

## **Abstract**

### **Titolo: “Identificazione precoce della sepsi su pazienti ospedalizzati. Una revisione della letteratura“**

#### **Problema:**

La sepsi è attualmente definita come una disfunzione d'organo potenzialmente letale, causata da una risposta anomala dell'ospite a un'infezione. Rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità tra i pazienti ospedalizzati e richiede un'identificazione e un trattamento tempestivi per migliorare gli esiti clinici. La gestione della sepsi ha un impatto significativo sulle risorse sanitarie; pertanto, l'adozione di sistemi di rilevazione standardizzati è essenziale per ridurre la variabilità soggettiva nella valutazione dei pazienti. Almeno la metà dei pazienti affetti da sepsi è ricoverata nei reparti di medicina interna.

#### **Obiettivo:**

Questa tesi si propone di esaminare la letteratura esistente per identificare i metodi più efficaci nella diagnosi precoce della sepsi nei pazienti ospedalizzati, analizzando strumenti, sistemi di punteggio e indicatori clinici utilizzati in ambito ospedaliero. La scelta di questo argomento è motivata dalla consapevolezza del ruolo cruciale che, in quanto professionisti della salute, abbiamo nell'identificazione precoce dei pazienti a rischio settico. Una maggiore consapevolezza e attenzione ai nostri comportamenti possono determinare un significativo miglioramento degli esiti clinici.

#### **Materiali e metodi:**

La tesi consiste in una revisione della letteratura esistente. Lo studio è stato condotto attraverso la consultazione di banche dati quali PubMed e Google Scholar, utilizzando parole chiave specifiche e applicando criteri di inclusione ed esclusione appropriati.

#### **Risultati:**

Il riconoscimento tempestivo del paziente settico è essenziale per un trattamento efficace. L'utilizzo di sistemi di rilevazione standardizzati riduce la variabilità soggettiva nella valutazione clinica. I sistemi di allerta precoce sono strumenti utilizzati per monitorare i segni vitali dei pazienti e identificare quelli a rischio di deterioramento clinico.

#### **Discussione e conclusione:**

Dalla ricerca emerge che non esiste un metodo unico ed universalmente efficace per l'identificazione precoce della sepsi. Tuttavia, una combinazione di strumenti e approcci può migliorare l'accuratezza diagnostica. L'integrazione di sistemi di punteggio clinici, biomarcatori e tecnologie di monitoraggio continuo contribuisce a un migliore riconoscimento dei pazienti a rischio settico.

#### **Parole chiave:**

- **Italiano:** sepsi, shock settico, punteggio SOFA rapido, criteri SIRS.
- **Inglese:** critical care, sepsis, organ failure, mortality, qSOFA, NEWS2.

# **Indice**

## **Introduzione**

- 1. Capitolo 1: Sepsi - Definizioni ed Epidemiologia**
  - 1.1. Sepsi e shock settico
  - 1.2. La nuova definizione della sepsi (Sepsi 3)
  - 1.3. Epidemiologia
  - 1.4. Riconoscimento del paziente a rischio settico
  
- 2. Capitolo 2: Strumenti e Metodi di Identificazione Precoce**
  - 2.1. Sistemi di allerta precoce
  - 2.2. Biomarcatori e test di laboratorio
  - 2.3. Tecnologie e monitoraggio continuo
  
- 3. Capitolo 3: Discussione e Conclusioni**
  - 3.1. Vantaggi della diagnosi precoce
  - 3.2. Proposte di miglioramento e innovazioni future
  - 3.3. Conclusioni
  
- 4. Bibliografia**

# Introduzione

La sepsi è attualmente definita come una "disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da una risposta anomala dell'ospite all'infezione". Si tratta di una patologia emergente a livello mondiale, con un impatto significativo sui sistemi sanitari. La sepsi è responsabile di un elevato utilizzo di risorse sanitarie ed è classificata come una patologia tempo-dipendente, caratterizzata da una rapida evoluzione negativa e da un alto tasso di mortalità. L'identificazione precoce dei pazienti a rischio settico rappresenta uno dei passaggi più delicati nell'intera gestione clinica. Il riconoscimento tempestivo è fondamentale per avviare un appropriato approccio diagnostico-terapeutico.

La prevalenza della sepsi è in costante aumento e colpisce numerosi pazienti ospedalizzati. Almeno la metà dei pazienti affetti da sepsi è ricoverata nei reparti di Medicina Interna.

La scelta dell'argomento trattato in questa tesi è motivata dalla consapevolezza del ruolo cruciale che, in quanto professionisti della salute, abbiamo nell'identificazione dei pazienti a rischio settico. Una maggiore consapevolezza e attenzione ai nostri comportamenti possono determinare un significativo miglioramento negli esiti clinici.

**Si effettua una revisione della letteratura su articoli pubblicati dal 2014 a tutt'oggi.**

L'elaborato è suddiviso in tre capitoli:

- **Capitolo 1:** Viene presentato il concetto di sepsi, analizzando le definizioni precedenti e attuali. Viene illustrata la necessità di una nuova definizione della sepsi (Sepsi 3), approfondendo l'epidemiologia e il riconoscimento del paziente a rischio.
- **Capitolo 2:** Vengono esaminati gli strumenti e i metodi di identificazione precoce della sepsi nei pazienti ospedalizzati, attraverso una revisione della letteratura condotta mediante la consultazione di banche dati online e l'utilizzo di parole chiave specifiche, con criteri di inclusione ed esclusione definiti.
- **Capitolo 3:** Vengono discussi i risultati della ricerca e presentate le conclusioni, rispondendo al quesito posto: "Come identificare precocemente i pazienti a rischio settico ospedalizzati?".

# 1. Capitolo 1: Sepsi - Definizioni ed Epidemiologia

## 1.1. Sepsi e shock settico

La sepsi è una sindrome caratterizzata da un'eccessiva attivazione immunitaria in un breve lasso di tempo. Può portare a shock, insufficienza multiorgano (MOF) e, in un numero significativo di casi, alla morte. Secondo i dati della **Surviving Sepsis Campaign**, il tasso di mortalità per sepsi è del 41% in Europa e del 28,3% negli Stati Uniti.

Il termine "sepsi" deriva dal greco antico **sêpsis**, che significa "putrefazione" o "decomposizione". Nei poemi omerici, la parola "sêpo" indicava "sono marcito". Ippocrate utilizzava il termine "sêpidon" per descrivere la "dissoluzione di una struttura", tra il 460 e il 370 a.C. Il termine fu utilizzato da Aristotele, Plutarco e Galeno con questo significato ed è rimasto praticamente invariato per oltre 2700 anni.

La precedente definizione di sepsi (**Sepsi 1**) era stata formulata nel 1992 dal **Consensus Conference Committee dell'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine**, prevedendo l'associazione della sepsi alla positività di almeno due criteri della **SIRS** (Systemic Inflammatory Response Syndrome).

La **SIRS** è una risposta infiammatoria sistemica con eziologia non specifica (infezioni, traumi, ustioni, pancreatiti, ecc.) e comprende quattro parametri:

- **Temperatura corporea:**  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
- **Frequenza cardiaca:**  $> 90$  bpm
- **Frequenza respiratoria:**  $> 20$  atti/min o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
- **Conta dei globuli bianchi:**  $> 12.000/\text{mm}^3$  o  $< 4.000/\text{mm}^3$  o presenza di  $> 10\%$  di forme immature (band cells)

Sebbene i criteri SIRS siano utili nella diagnosi generale di infezione, si presentano anche in molti pazienti ospedalizzati che non sviluppano complicanze significative. Di conseguenza, risultano inefficaci nell'individuazione della sepsi, che implica necessariamente la presenza di disfunzione d'organo.

Inizialmente, i clinici definivano la sepsi in base a tre livelli crescenti di gravità: sepsi, sepsi severa e shock settico. Con la terza definizione di sepsi (**Sepsi 3**), è stato abolito il concetto di sepsi severa, poiché la sepsi è di per sé una condizione grave. La definizione Sepsis 3 rivoluziona i criteri precedenti, superando il concetto di SIRS e distinguendo l'infezione dalla risposta fisiologica dell'organismo. La sepsi viene intesa come una risposta anomala dell'ospite che induce danno d'organo, distinguendosi dalle infezioni comuni poiché generalizzata e responsabile dell'alterazione di organi e tessuti anche non direttamente coinvolti nel processo infettivo [1].

