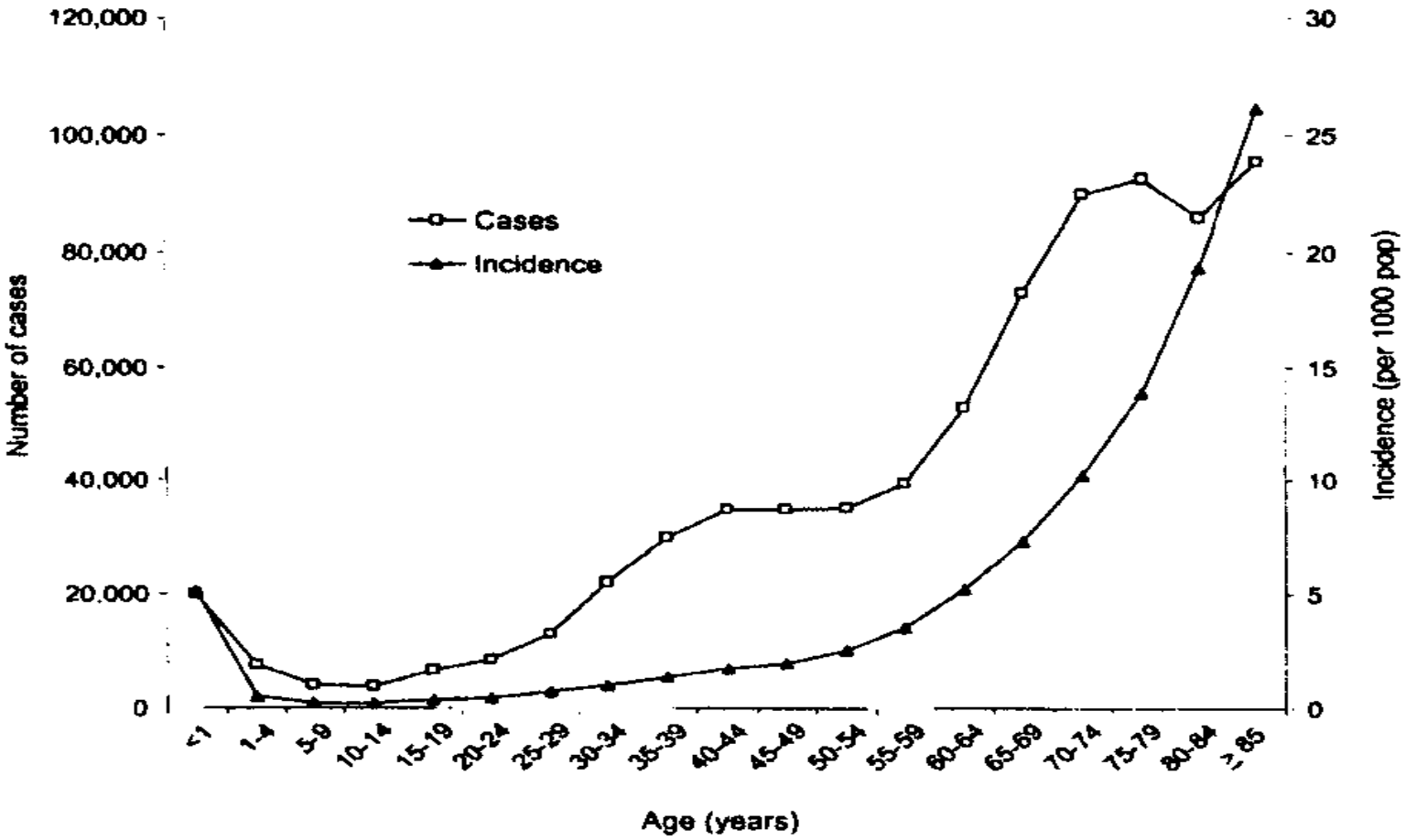
Department of Emergency Medicine, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

(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	Rischio elevato di shock settico
- 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 (colelitiasi, urolitiasi, ostruzioni da neoplasia)	- 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'invecchiamanto:

