



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Il ruolo dello score SOFA e della troponina
in pazienti ricoverati per sepsi e shock
settico in medicina subintensiva:
uno studio multicentrico**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Gianluca Moroncini

Tesi di Laurea di:
Simone Luciani

Correlatore:
Dott. Lorenzo Falsetti

A.A. 2022/2023

Indice

1. LA SEPSI E LO SHOCK SETTICO	1
1.1 DEFINIZIONI.....	2
1.2 EPIDEMIOLOGIA	10
1.3 EZIOLOGIA	12
1.4 FISIOPATOLOGIA.....	13
1.5 PROGNOSI.....	27
1.6 TERAPIA.....	30
2. IL PAZIENTE ANZIANO	36
2.1 FRAGILITÀ.....	37
2.2 MULTIMORBIDITÀ	38
2.3 IL PAZIENTE ANZIANO SETTICO	39
3. AREE GRIGIE DELLA LETTERATURA.....	42
3.1 GLI SCORE SOFA, APACHE-II E SAPS-2 SONO IN GRADO DI PREDIRE LA PROGNOSI NELL'ANZIANO CRITICO?.....	42
3.2 DOVE RICOVERARE L'ANZIANO CRITICO?	43
3.3 LE MEDICINE SUBINTENSIVE.....	43
4. STUDIO.....	44
4.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO	45
4.2 PAZIENTI E METODI.....	46
4.3 RISULTATI.....	49
4.4 DISCUSSIONE.....	60
4.5 CONCLUSIONI.....	64
BIBLIOGRAFIA	65

1. LA SEPSI E LO SHOCK SETTICO

La sepsi è una sindrome caratterizzata da anomalie fisiopatologiche e biochimiche indotte dall'infezione. Essa rappresenta una delle più frequenti cause di morbilità e mortalità nei pazienti ricoverati, specialmente quando si associa a shock settico.

Le attuali conoscenze sono il frutto di numerosi studi che negli ultimi decenni hanno permesso di comprenderne sempre più gli aspetti fisiopatologici e prognostici. A tal proposito, nel 2002 le società scientifiche internazionali Society of Critical Care Medicine (SCCM), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) e International Sepsis Forum (ISF) hanno promosso la nascita di un progetto internazionale noto come "Surviving Sepsis Campaign (SSC)", con l'intento di migliorare i trattamenti e, dunque, la prognosi.

Nonostante il miglioramento degli esiti grazie alle applicazioni delle più recenti linee guida, la sepsi e lo shock settico costituiscono ancora oggi un problema sanitario a livello mondiale, in quanto sono caratterizzati da alta incidenza, difficile gestione terapeutica e prognosi grave.

Tali considerazioni assumono ancora più significato negli anziani, dal momento che il progressivo invecchiamento demografico comporta un continuo aumento dell'incidenza e della mortalità per sepsi in questa popolazione, tendenzialmente più suscettibile alle infezioni ma, nonostante ciò, scarsamente considerata in ambito di ricerca.

Risulta quindi fondamentale avere degli strumenti che permettano una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo, nonché strumenti prognostici in grado di valutare quale sia il contesto più appropriato dove gestire in maniera ottimale il paziente settico.

1.1 DEFINIZIONI

La parola “sepsi” deriva dal greco “σηψιζ”, termine che si riferisce alla “decomposizione di materia animale, vegetale o organica in presenza di batteri”. Il primo utilizzo in ambito medico risale ai poemi di Omero (XI-VIII secolo a.C.), dove tale termine proveniva direttamente dalla parola “σηπω”, che significa “io marcisco”. Le teorie iniziali sulle malattie infettive sposate da Ippocrate (460-370 a.C.) e da Galeno (129-216 d.C) rimasero in gran parte incontrastate fino a quando Lister (1827-1912), Koch (1843-1910) e Pasteur (1822-1895) fecero avanzare i progressi della conoscenza e portarono ad un cambiamento di paradigma nel modo in cui era vista la sepsi, sottolineando la presenza di un coinvolgimento sistemico da parte dell’infezione causato da “endotossine” ed evidenziando la necessità di migliorare i protocolli di antisepsi in ambito ospedaliero. Sulla base di questi lavori, gli scienziati del XX secolo hanno iniziato a svelare i misteri molecolari della sepsi, il che ha consentito una migliore comprensione della fisiopatologia della malattia, riconoscendo per esempio il ruolo delle citochine e del sistema della coagulazione, oltre che quello dei polimorfismi a singolo nucleotide come predittori di risposta di ciascun organismo alle malattie infettive. Allo stesso modo, nel corso del XIX e del XX secolo ci fu una maggiore comprensione anche dello shock settico, inteso come una tipologia particolare di shock distributivo la cui patogenesi è direttamente connessa alla sepsi. Dagli anni '60, la comprensione delle manifestazioni cardiovascolari dello shock settico è progredita notevolmente, soprattutto grazie all’introduzione delle tecniche di cateterismo, e ancora oggi la descrizione dell’emodinamica di tale sindrome è un fiorente campo di ricerca.

Nonostante i notevoli progressi degli ultimi anni, la sepsi rimane una sindrome sfuggente e la sua diagnosi risulta ancora difficile, soprattutto per l’eterogeneità della presentazione clinica e la fisiopatologia non ancora compresa del tutto. Tuttavia, appare chiara la necessità di individuare criteri diagnostici in grado di rendere più semplice il suo riconoscimento e, dunque, più tempestivo ed efficace il suo trattamento.

Per tali ragioni nel 1992 sono stati elaborati i primi criteri diagnostici di sepsi, i quali sono rimasti validi fino alla seconda revisione del 2001. Infine, nel 2016 è stato formulato il

terzo ed ultimo aggiornamento delle definizioni che, ad oggi, sono universalmente riconosciute come riferimento per la diagnosi precoce.

Prima e seconda definizione

Nel 1991 le società scientifiche American College of Chest Physicians (ACCP) e Society of Critical Care Medicine (SCCM) si riunirono nella prima Consensus Conference con l'obiettivo di concordare una serie di definizioni circa la sepsi e le sue sequele per migliorare la performance di diagnosi e terapia.

Nel 1992 furono così pubblicate le prime definizioni:

- *Infezione*: fenomeno microbiologico caratterizzato da una risposta infiammatoria alla presenza di microrganismi o alla contaminazione di tessuti normalmente sterili;
- *Batteriemia*: presenza di batteri all'interno del circolo ematico;
- *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*: risposta infiammatoria sistemica a diversi insulti di natura infettiva o non infettiva, che si manifesta con almeno due dei seguenti criteri:
 1. Temperatura corporea $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 2. Frequenza cardiaca > 90 bpm;
 3. Frequenza respiratoria > 20 atti/minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg;
 4. Leucociti $> 12.000/\text{mm}^3$ o $< 4.000/\text{mm}^3$ o forme immature $> 10\%$.
- *Sepsi*: risposta infiammatoria sistemica a un insulto di natura infettiva, che pertanto deve soddisfare gli stessi criteri della SIRS;
- *Sepsi grave*: sepsi associata a disfunzione d'organo, ipoperfusione o ipotensione, con le anomalie di perfusione che possono includere acidosi lattica, oliguria o un'alterazione acuta dello stato mentale, anche se non sono limitate a queste;
- *Shock settico*: ipotensione indotta dalla sepsi nonostante adeguata terapia con fluidi, in assenza di altre possibili cause, definita da almeno uno dei seguenti criteri:
 1. Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg;
 2. Calo della pressione arteriosa sistolica ≥ 40 mmHg rispetto ai valori basali.

- *Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)*: presenza di una funzione d'organo alterata in un paziente acuto tale che l'omeostasi non può essere mantenuta senza intervento terapeutico.

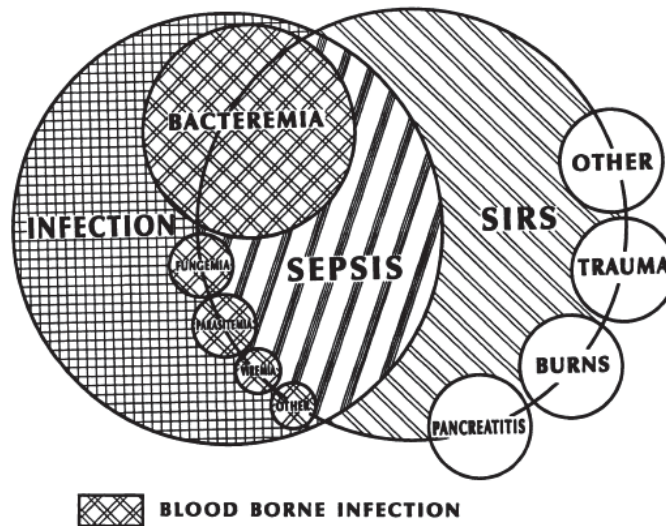


Figura 1: The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and infection [1]

Tali definizioni sono state ampiamente utilizzate nella pratica clinica e sono servite come base per i criteri di inclusione di numerosi studi clinici. Tuttavia, le ancor presenti lacune fisiopatologiche, diagnostiche e terapeutiche hanno determinato la necessità di una revisione delle stesse. Per tale motivo nel 2001 le società scientifiche Society of Critical Care Medicine (SCCM), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS) e Surgical Infection Society (SIS) si sono fatte promotrici di una seconda Consensus Conference [2], nella quale, ad eccezione dell'ampliamento dei criteri diagnostici di SIRS per riflettere l'esperienza clinica al letto del paziente (Tabella 1), si è convenuto che non esistevano sufficienti prove a sostegno di alcun cambiamento nelle definizioni. Nella stessa conferenza è stata confermata l'utilità dei concetti di sepsi, sepsi grave e shock settico in ambito clinico e di ricerca, evidenziando però la bassa specificità dei criteri diagnostici SIRS e i limiti in termini di stadiazione e prognosi.

Inoltre, nella stessa conferenza venne proposto un sistema di stadiazione della sepsi definito PIRO (Predisposition, Insult infection, Response, Organ dysfunction) con lo scopo di stratificare i pazienti in base ai fattori predisponenti, alla natura e all'estensione dell'insulto infettivo, alla natura e all'entità della risposta dell'ospite e al grado di disfunzione

d'organo. Questo modello pone l'accento sulla descrizione accurata del fenotipo di un paziente con sepsi, simile al modello di stadiazione tumorale TNM, e sottolinea come ogni individuo si comporti diversamente in risposta all'insulto e alla terapia.

Tabella 1: Criteri diagnostici di sepsi 2001

INFEZIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione documentata o sospetta
+ alcuni dei seguenti parametri	
PARAMETRI GENERALI	<ul style="list-style-type: none"> • Febbre > 38,3 °C • Ipotermia < 36 °C • Frequenza cardiaca > 90 bpm o > 2 DS rispetto ai valori normali secondo l'età • Frequenza respiratoria > 30 atti/minuti • Stato mentale alterato • Edema significativo o bilancio idrico positivo (> 20 mL/kg per più di 24 ore) • Iperglicemia > 110 mg/dL o 7,7 mM/L in assenza di diabete
PARAMETRI INFIAMMATORI	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosi > 12.000/microlitro • Leucopenia < 4.000/microlitro • Conta leucocitaria nella norma con > 10% di cellule immature • PCR > 2 DS rispetto ai valori normali • PCT > 2 DS rispetto ai valori normali

<p>PARAMETRI EMODINAMICI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ipotensione arteriosa <ul style="list-style-type: none"> ○ Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg e/o ○ Pressione arteriosa media < 70 mmHg e/o ○ Riduzione della pressione arteriosa sistolica > 40 mmHg negli adulti o > 2 DS rispetto ai valori normali secondo l'età • Saturazione venosa mista dell'ossigeno > 70% • Cardiac Index > 3,5 L/min/m²
<p>PARAMETRI DI DISFUNZIONE D'ORGANO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ipossiemia arteriosa (PaO₂/FiO₂ < 300) • Oliguria acuta (output urinario < 0,5 ml/kg/h o < 45 mM/L per almeno 2 ore) • Aumento della creatinina ≥ 0,5 mg/dL • Anomalie della coagulazione (INR > 1,5 o aPTT > 60 sec) • Ileo (assenza di peristalsi) • Trombocitopenia < 100.000/microlitro • Iperbilirubinemia totale > 4 mg/dL o 70 mmol/L
<p>PARAMETRI DI PERFUSIONE TISSUTALE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lattati > 3 mmol/L • Riduzione del CRT (Capillary Refill Time) o presenza di mazzature cutanee

Terza definizione

Alla luce dei progressi della medicina moderna circa l'epidemiologia, la fisiopatologia e la gestione clinica della sepsi, nel 2014 le società scientifiche Society of Critical Care Medicine (SCCM) ed European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) hanno convocato una task force per un'ulteriore revisione delle definizioni.

Nel 2016 furono così pubblicati i seguenti aggiornamenti (riassunti nella Tabella 2):

- *Sepsi*: disfunzione d'organo "life-threatening" causata da una risposta disregolata dell'ospite all'infezione.

La disfunzione d'organo è definita come un cambiamento acuto del punteggio SOFA ≥ 2 conseguente all'infezione (ipotizzando un punteggio SOFA al basale pari a zero nei pazienti senza preesistente disfunzione d'organo), il quale riflette un rischio di mortalità complessivo di circa il 10% in una popolazione ospedaliera generale con sospetta infezione.