Lo **shock settico**, secondo le nuove linee guida della **Surviving Sepsis Campaign** (2016), è inteso come un'evoluzione clinica della sepsi con anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche associate a un maggiore rischio di mortalità rispetto alla sola sepsi. Si definisce nei pazienti con sepsi e ipotensione refrattaria a un'adeguata rianimazione con liquidi, con segni di ipoperfusione come acidosi lattica, oliguria e alterazioni acute dello stato di coscienza. Richiede quindi una terapia vasopressoria per mantenere una pressione arteriosa media (PAM)  $\geq 65$  mmHg e livelli di lattato sierico elevati ( $> 2$  mmol/L) nonostante adeguata somministrazione di fluidi [2].

## 1.2. La nuova definizione della sepsi (Sepsi 3)

Alla luce delle conoscenze attuali, è stata necessaria una nuova definizione della sepsi a causa dei progressi nell'epidemiologia e nella gestione clinica. I limiti delle definizioni precedenti includevano un'eccessiva enfasi sull'infiammazione e l'incapacità di identificare adeguatamente i pazienti ad alto rischio.

Nel febbraio 2016 è stata condotta la **Terza Conferenza di Consenso Internazionale** per definire nuovi criteri diagnostici della sepsi.

La nuova definizione di sepsi, nota come **Sepsi 3**, è definita come una "disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da una risposta disregolata dell'ospite all'infezione" [3].

La disfunzione d'organo può essere identificata come un aumento acuto del punteggio **SOFA** (Sequential Organ Failure Assessment) di 2 punti o più, conseguente all'infezione. Il lavoro svolto dalla task force nominata dalla **SCCM** (Society of Critical Care Medicine) e dall'**ESICM** (European Society of Intensive Care Medicine) ha indicato il punteggio SOFA come criterio diagnostico per la sepsi [4].

Un cambiamento significativo nella nuova definizione è l'eliminazione dei criteri SIRS. La novità principale è l'introduzione del punteggio **qSOFA** (quick SOFA) come strumento di screening rapido per identificare la sepsi nei reparti ospedalieri. Il qSOFA ha lo scopo di identificare i pazienti con sospetta infezione che presentano almeno 2 dei seguenti criteri clinici:

- **Frequenza respiratoria:**  $\geq 22$  atti/min
- **Stato mentale alterato:** punteggio Glasgow Coma Scale  $< 15$
- **Pressione arteriosa sistolica:**  $\leq 100$  mmHg

Definizioni precise della sepsi garantiscono un'identificazione precoce, una diagnosi accurata e un trattamento appropriato.

### 1.3. Epidemiologia

La sepsi è una condizione patologica che origina sempre da un'infezione. Un'infezione contratta in comunità, in ospedale o in un servizio sanitario può generare una risposta anomala dell'ospite. La prevenzione della sepsi implica quindi la prevenzione delle infezioni attraverso la gestione dei fattori di rischio.

A livello mondiale, si verificano circa 47-50 milioni di casi di sepsi ogni anno. Globalmente, 1 decesso su 5 è associato alla sepsi, per un totale di almeno 11 milioni di decessi all'anno [5].

La letteratura scientifica dimostra che gli effetti a lungo termine della sepsi, noti come **sindrome post-sepsi**, si verificano fino nel 50% dei sopravvissuti, che soffrono di sequele fisiche, cognitive e psicologiche persistenti.

In Italia, il numero di certificati di morte che riportano la sepsi è aumentato da 18.939 nel 2003 a 49.010 nel 2015, passando dal 3% all'8% di tutti i decessi registrati in questi anni. L'incidenza e la mortalità della sepsi sono in costante aumento, a causa di diversi fattori come l'invecchiamento della popolazione, l'aumentata sopravvivenza alle malattie croniche e neoplastiche e l'estensione delle terapie antibiotiche.

La sepsi rappresenta, quindi, non solo una sfida clinica, ma anche un importante problema di salute pubblica.

Nonostante l'importanza del fenomeno e il crescente numero di pubblicazioni sull'argomento, non vi è ancora una sufficiente consapevolezza della rilevanza del problema e della sua natura tempo-dipendente, al pari di patologie come l'infarto miocardico acuto, l'ictus e i traumi.

Le motivazioni di questo ritardo sono molteplici, in parte legate alla complessità nel riconoscimento del paziente settico.

Nel 2001, l'importante studio di **Rivers et al.** ha dimostrato che un protocollo di gestione e identificazione precoce del paziente, denominato **Early Goal-Directed Therapy**, poteva modificare significativamente l'esito clinico, evidenziando il carattere tempo-dipendente della sepsi. I risultati dello studio sono stati inclusi nelle linee guida della **Surviving Sepsis Campaign** fin dalla prima edizione nel 2004 e mantenuti nelle successive revisioni del 2008 e 2012 per la formulazione dei bundle di gestione a 3 e 6 ore.

Ogni anno, il 13 settembre, viene celebrata la **Giornata Mondiale per la Lotta alla Sepsis (World Sepsis Day)**, un'iniziativa globale volta ad accrescere la consapevolezza pubblica su questo tema.

## 1.4. Riconoscimento del paziente a rischio settico

La mortalità intraospedaliera è potenzialmente prevenibile, poiché l'evento avverso acuto che la determina non è improvviso, ma è preceduto da un progressivo deterioramento dei segni vitali, rilevabile da 6 a 24 ore prima nel 80% degli arresti cardiaci, nel 50% dei decessi e nel 70% dei ricoveri non programmati.

L'identificazione del paziente a rischio settico rappresenta uno dei passaggi più delicati nella gestione clinica. La sepsi deve essere sospettata in presenza di un paziente con un'infezione accertata o sospetta, ricercando i segni di disfunzione d'organo.

Il paziente è affetto da sepsi quando presenta:

- **Sospetto o diagnosi stabilita di infezione:** ricerca di segni e sintomi di infezione e presenza di fattori di rischio.
- **Segni e sintomi di disfunzione d'organo indotta:** valutati attraverso l'uso di score di disfunzione d'organo.

La difficoltà nella diagnosi della sepsi si manifesta soprattutto nelle prime fasi, ma è proprio in questo arco temporale che il riconoscimento tempestivo è fondamentale.

Nei pazienti ricoverati, a causa delle loro caratteristiche (età avanzata, comorbilità multiple, polifarmacoterapia), è particolarmente difficile cogliere prontamente le modificazioni delle condizioni cliniche e attribuire loro il corretto significato. Si rende quindi necessaria l'adozione di sistemi di rilevazione standardizzati che riducano la variabilità soggettiva della valutazione.

L'utilizzo di score clinici nei pazienti ricoverati permette di identificare precocemente coloro che sono ad alto rischio di rapido deterioramento delle condizioni cliniche.

Il riconoscimento precoce del deterioramento clinico nei pazienti ospedalizzati costituisce un'efficace barriera di sicurezza, consentendo di intervenire quando le possibilità di successo di un intervento clinico-assistenziale a risorse contenute sono ancora elevate, evitando l'evoluzione verso quadri di morbidità irreversibile.

Il riconoscimento precoce dipende dalla competenza e professionalità dell'operatore sanitario nel percepire una condizione di rischio, interpretarla e agire di conseguenza. L'identificazione tempestiva del sospetto di sepsi, basata sugli score di gravità e su una diagnosi clinica rapida, è cruciale.

I professionisti devono essere in grado di riconoscere i fattori di rischio relativi alla sepsi.

La prevenzione della sepsi può essere attuata attraverso:

- **Vaccinazioni:** seguendo le raccomandazioni del Ministero della Salute.
- **Igiene delle mani:** pratiche corrette per ridurre la trasmissione di agenti patogeni.
- **Uso appropriato degli antibiotici:** per prevenire l'antibiotico-resistenza.

Prevenire la sepsi significa prevenire le infezioni attraverso la gestione dei fattori di rischio, comprese le infezioni correlate all'assistenza sanitaria e gli stili di vita.

## Capitolo 2: Strumenti e Metodi di Identificazione Precoce

### 2.1 Sistemi di allerta precoce

L'evento acuto in ospedale raramente è improvviso; spesso è preceduto da un progressivo deterioramento dei segni vitali che può essere rilevato con un attento monitoraggio clinico nelle 6-24 ore precedenti all'evento critico. L'infermiere, operando nei reparti di degenza ordinaria, svolge un ruolo fondamentale nell'identificazione precoce dei segni di deterioramento clinico del paziente. Attraverso l'utilizzo di strumenti validati come i **sistemi di allerta precoce**, l'infermiere può interpretare per primo i cambiamenti nei parametri vitali e attivare tempestivamente le risorse necessarie per prevenire l'evoluzione verso situazioni critiche.

I sistemi di allerta precoce si basano sull'interpretazione dei parametri vitali rispetto al grado di instabilità del paziente e sulla definizione di un livello di allerta che indica l'urgenza della risposta clinica necessaria [6]. Tra gli strumenti più utilizzati per rilevare e quantificare in maniera sistematica il deterioramento del quadro clinico del paziente vi sono gli score di gravità come il **SOFA**, il **qSOFA**, i criteri **SIRS** e il **NEWS** (National Early Warning Score).