- 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

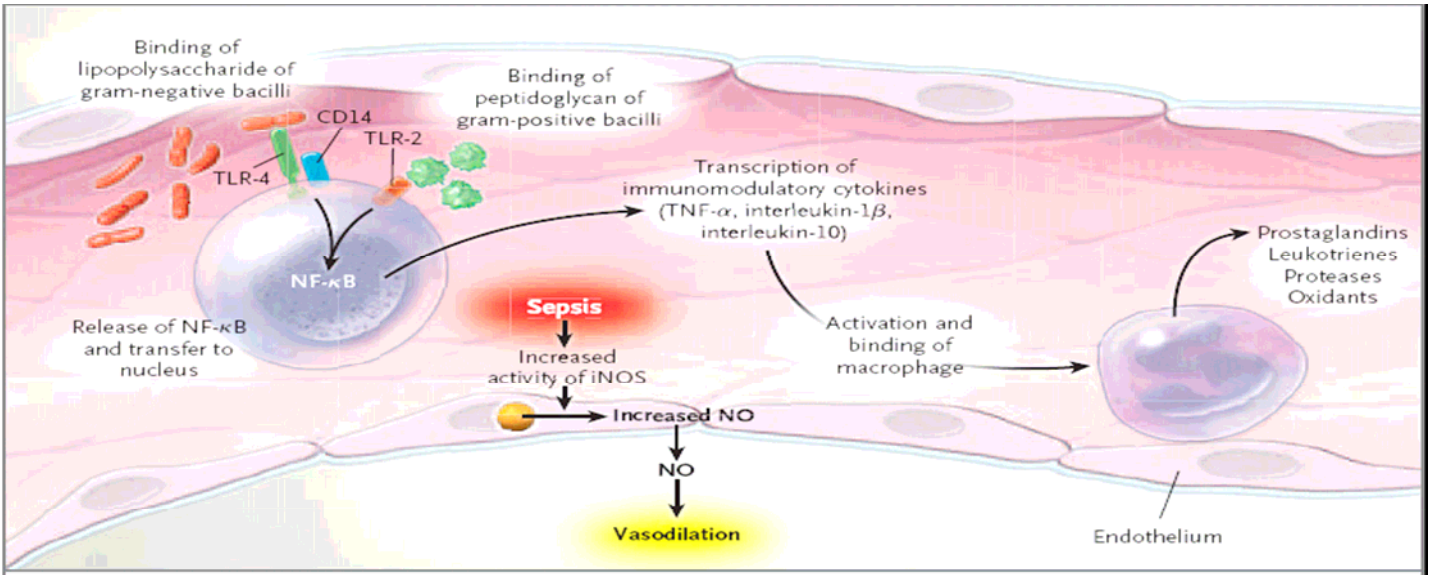


Figure 1. Inflammatory Responses to Sepsis.

