Definizioni ed epidemiologia di sepsi e shock settico

1

Marco Caiazzo

DEFINIZIONI

La prima definizione di sepsi fu data nella Consensus Conference del 1991 dell'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. In un primo momento, tale definizione fu strettamente legata a quella della SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), ovvero la sindrome da risposta infiammatoria sistemica, ma associata a un'infezione.[1] In origine, la sua diagnosi si basò su diversi criteri clinico-laboratoristici (almeno due di questi), e in particolare:

- temperatura >38 o <36;
- frequenza cardiaca >90 bpm;
- frequenza respiratoria >20 o PCO_2<32 mmHg;
- globuli bianchi >12,000 mm^3 o <4000 mm^3, o >10% di cellule immature.

Nel 1991 fu definito anche lo shock settico, includendo un coinvolgimento cardiovascolare, e in particolare della funzionalità cardiaca, ovvero "una disfunzione cardiovascolare associata a un'infezione e non spiegabile da altre cause".[1] Risale al 2001, invece, la definizione di sepsi severa che, alla definizione di sepsi, ha aggiunto la disfunzione di almeno un organo.[2, 3]

Per giungere all'attuale definizione di sepsi bisogna attendere il 2016, quando la Consensus Conference for Sepsis la definì ufficialmente una "Condizione pericolosa per la vita causata da una risposta incontrollata dell'organismo a una infezione che causa una disfunzione multiorgano".[4] Tale disfunzione d'organo, che spesso è inizialmente misconosciuta, può essere identificata mediante il Sepsis-Related Organ Failure Assessment score[5] (SOFA score), che comprende diversi parametri clinico-laboratoristici (**Tab. 1.I**), tra cui:

- respirazione – rapporto P/F (PO_2/FiO_2);
- coagulazione – piastrine;
- funzionalità epatica – bilirubina;
- funzionalità cardiovascolare – pressione arteriosa media;
- sistema nervoso centrale – Glasgow Coma Scale;
- funzionalità renale – creatinina e diuresi.

TAB. 1.I. SOFA score.

SISTEMA	PUNTEGGIO				
	0	1	2	3	4
Respirazione					
PaO_2/Fio_2 (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 con supporto respiratorio	<100 con supporto respiratorio
Coagulazione					
Piastrine (numero/mm^3)	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
Epatico					
Bilirubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12,0
Cardiovascolare	MAP≥70 mmHg	MAP<70 mmHg	Dopamina <5 mcg/kg/min 0 dobutamina	Dopamina 5,1-15 o nor.≥0,1 mcg/kg/min	Dopamina >15 o nor.>0,1 mcg/kg/min
Sistema nervoso centrale					
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renale					
Creatinina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
Diuresi (ml/die)				<500	<200

GCS: Glasgow Coma Scale.

Esiste inoltre un qSOFA[6] (quick SOFA), utile per una valutazione clinica immediata al letto del paziente, che comprende parametri clinici che facilitano il riconoscimento della sepsi:

- frequenza respiratoria ≥20;
- alterazione dello stato di coscienza;
- pressione arteriosa sistolica <100 mmHg.

Per quanto concerne invece lo shock settico, nel 2016 sono stati individuati parametri clinici[7] che tengono in considerazione modificazioni circolatorie, cellulari e metaboliche che aumentano in maniera considerevole la mortalità e comprendono:

- necessità di infusione di vasopressori per ottenere una pressione media (MAP) ≥65 mmHg nonostante adeguata rianimazione fluidica;
- lattati sierici ≥2 mmol/l.

Per la sepsi a partenza addominale, è ancor più importante l'aspetto clinico, per cui è fondamentale una diagnosi precoce. Tuttavia, non sempre è facile effettuare una diagnosi, in quanto può essere mascherata da sintomi classici del periodo perioperatorio, come dolore addominale, nausea e febbre.[8] A tal proposito, possono essere d'ausilio marcatori di laboratorio come la proteina C reattiva[9] (PCR), il cui innalzamento dei livelli sierici è sempre stato molto discusso, anche se il suo ruolo è legato soprattutto alla predizione delle complicanze legate alla sepsi e alla predizione dell'*outcome* clinico. Inoltre, la persistenza di livelli sierici di PCR alti, dà importanti indicazioni sul prosieguo o meno della terapia antibiotica.

Anche se non ci sono ancora precise evidenze sull'utilità, altri marcatori utili per avere indicazioni sull'evoluzione della sepsi sono IL-6, TNF-α, VEGF, ICAM-1, mieloperossidasi e caspasi 3.[10]

Un esame fondamentale per la definizione e soprattutto per la diagnosi di sepsi addominale è sicuramente l'ecografia, in quanto di veloce e facile esecuzione per l'individuazione di raccolte ascessuali intra-addominali, ematomi e fistole pancreatiche. Il *gold standard* per le peritoniti è sicuramente la tomografia computerizzata (TC) addome con e senza mezzo di contrasto.