#### **Punteggio SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)**

Il **SOFA score** è una scala di valutazione sequenziale dell'insufficienza d'organo, sviluppata per determinare il grado di compromissione funzionale di sei sistemi d'organo fondamentali: respiratorio, cardiovascolare, epatico, coagulativo, renale e neurologico. È stato introdotto nel 1996 dalla **European Society of Intensive Care Medicine** per fornire uno strumento semplice e obiettivo per descrivere la disfunzione d'organo nei pazienti critici.

#### **Calcolo del SOFA score**

Per ciascun sistema d'organo viene assegnato un punteggio da 0 a 4, in base alla gravità della disfunzione:

**1.1. Sistema respiratorio:** valutato attraverso il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ .

- **Punteggio 0:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 400$  mmHg
- **Punteggio 1:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 400$  mmHg
- **Punteggio 2:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg
- **Punteggio 3:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg e supporto ventilatorio
- **Punteggio 4:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg e supporto ventilatorio

**1.2. Sistema coagulativo:** valutato tramite la conta piastrinica.

- **Punteggio 0:** piastrine  $\geq 150.000/\text{mm}^3$
- **Punteggio 1:** piastrine 100.000 - 149.000/ $\text{mm}^3$
- **Punteggio 2:** piastrine 50.000 - 99.000/ $\text{mm}^3$
- **Punteggio 3:** piastrine 20.000 - 49.000/ $\text{mm}^3$
- **Punteggio 4:** piastrine  $< 20.000/\text{mm}^3$

**1.3. Fegato:** valutato attraverso i livelli di bilirubina sierica.

- **Punteggio 0:** bilirubina  $< 1,2$  mg/dL
- **Punteggio 1:** bilirubina 1,2 - 1,9 mg/dL
- **Punteggio 2:** bilirubina 2,0 - 5,9 mg/dL



- **Punteggio 3:** bilirubina 6,0 - 11,9 mg/dL
  - **Punteggio 4:** bilirubina  $\geq$  12,0 mg/dL
- 1.4. **Sistema cardiovascolare:** valutato in base alla pressione arteriosa e al supportovasopressorio necessario.
- **Punteggio 0:** pressione arteriosa media (PAM)  $\geq$  70 mmHg
  - **Punteggio 1:** PAM < 70 mmHg
  - **Punteggio 2:** utilizzo di dopamina  $\leq$  5  $\mu$ g/kg/min o dobutamina (qualsiasi dose)
  - **Punteggio 3:** dopamina > 5  $\mu$ g/kg/min o noradrenalina  $\leq$  0,1  $\mu$ g/kg/min
  - **Punteggio 4:** dopamina > 15  $\mu$ g/kg/min o noradrenalina > 0,1  $\mu$ g/kg/min
- 1.5. **Sistema nervoso centrale:** valutato attraverso la **Glasgow Coma Scale (GCS)**.
- **Punteggio 0:** GCS = 15
  - **Punteggio 1:** GCS = 13-14
  - **Punteggio 2:** GCS = 10-12
  - **Punteggio 3:** GCS = 6-9
  - **Punteggio 4:** GCS  $\leq$  5
- 1.6. **Reni:** valutati tramite i livelli di creatinina sierica o il volume urinario.
- **Punteggio 0:** creatinina < 1,2 mg/dL
  - **Punteggio 1:** creatinina 1,2 - 1,9 mg/dL
  - **Punteggio 2:** creatinina 2,0 - 3,4 mg/dL
  - **Punteggio 3:** creatinina 3,5 - 4,9 mg/dL o diuresi < 500 mL/24h
  - **Punteggio 4:** creatinina  $\geq$  5,0 mg/dL o diuresi < 200 mL/24h

Il **punteggio totale** è la somma dei punteggi assegnati ai singoli sistemi d'organo, con un range da 0 a 24. Un incremento del SOFA score di 2 o più punti rispetto al basale è indicativo di una significativa disfunzione d'organo ed è associato a un aumento della mortalità [7].

### Utilizzo clinico del SOFA score

Il SOFA score viene utilizzato per:

- **Monitorare la gravità della malattia:** valutando l'andamento del punteggio nel tempo, si può monitorare la progressione o il miglioramento della disfunzione d'organo.
- **Predire la mortalità:** punteggi SOFA elevati sono correlati a un aumento del rischio di mortalità ospedaliera.
- **Stratificare i pazienti:** utile per identificare i pazienti che necessitano di cure intensive.

Studi hanno dimostrato che il SOFA score ha una buona capacità discriminativa nel predire la mortalità nei pazienti con sepsi. È importante notare che il SOFA score richiede dati di laboratorio e clinici che possono non essere immediatamente disponibili in tutti i contesti, il che può limitarne l'utilizzo in situazioni di emergenza o in reparti con risorse limitate.

### Limitazioni del SOFA score

- **Richiede dati clinici e di laboratorio dettagliati:** non sempre immediatamente disponibili.
- **Non è un sistema di allerta rapido:** è più adatto per il monitoraggio continuo in terapia intensiva.

## Punteggio qSOFA (quick SOFA)

Il qSOFA è stato introdotto nel 2016 come parte delle nuove definizioni della sepsi (Sepsi-3) per fornire uno strumento rapido e semplice per identificare i pazienti con sospetta infezione che sono a rischio di avere una cattiva evoluzione clinica al di fuori dell'unità di terapia intensiva [8].

### Criteri del qSOFA

Il qSOFA si basa su tre criteri clinici facilmente valutabili al letto del paziente:

1. **Frequenza respiratoria**  $\geq 22$  atti/min
2. **Alterazione dello stato mentale** (Glasgow Coma Scale  $< 15$ )
3. **Pressione arteriosa sistolica**  $\leq 100$  mmHg

Un punteggio qSOFA positivo è definito dalla presenza di almeno **due** dei tre criteri.

### Significato clinico del qSOFA

Il qSOFA non è un test diagnostico per la sepsi, ma è uno strumento di screening per identificare i pazienti che potrebbero avere un alto rischio di mortalità o di progredire verso una disfunzione d'organo grave. La sua semplicità ne facilita l'utilizzo nei reparti di degenza ordinaria e in pronto soccorso, dove il personale può rapidamente valutare i pazienti e decidere se necessitano di ulteriori indagini o monitoraggio intensivo.

### Vantaggi del qSOFA:

- **Rapidità e semplicità:** non richiede esami di laboratorio.
- **Facilità di implementazione:** può essere utilizzato in contesti con risorse limitate.

### Limitazioni del qSOFA:

- **Sensibilità limitata:** può non identificare tutti i pazienti a rischio.
- **Non sostituisce la valutazione clinica completa:** deve essere utilizzato come strumento aggiuntivo.

Studi hanno mostrato che il qSOFA ha una sensibilità inferiore ma una specificità superiore rispetto ai criteri SIRS nel predire la mortalità nei pazienti con infezione [9]. Alcuni autori suggeriscono l'utilizzo combinato di qSOFA e altri strumenti per migliorare l'identificazione dei pazienti a rischio [10].

## Criteri SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

I criteri SIRS sono stati per lungo tempo utilizzati per identificare la presenza di una risposta infiammatoria sistemica. Essi comprendono quattro parametri:

1. **Temperatura corporea**  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
2. **Frequenza cardiaca**  $> 90$  bpm
3. **Frequenza respiratoria**  $> 20$  atti/min o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
4. **Conta dei globuli bianchi**  $> 12.000/\text{mm}^3$ ,  $< 4.000/\text{mm}^3$  o  $> 10\%$  di forme immature

La presenza di **almeno due** di questi criteri in un paziente con sospetta infezione era, secondo le vecchie definizioni, indicativa di sepsi.

## **Limitazioni dei criteri SIRS**

I criteri SIRS sono molto sensibili ma poco specifici. Possono essere positivi in numerose condizioni non infettive, come traumi, ustioni, pancreatite, e anche in pazienti anziani o debilitati senza infezioni significative. Questo ha portato a una sovradiagnosi di sepsi e a una potenziale sovratrattamento con antibiotici [11].

Con le nuove definizioni di sepsi (Sepsi-3), i criteri SIRS sono stati de-enfatizzati a favore di strumenti che meglio riflettono la disfunzione d'organo e il rischio di mortalità, come il SOFA e il qSOFA.

## **National Early Warning Score (NEWS) e NEWS2**

Il **National Early Warning Score (NEWS)** è stato sviluppato nel 2012 dal **Royal College of Physicians** per standardizzare il monitoraggio dei pazienti acutamente malati nel Servizio Sanitario Nazionale britannico. Nel 2017, è stato aggiornato al **NEWS2** per migliorare ulteriormente la sua accuratezza e applicabilità.