Nel dettaglio, lo score SOFA rappresenta uno strumento di valutazione della severità della disfunzione d'organo correlata alla sepsi e consiste in un punteggio frutto della valutazione della compromissione di sei organi o apparati: sistema respiratorio, sistema della coagulazione, fegato, apparato cardiovascolare, sistema nervoso centrale e rene.

Degna di nota è l'assenza dei criteri SIRS, ritenuti utili per aiutare nella diagnosi generale di infezione ma inutili ai fini della definizione di sepsi, in quanto non indicano necessariamente una risposta disregolata e pericolosa per la vita, né sono sufficientemente specifici nei pazienti ospedalizzati.

È inoltre da sottolineare l'eliminazione del termine sepsi grave, diventato superfluo in relazione alla nuova terminologia.

- *Shock settico*: sottogruppo di sepsi in cui le alterazioni circolatorie e metaboliche cellulari sottostanti sono sufficientemente profonde da aumentare sostanzialmente la mortalità.

La task force ha favorito una visione più ampia rispetto alla precedente definizione di "insufficienza circolatoria acuta" per differenziare lo shock settico dalla sola disfunzione cardiovascolare e per riconoscere l'importanza delle alterazioni cellulari.

I pazienti con shock settico possono comunque essere identificati con un costrutto clinico di sepsi in cui, nonostante adeguata terapia con fluidi, sono presenti entrambi i seguenti criteri:

1. Necessità di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg;
2. Livelli sierici di lattato > 2 mmol/L (18 mg/dL).

Con questi criteri la mortalità ospedaliera supera il 40%.

Tabella 2: Sintesi delle differenti definizioni del 1992 e del 2016

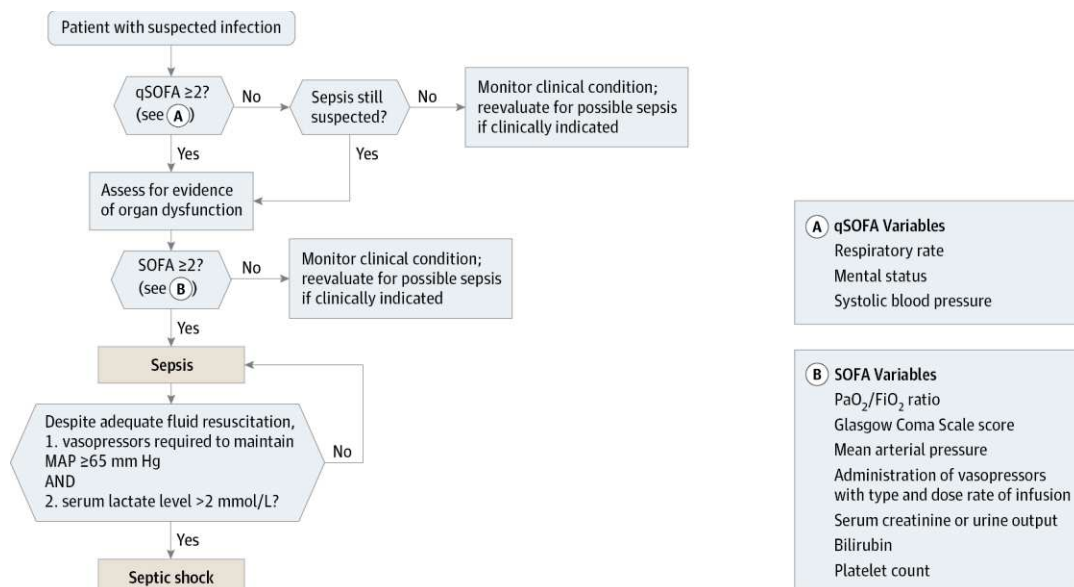
	1992	2016
SIRS	<p>Due o più tra i seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura corporea > 38 °C o < 36 °C • Frequenza cardiaca > 90 bpm • Frequenza respiratoria > 20 atti/minuto o PaCo₂ < 32 mmHg • Leucociti > 12.000/microlitro o < 4.000/microlitro o forme immature $> 10\%$ 	-
SEPSI	Infezione + SIRS	Infezione + Aumento SOFA score ≥ 2
SEPSI GRAVE	Sepsi + disfunzione d'organo, ipoperfusione o ipotensione	-
SHOCK SETTICO	Shock indotto dalla sepsi nonostante un adeguato riempimento volemico e associato alla presenza di alterazioni dovute alla ipoperfusione	Sepsi associata a: 1) necessità di impiego di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media > 65 mmHg; 2) lattato sierico > 2 mmol/L

Inoltre, nello stesso documento, è stato introdotto un nuovo strumento diagnostico e prognostico noto come qSOFA (quick SOFA), la cui semplicità di utilizzo al letto del paziente permette una rapida e ripetibile valutazione dei pazienti con sospetta infezione a rischio di evoluzione negativa (morte o ricovero prolungato in rianimazione) che necessitano di ulteriori approfondimenti per porre diagnosi di sepsi. Nel dettaglio il qSOFA prende in considerazione tre variabili, di cui devono esserne presenti almeno due per essere definito positivo:

- Frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min;
- Stato mentale alterato;
- Pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg.

Gli autori ci tengono a sottolineare che il qSOFA non ha come scopo la diagnosi di infezione o di sepsi, bensì rappresenta uno strumento che deve spingere il clinico a valutare la presenza di insufficienza d'organo per avviare o potenziare la terapia o per prendere in considerazione il trasferimento in unità di terapia intensiva (in figura 2 è riportato l'algoritmo di applicazione nella pratica clinica). Inoltre, il mancato raggiungimento di due o più criteri qSOFA non dovrebbe spingere a ritardare l'approfondimento diagnostico o il trattamento se ritenuto necessario. In questo senso il qSOFA non può essere considerato un test di screening per la sepsi.

Figura 2: Applicazione nella pratica clinica del qSOFA [3]



1.2 EPIDEMIOLOGIA

La sepsi e lo shock settico rappresentano un importante problema di salute pubblica a livello globale a causa dell'elevata mortalità e morbilità e dei notevoli costi sanitari.

Diversi studi evidenziano i numeri allarmanti di tale patologia, ad esempio nel 2017 sono stati registrati a livello globale circa 48,9 milioni di casi di sepsi e 11 milioni di decessi ad essa correlati [4]. Una revisione sistematica del 2016 ha evidenziato come la sepsi sia una delle patologie più onerose negli USA, con un costo annuo di circa 20 miliardi di dollari e un costo medio giornaliero di degenza per ogni paziente di circa 586 dollari, con cifre ancora più elevate per i ricoverati in terapia intensiva [5].

L'epidemiologia della sepsi non è totalmente nota in quanto la letteratura è piuttosto scarsa, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Una revisione sistematica del 2015 ha confrontato studi in letteratura del periodo dal 1979 al 2015 e ha evidenziato una tendenza in aumento dell'incidenza globale annua di sepsi, con stime globali di circa 20,7 milioni di nuovi casi e 5,3 milioni di morti ogni anno [6]. Tale fenomeno era già stato osservato in un precedente studio in cui si evidenziava un incremento di incidenza di sepsi in USA nel periodo dal 1979 al 2000 pari al 13,7% annuo [7]. Possibili spiegazioni riguardano il miglioramento delle capacità diagnostiche, l'aumento dell'antibiotico-resistenza, l'aumento delle procedure invasive a rischio e l'aumento della popolazione a rischio (pazienti anziani, con comorbilità, in terapia con farmaci immunosoppressori o chemioterapici, trapiantati, affetti da HIV).

Tra i pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva l'incidenza di sepsi è molto elevata e si stima che quasi la metà (48,7%) sviluppi la patologia in seguito all'ospedalizzazione e quasi un paziente su quattro (24,4%) durante la degenza nello stesso reparto dopo ammissione per altri motivi [4]. Tale dato ha anche un'implicazione prognostica in quanto la mortalità dei pazienti con sepsi acquisita in terapia intensiva supera il 40%, percentuale notevolmente superiore rispetto ai tassi di mortalità per tutte le cause in terapia intensiva [8]. Inoltre, la degenza dei pazienti ricoverati per sepsi acquisita in terapia intensiva è molto più lunga rispetto a quella dei pazienti con sepsi acquisita in comunità [4].

Nonostante le unità di terapia intensiva rappresentino dei punti di riferimento per la gestione dei pazienti critici, i reparti di Medicina Interna sono in prima linea per la gestione dei pazienti che necessitano di media intensità di cura. Secondo i dati epidemiologici, circa due terzi dei pazienti con sepsi sono ricoverati nei reparti di Medicina Interna, dove i pazienti sono generalmente anziani, con comorbilità, in polifarmacoterapia, spesso con compromissione cognitiva e funzionale e provenienti da strutture di lungodegenza. Per tali motivi la maggior parte di loro è ad alto rischio di sviluppare infezioni e quindi sepsi, soprattutto ad origine respiratoria, genitourinaria e gastrointestinale. La prognosi dei pazienti settici ricoverati nei reparti di Medicina Interna sembra essere peggiore rispetto a quelli ricoverati direttamente in terapia intensiva da pronto soccorso [9].

Tra i pazienti chirurgici la sepsi è al primo posto per morbilità e mortalità ed è addirittura così frequente da essere dieci volte più comune rispetto all'infarto miocardico e all'embolia polmonare nel periodo perioperatorio. L'incidenza più alta di sepsi in questi pazienti si ha nella chirurgia d'urgenza, specialmente quella addominale. La comparsa di shock settico è associata ad un rischio di mortalità del 30% per gli interventi in elezione, contro il 39% per gli interventi in urgenza [10].

La sepsi è particolarmente impattante soprattutto nei pazienti anziani (≥ 65 anni). Diversi studi hanno evidenziato un'età media superiore a 65 anni considerando coorti di pazienti affetti da sepsi ricoverati in terapia intensiva. Negli ultimi decenni si è assistito a un notevole incremento di incidenza in questa sottopopolazione, soprattutto a causa dell'invecchiamento demografico. Infatti, ad oggi, la sepsi rappresenta la principale causa di ammissione dei pazienti anziani in terapia intensiva e, viceversa, più della metà dei pazienti anziani ricoverati in terapia intensiva rispetta i criteri di definizione della sepsi [11].

1.3 EZIOLOGIA

La sepsi è il risultato di una risposta disregolata dell'ospite a qualsiasi tipo di infezione [3], sia essa acquisita in comunità che in ambiente nosocomiale.

Complessivamente la polmonite rappresenta la causa più comune di sepsi, seguita dalle infezioni del tratto genitourinario, intraddominali, della cute e dei tessuti molli.

I batteri Gram-positivi maggiormente isolati tramite emocolture sono lo *Staphylococcus Aureus* e lo *Streptococcus Pneumoniae*, mentre tra i batteri Gram-negativi spiccano l'*Escherichia Coli*, la *Klebsiella Pneumoniae* e lo *Pseudomonas Aeruginosa*.

Nonostante il continuo aumento dei casi di infezione da Gram-positivi, a causa soprattutto dell'aumentato ricorso a tecniche diagnostiche e terapeutiche invasive e all'impiego esagerato di antibiotici a largo spettro, lo studio EPIC II (European Prevalance of infection in Intensive Care) del 2009 ha evidenziato una positività per Gram-negativi nel 62% dei casi, Gram-positivi nel 47% dei casi e funghi nel 19% dei casi [12].

Nonostante l'emocultura sia l'esame di laboratorio chiave nello studio dei pazienti con sospetta sepsi, la diffusione sistemica del microrganismo non è necessaria per poter innescare una disfunzione multiorgano in quanto anche l'infiammazione locale a livello del sito di infezione può essere sufficiente per causare danno a distanza. Infatti, si stima che circa la metà dei pazienti ammessi nel dipartimento di emergenza e trattati per sepsi severa abbiano un'infezione accertata ma emocolture negative e tra questi pazienti le infezioni delle vie aeree risultato essere le principali fonti di danno, mentre altre infezioni atipiche sono una minoranza [13].

I fattori di rischio per lo sviluppo di sepsi e shock settico dipendono sia dall'ospite che dal microrganismo. È accertato che la presenza di comorbidità quali la sindrome da immunodeficienza acquisita, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, le neoplasie e altre patologie croniche, oltre che l'utilizzo di farmaci immunosoppressivi, aumenta la suscettibilità dell'ospite all'infezione. Inoltre, sembra essere rilevante anche l'impatto di fattori di rischio non modificabili come età, sesso, etnia e polimorfismi genetici [14].

1.4 FISIOPATOLOGIA

Patogenesi

La sepsi e lo shock settico sono il risultato di complesse interazioni tra agente infettante e organismo ospite che differenziano tali sindromi da una semplice infezione. Nonostante i numerosi progressi nel campo della ricerca, ancora oggi tali meccanismi non sono totalmente chiari e ciò giustifica in parte le difficoltà nella gestione terapeutica dei pazienti affetti [15].

La patogenesi della sepsi è estremamente complessa: a livello molecolare e cellulare include come meccanismi principali un'alterazione della risposta infiammatoria, disfunzione immunitaria, danno mitocondriale, coagulopatia, anomalie del sistema neuroendocrino, stress del reticolo endoplasmatico e processi di autofagia; conseguentemente il danno cellulare si ripercuote a livello di tessuti, organi e sistemi [16].