EPIDEMIOLOGIA

Gli studi che analizzano l'epidemiologia sono pochi e non recentissimi. Se si vanno ad analizzare i dati ottenuti, si scopre che statisti-

camente la situazione riguardante la sepsi accomuna sia gli USA, che l'Europa. Infatti, considerando i dati provenienti dagli USA, che tengono in considerazione un periodo compreso tra il 1979 e il 2000,[11] i casi di sepsi sono 10.319.418 su un totale di circa 750 milioni di ospedalizzazioni totali. Sono numeri molto importanti se si considera che, solo negli USA, ogni paziente con sepsi costa circa 50.000 $ per un totale di circa 17 miliardi di dollari per anno. La sepsi rappresenta quindi la seconda causa di morte nelle terapie intensive non coronariche e la decima causa di morte in generale.

In particolare, i pazienti ricoverati per sepsi sono circa il 2% del totale, il 60% dei quali richiede un ricovero in terapia intensiva. L'età media dei pazienti affetti da sepsi oscilla dai 57 ai 60 anni e la patologia si sviluppa più tardivamente nelle femmine rispetto ai maschi, con questi ultimi che hanno generalmente un rischio più alto di sviluppare la patologia. I bianchi hanno una probabilità minore di sviluppare questa condizione rispetto ai neri o comunque rispetto alle altre etnie non bianche; i neri hanno inoltre un'età media di esordio minore e un tasso di mortalità più alto rispetto agli altri.

In generale, si nota un'importante tendenza all'aumento dei casi, da circa 164.000 del 1979, con un'incidenza di 82 casi ogni 100.000 persone, a circa 660.000 del 2000, con un'incidenza che aumenta quindi a circa 240 casi su 100.000 persone.

I microrganismi maggiormente coinvolti sono i batteri Gram positivi (coinvolti nel 52% dei casi), seguiti dai Gram negativi (nel 37,6% dei casi); dunque infezioni polimicrobiche nel 4,7% dei casi, anaerobi nell'1% e miceti nel 4,6%. Nel periodo considerato si evidenziano le più grandi differenze riguardanti i Gram positivi, con un aumento del tasso di incidenza del 23% circa per anno, e i miceti che aumentano di circa il 200%.

L'evoluzione dei pazienti in oggetto vede una percentuale del 78,5% dei pazienti dimessi a casa a inizio periodo di osservazione, riducendosi a un 56,4% del 2000. Dato interessante è l'aumento del tasso di trasferimento presso altri reparti dal 16,8% al 31,8% dei sopravvissuti.

Il trend della mortalità va invece diminuendo lungo il periodo considerato, dal 27,8% al 17,9%, con un numero assoluto di circa 120.000 morti contro 43.000.

La situazione in Europa è abbastanza simile, con un'età media di circa 64 anni e con circa il 62% dei pazienti di sesso maschile. Le cause di ricovero sono mediche nel 56% dei casi, chirurgiche elettive nel 25%, chirurgiche d'urgenza nel 19%. Nell'ambito dei casi medici, si riscontrano accessi di tipo cardiovascolare nel 32% dei pazienti, respiratorio nel 19% dei casi, neurologico nel 16%. La media della durata del ricovero è di 3 giorni.[12]

Del totale dei pazienti ricoverati per sepsi, il 64% ha ricevuto terapia antibiotica. Il 37% dei pazienti ha avuto un'infezione riconosciuta e individuata e, di questi, il 38,6% ha avuto una sospetta infezione con identificazione dei patogeni, il 39,8% senza identificazione dei microrganismi responsabili, il 21,7% uno o più patogeni isolati ma senza un'infezione evidente clinicamente. Non è stata osservata alcuna differenza del tasso di mortalità in questi tre gruppi, che si è assestato intorno al 27%.[12] Il sito d'infezione più comunemente colpito è stato il polmone (68%), seguito da addome (22%), sangue (20%), tratto urinario (14%). Gli esami colturali sono risultati positivi nel 60% dei pazienti con sepsi, con germi Gram positivi isolati nel 40% dei casi, Gram negativi nel 38%, miceti nel 17%. Il 18% delle infezioni sono risultate miste. *S. Aureus* meticillino-resistente e *Pseudomonas* spp. sono stati isolati nel 14% dei casi, *E. Coli* nel 13% (il più frequente Gram negativo), mentre tra i miceti, *Candida albicans* ha coinvolto il 13% dei casi. Un aspetto molto interessante, inoltre, ha riguardato i ricoveri su base chirurgica, in cui i microrganismi maggiormente coinvolti erano Gram positivi, mentre per i ricoveri su base medica erano Gram negativi.