### **Parametri valutati nel NEWS2**

Il NEWS2 valuta sei parametri fisiologici:

- 1. Frequenza respiratoria**
- 2. Saturazione di ossigeno**
- 3. Temperatura corporea**
- 4. Pressione arteriosa sistolica**
- 5. Frequenza cardiaca**
- 6. Livello di coscienza o nuova confusione mentale**

Per la valutazione del livello di coscienza, il sistema utilizza la scala **ACVPU**:

- **A:** Alert (vigile)
- **C:** New Confusion (nuova confusione)
- **V:** Response to Voice (risponde alla voce)
- **P:** Response to Pain (risponde al dolore)
- **U:** Unresponsive (non risponde)

Inoltre, viene considerato l'utilizzo di ossigenoterapia supplementare. In caso di pazienti con insufficienza respiratoria cronica, viene utilizzata una scala dedicata per la saturazione di ossigeno.

### **Calcolo del punteggio NEWS2**

Ogni parametro viene assegnato un punteggio da 0 a 3, in base alla deviazione dai valori normali. Il punteggio totale può variare da 0 a 20. Punteggi più elevati indicano un maggiore rischio di deterioramento clinico.

### **Interpretazione del punteggio:**

- **Punteggio 0-4:** rischio basso; monitoraggio di routine.
- **Punteggio 5-6 o punteggio 3 in un singolo parametro:** rischio medio; monitoraggio frequente e revisione clinica urgente.
- **Punteggio  $\geq 7$ :** rischio alto; emergenza clinica con necessità di intervento immediato.

## Utilizzo clinico del NEWS2

Il NEWS2 è progettato per:

- **Identificare precocemente** i pazienti a rischio di deterioramento clinico.
- **Standardizzare** la comunicazione tra i professionisti sanitari.
- **Guidare le azioni cliniche:** in base al punteggio, vengono raccomandati diversi livelli di monitoraggio e intervento.

## Vantaggi del NEWS2:

- **Versatilità:** applicabile a tutti i pazienti adulti acuti.
- **Facilità d'uso:** semplice da calcolare e interpretare.
- **Evidenza scientifica:** supportato da numerosi studi clinici.

## Efficacia del NEWS2

Studi hanno dimostrato che il NEWS2 è efficace nel predire eventi avversi come arresto cardiaco, trasferimento in terapia intensiva e morte. Il sistema è stato adottato a livello nazionale nel Regno Unito e raccomandato per l'utilizzo in tutte le strutture sanitarie.

## Limitazioni e considerazioni

- **Non specifico per la sepsi:** il NEWS2 è un sistema di allerta generale e non è specifico per la stratificazione dei pazienti con sepsi o shock settico.
- **Adattabilità:** il sistema può essere adattato e implementato in diversi contesti clinici, ma richiede formazione del personale e integrazione nei flussi di lavoro.
- **Popolazioni speciali:** potrebbe non essere accurato in pazienti con condizioni croniche che alterano i parametri vitali basali.

## Confronto tra i diversi sistemi di allerta precoce su tabella

### SOFA score:

- **Vantaggi:** alta accuratezza nel predire la mortalità; riflette la disfunzione multiorgano.
- **Limitazioni:** richiede esami di laboratorio; non adatto per il rilevamento rapido.

### qSOFA:

- **Vantaggi:** rapido, semplice, non richiede esami di laboratorio.
- **Limitazioni:** sensibilità limitata; non sostituisce una valutazione clinica completa.

### Criteri SIRS:

- **Vantaggi:** semplice da applicare; alta sensibilità.
- **Limitazioni:** bassa specificità; sovradiagnosi.

### NEWS2:

- **Vantaggi:** standardizza la valutazione; efficace nel rilevare deterioramenti clinici.
- **Limitazioni:** non specifico per la sepsi; richiede formazione del personale.

È importante che i professionisti sanitari utilizzino questi strumenti in modo complementare, adattandoli al contesto clinico e al paziente specifico. L'uso combinato di score può migliorare la capacità di identificare i pazienti a rischio.

### **Importanza della formazione del personale**

Per massimizzare l'efficacia dei sistemi di allerta precoce, è fondamentale che il personale sanitario sia adeguatamente formato. La formazione dovrebbe includere:

- **Comprensione dei punteggi:** come calcolarli e interpretarli correttamente.
- **Azioni conseguenti:** sapere quali interventi intraprendere in base al punteggio.
- **Comunicazione efficace:** utilizzare una terminologia comune per facilitare il trasferimento di informazioni tra i membri del team.

### **Implementazione clinica e miglioramento degli esiti**

L'integrazione dei sistemi di allerta precoce nei protocolli clinici e nelle cartelle cliniche elettroniche può facilitare il monitoraggio continuo e la comunicazione tra i membri del team [12]. Studi hanno dimostrato che l'implementazione di tali sistemi, combinata con programmi di formazione e protocolli standardizzati, può ridurre la mortalità associata alla sepsi e migliorare gli esiti dei pazienti.

## 2.2 Biomarcatori e test di laboratorio

I biomarcatori e i test di laboratorio hanno un ruolo cruciale nella diagnosi e nella valutazione della gravità della sepsi. La combinazione dei segni clinici con i dati di laboratorio permette un'identificazione più accurata della disfunzione d'organo e aiuta a monitorare la risposta al trattamento. Gli esami di laboratorio forniscono informazioni critiche per determinare il punteggio SOFA, uno strumento essenziale nella previsione della prognosi del paziente.

### Biomarcatori principali nella sepsi

#### 2.1. Proteina C-reattiva (PCR):

La PCR è una proteina di fase acuta sintetizzata dal fegato in risposta all'infiammazione. I suoi livelli aumentano rapidamente nelle infezioni batteriche e nella sepsi, raggiungendo il picco entro 48 ore [13]. Sebbene non sia specifica per la sepsi, un aumento significativo della PCR può indicare la presenza di un processo infettivo sistemico.

#### 2.2. Procalcitonina (PCT):

La PCT è considerata uno dei biomarcatori più specifici per la sepsi, soprattutto di origine batterica. I livelli di PCT aumentano rapidamente nelle infezioni batteriche gravi e nella sepsi, mentre rimangono bassi nelle infezioni virali o nelle risposte infiammatorie non infettive. La PCT può essere utilizzata non solo per la diagnosi, ma anche per guidare la terapia antibiotica e monitorare la risposta al trattamento.

#### 2.3. Interleuchina-6 (IL-6):

L'IL-6 è una citochina pro-infiammatoria prodotta dai macrofagi e dalle cellule endoteliali in risposta a infezioni e lesioni tissutali [14]. Un aumento dei livelli di IL-6 è associato alla risposta immunitaria alla sepsi e può essere utilizzato come marcatore prognostico, essendo correlato alla gravità della malattia e alla mortalità.

#### 2.4. Fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ):

Il TNF- $\alpha$  è una citochina chiave nella risposta infiammatoria iniziale alla sepsi. Viene rilasciato in grandi quantità in risposta a endotossine batteriche e contribuisce all'attivazione di altre citochine e mediatori infiammatori. Livelli elevati di TNF- $\alpha$  sono associati a una maggiore gravità della sepsi e a disfunzione multiorgano.

#### 2.5. Lattato sierico:

L'accumulo di lattato nel sangue (iperlattatemia) è un indicatore di ipoperfusione tissutale e metabolismo anaerobico [15]. Nella sepsi grave e nello shock settico, la compromissione della perfusione porta a un aumento dei livelli di lattato, che è correlato alla gravità della malattia e alla prognosi. Il monitoraggio dei livelli di lattato è fondamentale per valutare la risposta alle misure di rianimazione.

### Test di laboratorio generici

#### 1. Emocromo completo:

- **Leucocitosi o leucopenia:** un aumento o una diminuzione dei leucociti può essere indicativo di infezione o sepsi. La presenza di forme immature (deviazione a sinistra) suggerisce una risposta infiammatoria attiva.
- **Anemia e trombocitopenia:** l'anemia può derivare da emolisi o emorragie occulte, mentre la trombocitopenia è comune nella sepsi avanzata ed è associata a una prognosi sfavorevole.

## 2. Coagulazione:

- **Tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT):** alterazioni di questi test indicano la presenza di coagulopatie, come la coagulazione intravascolare disseminata (CID), comune nei pazienti con sepsi grave.
- **Fibrinogeno e D-dimero:** livelli alterati possono indicare attivazione della cascata coagulativa e fibrinolisi.

## 3. Glicemia:

L'iperglicemia è comune nei pazienti settici, anche in assenza di diabete, a causa dell'aumentata produzione di glucosio indotta dalla risposta allo stress e dalla resistenza insulinica. Un controllo glicemico stretto è importante per migliorare gli esiti clinici.