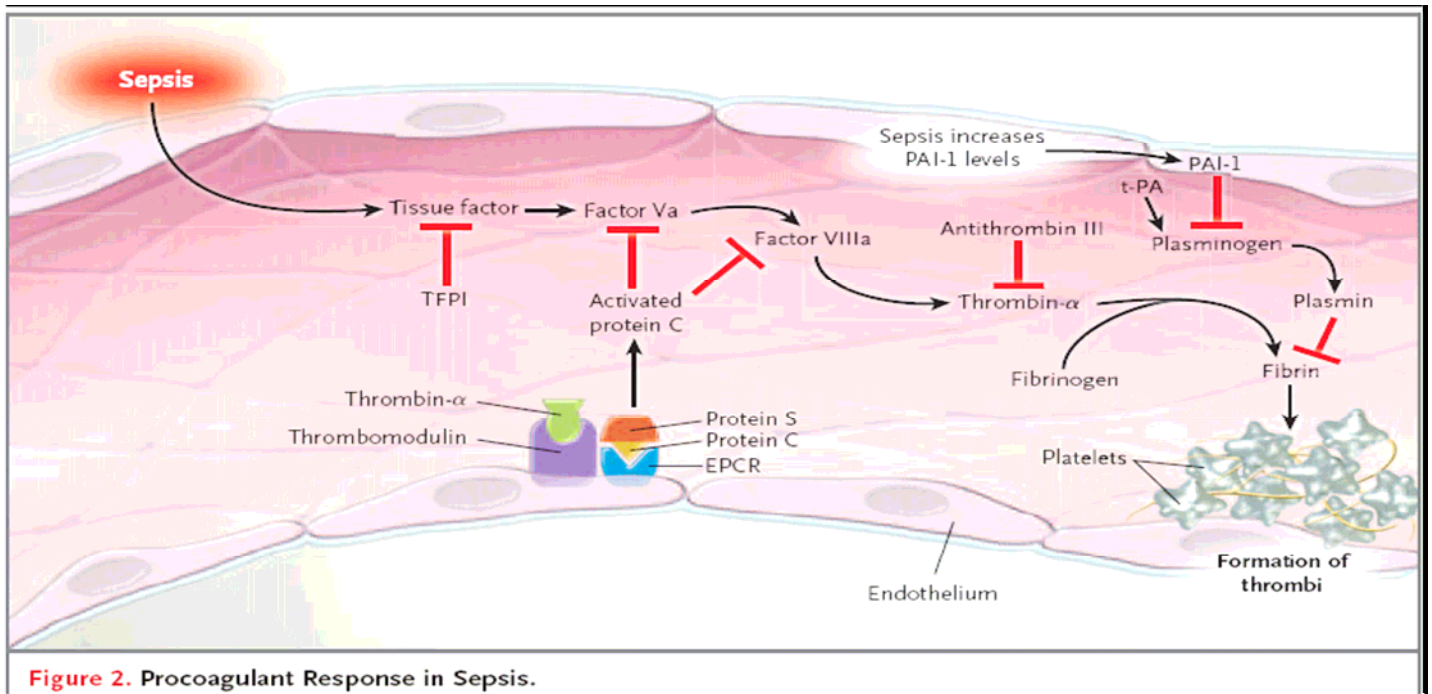


Figure 2. Procoagulant Response in Sepsis.

global tissue hypoxia

organ dysfunction

refractory hypotension

SEPSI - Valutazione

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).

SEPSI – Valutazione e monitoraggio 1

- 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, pO2, pCO2, 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)

SEPSI – Valutazione e monitoraggio

- 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

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 FiO2 < 50% o PaO2/FiO2 < 200
pO2 >70 mmHg----------0 Punti
pO2 = 61-70----------1 Punti
pO2 = 55-60----------3 Punti
pO2 below 55----------4 Punti

Se PaO2/FiO2 > 200
PaO2/FiO2 > 499---------4 Punti
PaO2/FiO2 350-499------3 Punti
PaO2/FiO2 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/mm3)

> 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

Sì + non post-operatorio o chirurgia di emergenza----------5 Punti
Sì + 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

Età (anni)
< 44----------0 Punti
45-54----------2 Punti
55-64----------3 Punti
65-74----------5 Punti
> 74----------6 Punti

Anamnesi di severa insufficienza d'organo o immunocompromissione

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

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 p... ...atura-_____
PA me...
> 159---------- ...-4 Punti
130-159---------- ...-3 Punti
110-129---------- ...-1 Punti
70-109---------- ...-0 Punti
50-69---------- ...-1 Punti
< 50---------- ...-2 Punti
...-4 Punti

Punteggio p... ...------_____
Oss... ...l/L)
Se FiO2 < 50% o PaO2/FiO2 < 200
pO2 >70 mmHg----------0 Punti
pO2 = 61-70----------1 Punti
pO2 = 55-60----------3 Punti
pO2 below 55----------4 Punti

Se PaO2/FiO2 > 200
PaO2/FiO2 > 499---------4 Punti
PaO2/FiO2 350-499------3 Punti
PaO2/FiO2 200-349------2 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

...-4 Punti
...-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 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 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 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 Potassiemia----_____
Conta leucocitaria (x1000/mm3)
> 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-_____

Punteggio per Creatinina----_____
15 meno punteggio alla Glasgow Coma Score.