Il contatto con microrganismi quali batteri, funghi, parassiti o virus rappresenta lo stimolo patogeno iniziale in grado di innescare la risposta dell'organismo. Quando l'ospite non riesce a contenere l'infezione a livello loco-regionale, i microrganismi o alcune loro componenti entrano nel circolo ematico e diffondono in tutto il corpo.

Il primo passo è rappresentato dal riconoscimento del patogeno da parte dei PRRs (Pattern Recognition Receptors), recettori ubiquitariamente presenti sulla superficie delle cellule fagocitarie e immunitarie e di molte altre cellule somatiche. Essi sono: TLRs (Toll-Like Receptors), CLRs (C-type Lectin receptors), NLRs (NOD-Like Receptors), RLRs (RIG-I-Like receptors). Il contatto avviene direttamente con alcuni frammenti microbici definiti PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) e indirettamente con diversi prodotti cellulari rilasciati nel contesto del danno tissutale definiti DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns). Tale contatto innesca vie di trasduzione intracellulari e attivazione di fattori di trascrizione quali NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) e AP-1 (Activator Protein-1) che coordinano le risposte infiammatorie. I componenti solubili successivamente prodotti e riversati nell'ambiente extracellulare includono citochine pro-infiammatorie, chemochine, proteine rilasciate da neutrofili e da piastrine attivate, proteine del complemento e fattori della coagulazione. L'endotelio vascolare supporta la risposta immunitaria

aumentando l'espressione di molecole di adesione e ampliando le gap junction, consentendo la diapedesi leucocitaria e la migrazione dei leucociti verso il sito di infezione. Inoltre, il sistema immunitario adattativo viene attivato tramite il contatto tra APC (Antigen Presenting Cell) e linfociti B e T, con conseguente produzione di specifici anticorpi e cloni cellulari che garantiscono la memoria immunologica.

Tuttavia, tale risposta immunitaria dell'ospite viene definita "disregolata", come sottolinea l'attuale definizione Sepsis-3 [3]. Infatti, i patogeni sfuggiti ai primi meccanismi di difesa continuano a moltiplicarsi e la persistente stimolazione del sistema immunitario diventa successivamente essa stessa causa di danno tissutale.

L'attivazione del sistema della coagulazione può essere considerata parte integrante della risposta immunitaria innata, tanto da introdurre il termine "immunotrombosi" per supportare questo concetto [17]. Nel dettaglio, il fattore tissutale, costitutivamente espresso dalle cellule perivascolari e indotto nel contesto di una risposta infiammatoria su base settica su cellule endoteliali, monociti e macrofagi, è il principale iniziatore della cascata della coagulazione. In condizioni patologiche esso è presente in elevate quantità e, unitamente al deficit dei principali sistemi anticoagulanti (antitrombina, TFPI e proteina C) e alla rottura del glicocalice, determina un'aumentata tendenza alla trombosi del microcircolo. Si instaura inoltre un circolo vizioso di interazioni bimodali tra sistema della coagulazione e immunità innata che alimenta la patogenesi del danno cellulare e tissutale. Diverse molecole prodotte e rilasciate dai neutrofili, quali l'elastasi neutrofila e la catepsina G, promuovono l'adesione, l'attivazione e l'aggregazione piastrinica e l'attivazione della trombina con conseguente crescita del trombo intravascolare; viceversa, le piastrine possono attrarre i leucociti nei siti di infezione, formare complessi con i neutrofili e ridurre la soglia per il rilascio di NET (Neutrophil Extracellular Traps). Anche gli stessi fattori della coagulazione possono indurre segnali pro-infiammatori, mediante, per esempio, l'attivazione di recettori accoppiati alle proteine G. In aggiunta, esiste bidirezionalità anche nel rapporto tra sistema della coagulazione e sistema del complemento [18]. La massiccia e incontrollata attivazione di quest'ultimo provoca il rilascio delle anafilotossine C3a e C5a, le quali esercitano potenti attività pro-coagulanti e pro-infiammatorie, incluso il reclutamento e l'attivazione di leucociti, cellule endoteliali e piastrine [19]. Un ulteriore meccanismo di attivazione della cascata della coagulazione nella sepsi è mediato dalla molecola HMGB1; questa proteina nucleare, una volta rilasciata nell'ambiente

extracellulare, può formare complessi molecolari con l'LPS batterico e fungere da DAMP con conseguente fagocitosi, destabilizzazione della membrana lisosomiale e rilascio del complesso nel citosol. Successivamente, la formazione dell'inflamosoma e l'innescò della piroptosi comportano l'attivazione mediata dalle caspasi di una molecola nota come GSDMD, la quale favorisce la formazione di pori sulla membrana cellulare e il massiccio rilascio di fattore tissutale [20].

Parallelamente alla persistente risposta infiammatoria, si sviluppa già nelle prime fasi della malattia anche un fenomeno di immunosoppressione. Essa è correlata primariamente all'aumentato tasso di apoptosi dei linfociti T, linfociti B, cellule NK e cellule dendritiche follicolari. Al deficit quantitativo si affianca poi anche un deficit qualitativo dei restanti linfociti B, caratterizzati da un fenotipo difettoso per ridotta espressione del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II) e maggiore produzione della citochina anti-infiammatoria IL-10 [21], la quale contribuisce alla riduzione della produzione di IL-6 e IFN- γ e stimola la produzione del recettore solubile del TNF e dell'antagonista dell'IL-1R [22]. L'ambiente anti-infiammatorio nella sepsi è ulteriormente modellato dall'aumento del numero di linfociti T regolatori e MDSCs (Myeloid Derived Suppressor Cells) che orchestrano l'inibizione degli effettori citotossici e frenano la produzione di citochine pro-infiammatorie [23] [24]. Inoltre, studi recenti hanno evidenziato l'importanza dei checkpoint immunitari: i pazienti con sepsi hanno tendenzialmente una maggiore espressione di PD-1, PD-L1 e CTLA-4 su diversi citotipi immunitari, con aumento del rilascio di molecole immunosoppressive e apoptosi [25]. Anche i meccanismi di autofagia svolgono un ruolo chiave nella risoluzione dello stato infiammatorio. La formazione dell'autofagosoma, la sua fusione con il lisosoma e la degradazione delle macromolecole in esso contenute garantiscono l'eliminazione dell'agente patogeno, la neutralizzazione delle tossine microbiche, la regolazione del rilascio di citochine, la riduzione del tasso di apoptosi e la promozione dell'espressione antigenica. A conferma di ciò, si è dimostrato che difetti genici di sequenze che regolano tale meccanismo contribuiscono all'immunosoppressione e, dunque, sono associati ad una difettosa risposta dell'organismo e un maggiore danno d'organo [22].

La rilevanza fisiopatologica dell'immunosoppressione nei pazienti con sepsi risiede nell'aumentata suscettibilità alle infezioni secondarie, spesso causate da patogeni opportunisti, e alla riattivazione virale [26].

Figura 3: La risposta dell'ospite durante la sepsi [27]

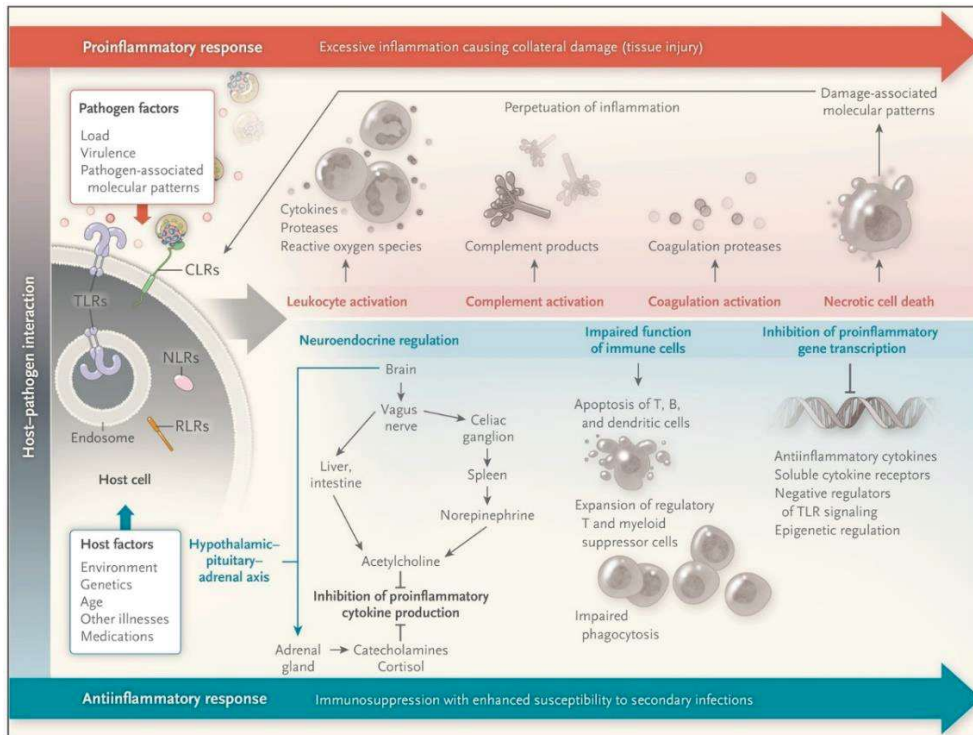
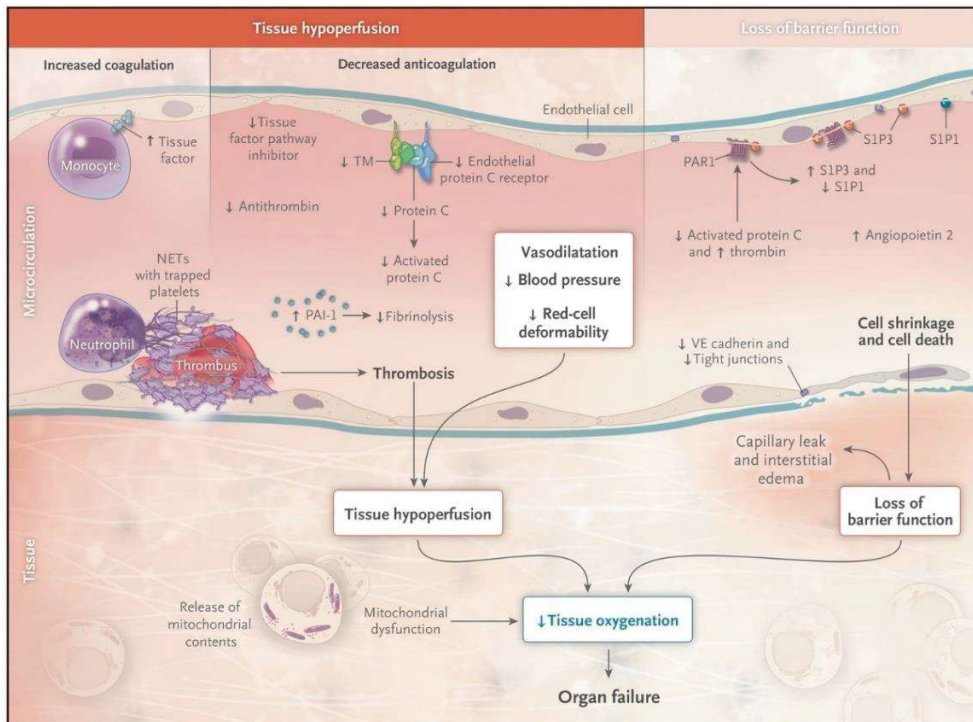
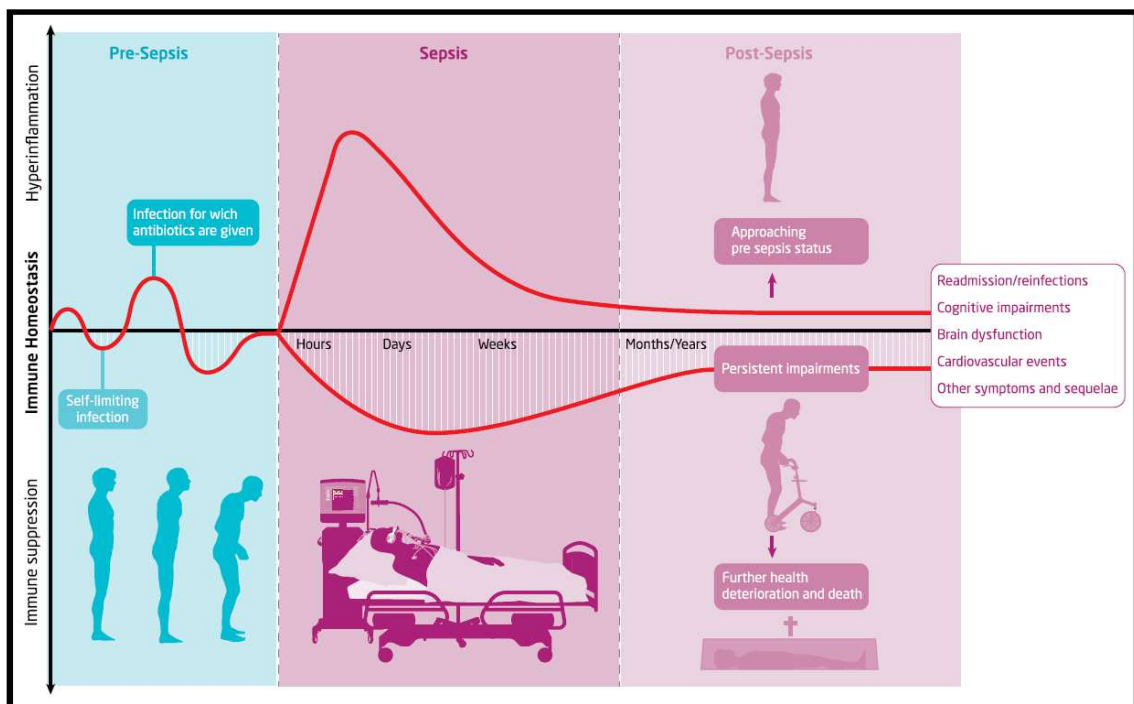


Figura 4: Meccanismi fisiopatologici alla base della disfunzione d'organo [27]



Riassumendo, la risposta dell'ospite osservata nei pazienti che sopravvivono al decorso iniziale della sepsi durante il ricovero è caratterizzata dalla concomitanza di infiammazione persistente, immunosoppressione e sindrome da catabolismo che insieme configurano la cosiddetta sindrome PICS (Persistent inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome) [28].