## 4. Funzione epatica e renale:

- **Enzimi epatici (ALT, AST), bilirubina:** alterazioni indicano coinvolgimento epatico, comune nella sepsi per l'ipoperfusione e la risposta infiammatoria.
- **Creatinina e azotemia:** aumenti indicano compromissione renale, che può derivare da ipoperfusione, nefrotossicità o necrosi tubulare acuta.

## Test microbiologici

La conferma microbiologica dell'agente patogeno responsabile dell'infezione è essenziale per la diagnosi di sepsi e per guidare la terapia antimicrobica mirata.

## Emocolture

Le **emocolture** sono fondamentali per isolare gli agenti patogeni presenti nel sangue. È raccomandato prelevare almeno due serie di emocolture da siti di puntura diversi, preferibilmente prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica. Il prelievo deve essere eseguito in condizioni di massima asepsi per ridurre il rischio di contaminazione.

- **Procedure di prelievo:**
  - Utilizzare tecniche sterili per evitare contaminazioni.
  - Prelevare volumi adeguati di sangue (generalmente 20-30 mL per serie) per aumentare la sensibilità del test.
  - Etichettare correttamente i campioni con data, ora e sito di prelievo.

## Colture da altri siti

Oltre alle emocolture, possono essere effettuate colture da altri siti sospettati di essere la fonte dell'infezione:

- **Urine:** l'urinocoltura è indicata in caso di sospetta infezione delle vie urinarie.
- **Espettorato o aspirato tracheale:** per la diagnosi di polmonite batterica.
- **Liquido cerebrospinale:** in caso di sospetta meningite o encefalite.
- **Liquidi biologici (ascitico, pleurico, pericardico):** in presenza di versamenti associati a infezione.
- **Tessuti o biopsie:** per infezioni profonde o ascessi.
- **Cateteri intravascolari:** la punta del catetere può essere coltivata in caso di sospetta infezione correlata a dispositivi medici.

## Test molecolari rapidi

L'utilizzo di tecniche di biologia molecolare, come la PCR multiplex e la spettrometria di massa (MALDI-TOF), permette una rapida identificazione degli agenti patogeni e dei geni di resistenza. Questi test possono fornire risultati in poche ore, rispetto ai giorni necessari per le colture tradizionali, migliorando la tempestività della terapia mirata.

- **Vantaggi:**
  - Identificazione rapida di patogeni difficili da coltivare.
  - Rilevazione di marcatori di resistenza antibiotica.
  - Possibilità di diagnosi in pazienti già in terapia antibiotica.
- **Limitazioni:**
  - Costo elevato e necessità di personale specializzato.
  - Possibile rilevazione di DNA non vitale, portando a falsi positivi.

## Antibiogramma e sensibilità agli antibiotici

Una volta isolato l'agente patogeno, viene eseguito l'**antibiogramma** per determinare la sensibilità dell'organismo agli antibiotici. Questo è fondamentale per adeguare la terapia antibiotica empirica iniziale, sostituendola con una terapia mirata basata sui risultati di sensibilità, riducendo così la resistenza antimicrobica e migliorando gli esiti clinici.

- **Metodi utilizzati:**
  - Diffusione su agar (metodo Kirby-Bauer).
  - Diluizione in brodo per determinare la concentrazione minima inibente (MIC).
  - Test automatizzati (e.g., VITEK).

## Emocolture negative e diagnosi di sepsi

In alcuni casi, le emocolture possono risultare negative nonostante la presenza di sepsi. Questo può essere dovuto a:

- **Terapia antibiotica precedente:** che riduce la carica batterica nel sangue.
- **Patogeni difficili da coltivare:** come microrganismi anaerobi o intracellulari (e.g., Mycoplasma, Chlamydia).



- **Sepsi fungina o virale:** non rilevata con le colture batteriche standard.

In tali situazioni, l'utilizzo di test molecolari e la valutazione clinica rimangono essenziali per la diagnosi.

### **Importanza della raccolta corretta dei campioni**

La raccolta adeguata dei campioni microbiologici è fondamentale per ottenere risultati affidabili. Il personale sanitario deve essere formato sulle tecniche corrette di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni. Errori in questa fase possono portare a risultati falsi negativi o falsi positivi, influenzando negativamente la gestione del paziente.

### **Importanza della tempestività**

Nonostante l'importanza dei test microbiologici, il trattamento della sepsi **non deve essere ritardato** in attesa dei risultati di laboratorio. La terapia antibiotica empirica deve essere avviata il prima possibile, idealmente entro un'ora dalla diagnosi di sepsi o shock settico, come raccomandato dalle linee guida internazionali [16]. I risultati dei test microbiologici serviranno successivamente per ottimizzare la terapia.

## 2.3 Tecnologie e monitoraggio continuo

Le tecnologie di monitoraggio continuo svolgono un ruolo cruciale nella valutazione in tempo reale delle condizioni dei pazienti, offrendo opportunità significative per l'identificazione precoce di stati critici come la sepsi. L'integrazione di dispositivi avanzati, sensori, sistemi di allarme e tecniche diagnostiche innovative consente un'osservazione costante dei parametri vitali e dei segni clinici, migliorando la tempestività degli interventi terapeutici [17].

### Monitoraggio continuo dei parametri vitali

Il monitoraggio continuo dei parametri vitali è fondamentale per rilevare cambiamenti clinicamente significativi che possono essere segnali precoci di sepsi. I monitor multiparametrici permettono di osservare costantemente:

- **Frequenza cardiaca (FC)**
- **Pressione arteriosa (PA)**
- **Saturazione di ossigeno (SpO<sub>2</sub>)**
- **Temperatura corporea**

Alterazioni improvvise o progressive di questi parametri possono indicare l'insorgenza di una risposta infiammatoria sistemica o di disfunzione d'organo [18]. Ad esempio, una tachicardia persistente, ipotensione non responsiva ai fluidi, ipossiemia o febbre possono essere indicativi di sepsi incipiente.

L'utilizzo di monitor portatili e indossabili consente il monitoraggio anche in reparti non intensivi, facilitando l'identificazione precoce dei pazienti a rischio [19].

### Sensori avanzati e sistemi di allarme precoce

L'introduzione di sensori avanzati e sistemi di allarme precoce basati su algoritmi di **machine learning** e **intelligenza artificiale (IA)** ha rivoluzionato il monitoraggio dei pazienti [20]. Questi sistemi possono analizzare in tempo reale grandi quantità di dati clinici, identificando pattern che suggeriscono l'inizio della sepsi prima che i sintomi diventino evidenti.

Ad esempio, l'IA può rilevare combinazioni di variazioni minime ma significative nei parametri vitali, come variazioni nella variabilità della frequenza cardiaca, che potrebbero sfuggire all'osservazione clinica tradizionale [21].

### Vantaggi dei sistemi di allarme precoce basati su IA:

- **Rilevazione tempestiva:** Identificazione precoce di segni sottili di deterioramento clinico.
- **Riduzione degli errori umani:** Minore dipendenza dalla valutazione soggettiva.
- **Supporto decisionale:** Forniscono suggerimenti al personale sanitario per interventi appropriati.

### Limiti e considerazioni:

- **Necessità di dati di alta qualità:** L'accuratezza dipende dalla qualità dei dati inseriti.
- **Costi e implementazione:** Richiedono investimenti tecnologici e formazione del personale.

## **Analisi del sangue in tempo reale e point-of-care testing**

I sistemi di analisi **point-of-care (POC)** consentono la valutazione rapida dei biomarcatori specifici per la sepsi direttamente al letto del paziente. Questo permette di ottenere risultati in pochi minuti, accelerando le decisioni cliniche [22].

### **Biomarcatori comunemente misurati con sistemi POC:**

- **Procalcitonina (PCT)**
- **Proteina C-reattiva (PCR)**
- **Lattato sierico**
- **Emogasanalisi arteriosa**

L'utilizzo di questi dispositivi migliora la gestione della sepsi attraverso:

- **Inizio tempestivo della terapia antibiotica appropriata.**
- **Monitoraggio della risposta al trattamento.**
- **Riduzione dei tempi di attesa per i risultati di laboratorio.**

### **Telemedicina e monitoraggio remoto**

La **telemedicina** offre la possibilità di monitorare i pazienti a rischio settico anche da remoto, tramite dispositivi collegati in rete. Ciò è particolarmente utile per pazienti in aree rurali, in strutture con risorse limitate o per il monitoraggio domiciliare dopo la dimissione [23].