Punteggio ----------_____

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

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%

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory: PaO_2/FiO_2	>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[a], dobutamine (any dose)	Dopamine >5[a] or epinephrine ≤0.1[a] or norepinephrine ≤0.1[a]	Dopamine >15[a] or epinephrine >0.1[a] or norepinephrine >0.1[a]
Hematologic: platelet count	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurologic: Glasgow Coma Scale score	15	13–14	10–12	6–9	<6

[a]Adrenergic agents administered for at least one hour (doses given are in μg/kg per minute). FiO_2, fractional inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO_2, arterial oxygen tension; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

Multiple Organ Dysfunction (MOD) score

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory: PaO_2/FiO_2	>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[a]	<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

[a]PAR is the product of the heart rate and the ratio of the right atrial pressure to the mean arterial pressure. FiO_2, fractional inspired oxygen; MOD, Multiple Organ Dysfunction; PaO_2, arterial oxygen tension; PAR, pressure-adjusted heart rate.

SEPSI – Indici prognostici

Anamnestic prognostic indexes

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

Prognostic indexes at presentation

- Acute renal failure[25]
- Disseminated intravascular coagulation[15]
- Leukopaenia[26]
- 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)[27]
- 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)

	OR (95%CI)	*p*
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)

	OR (95%CI)	*p*
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	Uso di antibiotico		
	(ng/ml)	Reparto internistico	Terapia intensiva	Comorbidità 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 Compaign website. http://www.ihi.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
	Lipopolysaccharide (endotoxin)	Antilipopolysaccharide[9]	Negative
Innate immunity	TLR-2, TLR-4	TLR agonists[10] and antagonists	Not evaluated
	Monocytes, macrophages	GM-CSF, interferon gamma[11]	Not evaluated
	Neutrophils	G-CSF†	Not evaluated
Adaptive immunity	B cells (plasma cells and immunoglobulins)	IgG	Not evaluated
	CD4+ T cells (Th1, Th2)		
Proinflammatory pathway	TNF-α	Anti–TNF-α[13,14]	Negative
	Interleukin-1β	Interleukin-1–receptor antagonist[15]	Negative
	Interleukin-6	Interleukin-6 antagonist	Not evaluated
	Prostaglandins, leukotrienes	Ibuprofen,[16] high-dose corticosteroids[17]	Negative
	Bradykinin	Bradykinin antagonist[18]	Negative
	Platelet-activating factor	Platelet-activating factor acetyl hydrolase[19]	Negative
	Proteases (e.g., elastase)	Elastase inhibitor‡	Negative
	Oxidants	Antioxidants (e.g., *N*-acetylcysteine)[20]	Not evaluated
Procoagulant pathway	Decreased protein C	Activated protein C[5]	Positive
	Decreased protein S	Protein S[22]	Not evaluated
	Decreased antithrombin III	Antithrombin III[23]	Negative
	Decreased tissue factor–pathway inhibitor	Tissue factor–pathway inhibitor[24]	Negative
	Increased tissue factor	Tissue factor antagonist[25]	Not evaluated
	Increased plasminogen-activator inhibitor 1	Tissue plasminogen activator	Not evaluated
Antiinflammatory	Interleukin-10	Interleukin-10§	Not evaluated
	TNF-α receptors	TNF-α receptors[13]	Negative
Hypoxia	Hypoxia-inducing factor 1α, vascular endothelial growth factor	Early, goal-directed therapy[2]	Positive
		Supernormal oxygen delivery	Negative
		Erythropoietin[26]	Not evaluated
Immunosuppression or apoptosis	Lymphocyte apoptosis	Anticaspases[27]	Not evaluated
	Apoptosis of intestinal epithelial cells	Anticaspases[27]	Not evaluated
Endocrine	Adrenal insufficiency	Corticosteroids[28]	Mixed results¶
	Vasopressin deficiency	Vasopressin[29]	Not evaluated
	Hyperglycemia	Intensive insulin therapy[30,31]	Not evaluated‖