In terapia intensiva, invece, il tasso di mortalità per sepsi si è attestato all'8% in Svizzera e al 35% in Portogallo, con una mortalità ospedaliera del 14% in Svizzera e del 41% in Portogallo. Numeri che salgono vertiginosamente se si parla di sepsi severa, in quanto si raggiunge un tasso di mortalità del 32% circa, che si innalza al 54% nei casi di shock settico. La disfunzione d'organo ha riguardato il 71% dei pazienti, di cui l'81% presentava la condizione già al ricovero in terapia intensiva. È stata dimostrata inoltre una correlazione tra il numero degli organi colpiti da disfunzione e la mortalità, passando da un tasso del 6% nei pazienti con nessuna disfunzione d'organo, al 64% dei pazienti con disfunzione di 4 o più organi.[12]

Un discorso a parte va fatto per i Paesi in via di sviluppo, in quanto l'incidenza della sepsi in queste aree è più alta nei pazienti giovani

e i microrganismi responsabili sono per lo più Gram negativi di origine enterica o agenti altrove raramente coinvolti, come il plasmodio della malaria. Inoltre, in queste aree si ha un'importante tendenza a sottostimare l'incidenza delle forme di sepsi poiché si presta molta più attenzione alla condizione di infezione in sé che alla sepsi, dato che quest'ultima è determinata dall'esagerata risposta del sistema immunitario dell'ospite.[13]

La sepsi a partenza addominale merita un discorso a parte, poiché ha caratteristiche diverse dal punto di vista epidemiologico. Lo studio abSeS[14] ha arruolato 2850 pazienti da 309 terapie intensive e 42 Paesi, con il 31,6% dei pazienti ricoverato per infezioni acquisite in comunità, il 25% per infezioni acquisite in ospedale a esordio precoce, il 43,4% a esordio tardivo. Le condizioni specifiche più frequentemente osservate sono state: la peritonite secondaria (con una percentuale del 68,4%), le infezioni del tratto biliare (nel 12,2% dei pazienti), l'ascesso intra-addominale (nel 6,9% dei casi) e le infezioni pancreatiche (nel 6,1%). Altre condizioni osservate in una percentuale minore di casi (<4%) sono: peritonite primaria, megacolon tossico, peritoniti associate a dialisi peritoneale.

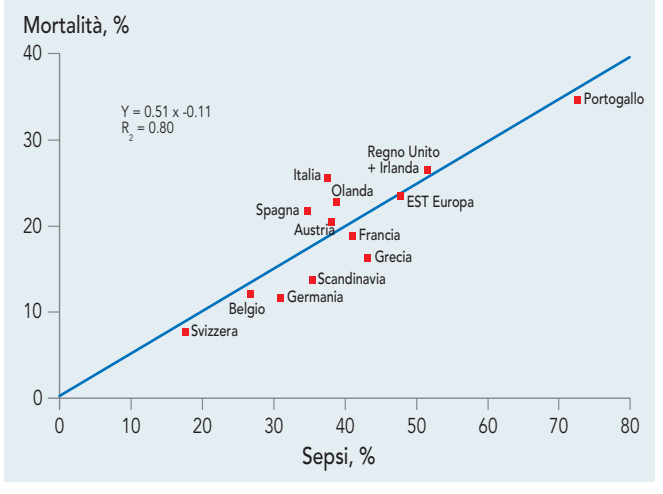

FIG. 1.1. Mortalità per sepsi in Europa.

Dal punto di vista microbiologico, nell'80% circa di questi pazienti è stato ritrovato almeno un esame colturale positivo, e in particolare i Gram negativi più frequentemente isolati (58,6%): nel 51,6% c'è stata positività per la famiglia delle *Enterobacteriacee*, con *E. Coli* maggiormente coinvolto (36,8%). Gram positivi isolati nel 39,4% dei pazienti, in particolare gli enterococchi come specie prevalente, sono stati riscontrati nel 25% dei casi. Altri tipi di microrganismi, come batteri anaerobi e miceti, sono stati isolati rispettivamente nell'11,7% e 13% dei pazienti.

La mortalità nelle sepsi a partenza addominale raggiunge il 29,7% dei pazienti coinvolti. Nello specifico, ha raggiunto il 23,7% nel gruppo dei pazienti con infezione acquisita in comunità, il 27,3% nei pazienti con infezione acquisita in ospedale a esordio precoce, e il 33,9% nei pazienti con infezione acquisita in ospedale ma a esordio tardivo (**Fig. 1.1**).[14]

Bibliografia

1. Srzić I, Nesek Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. Acta Clin Croat 2022;61:67–72.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.*; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250–6.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644–55.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017;43:304–77.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996;22:707–10.
6. Raith EP, Udy AA, Bailey M, *et al.* Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. JAMA 2017;317:290–300.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801–10.
8. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, *et al.* Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. Langenbecks Arch Surg 2019; 404:257–71.

9. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, *et al*. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. Surgery 2008;143:20–8.
10. Rivers EP, Jaehne AK, Nguyen HB, *et al*. Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: not a time to give up, but to give it earlier. Shock 2013;39:127–37.
11. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, *et al*. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348: 1546–54.
12. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, *et al*.; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006;34:344–53.
13. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev Anti Infect Ther 2012;10:701–6.
14. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, *et al*.; Abdominal Sepsis Study (AbSeS) group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. Intensive Care Med 2019;45:1703–17.