### **Applicazioni della telemedicina:**

- **Monitoraggio continuo dei parametri vitali.**
- **Consultazioni in tempo reale con specialisti a distanza.**
- **Interventi tempestivi in caso di deterioramento clinico**

### **Benefici:**

- **Miglioramento dell'accesso alle cure.**
- **Riduzione dei ricoveri ospedalieri non necessari.**
- **Ottimizzazione delle risorse sanitarie.**

### **Strumenti di imaging avanzati**

Le tecnologie di imaging avanzato contribuiscono alla valutazione della disfunzione d'organo nei pazienti settici.

### **Tecniche utilizzate:**

- **Ecografia point-of-care (POCUS):** Permette la valutazione rapida della funzione cardiaca, della volemia, della presenza di versamenti pleurici o addominali.
- **Tomografia computerizzata (TC):** Utilizzata per identificare focolai infettivi profondi, ascessi o complicanze intra-addominali.
- **Risonanza magnetica nucleare (RMN):** Offre dettagliate immagini tissutali, utile in alcune situazioni per valutare il coinvolgimento di organi specifici.

- **Tomografia a emissione di positroni (PET):** Può rilevare aree di ipermetabolismo associato a infezioni occulte [24].

L'uso tempestivo di queste tecniche diagnostiche può guidare interventi chirurgici o drenaggi necessari per il controllo del focus infettivo.

### **Monitoraggio dei parametri di perfusione**

Oltre ai parametri vitali tradizionali, nel paziente settico è fondamentale la valutazione dei parametri clinici di perfusione:

- **Funzione renale:** Il monitoraggio della diuresi oraria attraverso il posizionamento di un catetere vescicale permette di valutare la perfusione renale e la funzionalità renale.
- **Perfusione cutanea:** L'osservazione del tempo di riempimento capillare (refill capillare), variazioni del colorito cutaneo (marmorizzazione) e temperatura periferica forniscono indicazioni sulla perfusione periferica [25].
- **Stato di coscienza:** La valutazione dello stato mentale, sia quantitativa (scala Glasgow Coma Scale) che qualitativa (presenza di confusione, agitazione, rallentamento psicomotorio), è essenziale per individuare segni di ipoperfusione cerebrale.

### **Utilizzo delle scale di valutazione come NEWS2**

Il **National Early Warning Score 2 (NEWS2)** è uno strumento validato per monitorare i pazienti ospedalizzati e identificare precocemente quelli a rischio di deterioramento clinico [26].

#### **Parametri valutati nel NEWS2:**

- **Frequenza respiratoria**
- **Saturazione di ossigeno**
- **Temperatura corporea**
- **Pressione arteriosa sistolica**
- **Frequenza cardiaca**
- **Livello di coscienza o nuova confusione mentale**

#### **Interpretazione del punteggio:**

- **Punteggio 0-2:** Paziente stabile; monitoraggio di routine.
- **Punteggio 3-4:** Paziente instabile; aumento della frequenza di monitoraggio e possibile intervento clinico.
- **Punteggio  $\geq 5$ :** Paziente critico; richiede intervento immediato e possibile trasferimento in unità di terapia intensiva.

L'utilizzo del NEWS2 aiuta il personale infermieristico e medico a:

- **Standardizzare la valutazione dei pazienti.**
- **Comunicare efficacemente il livello di rischio.**
- **Attuare tempestivamente interventi appropriati.**

## **Importanza del monitoraggio del lattato**

Nei pazienti con sospetta sepsi, specialmente in presenza di ipotensione refrattaria ai fluidi, la misurazione e il monitoraggio dei livelli di **lattato sierico** sono indicati [27]. L'iperlattatemia è un marker di ipoperfusione tissutale e metabolismo anaerobico.

### **Significato clinico dell'aumento del lattato:**

- **Indicatore di gravità:** Livelli di lattato  $\geq 2$  mmol/L sono associati a una maggiore mortalità.
- **Guida al trattamento:** Il monitoraggio del lattato può aiutare a valutare la risposta alle misure di rianimazione.

Le linee guida della **Surviving Sepsis Campaign** raccomandano di:

- **Misurare il lattato all'ammissione.**
- **Ripetere la misurazione se il livello iniziale è elevato.**
- **Utilizzare la clearance del lattato come obiettivo terapeutico.**

## **Il ruolo delle tecnologie avanzate nell'identificazione precoce della sepsi**

L'integrazione delle tecnologie avanzate nel monitoraggio dei pazienti consente un approccio proattivo nella gestione della sepsi. Le innovazioni tecnologiche migliorano la capacità di rilevare cambiamenti clinici sottili, facilitando interventi tempestivi che possono ridurre la mortalità e le complicanze associate [28].

### **Sfide e prospettive future:**

- **Formazione del personale:** È essenziale che gli operatori sanitari siano adeguatamente formati nell'uso delle nuove tecnologie.
- **Implementazione clinica:** L'adozione di queste tecnologie richiede investimenti e una pianificazione organizzativa.
- **Ricerca continua:** Ulteriori studi sono necessari per valutare l'efficacia e l'impatto delle tecnologie emergenti nella pratica clinica.

## Capitolo 3: Discussioni e conclusioni

### 3.1 Vantaggi della diagnosi precoce

La sepsi rappresenta una sfida clinica significativa a causa della sua rapida progressione e dell'alto tasso di mortalità associato. L'identificazione e la diagnosi precoce sono fondamentali per migliorare gli esiti clinici e ridurre la mortalità associata a questa condizione potenzialmente letale[29]. La diagnosi tempestiva consente di avviare rapidamente il trattamento appropriato, riducendo le complicanze gravi e migliorando la qualità di vita a lungo termine dei pazienti.

La sepsi è una condizione **tempo-dipendente**, in cui ogni ritardo nel riconoscimento e nel trattamento può avere conseguenze gravi. Studi hanno dimostrato che ogni ora di ritardo nella somministrazione di antibiotici adeguati aumenta la mortalità del paziente [30]. I primi 60 minuti, noti come "golden hour", sono cruciali per iniziare il trattamento, in particolare la terapia antibiotica e la rianimazione con fluidi.

#### Vantaggi della diagnosi precoce:

- **Riduzione della mortalità:** L'avvio tempestivo del trattamento riduce significativamente il tasso di mortalità associato alla sepsi [31].
- **Miglioramento degli esiti clinici:** I pazienti possono rispondere meglio alle terapie se il trattamento viene iniziato nelle fasi iniziali della malattia [32].
- **Riduzione dei costi sanitari:** Una diagnosi precoce può ridurre i tempi di ricovero ospedaliero e le risorse necessarie per il trattamento delle complicanze.
- **Prevenzione delle complicanze gravi:** Il trattamento tempestivo può prevenire la progressione verso lo shock settico e la disfunzione multiorgano.
- **Miglioramento della qualità della vita a lungo termine:** I sopravvissuti alla sepsi possono sperimentare meno sequele a lungo termine se la malattia viene trattata precocemente.

L'importanza della diagnosi precoce è stata sottolineata dalla **Surviving Sepsis Campaign**, che raccomanda l'inizio del trattamento entro un'ora dal riconoscimento della sepsi [33]. Interventi tempestivi, come la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro e la rianimazione con fluidi, sono associati a migliori esiti clinici [34].

## 3.2 Proposte di miglioramento e innovazioni future

Per affrontare efficacemente la sfida posta dalla sepsi, è necessario implementare strategie innovative e migliorare le pratiche attuali.

### Formazione del personale sanitario

Uno degli obiettivi primari della **Surviving Sepsis Campaign** è "sensibilizzare sulla sepsi ed educare gli operatori sanitari". La formazione mirata e stratificata di diversi specialisti è essenziale per avere un occhio allenato nel riconoscimento dei segnali sentinella della sepsi.

- **Programmi di formazione continua:** Implementare corsi di aggiornamento regolari per medici, infermieri e altri professionisti sanitari sulle ultime linee guida e strumenti diagnostici [35].
- **Simulazioni cliniche:** Utilizzare scenari simulati per migliorare le competenze nella gestione della sepsi e nel riconoscimento precoce.
- **Standardizzazione dei protocolli:** Adottare protocolli standardizzati per il riconoscimento e il trattamento della sepsi in tutti i reparti ospedalieri [36].

### Sensibilizzazione pubblica

Migliorare la consapevolezza riguardo alla sepsi tra i pazienti e i loro familiari è fondamentale per il riconoscimento precoce dei sintomi.

- **Campagne educative:** Promuovere iniziative che informino il pubblico sui segni e sintomi della sepsi [37].
- **Giornate mondiali della sepsi:** Partecipare attivamente a eventi come la **Giornata Mondiale della Sepsis** per aumentare la visibilità del problema [38].

### Trattamenti personalizzati

La medicina personalizzata offre la possibilità di adattare il trattamento al profilo genetico e alle caratteristiche specifiche del paziente.