Figura 5: Immune trajectories and outcome pre-, during, and post sepsis [28]



Dall'infezione alla disfunzione d'organo

Il meccanismo fondamentale del danno d'organo indotto dalla sepsi è l'instaurazione e la perpetuazione di una discrepanza tra perfusione e richiesta metabolica dei tessuti periferici. Nel dettaglio, la redistribuzione del volume ematico, la disfunzione cardiaca indotta dall'infiammazione e l'alterata estrazione e utilizzo periferico di ossigeno giustificano la sofferenza cellulare che è alla base delle singole insufficienze d'organo.

- *Disfunzione vascolare*

Nel letto vascolare sistemico dei pazienti con sepsi si verificano simultaneamente diversi cambiamenti, in particolare a livello del microcircolo. L'aumento della permeabilità capillare compromette il volume ematico effettivo e quindi la perfusione sistemica. Questa perdita paracellulare è causata principalmente da una disfunzione endoteliale diffusa associata ad una sovraespressione di iNOS (inducibile Nitric Oxide Synthase): l'eccessiva produzione di NO (Nitric Oxide) induce direttamente uno stato di rilasciamento e iperpolarizzazione delle cellule muscolari lisce delle pareti dei vasi, inficiando la risposta delle stesse cellule agli stimoli vasocostrittori e contribuendo così allo sviluppo di uno stato di ipotensione refrattaria noto come shock settico [29].

- *Disfunzione cardiaca*

Le citochine pro-infiammatorie, quali IL-1 β e IL-6, deprimono la contrattilità dei cardiomiociti e inducono l'espressione di VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) nell'endotelio coronarico con aumento della permeabilità e infiltrazione di neutrofili nel miocardio [30]. Inoltre, l'aumentato rilascio di NO peggiora la disfunzione mitocondriale dei cardiomiociti, perpetua il rilascio di citochine pro-infiammatorie e causa down-regulation dei recettori β -adrenergici [31]. Ne risulta dunque una compromissione sia dell'inotropismo che del cronotropismo cardiaco.

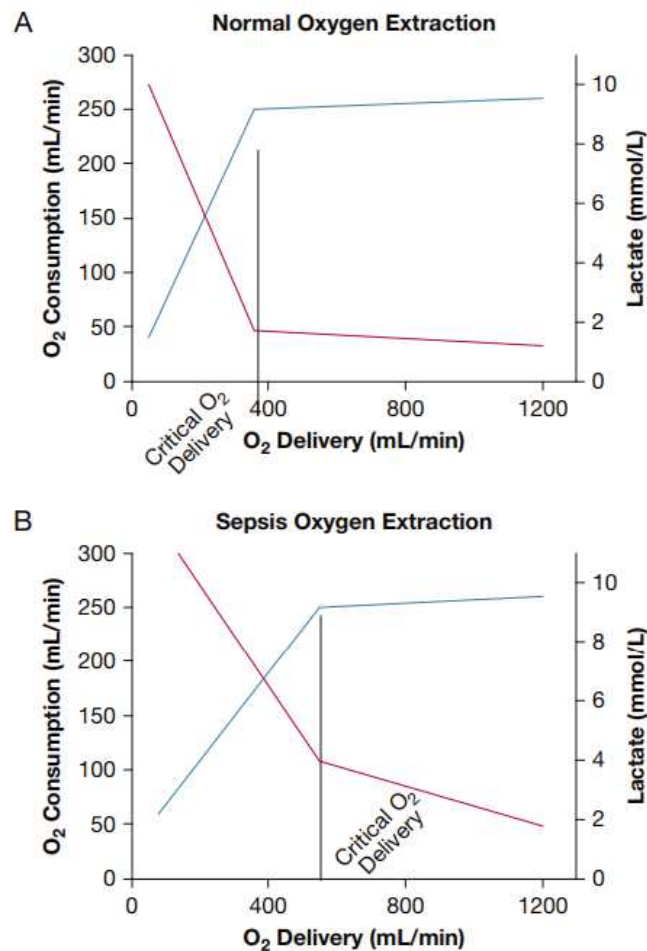
- *Disfunzione cellulare*

Il risultato del difettoso apporto di ossigeno e del suo ridotto utilizzo nei tessuti periferici è un'importante compromissione del metabolismo cellulare, che devia in maniera esagerata verso la produzione di lattato. Infatti, in condizioni aerobiche il glucosio viene convertito in piruvato tramite glicolisi, quest'ultimo entra nei mitocondri e viene convertito in acetil-CoA il quale viene incluso nel ciclo di Krebs, con successiva attivazione della catena respiratoria e produzione al netto di 38 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio metabolizzata; viceversa, in condizioni anaerobiche il piruvato non può essere convertito in acetil-CoA ma tramite l'azione dell'enzima lattico-deidrogenasi si generano grandi quantità di lattato.

Nel dettaglio, in assenza di sepsi, quando a causa dell'ipossia e della ridotta funzione cardiaca il trasporto di ossigeno noto come DO₂ (O₂ Delivery: prodotto tra

la gittata cardiaca e il contenuto arterioso di ossigeno) si riduce e da valori normali (circa 1000 mL/min) giunge a valori molto più bassi, non c'è un significativo cambiamento del consumo di ossigeno noto come VO_2 (O_2 Consumption) (Figura 6A, linea blu), fino a un punto critico (circa 4 mL/kg/min) oltre il quale l'estrazione di ossigeno raggiunge il massimo di circa il 70% e di conseguenza aumenta notevolmente la produzione di lattato (Figura 6A, linea rossa); viceversa, in presenza di sepsi, la disfunzione endoteliale e il danno mitocondriale compromettono il processo di estrazione di ossigeno dal sangue periferico che raggiunge al massimo percentuali intorno al 50% e, per tale motivo, si verifica un precoce raggiungimento del punto critico con conseguente precoce produzione di lattato (Figura 6B) [32].

Figura 6: A) Estrazione di ossigeno in condizioni normali. B) Estrazione di ossigeno durante la sepsi



Dato che la sepsi è una sindrome caratterizzata da un insieme di insulti che si verificano simultaneamente in tutto l'organismo, l'insufficienza multiorgano non dovrebbe essere intesa come un insieme di eventi isolati su diversi organi e sistemi, bensì come un unico fenomeno fisiopatologico in cui il danno del singolo organo si ripercuote sugli altri e viceversa; tuttavia, la si può schematizzare sistematicamente come segue:

- *Polmoni*

La sepsi rappresenta ad oggi la causa più comune di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) e, viceversa, una grande percentuale di pazienti con sepsi o shock settico la sviluppa durante il decorso di malattia. L'azione lesiva delle citochine pro-infiammatorie, la disfunzione endoteliale dei capillari polmonari, l'attivazione piastrinica con formazione di microtrombi e il reclutamento di neutrofilo con formazione di NET determinano un danno alla barriera emato-alveolare con conseguente stravasamento di liquido ricco di proteine, dapprima a livello interstiziale, successivamente a livello alveolare [33]. Tale edema alveolare su base non cardiogenica, apprezzabile radiologicamente come infiltrati polmonari diffusi, aumenta lo spazio morto fisiologico compromettendo lo scambio di gas e causando ipossiemia e ipercapnia. Clinicamente il paziente può presentare manifestazioni come dispnea, tachipnea, rantoli, crepitii e cianosi.

- *Reni*

La sepsi è il fattore più comune che contribuisce allo sviluppo di AKI (Acute Kidney Injury) nei pazienti critici e, viceversa, nei pazienti con sepsi o shock settico la sua incidenza è piuttosto elevata. In accordo alle linee guida KDIGO [34], l'AKI è una condizione patologica definita come un aumento della creatinina sierica $\geq 0,3$ mg/dL in 48 h oppure un aumento della creatinina almeno del 50% rispetto al basale in 7 giorni oppure una produzione di urina $< 0,5$ mL/kg/h per più di 6 ore. Alla base del danno renale c'è sicuramente l'ipoperfusione periferica che causa ischemia e necrosi tubulare acuta, ma ci sono evidenze che testimoniano un insulto diretto al microcircolo renale sulla base del danno da ischemia-riperfusione, stress ossidativo e apoptosi tubulare [35]. Clinicamente il paziente manifesta oligo-anuria, segni e sintomi da eccessiva ritenzione idrica, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e tendenza all'acidosi metabolica.

- *Coagulazione*

A livello endoteliale le citochine pro-infiammatorie aumentano anche l'espressione di VCAM-1 e ICAM-1 contribuendo all'adesione piastrinica e all'attivazione della cascata della coagulazione, grazie anche alla disfunzione dei sistemi anticoagulanti. Complessivamente questa predisposizione alla coagulazione causata da una parte la comparsa di microtrombi e dall'altra un consumo massivo di piastrine e fattori della coagulazione, portando all'insorgenza di trombocitopenia indotta dalla sepsi e coagulazione intravasale disseminata (CID), caratterizzata da trombocitopenia, aumento dei D-Dimeri e/o dei FDP, aumento del tempo di protrombina o INR e riduzione del dosaggio ematico di fibrinogeno [36].

- *Fegato*

Le cellule di Kupffer, esposte all'LPS, aumentano il rilascio di citochine pro-infiammatorie, in risposta alle quali gli epatociti producono e rilasciano nella circolazione sistemica numerose molecole note come proteine di fase acuta. Per tale motivo il fegato è considerato un organo chiave nel bilanciare la risposta immunitaria durante la malattia, prevenendo uno stato infiammatorio eccessivo o uno stato di immunosoppressione [37]. Tuttavia, neppure il fegato è risparmiato dalla fisiopatologia dell'insufficienza multiorgano. I meccanismi principali che possono spiegare la disfunzione epatica durante la sepsi sono l'epatite ipossica e la colestasi [38]. L'epatite ipossica è definita come un quadro clinico caratterizzato da un ridotto apporto o utilizzo di ossigeno da parte degli epatociti e ciò, durante la sepsi, è giustificato dalla presenza di profonde alterazioni emodinamiche, formazione di microtrombi e disfunzione endoteliale nei sinusoidi epatici. D'altra parte, la colestasi indotta dalla sepsi, definita come un aumento di bilirubina sierica totale ≥ 2 mg/dl e un aumento di AST e/o ALT ≥ 2 volte il limite superiore [39], non ha una patogenesi totalmente chiara, ma probabilmente è dovuta alla soppressione della secrezione di acidi biliari da parte degli epatociti e dei colangiociti a causa delle citochine pro-infiammatorie.

- *Sistema nervoso centrale*

L'encefalopatia è un danno d'organo estremamente frequente nei pazienti affetti da sepsi o shock settico. I meccanismi alla base sono molteplici, in particolare un ruolo chiave è svolto dalla grave instabilità emodinamica che può eccedere i

meccanismi di autoregolazione del flusso cerebrale, portando alla comparsa di numerose lesioni ischemiche, favorite eventualmente dalla formazione di trombi ed emboli in caso di aritmia cardiaca. Inoltre, la coagulopatia indotta da sepsi partecipa alla diatesi trombotica alla base dell'ictus ischemico, e, d'altro canto, predispone anche alla comparsa di ictus emorragici per esaurimento dei fattori della coagulazione [40]. Come in altri organi, anche nel sistema nervoso centrale la marcata risposta infiammatoria contribuisce al danno del microcircolo e alla rottura della barriera emato-encefalica, consentendo ai mediatori dell'infiammazione e alle neurotossine, come l'ossido nitrico, di entrare nel tessuto cerebrale e causare stress ossidativo, disfunzione neuronale e apoptosi [41]. L'interruzione della trasmissione colinergica e dopaminergica svolge un ruolo chiave in questa disfunzione cerebrale acuta la quale si presenta clinicamente con manifestazioni che vanno dal delirium, alle convulsioni, fino al coma [42]. Inoltre, quando la compromissione neuronale raggiunge aree critiche come il tronco cerebrale, la disfunzione autonoma viene esacerbata perpetuando l'instabilità emodinamica e le sue dirette conseguenze [43].