EARLY GOAL DIRECTED THERAPY

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

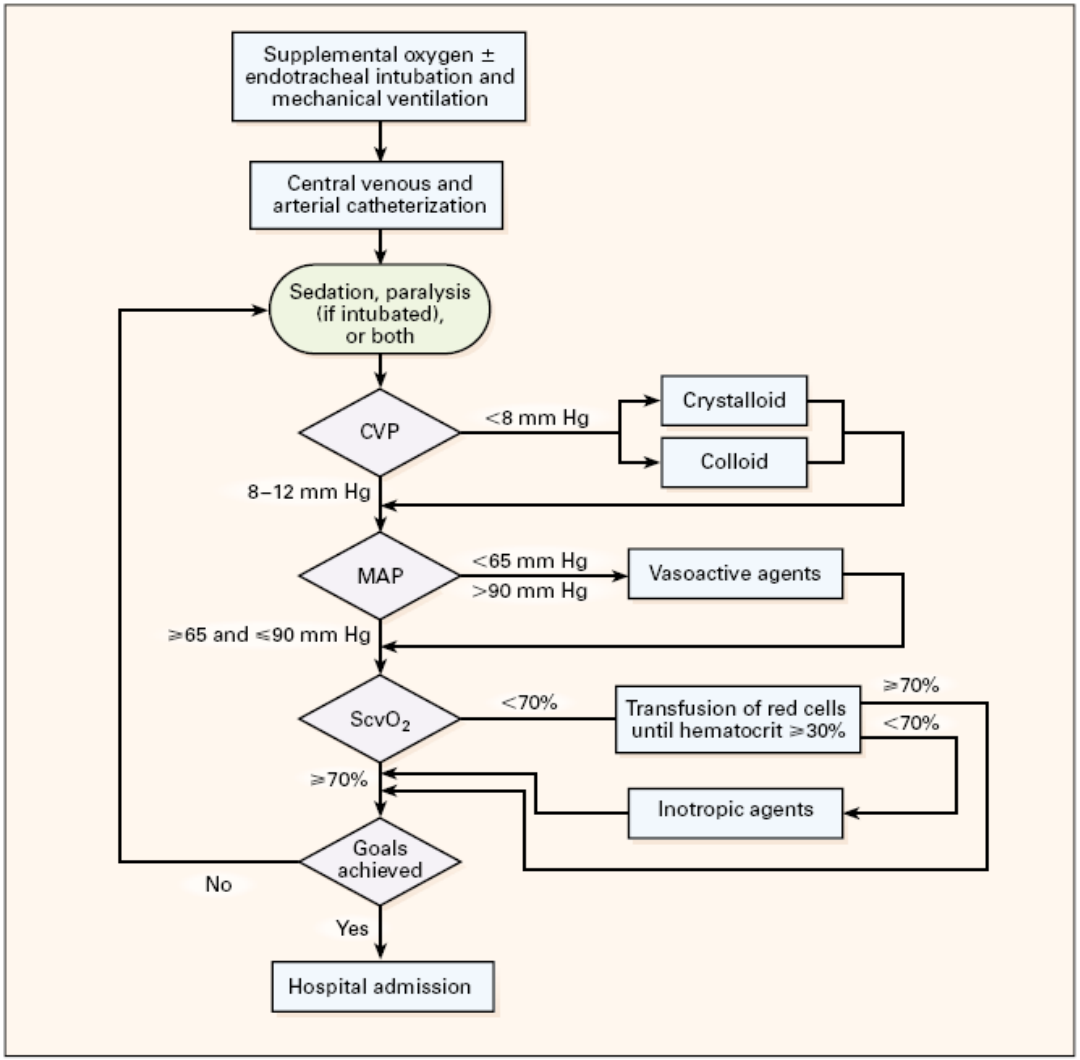


Figure 2. Protocol for Early Goal-Directed Therapy.
CVP denotes central venous pressure, MAP mean arterial pressure, and $ScvO_2$ central venous oxygen saturation.