- **Biomarcatori genetici:** Ricerca di biomarcatori che possano predire la risposta al trattamento e la prognosi .
- **Terapie mirate:** Sviluppare approcci terapeutici basati sulle caratteristiche individuali del paziente anziché su protocolli standardizzati [39].

### Ricerca sui farmaci innovativi

La crescente resistenza antimicrobica richiede lo sviluppo di nuovi antibiotici e terapie alternative.

- **Sviluppo di nuovi antibiotici:** Investire nella ricerca di molecole efficaci contro i patogeni resistenti.
- **Terapie immunomodulanti:** Esplorare trattamenti che modulino la risposta immunitaria del paziente alla sepsi [40].
- **Terapie con batteriofagi:** Valutare l'uso di virus batteriofagi come alternativa agli antibiotici tradizionali [41].

## **Monitoraggio continuo e tecnologie avanzate**

L'utilizzo di tecnologie avanzate può migliorare il monitoraggio dei pazienti a rischio e favorire l'identificazione precoce della sepsi.

- **Sensori indossabili:** Implementare dispositivi che monitorino costantemente i parametri vitali, rilevando variazioni indicative di uno stato settico [42].
- **Intelligenza artificiale:** Sviluppare algoritmi predittivi che analizzino i dati clinici in tempo reale per identificare pazienti a rischio [43].
- **Telemedicina:** Utilizzare strumenti di telemonitoraggio per pazienti a domicilio o in strutture remote [44].

## **Controllo delle infezioni ospedaliere**

Le infezioni nosocomiali rappresentano una fonte significativa di sepsi.

- **Protocollo di igiene rigorosi:** Rinforzare le pratiche di igiene delle mani e l'uso appropriato di dispositivi di protezione individuale.
- **Gestione degli antibiotici:** Implementare programmi di stewardship antimicrobica per ridurre l'uso inappropriato di antibiotici [45].
- **Isolamento dei pazienti infetti:** Applicare misure di isolamento per prevenire la diffusione di patogeni resistenti.



### 3.3 Conclusioni

La letteratura mostra che non esiste un metodo unico e universalmente efficace per l'identificazione precoce della sepsi. Piuttosto, una combinazione di sistemi e approcci può migliorare l'accuratezza diagnostica e gli esiti clinici [46]. Gli score di gravità come **SOFA**, **qSOFA**, **SIRS** e **NEWS** aiutano a rilevare e quantificare in maniera sistematica il deterioramento clinico del paziente.

L'efficacia dei sistemi di allerta rapida dipende dal riconoscimento e dall'utilizzo di questi strumenti da parte di tutti gli operatori sanitari [47]. Gli score di gravità hanno caratteristiche diverse e possono essere utilizzati in diversi setting clinici. Ad esempio, il **SOFA score** è un metodo semplice ma efficace per descrivere la disfunzione d'organo nei pazienti a rischio, come evidenziato in uno studio di Toker e Kose[48].

Una revisione sistematica e una meta-analisi hanno confrontato SIRS, SOFA, qSOFA e NEWS nella diagnosi di sepsi e nella previsione di esiti avversi [49]. I risultati hanno mostrato che:

- **SIRS** ha un'elevata sensibilità (0,85) ma bassa specificità (0,41) nella previsione della sepsi.
- **qSOFA** ha una bassa sensibilità (0,42) ma un'elevata specificità (0,98).
- **NEWS** ha mostrato sia un'elevata sensibilità (0,71) che specificità (0,85).
- **SOFA** ha dimostrato la più alta sensibilità (0,89) e specificità (0,69) nella previsione della mortalità ospedaliera.

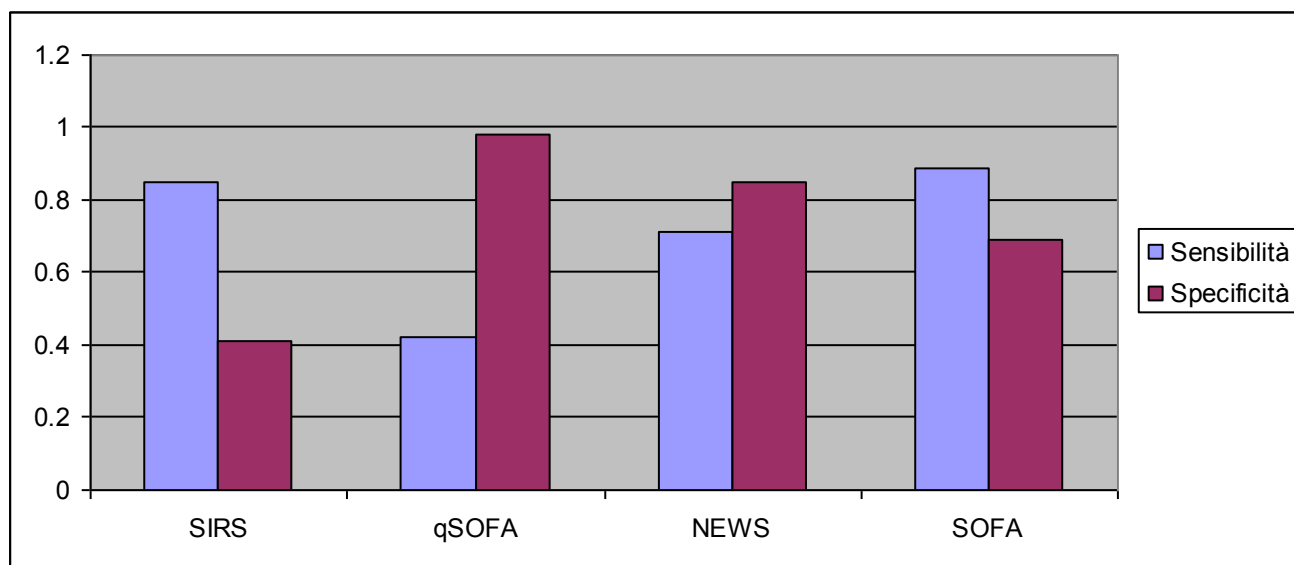


Grafico nr.1 (sensibilità e specificità)

Questi risultati suggeriscono che:

- **NEWS** è superiore a SIRS, SOFA e qSOFA nella diagnosi della sepsi.
- **SOFA** è superiore a SIRS, qSOFA e NEWS nel predire la mortalità ospedaliera tra i pazienti con sepsi.
- **qSOFA** può fungere da strumento di screening per predire la mortalità, e la sua elevata specificità può portare a risultati prognostici più accurati quando combinato con altri strumenti.

Un articolo pubblicato su **Clinical Medicine** ha sottolineato l'importanza di un approccio "senza paraocchi" nella valutazione dei pazienti acuti, confrontando diversi sistemi di punteggio e osservando l'impatto dell'allineamento nazionale al **NEWS2** nei pazienti ricoverati con sospette infezioni batteriche[50]. La **NEWS2** non è uno score specifico per la sepsi, ma un metodo generalizzato e multiparametrico che permette di individuare pazienti malati e in peggioramento indipendentemente dalla causa.

Per migliorare i risultati, è importante che il paziente a rischio venga identificato il prima possibile. Mentre i sistemi di punteggio specifici possono essere utili, spesso è preferibile un punteggio di deterioramento più generale. Una singola anomalia fisiologica estrema è rara; più comunemente, una combinazione di diverse anomalie minori è più predittiva di un deterioramento significativo[51].

Un punteggio **NEWS** uguale o superiore a 5 identifica i pazienti ospedalizzati gravemente malati con una probabile disfunzione d'organo. Questi pazienti richiedono una valutazione urgente per determinare se la causa sottostante sia la sepsi.

Nel Regno Unito, **NHS England** ha implementato il **NEWS** in tutti i trust ospedalieri dal 2018 e ha pubblicato una guida all'implementazione della sepsi nel 2017. Tramite il **NEWS/NEWS2**.

Servizio Sanitario Nazionale ha adottato un "linguaggio comune", un sistema che ora viene replicato in molte parti del mondo.

L'identificazione di un paziente potenzialmente settico richiede l'immediata valutazione di eventuali disfunzioni d'organo presenti, attraverso misure cliniche e di laboratorio utili per la determinazione del **SOFA score** [52]. Un punteggio **qSOFA** uguale o superiore a 2 o un **NEWS2** uguale o superiore a 5 richiede sempre la conferma diagnostica basata sul binomio infezione + danno d'organo, ossia, sulla presenza di un'infezione certa o sospetta associata a un danno d'organo con un punteggio **SOFA** uguale o superiore a 2 [53].