SIMD: disfunzione miocardica indotta dalla sepsi

Come anticipato, il sistema cardiovascolare svolge un ruolo chiave nella patogenesi della sepsi. Dal momento che il cuore risponde costantemente ai cambiamenti dell'emodinamica periferica, è difficile distinguere quali siano le risposte cardiache alle alterazioni del precarico, postcarico e/o dell'attività neuroumorale durante la sepsi e quali siano invece i fenomeni direttamente derivanti dall'influenza della sepsi sull'organo stesso. Tuttavia, la comprensione della fisiopatologia della cosiddetta SIMD (Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction) è fondamentale per migliorare le strategie terapeutiche e dunque la prognosi, in quanto si stima che i pazienti affetti abbiano una mortalità del 70-90% rispetto al 20% dei pazienti settici non affetti [44].

Studi autoptici di anatomia patologica hanno rivelato che il danno miocardico indotto dalla sepsi rientra nella categoria delle cardiomiopatie infiammatorie. Infatti, i principali reperti istopatologici comprendono l'infiltrazione miocardica da parte di cellule immunitarie, tra cui macrofagi e neutrofili, l'emorragia subendocardica, l'edema interstiziale e

intracellulare, l'edema delle cellule endoteliali, la deposizione di fibrina nel microcircolo, la dissoluzione miofibrillare focale, la necrosi dei cardiomiociti e la fibrosi interstiziale. Gli esami immunohistochimici evidenziano inoltre l'elevata e diffusa espressione di citochine pro-infiammatorie tra cui TNF- α [45].

Sulla base di ciò sono state avanzate numerose ipotesi circa la patogenesi del danno cardiaco, giungendo alla conclusione che la SIMD possa essere il risultato dell'interazione di molti fattori, tra cui l'infiammazione, l'alterazione del metabolismo cellulare e la neuroimmunomodulazione, come riportato in Figura 7.

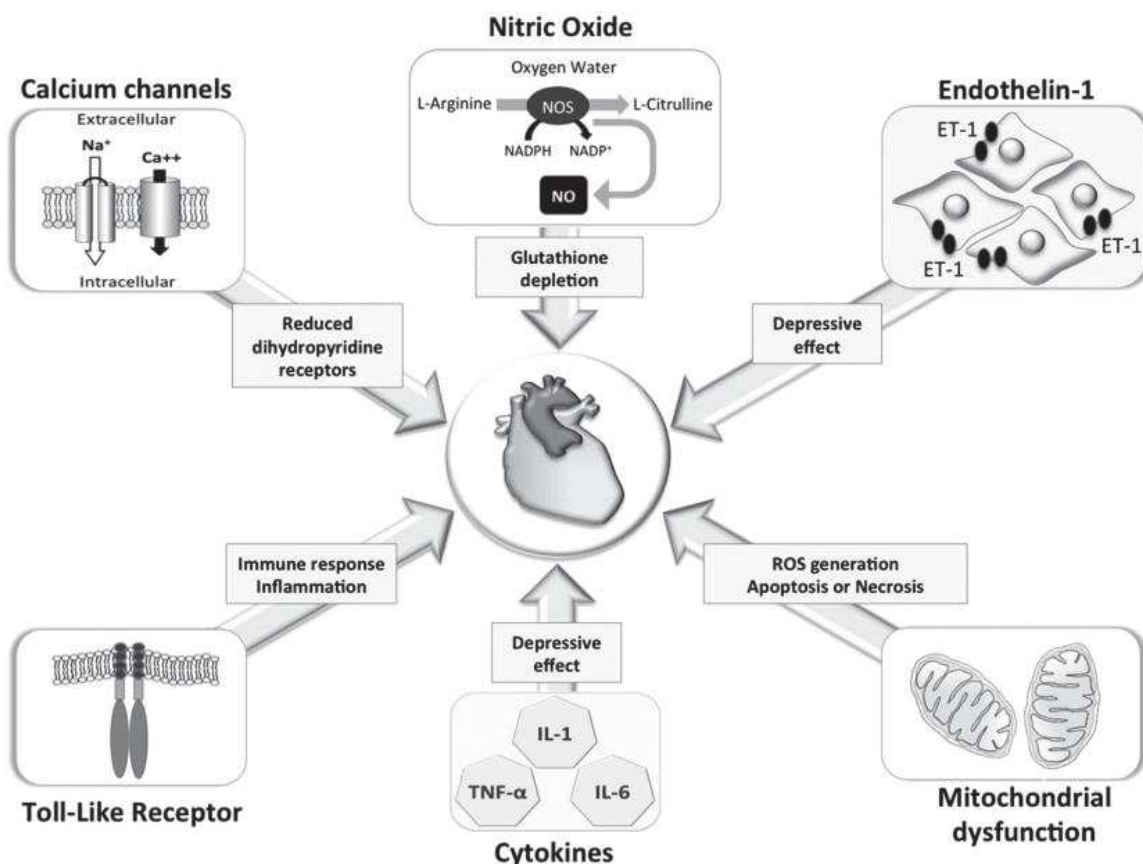
Diverse molecole prodotte e rilasciate in circolo nel contesto della risposta infiammatoria dell'organismo durante la sepsi sono state identificate come fattori deprimenti il miocardio. Tra questi ci sono citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF- α , proteine del complemento come C5a, PAMPs come l'LPS, DAMPs come l'HMGB1 e gli istoni extracellulari [46].

Oltre ai cardiomiociti, nella SIMD sono coinvolti anche i fibroblasti cardiaci, i quali sono fortemente stimolati dal LPS a produrre grandi quantità di metalloproteinasi-9 e TNF- α , responsabili poi del rimodellamento interstiziale. Inoltre, come in altri organi, anche le cellule endoteliali del microcircolo coronarico svolgono un ruolo critico nella patogenesi del danno, a causa della ubiquitaria disfunzione endoteliale.

Il sistema nervoso autonomo ricopre un ruolo altresì importante. Alla base della disregolazione autonoma si osserva apoptosi neuronale e gliale nei centro autonomici del cuore, alti livelli plasmatici di catecolammine, ridotta variabilità della frequenza cardiaca e ridotta sensibilità dei miocardiociti alle stesse catecolammine [47].

A livello intracellulare, i cardiomiociti subiscono un danno a carico dei sistemi di mobilitazione del Ca²⁺ intracellulare, a causa della down-regulation dei canali del calcio di tipo L e della pompa del reticolo sarcoplasmatico [48]. Inoltre, nonostante l'ossigenazione del miocardio non sembri essere inficiata durante la sepsi, ci sono prove che sostengono l'alterazione del metabolismo cellulare, in particolare quello relativo al trasporto e all'utilizzo degli acidi grassi. Infine, soprattutto nelle fasi avanzate della sepsi, il malfunzionamento dei cardiomiociti risiede anche nella disfunzione mitocondriale e nella depressione dei componenti principali della catena respiratoria [49].

Figura 7: Fattori molecolari alla base della disfunzione miocardica indotta dalla sepsi



Le alterazioni emodinamiche durante la sepsi sono state studiate per molti decenni e già nel 1956 era noto che l'iniezione dell'endotossina in animali da laboratorio poteva causare un'improvvisa riduzione del ritorno venoso, della pressione arteriosa, della gittata cardiaca e un aumento delle resistenze vascolari sistemiche, fino alla morte dell'animale [50].

Storicamente la prima descrizione della SIMD risale a uno studio del 1967 nel quale i criteri diagnostici per identificare l'insufficienza cardiaca erano unicamente un basso CI (Cardiac Index) [51], parametro emodinamico che si ottiene dividendo la gittata cardiaca per l'area della superficie corporea. Successivamente, l'introduzione della scintigrafia con radionuclidi ha permesso di definire la SIMD come una depressione della funzione miocardica reversibile causata dalla sepsi e dello shock settico e caratterizzata da una LVEF < 40% e un aumento dei volumi medi telediastolici (EDV) e telesistolici (ESV),

fenomeno che si verifica di solito entro 2-3 giorni dall'insorgenza della sepsi e si risolve entro 7-10 giorni [52].

Ad oggi, l'attuale definizione di SIMD [44] include:

- Dilatazione ventricolare con aumento della compliance ventricolare e pressioni di riempimento normali o basse, a differenza dello shock cardiogeno in cui tali pressioni sono elevate;
- Diminuzione della frazione di eiezione senza riduzione della gittata sistolica;
- Diminuzione della risposta alla somministrazione di liquidi e catecolammine;
- Reversibilità in 7-10 giorni;
- Esclusione della sindrome coronarica acuta come causa alternativa.

Il sospetto clinico di SIMD si basa sul riconoscimento di una precedente storia di scompenso cardiaco, un fenotipo settico “dalle estremità fredde”, instabilità emodinamica nonostante terapia con vasopressori, mancata risposta alla rianimazione fluida, una funzione cardiaca anormale e un'elevata frequenza cardiaca.

La diagnosi di SIMD può basarsi su diversi parametri che negli anni sono stati ottenuti con metodiche differenti. In particolare, l'ecocardiografia offre numerosi vantaggi circa la valutazione della funzione cardiaca e dell'emodinamica, includendo modalità quali l'ecocardiografia tridimensionale, l'imaging color-Doppler, l'imaging tissue-Doppler e l'ecocardiografia speckle tracking. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro viene utilizzata per classificare la gravità della disfunzione ventricolare sistolica, tuttavia essa è una misura imperfetta in quanto strettamente dipendente dalla contrattilità del ventricolo sinistro, dal precarico e dal postcarico, che sono in costante variazione durante la sepsi. Infatti, nella prima fase iperdinamica dello shock settico si osserva tipicamente un'elevata frazione di eiezione a fronte di una bassa gittata sistolica a causa della riduzione del precarico; successivamente la frazione di eiezione tende ad abbassarsi mentre la gittata sistolica rimane nella norma a causa della riduzione del postcarico. La risposta adattativa del cuore a una riduzione acuta della contrattilità è rappresentata dalla dilatazione ventricolare attraverso il meccanismo di Starling, pertanto la misurazione del volume ventricolare telediastolico è un importante indice reperibile tramite ecocardiografia. Oltre alla disfunzione sistolica, nella SIMD si verifica anche una disfunzione diastolica. Essa è valutabile tramite tissue-Doppler, in particolare grazie alla velocità di picco diastolica pre-

anulare mitralica e' e al rapporto E/e' che riflettono il grado di rilassamento del ventricolo sinistro. L'ecocardiografia speckle tracking è invece una delle tecniche più recenti e accurati per valutare la funzione cardiaca, in quanto è meno influenzata dai cambiamenti del carico ventricolare e della compliance miocardica. Grazie a questa metodica si può sfruttare la misurazione della deformazione longitudinale globale (GLS), la quale risulta un parametro accurato e riproducibile anche in presenza di frazione di eiezione conservata. Per quanto riguarda invece la disfunzione del ventricolo destro, l'ecocardiografia permette di misurare l'escursione sistolica del piano anulare della valvola tricuspide (TAPSE) che risulta ridotta nella maggior parte dei pazienti affetti da SIMD. Infine, anche la risonanza magnetica cardiaca è una tecnica utile, dal momento che permette di ottenere numerose informazioni, tra cui anomalie del movimento della parete, aumento del volume telediastolico del ventricolo sinistro, enhancement miocardico omogeneo su immagini pesate in T2 e vitalità su tutti i segmenti miocardici senza evidenza di miocardite [44].

Il peptide natriuretico BNP e il frammento NT-pro-BNP sono molecole rilasciate principalmente dallo stress distensivo delle pareti ventricolari, perciò sono biomarcatori potenzialmente utili nella valutazione della disfunzione miocardica. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato un aumento di concentrazione nei pazienti settici, rendendoli potenzialmente utili sia per la diagnosi che per la prognosi. Tuttavia, durante la sepsi diversi fattori possono contribuire al rilascio di BNP, tra cui il sovraccarico del ventricolo destro, la terapia con catecolammine e l'aumento di citochine pro-infiammatorie, pertanto non c'è una significativa associazione con la disfunzione miocardica. Viceversa, il dosaggio ematico di cTnT e cTnI può essere un valido esame di laboratorio, in quanto accessibile, rapido e ripetibile, da poter integrare alla valutazione strumentale della disfunzione miocardica e quindi per aumentare l'accuratezza diagnostica di SIMD. Infatti, sebbene i meccanismi alla base del rilascio di troponina durante la sepsi non siano ancora totalmente chiari, nei pazienti settici è stato appurato un sostanziale aumento delle concentrazioni plasmatiche associato alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e alla disfunzione sistolica del ventricolo destro [53].

1.5 PROGNOSE

Come sottolineato dalle attuali definizioni del 2016, la sepsi è un sindrome “life threatening”, infatti la mortalità è estremamente elevata, con percentuali che in Europa raggiungono valori che vanno dal 20 al 47% a seconda del paese [54]. Tuttavia, la sepsi è una sindrome molto eterogenea e gli esiti sono molto variabili. Infatti, la prognosi dipende primariamente dai fattori predisponenti dell'ospite, per esempio la presenza di malattie croniche che facilitano l'insorgenza di insufficienza multiorgano e rallentano il recupero. In secondo luogo, anche la natura dell'infezione, come la virulenza dell'agente patogeno e il sito di infezione, impatta sul decorso della malattia.