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) Scvo2 >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 (ScvO2) o saturazione venosa mista d'ossigeno (in atrio dx-arteria polmonare, SvO2) > 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 (SvO2) e saturazione di sangue in vena centrale (ScvO2)

= indici di ossigenazione tissutale

- SvO2 misurato da catetere in arteria polmonare (atrio dx)
- ScvO2 misurato da cateretere in vena cava superiore
- Rispetto allla pulsiossimetria (che indica l'adeguatezza dell'ossigenazione arteriosa), il monitoraggio continuo della ScvO2 riflette le alterazioni della relazione tra trasporto totale di ossigeno e consumo tissutale
- Dati controversi sull'uso di ScvO2 in sostituzione SvO2
- Forte correlazione, MA in soggetti sani ScvO2 < 5-7% rispetto a SvO2 e in pazienti con shock ScvO2 > 0.8% rispetto a SvO2 (per redistribuzione del circolo splancnico e renale)

Central Venous and Mixed Venous Oxigen Saturation in Critically Ill Patients

Ladakis C, et. al. (Respiration 2001; 68:279-85)

- ScvO2 parallels SvO2 sufficiently and thus the 2 parameters are interchangeable in clinical practice (differences <5%)
- ScvO2 may be used as a mirror of SvO2 for the initial evaluation of critically ill patients
- Some authors questioned the usefulness of ScvO2 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 SvO2 and changes in ScvO2
- The differences between ScvO2 and SvO2 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 (ScvO2) 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 H2O 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 dovrebbere 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 colloidi e cristalloidi
- Somministrare inizialmente 20 ml/kg di cristalloidi o una dose equivalente di colloidi (generalmente 0.2 g/kg - 0.3 g/kg)
- 500-1000 ml di cristalloidi o 300-500 ml di colloidi 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 ($\Rightarrow \uparrow$ ScvO2)
- Emotrasfusioni con emazie concentrate indicate nei seguenti casi:

  a) Se dopo terapia con fluidi e vasopressori, ScvO2 < 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 (5-20gamma/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 CO2, altera l’ossigenazione tissutale)
- Dobutamina (2.5-20 mcg/kg/min: 250mg in 250cc SF)

Steroidi

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)
- PaO2/FIO2 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 (n = 63)	Placebo (n = 28)	Relative Risk (95% Confidence Interval) [n = 91]	p Value
Extubated or with ≥ 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 ± SE)	2.14 ± 0.12	2.68 ± 0.14		0.004
Pao_2/Fio_2 ratio in ventilated patients (mean ± SE)	256 ± 19	179 ± 21		0.006
PEEP, cm H_2O	10.1 ± 4.6	12.9 ± 5.3		0.10
Mechanical ventilation-free days‡	2.2 ± 2.1	1.1 ± 1.9		0.02
MODS score†§	0.90 ± 1.1	1.9 ± 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 ± 4.1	13.1 ± 6.8		< 0.0001
Cortisol level, μg/dL	5.7 ± 2.1	18.0 ± 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 (n = 63)	Placebo (n = 28)	Relative Risk (95% Confidence Interval) [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 ± 10.1	8.7 ± 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/mm3
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 ± 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 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 (ipercloremica) per raggiungere 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.

Indicate 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 protionica (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/mm3)

(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 × 10^9/L = 0, <100 × 10^9/L = 1, <50 × 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)[a]
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 ≥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/mm3, o se necessità di procedure invasive, o PLT <10-20.000/mm3)

(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 cmH2O
- se pressione di plateau di fine inspirazione > 30 cmH2O, 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_2O
- 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_2/SpO_2 88-95%

Questa sequenza fornisce anticipatamente le impostazioni della PEEP necessarie al variare delle richieste di FiO2:

FiO_2	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 $PaCO_2$ 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_2 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** 1

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. 1

C: Drowsiness or requirement of a mild to moderate stimulation for a response implies an altered level of consciousness. 0

D: Wakefulness or sleeping state that could easily be aroused is considered normal. 1

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. 1

3. **Disorientation**: Any obvious mistake in time, place, or person. 1

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. 1

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. 1

6. **Inappropriate speech or mood**: inappropriate, disorganized or incoherent speech; inappropriate display of emotion related to events or situation. 1

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. 1

8. **Symptom fluctuation**. fluctuation in the manifestation of any item over 24 h 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 resulsts, is the optimal method for determining need for drotregogin alfa administration

  (Curr Opin Infct Dis 2007;20:345-52)