In conclusione, la combinazione di strumenti di valutazione clinica, formazione del personale, implementazione di protocolli standardizzati e l'utilizzo di tecnologie avanzate contribuisce a migliorare l'identificazione precoce della sepsi e gli esiti dei pazienti. È essenziale continuare a investire nella ricerca e nell'innovazione per affrontare le sfide poste dalla sepsi e ridurre la sua mortalità.

Nella revisione della letteratura condotta per questa tesi sono emersi diversi limiti, influenzando i risultati e le conclusioni. Sono stati riscontrati i seguenti limiti :

- **Eterogeneità degli Studi Inclusi:** Gli studi analizzati utilizzano approcci diversi per l'identificazione precoce della sepsi, variando in termini di strumenti diagnostici, popolazioni di pazienti e contesti clinici. Questa eterogeneità rende difficile una comparazione diretta dei risultati e la generalizzazione delle conclusioni.
- **Differenze nelle Definizioni di Sepsis:** Sebbene la definizione di sepsi sia stata standardizzata con le linee guida Sepsis-3, alcuni studi esaminati si basano ancora su criteri diagnostici precedenti, come quelli del Sepsis-2, creando potenziali incongruenze nei dati.
- **Qualità delle Fonti:** Non tutti gli studi inclusi nella revisione erano randomizzati o controllati, il che potrebbe introdurre bias. Alcuni studi osservazionali o retrospettivi, sebbene utili, potrebbero non avere la stessa robustezza metodologica di trial clinici randomizzati.

- **Limiti Temporal:** La revisione si è concentrata su studi pubblicati negli ultimi dieci anni. Questo potrebbe escludere ricerche precedenti che potrebbero ancora essere rilevanti o strumenti e tecnologie emergenti non ancora valutati in modo approfondito nella letteratura scientifica.
- **Dati Limitati su Specifici Contesti Ospedalieri:** La maggior parte degli studi si è concentrata su pazienti in terapia intensiva, dove il rischio di sepsi è più elevato e i sistemi di monitoraggio sono più avanzati. Tuttavia, ci sono dati limitati sull'efficacia degli strumenti di identificazione precoce in contesti meno intensivi, come i reparti generali.
- **Variazioni nelle Risorse Sanitarie:** Gli studi provenienti da paesi con risorse sanitarie limitate spesso non dispongono di tecnologie avanzate di monitoraggio o di test diagnostici complessi, il che potrebbe influenzare l'adozione e l'efficacia degli strumenti raccomandati. Ciò rende difficile applicare i risultati globalmente.
- **Bias di Pubblicazione:** Esiste il rischio di bias di pubblicazione, in cui studi con risultati positivi sono più facilmente pubblicati rispetto a quelli con esiti nulli o negativi. Questo può portare a una sopravvalutazione dell'efficacia degli strumenti di identificazione precoce.
- **Limitata Valutazione degli Effetti a Lungo Termine:** Molti studi si concentrano sugli effetti immediati dell'identificazione precoce della sepsi, senza valutare i risultati a lungo termine, come la sopravvivenza a lungo termine o la qualità della vita post-sepsi.
- **Difficoltà nell'Implementazione Pratica:** Sebbene gli studi dimostrino l'efficacia di vari strumenti, l'implementazione pratica su larga scala in ospedali con risorse variabili rappresenta una sfida non completamente esplorata. Problemi legati alla formazione del personale, all'integrazione dei sistemi informatici e all'accettazione da parte del personale sanitario potrebbero limitare l'efficacia sul campo.
- **Sottorappresentazione di Gruppi Vulnerabili:** Alcuni gruppi di pazienti, come quelli immunodepressi o pediatrici, possono essere sottorappresentati negli studi inclusi, limitando la possibilità di generalizzare i risultati a queste popolazioni specifiche.

Questi limiti indicano la necessità di ulteriori studi più omogenei, con criteri metodologici più rigorosi, per confermare e raffinare i risultati attuali. Inoltre, studi futuri dovrebbero considerare l'efficacia delle tecnologie emergenti e l'applicazione in contesti ospedalieri diversi, tenendo conto delle limitazioni pratiche nell'implementazione.

## Bibliografia

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
2. 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;43:304-377.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*. 2016;315(8):762-774.
5. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority — A WHO resolution. *N Engl J Med*. 2017;377(5):414-417.
6. Royal College of Physicians. *National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS*. London: RCP; 2017.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
8. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*. 2016;315(8):762-774.
9. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA*. 2017;317(3):301-308.
10. 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(3):290-300.
11. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-1638.
12. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, et al. Reductions in sepsis mortality and costs after design and implementation of a nurse-based early recognition and response program. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2015;41(11):483-491.
13. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
14. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *ColdSpring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10)
15. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):202-210.
16. 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(3):304-377.

17. Kang S, Evans L. Early Goal-Directed Therapy for Sepsis: A New Era of Sepsis Management. *Crit Care Clin.* 2018;34(1):1-22.
18. Stafseth SK, Solms D, Lien T. Early warning score predicts severe sepsis and septic shock in postoperative patients: a retrospective observational study. *PLoS One.* 2021;16(2).
19. Downey CL, Randell R, Brown JM, Jayne DG. Continuous versus intermittent vital signs monitoring using wearable technology for early detection of deterioration in surgical patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2052-2059.
20. Komorowski M, Celi LA, Badawi O, Gordon AC, Faisal AA. The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nat Med.* 2018;24(11):1716-1720.
21. Nemati S, Holder A, Razmi F, et al. An Interpretable Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(4):547-553.
22. Singer AJ, Taylor M, LeBlanc D, et al. ED bedside point-of-care lactate in patients with suspected sepsis is associated with reduced time to iv fluids and mortality. *Am J Emerg Med.* 2014;32(9):1120-1124.
23. Kichloo A, Albosta M, Singh J, et al. Telemedicine, the Current COVID-19 Pandemic and the Future: A Narrative Review and Perspectives Moving Forward in the USA. *Fam Med Community Health.* 2020;8(3).
24. Kim J, Kim Y, Park J, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in patients with sepsis of unknown origin in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(8):1318-1325.
25. Lima A, van Genderen ME. Microcirculatory perfusion as a clinical parameter to guide fluid therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(3):223-228.
26. Royal College of Physicians. *National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS.* London: RCP; 2017.
27. 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(3):304-377.
28. Fleuren LM, Klausch TLT, Zwager CL, et al. Machine learning for the prediction of sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):383-400.
29. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
30. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-928.
31. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1749-1755.
32. 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(3):304-377.
33. Surviving Sepsis Campaign. *Surviving Sepsis Campaign Bundles.* 2018.

34. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235-2244.
35. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, et al. Reductions in sepsis mortality and costs after designand implementation of a nurse-based early recognition and response program. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2015;41(11):483-491.
36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Sepsis: recognition, diagnosisand early management.* NICE guideline [NG51]; 2016.
37. World Health Organization (WHO). *Sepsis.* 2020.
38. Global Sepsis Alliance. *World Sepsis Day.* 2021.
39. Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, et al. Personalized Medicine in SevereInfections. *Medicina Intensiva.* 2017;41(9):513-519.
40. Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med.*2015;277(3):277-293.
41. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age ofmulti-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017;8(3):162-173.
42. Downey CL, Randell R, Brown JM, Jayne DG. Continuous versus intermittent vital signsmonitoring using wearable technology for early detection of deterioration in surgical patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2052-2059.
43. Henry KE, Hager DN, Pronovost PJ, Saria S. A targeted real-time early warning score(TREWScore) for septic shock. *Sci Transl Med.* 2015;7(299):299ra122.
44. Kichloo A, Albosta M, Singh J, et al. Telemedicine, the Current COVID-19 Pandemic andthe Future: A Narrative Review and Perspectives Moving Forward in the USA. *Fam Med Community Health.* 2020;8(3)
45. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence ofinfection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):990-1001.
46. Goulden R, Hoyle MC, Monis J, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting in-hospitalmortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J.* 2018;35(6):345-349.
47. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA.* 2017;317(3):301-308.
48. Toker AK, Kose S. Evaluation of the SOFA score in the emergency department forpredicting hospital mortality in sepsis patients. *Eurasian J Med.* 2021;53(1):40-47.

49. Zhang Z, Lu B, Ni H, Xu X, Smischney NJ. Prognostic value of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in patients with sepsis: A meta-analysis. *PLoS One*.2015;10(7)
50. Scott LJ, Redmond NM, Garrett J, et al. National Early Warning Score (NEWS) and the Sepsis Trust bundle: Impact on mortality following emergency admissions to a regional general hospital. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(4):322-326.
51. NHS England. *National Early Warning Score (NEWS) 2 Update*. Patient Safety Alert; 2018.
52. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*.2016;315(8):762-774.
53. Royal College of Physicians. *National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS*. London: RCP; 2017.