Per rendere più oggettiva e riproducibile la valutazione della disfunzione d'organo dei pazienti affetti da sepsi e avere una correlazione prognostica sono stati ideati diversi punteggi.

SOFA score

Lo score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) è stato ideato e sviluppato nel 1994 [55] con lo scopo di descrivere nella maniera più oggettiva possibile il grado di insufficienza multiorgano nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Nonostante l'obiettivo iniziale, nel corso degli anni il ruolo dello score SOFA è andato ben oltre la capacità descrittiva della malattia e ha acquisito una notevole valenza anche come predittore di esito, divenendo largamente utilizzato nel monitoraggio quotidiano della morbilità acuta nelle unità di terapia intensiva.

Il calcolo dello score SOFA si basa sulla valutazione della disfunzione di sei organi e sistemi per ognuno dei quali si attribuisce un punteggio che va da 0 (disfunzione minima) a 4 (disfunzione massima), come si può vedere nella Tabella 3.

Nel dettaglio sono considerati:

1. Sistema respiratorio
2. Sistema nervoso
3. Sistema cardiovascolare

4. Fegato
5. Coagulazione
6. Reni

Tabella 3: SOFA score

PUNTEGGIO		0	1	2	3	4
SISTEMA RESPIRATORIO	PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio
SISTEMA NERVOSO	GCS (Glasgow Coma Scale)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
SISTEMA CARDIOVASCOLARE	MAP	> 70 mmHg	< 70 mmHg	-	-	-
	Uso di vasopressori	-	-	Dopamina < 5 microgrammi/kg/min oppure Dobutamina a qualsiasi dosaggio	Dopamina 5,1-15 microgrammi/kg/min oppure Epinefrina ≤ 0,1 microgrammi/kg/min oppure Norepinefrina ≤ 0,1 microgrammi/kg/min	Dopamina > 15 microgrammi/kg/min oppure Epinefrina > 0,1 microgrammi/kg/min oppure Norepinefrina > 0,1 microgrammi/kg/min
FEGATO	Bilirubina totale	< 1,2 mg/dL	1,2-1,9 mg/dL	2,0-5,9 mg/dL	6,0-11,9 mg/dL	≥ 12 mg/dL
COAGULAZIONE	Piastrine	≥ 150.000/microlitro	< 150.000/microlitro	< 100.000/microlitro	< 50.000/microlitro	< 20.000/microlitro
RENI	Creatinina	< 1,2 mg/dL	1,2-1,9 mg/dL	2,0-3,4 mg/dL	3,5-4,9 mg/dL	≥ 5 mg/dL
	Output urinario				< 500 mL/die	< 200 mL/die

Lo score SOFA viene solitamente calcolato al momento del ricovero in terapia intensiva e successivamente ogni 24 ore. Tuttavia, esiste una terminologia apposita a seconda delle applicazioni:

- *Admission SOFA score*: punteggio attribuito sulla base della valutazione del paziente nelle 24 ore precedenti il ricovero in terapia intensiva;
- *Maximum SOFA score*: punteggio giornaliero massimo durante il periodo di ricovero preso in considerazione;
- *Delta SOFA score*: variazione del punteggio in un determinato intervallo di tempo a partire da un valore di riferimento;
- *Mean SOFA score*: punteggio medio calcolato in un determinato intervallo di tempo.

APACHE-II e SAPS-2

Gli score APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) e SAPS-2 (Simplified Acute Physiology Score) sono strumenti utilizzati nei reparti di terapia intensiva per studiare la mortalità dei pazienti ricoverati.

Lo score APACHE-II viene utilizzato per valutare le condizioni dei pazienti dopo le prime 24 ore di ricovero in terapia intensiva. È applicabile a tutti i pazienti di età superiore a 16 anni e prende in considerazione dodici parametri: temperatura corporea misurata nel retto, pressione arteriosa media, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, rapporto PaO₂/FiO₂, pH su sangue arterioso, sodiemia, potassiemia, creatininemia, ematocrito, conta leucocitaria e GCS. Per ogni variabile viene scelto il punteggio peggiore nell'arco delle prime 24 ore di ricovero con un punteggio finale che va a 0 a 71.

Lo score SAPS-2 ad oggi è maggiormente utilizzato. Esso è applicabile a tutti i pazienti di età superiore a 15 anni e prende in considerazione quindici parametri: età, pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca, temperatura corporea, rapporto PaO₂/FiO₂, output urinario, sodiemia, bicarbonati, bilirubina, GCS (Glasgow Coma Scale), comorbidità (soprattutto neoplasie e AIDS). Per ogni variabile viene scelto il punteggio peggiore nell'arco delle prime 24 ore di ricovero con un punteggio finale che vada 0 a 163.

1.6 TERAPIA

La gestione dei pazienti con sepsi o shock settico segue le linee guida sviluppate nel 2021 dalla Surviving Sepsis Campaign [56], frutto della revisione delle precedenti raccomandazioni del 2016.

La sepsi è una sindrome life-threatening e il tempo è una variabile fondamentale per lo sviluppo di complicanze d'organo. Il trattamento deve essere iniziato quanto più precocemente possibile, senza attendere il trasferimento in terapia intensiva, che deve comunque avvenire, se necessario, entro 6 ore dalla diagnosi o dalla nascita del sospetto.

Per accertare la presenza di infezione è fondamentale richiedere prontamente almeno due set di emocolture e, in caso di sospetta infezione delle vie urinarie, campioni per l'urinocoltura. Radiologicamente può risultare utile richiedere una radiografia del torace o una TC addome per escludere la presenza di focolai infettivi a livello polmonare o gastrointestinale. Il dosaggio di VES e PCR è utile per valutare lo stato flogistico e deve essere accompagnato dalla misurazione dei livelli sierici di procalcitonina la quale, nonostante non sia un accurato strumento diagnostico, può aiutare nel monitoraggio del paziente durante il percorso terapeutico.

Inoltre, per garantire una diagnosi precoce le stesse linee guida raccomandano un miglioramento della performance dei programmi di screening di pazienti a rischio, sottolineando in particolare l'utilità del dosaggio ematico dei lattati e suggerendo di evitare l'utilizzo del qSOFA come singolo strumento di screening a favore invece dell'utilizzo di altri score quali SIRS, NEWS o MEWS.

Rianimazione iniziale e gestione emodinamica

La gestione iniziale dei pazienti con sepsi o shock settico con annessa ipoperfusione si basa su una rapida ed efficace fluidoterapia. Il fallimento di questo primo approccio si associa infatti ad un aumento della mortalità intraospedaliera, del ritardo della risoluzione dell'ipotensione e del periodo di degenza in unità di terapia intensiva.

Le linee guida raccomandano la somministrazione di un volume pari a 30 ml/kg di cristalloidi entro le prime 3 ore dalla rianimazione, mentre l'uso di albumina è suggerito come seconda linea in chi ha già ricevuto grandi dosi di cristalloidi. Non è invece consigliato l'utilizzo di amidi e gelatine.

La somministrazione di liquidi deve essere bilanciata anche in base al rischio di sovraccarico emodinamico, per tale motivo in seguito ad una prima dettagliata valutazione è necessario monitorare continuamente la risposta al trattamento. L'esame clinico e le misure statiche come la frequenza cardiaca, la pressione venosa centrale e la pressione arteriosa sistolica da sole sono scarsi indicatori dello stato volemico intravascolare e della perfusione d'organo. Le altre misure dinamiche hanno invece dimostrato maggiore efficacia: esse includono il sollevamento passivo delle gambe combinato con la misurazione della gittata cardiaca, gittata sistolica, pressione arteriosa sistolica o pressione di polso e l'aumento della gittata sistolica in risposta ai cambiamenti della pressione intratoracica. Quando non è disponibile la strumentazione di monitoraggio emodinamico avanzato si può ricorrere a strumenti di valutazione alternativi quali la temperatura corporea alle estremità, la presenza di mazzature cutanee e capillary refill time (RCT). L'obiettivo primario della rianimazione iniziale è quello di stabilizzare il paziente e ridurre i livelli sierici dei lattati, nonostante essi non siano uno strumento di misura diretta della perfusione tissutale periferica.

L'uso di vasopressori è parte integrante della gestione emodinamica dello shock settico e il pronto inizio della loro somministrazione è raccomandato anche qualora l'ipovolemia non sia stata ancora risolta. I farmaci vasopressori sono tradizionalmente somministrati tramite accesso venoso centrale, dal momento che un accesso venoso periferico potrebbe comportare stravaso, ischemia locale e danno tissutale. Tuttavia, il confezionamento di un accesso venoso centrale potrebbe richiedere competenza e tempo non sempre disponibili, rischiando di ritardare l'inizio della stessa terapia. Per tale motivo le linee guida suggeriscono di iniziare la somministrazione di vasopressori anche in presenza di soli accessi venosi periferici.

La misurazione della pressione arteriosa tramite strumentazione non invasiva tende ad essere poco accurata. Per tale motivo si suggerisce l'utilizzo di un catetere arterioso che

permette di misurarla in maniera sicura, affidabile e continua, al fine di facilitare le decisioni terapeutiche.

La pressione arteriosa media (MAP) è un determinante chiave della perfusione sistemica, per tale motivo nei pazienti con sepsi o shock settico in terapia con vasopressori è raccomandato il target di 65 mmHg durante la rianimazione iniziale.

Il farmaco di prima linea è la noradrenalina, un potente agonista dei recettori adrenergici α_1 e β_1 che causa vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa media con minimi effetti sulla frequenza cardiaca. Le linee guida raccomandano il suo utilizzo alla luce delle numerose evidenze per le quali la si preferisce ad altri farmaci quali dopamina, vasopressina, adrenalina, selegressina, angiotensina II.

La dopamina agisce in maniera dose dipendente sui recettori dopaminergici D1, la cui attivazione comporta vasodilatazione del circolo cerebrale e splancnico, e sui recettori adrenergici α_1 e β_1 , la cui attivazione comporta vasocostrizione e aumento delle resistenze vascolari sistemiche. Tuttavia, a dosi elevate, l'attivazione massiva dei recettori adrenergici β_1 comporta un maggior rischio di aritmie, motivo per cui l'utilizzo di tale farmaco nella pratica clinica è limitato.

Se necessario, piuttosto che aumentare le dosi di noradrenalina, è suggerita l'aggiunta di vasopressina, la cui azione vasocostrittrice è mediata dall'attivazione dei recettori V1. A tal proposito risulta curioso quanto sconosciuto il fenomeno del "deficit relativo di vasopressina endogena" che si osserva nei pazienti con shock settico, il quale consiste nel decremento della sua concentrazione ematica tra le 24 e le 48 ore.

L'adrenalina è stata suggerita come farmaco di seconda o terza scelta in aggiunta a noradrenalina e vasopressina nel momento in cui tale combinazione non fosse sufficiente a mantenere un'adeguata pressione arteriosa media: a basse dosi è un potente agonista dei recettori adrenergici β_1 e un moderato agonista dei recettori adrenergici α_1 e β_2 , la cui attivazione comporta un aumento della gittata cardiaca, una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche ed effetti variabili sulla pressione arteriosa media; ad alte dosi invece causa un incremento delle resistenze vascolari sistemiche e della gittata cardiaca. Il suo utilizzo è però limitato dal rischio di aritmie e dall'alterazione della circolazione splancnica, oltre al fatto che l'aumento della produzione muscolare di lattati mediante

stimolazione dei recettori β_2 rende ancora più difficoltosa l'interpretazione del dosaggio dei lattati sierici per guidare la gestione terapeutica.

Non è consigliata invece la somministrazione di terlipressina, profarmaco convertito in vasopressina dalle peptidasi endoteliali. Infatti, nonostante l'effetto "lento rilascio" e la maggiore specificità per i recettori V1, diversi studi hanno evidenziato un aumentato rischio di eventi avversi severi.

La disfunzione cardiaca indotta dalla sepsi è riconosciuta come uno dei principali responsabili dell'instabilità emodinamica ed è associata a pessimi esiti nei pazienti con shock settico. La somministrazione di farmaci inotropi potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con ipoperfusione persistente nonostante la fluidoterapia e in pazienti con disfunzione miocardica, basandosi sulla riduzione della gittata cardiaca e dell'aumento delle pressioni di riempimento delle camere cardiache. Le linee guida suggeriscono la somministrazione della combinazione di noradrenalina e dobutamina o di adrenalina da sola. Non è invece consigliata la somministrazione di levosimendan, un calcio sensibilizzante con proprietà inotrope e vasodilatatorie che non ha mostrato grandi benefici.

Terapia antimicrobica

Per i pazienti adulti con possibile sepsi senza shock settico è consigliata una rapida valutazione delle possibili cause infettive e non infettive dello stato morboso acuto, somministrando nel frattempo la terapia antimicrobica entro 3 ore dalla nascita del sospetto. Nel caso in cui la causa infettiva fosse poco probabile è consigliata la dismissione della stessa terapia continuando il monitoraggio del paziente.

Per pazienti adulti con possibile sepsi o shock settico in assenza di infezione confermata è raccomandata la rivalutazione continua del quadro clinico e la ricerca di eventuali cause alternative. Nel caso in cui ci fosse forte sospetto di sepsi o shock settico è raccomandata un'immediata terapia antimicrobica entro 1 ora dalla nascita del sospetto; la decisione di iniziare la terapia non dipende invece né dai valori di procalcitonina e né dai reperti dell'esame clinico.

Gli agenti patogeni responsabili della sepsi e dello shock settico sono diversi. Le linee guida raccomandano l'uso razionale dei farmaci, in particolare in relazione al rischio di infezione da MRSA, MDR o funghi e in relazione alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Per esempio, è consigliato l'uso di beta-lattamici in infusione continua prolungata dopo bolo iniziale, piuttosto che in singolo bolo convenzionale. La durata della terapia antimicrobica non deve seguire uno schema fisso, ma è consigliata una rivalutazione giornaliera tramite dosaggio della procalcitonina ed esame clinico per guidare la riduzione del dosaggio fino alla sospensione.

Inoltre, in aggiunta alla terapia antimicrobica, è necessario identificare e correggere le possibili sorgenti di infezioni, quali specifiche cause anatomiche o particolari devices.

Ventilazione

I pazienti che devono essere sottoposti a ventilazione meccanica in unità di terapia intensiva ricevono spesso un flusso con alta FiO_2 e hanno spesso un'alta PaO_2 . L'utilizzo di target più conservativi (PaO_2 55-70 mmHg; SpO_2 88-92%) potrebbe ridurre l'esposizione all'ossigeno con conseguente diminuzione dello stress ossidativo polmonare e sistemico, tuttavia la letteratura è povera di evidenze.

L'insufficienza respiratoria ipossiémica acuta senza ipercapnia potrebbe essere conseguente alla presenza di polmonite o di un altro focolaio infettivo responsabile della sepsi ed evoluto in ARDS. Questi pazienti sono generalmente trattati con alte concentrazioni di ossigeno che può essere erogato convenzionalmente tramite occhialini nasali, maschera con reservoir o maschera Venturi. Quando l'ipossia diventa severa è richiesta un'escalation del supporto ventilatorio, che può includere presidi di ventilazione non invasiva (NIV) o high flow nasal cannula (HFNC). In entrambi i casi si riesce ad evitare le complicanze dell'intubazione e della ventilazione invasiva, ma diversi studi hanno dimostrato maggiori benefici della HFNC rispetto alla NIV. Infatti la NIV riduce sicuramente il lavoro muscolare del paziente durante la ventilazione ma si può associare allo sviluppo di complicanze come insufflazione gastrica e aspirazione, lesioni da decubito, volumi correnti eccessivamente elevati, discomfort del paziente. La HFNC invece è un presidio non invasivo che permette di riscaldare e umidificare le secrezioni, rispondere meglio alla

domanda del paziente grazie all'alto flusso, ridurre lo spazio morto nasofaringeo e garantire una modesta positività di pressione nelle vie aeree. Tramite inspirazione si riesce a raggiungere flussi pari a 60 L/min e una FiO₂ pari a 95-100%.

Quando necessario, nei pazienti con ARDS è raccomandata la ventilazione con basso volume corrente (6 mL/kg), bassa pressione di plateau (30 cmH₂O) e alta PEEP. Se necessarie, sono consigliate anche le manovre di reclutamento. In caso di ARDS moderata-severa è raccomandata la pronazione per più di 12 ore al giorno ed è consigliato l'uso intermittente di boli di NMBA piuttosto che l'infusione continua. Nel momento in cui fallisce la ventilazione meccanica, per trattare l'ARDS severa è consigliato l'utilizzo di ECMO veno-venosa.

Terapia aggiuntive

Per pazienti adulti con shock settico e imminente necessità di vasopressori è consigliata la somministrazione endovenosa di corticosteroidi. È raccomandata una terapia trasfusionale restrittiva piuttosto che libera. Inoltre, in assenza di controindicazioni e in presenza di fattori di rischio, è consigliata la terapia profilattica per l'ulcera da stress ed è raccomandata la terapia profilattica per il tromboembolismo venoso tramite eparina a basso peso molecolare. In caso di insufficienza renale acuta, se ci sono le indicazioni, è consigliata la terapia renale sostitutiva continua o intermittente; in aggiunta, in caso di acidosi metabolica con pH < 7,2 e insufficienza renale AKIN 2-3, è consigliata la somministrazione di bicarbonato di sodio, altrimenti controindicato per tali pazienti. In caso di stato iperglicemico > 180 mg/dL è raccomandata la somministrazione di insulina.

Le linee guida sconsigliano invece l'utilizzo di polimixina B in emoperfusione, immunoglobuline o vitamina C.

Per quanto riguarda la nutrizione, i pazienti con sepsi o shock settico dovrebbero essere nutriti, se possibile, per via enterale già nelle prime 72 ore.

2. IL PAZIENTE ANZIANO

In accordo alle definizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG), l'età di passaggio alla condizione di "anziano" è rappresentata dalla soglia dei 65 anni.

Entro il 2050, a livello mondiale, si prevede che circa 1 persona su 6 avrà più di 65 anni, con un aumento del 16% rispetto al 2019. Lo squilibrio a livello sociale che ha fatto pendere la bilancia demografica verso l'età anziana si è reso palese già nel 2018, quando è stato registrato un numero di anziani over 65 maggiore rispetto al numero di bambini con meno di 5 anni.

In Italia, il numero di anziani con più di 65 anni registrato al 1° gennaio 2022 corrisponde a circa il 24% del totale della popolazione, e si pensa che tale percentuale raggiungerà valori prossimi al 30% nel 2040 [57].

Negli ultimi decenni è stato introdotto il concetto di "successful aging", ovvero un'anzianità "di successo", grazie alla quale è stata alzata la soglia di età per definire l'anzianità. Ciononostante, ci sono numerose evidenze scientifiche che sottolineano l'impatto epidemiologico della maggior parte delle patologie su questa sottopopolazione.

Per spiegare questa tendenza è fondamentale avere chiari i concetti di fragilità e comorbidità, aspetti tipici del paziente anziano che, nello specifico, giustificano la maggiore incidenza e mortalità di patologie come la sepsi.

2.1 FRAGILITÀ

Nel 2013 sei società scientifiche internazionali (International Association of Gerontology and Geriatrics, Society on Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Diseases, International Academy of Nutrition and Aging, European Geriatric Medicine Society, American Medical Directors Association, American Federation for Aging Research) si sono riunite e hanno raggiunto un accordo per definire la fragilità come una “sindrome clinica causata da vari fattori, caratterizzata da una riduzione della forza, della resistenza e delle funzioni fisiologiche e associata a un’ aumentata vulnerabilità per lo sviluppo di maggiore dipendenza e/o morte”. Essa è dunque una condizione clinica in cui il soggetto fragile ha un’ eccessiva suscettibilità all’ azione di stress endogeni ed esogeni con minore capacità di rispondere ad essi in maniera efficace. Questo è un concetto che non può essere spiegato come semplice presenza di disabilità, sarcopenia e multimorbidità; questi, infatti, possono certamente rappresentare aspetti specifici del paziente anziano fragile ma non sono singolarmente sufficienti per definirlo tale [58].

Nel corso degli anni sono stati ideati diversi strumenti per valutare la fragilità e tentare di misurarla nella maniera più oggettiva possibile. Ad oggi, il modello più conosciuto e utilizzato è quello proposto da Fried, il quale ha identificato cinque segni e sintomi caratteristici: perdita di peso, affaticamento, debolezza, lentezza e attività fisica ridotta o assente [59]. Successivamente Rockwood e Mitnitski hanno elaborato invece il concetto di fragilità come accumulo di deficit legato all’ età e, sulla base di ciò, è nato il cosiddetto Frailty Index (FI) [60].

Nella mediazione tra fragilità e disabilità, un ruolo importante è svolto anche dalla sarcopenia, intesa come perdita di massa magra e di forza muscolare. Nonostante ci sia un ampio dibattito circa la sua definizione e misurazione, appare chiaro come nella pratica clinica sia fondamentale la valutazione dello stato muscolare dei pazienti anziani per identificare coloro che sono soggetti a un maggior rischio di disabilità fisica.

2.2 MULTIMORBIDITÀ

Parallelamente alla fragilità, negli ultimi decenni la letteratura si è soffermata anche sul concetto di multimorbilità. Nonostante non ci sia un totale accordo circa la sua definizione, essa può essere intesa come coesistenza nello stesso individuo di due o più patologie croniche non correlate tra di loro che aumentano il rischio di esiti avversi per la salute dei pazienti [61].

Dal punto di vista epidemiologico, la multimorbilità ha una prevalenza estremamente elevata nella popolazione anziana, con percentuali che raggiungono circa il 65% nei pazienti tra 65 e 84 anni e circa l'80% nei pazienti con più di 85 anni [62].

Le principali patologie riscontrate nel contesto nella multimorbilità sono l'ictus, la coronaropatia, la nefropatia, le dislipidemie, i disturbi della memoria, il diabete mellito, l'epatopatia, la frattura del femore, i disturbi della vista, le broncopneumopatie croniche, le neoplasie, le malattie croniche intestinali, l'ipertensione, i disturbi psichiatrici e le patologiche reumatiche, come testimoniato da uno studio cinese del 2020 [63].

Tra queste, le patologie cardiovascolari e i disturbi neuropsichiatrici sono quelle che rendono il paziente anziano più suscettibile allo sviluppo di fragilità [64].

L'impatto che la multimorbilità ha nel paziente anziano è multimodale. La contemporanea presenza di diverse patologie croniche richiede innanzitutto l'assunzione di un gran numero di farmaci (polifarmacoterapia), fenomeno che può avere un impatto negativo per la gestione delle singole malattie sia per la minore compliance del paziente sia per i possibili eventi avversi. Inoltre, nel paziente anziano c'è anche un grande declino funzionale con un impatto sulle attività quotidiane ADL (Activities of Daily Living), oltre che un chiaro declino cognitivo. In ultimo la multimorbilità è associata a un notevole aumento del rischio di morte, con alcuni studi che hanno mostrato un HR di 1,73 rispetto a soggetti affetti al massimo da una sola patologia cronica [65].

2.3 IL PAZIENTE ANZIANO SETTICO

La sepsi è uno dei principali problemi a livello mondiale, specialmente nei soggetti anziani. Più della metà delle diagnosi di sepsi è fatta in pazienti con più di 65 anni e ciò ha un grande impatto sul sistema sanitario, soprattutto per l'elevata incidenza e la tendenza all'invecchiamento della popolazione generale.

Sono diversi i motivi per cui gli anziani hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare infezioni e, quindi, ad essere a rischio di sepsi. L'invecchiamento compromette l'efficienza del sistema immunitario attraverso complesse vie: il deficit dell'immunità innata consiste principalmente in una minore produzione di citochine ed espressione di recettori PRRs; l'immunità adattativa subisce altresì un graduale declino sia per quanto riguarda i linfociti T, a causa dell'involuzione timica, sia per il linfociti B che producono anticorpi con una progressiva riduzione dell'efficacia in termini di immunogenicità. La scarsa integrità della barriera cutanea aumenta il rischio di sviluppare infezioni della cute e dei tessuti molli, così come la disfagia, la scarsa igiene orale e la scarsa integrità mucosale predispongono con maggior facilità all'insorgenza di infezioni gastrointestinali. Nei maschi le infezioni genitourinarie sono favorite dall'ipertrofia prostatica benigna; parallelamente, nella donna il calo del tono estrogenico, tipico dell'età post-menopausale, altera la flora batterica vaginale e favorisce lo sviluppo di infezioni genitali. Anche la multimorbidità impatta sulla maggiore suscettibilità alle infezioni, di seguito alcuni esempi: il diabete mellito compromette l'azione del sistema immunitario, così come la presenza di AIDS o l'utilizzo di farmaci immunosoppressivi; l'insufficienza epatica è associata a difetto della produzione di proteine fondamentali nella risposta immunitaria tra cui si ricorda il sistema del complemento; la BPCO predispone alle infezioni delle vie respiratorie e alla loro ricorrenza a causa dell'alterazione del meccanismo di clearance muco-ciliare, del riflesso della tosse e dell'attività fagocitica dei macrofagi alveolari. Inoltre, la già citata fragilità associata alla compromissione delle attività quotidiane è responsabile molto frequentemente di cadute con successivo ricovero e, di conseguenza, esposizione a un rischio non indifferente di infezioni nosocomiali.

In aggiunta all'elevata incidenza, la sfida nella gestione clinica del paziente anziano settico inizia con la diagnosi. Molto spesso questi pazienti si presentano con manifestazioni

atipiche, con conseguente ritardo della diagnosi. La febbre è solitamente il segno più frequente di infezione, ma nel paziente anziano è assente in quasi la metà dei casi. La polmonite tende a manifestarsi con confusione, cadute e limitazioni funzionali, piuttosto che con febbre, tosse e dispnea. Le infezioni delle vie urinarie possono presentarsi con sintomi aspecifici come la disuria, la quale per esempio potrebbe essere erroneamente attribuita all'ipertrofia prostatica benigna. Peraltro, questi stessi sintomi, oltre che atipici e aspecifici, possono essere anche mal interpretati dai caregiver in presenza di un evidente declino cognitivo. Inoltre, l'esecuzione di determinati esami di laboratorio, fondamentale per giungere alla diagnosi di sepsi, è particolarmente influenzata nel paziente anziano dalle comorbidità e le loro conseguenti interferenze sui risultati, soprattutto agli occhi di un medico non esperto. Per esempio, la disidratazione, fenomeno molto comune nella popolazione anziana, può alterare vari parametri con il rischio di sottostimare o sovrastimare il problema. Lo stesso concetto può essere esteso all'esecuzione di certe indagini strumentali, come la radiografia del torace o l'ecografia addominale.

In accordo a numerosi studi presenti in letteratura, le cause più frequenti di sepsi negli anziani sono le infezioni delle vie respiratorie e le infezioni del tratto genitourinario, seguite da quelle delle cute e del tratto gastrointestinale. Rispetto ai giovani, il paziente anziano ha una probabilità maggiore di contrarre un'infezione da Gram-negativi, in particolare il microorganismo maggiormente isolato è l'*Escherichia Coli*. Tra i batteri Gram-positivi, i più frequenti sono lo *Staphylococcus Aureus*, gli entereococchi e gli streptococchi.

Le gestione terapeutica del paziente anziano settico non si discosta dalle linee guida del 2021 della Sepsis Surviving Campaign; tuttavia, ci sono alcune specificità che vanno sottolineate. La terapia antimicrobica deve tener conto della maggiore incidenza di infezioni sostenute da MDR (Multi Drug Resistant) e deve essere accompagnata da un adeguato controllo della fonte, considerando che molti pazienti anziani hanno necessità di dispositivi di supporto quali catetere vescicale, stent ureterali, cateteri venosi. Inoltre, la somministrazione dei farmaci deve tener conto dell'impatto dell'invecchiamento sia sulle specifiche farmacocinetiche che farmacodinamiche dei medicinali.

L'età un fattore di rischio indipendente di morte, perciò nella popolazione anziana la mortalità raggiunge percentuali molto alte. Inoltre, l'impatto che ha la sepsi sulla salute dei

pazienti la si osserva anche a distanza di tempo. Nei pazienti che sopravvivono alla fase acuta e che vengono dimessi si registra un'elevata incidenza di declino funzionale e cognitivo. Pertanto, la gestione post-acuzie del paziente anziano settico necessita di cure intermedie che permettano la progressiva e graduale reintroduzione nella comunità con minor incidenza di sequele a lungo termine.

3. AREE GRIGIE DELLA LETTERATURA

3.1 GLI SCORE SOFA, APACHE-II E SAPS-2 SONO IN GRADO DI PREDIRE LA PROGNOSI NELL'ANZIANO CRITICO?

La validazione originaria dello score SOFA come strumento di previsione della mortalità per sepsi in UTI [66] era basata su una coorte di pazienti che non considerava la popolazione geriatrica, in quanto l'età media di questo studio era di 59 ± 17 anni. Nonostante i risultati evidenziassero l'utilità di tale punteggio nel predire la prognosi, essi sono rimasti confinati in tale contesto specifico, non potendo quindi applicare le stesse considerazioni a una popolazione di pazienti anziani in reparti non-UTI.

A tal proposito, una recente validazione effettuata su una coorte di pazienti geriatrici [67] ha evidenziato la scarsa performance di tale score in un setting specifico, ovvero quello dell'anziano critico ricoverato nei reparti di Medicina d'Urgenza. Nel dettaglio, è stato dimostrato che gli score SOFA e qSOFA sono indipendentemente associati ad un aumentato rischio di mortalità intraospedaliera, tuttavia l'accuratezza di tale previsione è risultata essere bassa (SOFA: HR 1.189, 95% CI 1.128-1.253, $p < 0.0001$; AUC 0.686, 95% CI 0.637-0.732, $p < 0.0001$; qSOFA: HR 1.803, 95% CI 1.503-2.164, $p < 0.0001$; AUC 0.680, 95% CI 0.641-0.735, $p < 0.0001$). Tali risultati suggeriscono dunque l'utilità dei due punteggi nell'identificare quel gruppo di pazienti che possono beneficiare di ricovero in un setting di cure intermedie, piuttosto che predire la mortalità.

Gli scores APACHE-II e SAPS-2 [68] [69], pur considerando l'età quale fattore di rischio, non sono mai stati validati nel setting delle Medicine d'Urgenza. Pertanto, ulteriori studi di validazione in coorti specifiche saranno necessari per comprendere il ruolo di questo score nel contesto del paziente anziano, critico, multicomorbido, gestito al di fuori delle UTI.

3.2 DOVE RICOVERARE L'ANZIANO CRITICO?

Le malattie infettive sono responsabili di una diffusa morbilità e mortalità tra le persone anziane. Nel 2012 le malattie infettive hanno rappresentato il 13,5% di tutte le visite effettuate dagli anziani in pronto soccorso negli USA [70], con tassi di ospedalizzazione che sono aumentati costantemente negli ultimi anni [71] [72]. A fronte di una maggiore pressione sulle UTI per il ricovero di pazienti anziani, fragili, nel contesto dell'attuale assetto del SSN tale risposta non è possibile per motivi organizzativi ed etici. Difatti, la mortalità elevata del paziente settico nonché la durata della ospedalizzazione e gli esiti a lungo termine della sepsi nell'età geriatrica suggeriscono un trattamento medico ottimale in aree di medicina critica in cui non si raggiunga l'intensità delle UTI ma si possa garantire comunque un trattamento ottimale della patologia che ha motivato il ricovero.

3.3 LE MEDICINE SUBINTENSIVE

A differenza delle stepdown units americane, che prevedono la presa in carico del paziente dopo la fase iperacuta gestita in UTI, le aree critiche mediche in Italia, seppur con grandi differenze tra realtà regionali, rappresentano di fatto aree in cui il paziente che non necessita o non abbia accesso alle cure della UTI, possa ottenere comunque un trattamento medico ottimizzato delle più comuni patologie critiche, che preveda una gestione delle vie respiratorie fino alla ventilazione non invasiva, infusione di amine e posizionamento di accessi venosi centrali, monitoraggio intensivo non cruento dei parametri vitali e diagnostica ecografica bedside per la diagnosi ed il follow-up della malattia critica e delle sue eventuali complicazioni. Si tratta di fatto di una area altamente specializzata che non possiede le caratteristiche di una UTI ma risulta estremamente utile per gestire sia il paziente tipicamente "stepdown", ovvero trasferito dalle UTI per proseguire il trattamento medico, ma anche il paziente anziano, geriatrico che trova nelle aree subintensive il suo "massimo terapeutico". Tale area consente contemporaneamente sia il trattamento della patologia critica che un'eventuale terapia di fine vita qualora le condizioni generali non consentano ulteriori miglioramenti.

4. STUDIO

ABSTRACT

Introduzione: I pazienti anziani critici affetti da sepsi e shock settico possono essere ricoverati e gestiti in reparti di Medicina Interna con area critica (stepdown unit, SDU). La stratificazione del rischio è necessaria per ottimizzare la loro gestione e scegliere il contesto migliore per questi pazienti. In questo lavoro, ci siamo proposti di valutare l'accuratezza del punteggio SOFA in questo contesto e di valutare le prestazioni del punteggio SOFA-T adottando diversi test TnI.

Metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente i pazienti di età ≥ 65 anni ricoverati in due SDU in 48 mesi, considerando l'età, il sesso, i giorni di ricovero, il fallimento terapeutico (inteso come morte intraospedaliera o trasferimento in terapia intensiva), le comorbidità, il SOFA score, la TnI e la hsTnI. Abbiamo considerato il cutoff della TnI al 99° percentile superiore sia per la TnI che per la hsTnI. Il SOFA-T score è stato ottenuto aggiungendo un punto al SOFA score quando il valore di TnI o hsTnI era superiore al 99° percentile. SOFA e SOFA-T sono stati ricodificati in quartili.

Risultati: Sono stati arruolati 593 pazienti; nell'intera coorte, un aumento di un quartile del punteggio SOFA è stato associato a un minore aumento del rischio rispetto a quello osservato con un aumento di un quartile del SOFA-T. Considerando un cutoff > 3 , SOFA-T ha mostrato un valore predittivo negativo migliore (SOFA-T-VPN: 86%; 95% CI: 76-95%; SOFA-VPN: 81,0%; 95% CI: 73-87%).

Conclusioni: Nei pazienti anziani ricoverati con sepsi o shock settico, sia il SOFA che il SOFA-T sono utili per stratificare il rischio di morte o trasferimento in terapia intensiva, e consentire una stratificazione del rischio e identificare i pazienti che beneficeranno di un ricovero in SDU.

4.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO

Il paziente anziano è un soggetto fragile caratterizzato da multiple comorbidità che aumentano la suscettibilità alle infezioni e che lo rendono particolarmente incline ad un rapido peggioramento delle condizioni cliniche. L'incidenza di sepsi e shock settico in questa popolazione è molto alta e la presenza di uno stato funzionale frequentemente compromesso tende ad aggravare la prognosi, sicuramente peggiore rispetto ai pazienti settici non anziani.

La gestione del paziente anziano settico ha come punto di riferimento le unità di terapia intensiva; tuttavia, in seguito all'accesso al dipartimento di emergenza tramite pronto soccorso, le aree di medicina interna dotate di stepdown unit (SDU) possono rappresentare un valido setting per una gestione ottimale del paziente anziano che non necessita di alta intensità di cura. Infatti, in questi reparti è reso possibile un monitoraggio continuo dei parametri vitali associato a rapidi e accessibili strumenti diagnostici e presidi terapeutici che permettono di evitare il sovraccarico delle UTI.

Appare chiara la necessità di una stratificazione del rischio, per indirizzare il paziente al setting di cura più appropriato. La decisione del ricovero del paziente anziano settico presso questi reparti spetta al medico di pronto soccorso, il quale deve avere gli strumenti adeguati a poter prendere la scelta migliore.

Gli score SOFA, APACHE-II e SAPS-2 sono largamente utilizzati in UTI per valutare il grado di severità dell'insufficienza multiorgano e la prognosi dei pazienti critici, ma la letteratura è carente di studi di valutazione dell'accuratezza di tali punteggi nei reparti di Medicina Interna, compresi quelli SDU.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'accuratezza dello score SOFA e della troponina, in una coorte di pazienti ricoverati in due diversi reparti di medicina interna con letti SDU, come strumenti prognostici da utilizzare per scegliere il migliore percorso di cura. Inoltre, la valutazione è stata estesa anche a un altro punteggio definito SOFA-T, frutto dell'aggiunta della troponina come ulteriore variabile dello score SOFA.

4.2 PAZIENTI E METODI

Nell'arco temporale compreso tra il 01/01/2017 ed il 31/12/2019 sono stati arruolati retrospettivamente tutti i pazienti ricoverati in due unità operative dotate di area critica (stepdown unit, SDU) con lo stesso livello di expertise nella gestione dell'anziano pluripatologico affetto da malattia critica (Medicina Interna, INRCA-IRCCS di Osimo, e Medicina Interna Subintensiva e d'Urgenza, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche) per sepsi severa o shock settico, secondo le definizioni vigenti al momento dello studio.

Protocollo di studio

Sono stati considerati tutti i pazienti ricoverati nelle due SDU nel periodo di tempo considerato, di età ≥ 65 anni che soddisfacevano, al momento del ricovero in reparto, i criteri diagnostici per sepsi e shock settico secondo le linee guida Surviving Sepsis Campaign del 2016, correnti al momento dello studio.

Sono stati esclusi: (i) pazienti con condizione di terminalità, oncologica e non, (ii) pazienti di età < 65 anni, (iii) cartelle con dati incompleti che non consentivano il calcolo dello score SOFA, (iv) soggetti con concomitante riscontro di condizioni associate ad un incremento della troponina non direttamente correlabile alla sepsi (sindrome coronarica acuta STE e NSTEMI, scompenso acuto del ventricolo sinistro, miocardite, embolia polmonare).

L'approvazione è stata concessa dai Comitati etici di entrambi i centri partecipanti (Comitato etico INRCA, Prot. N. 23533/19-CE e Comitato etico CERM, Prot. N. 2019/387). In considerazione della natura retrospettiva dello studio, tutte le procedure eseguite facevano parte dell'assistenza di routine. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i singoli partecipanti allo studio mediante un consenso generico alla partecipazione a studi osservazionali al momento del ricovero ospedaliero.

Analisi statistica

La diagnosi delle singole condizioni associate complicanti, nonché delle comorbidità, è stata eseguita adottando i criteri diagnostici specifici per ogni patologia specificati nelle linee guida correnti al momento dello studio.

L'endpoint primario dello studio è stato definito come il fallimento terapeutico (therapeutic failure, TF), inteso come morte intraospedaliera o trasferimento in terapia intensiva.

Per ogni paziente sono state raccolte le seguenti variabili: età, sesso, giorni di ricovero, TF, SOFA score, troponina I (TnI) o troponina ad elevata sensibilità (hsTnI) raccolte entro 24 ore dal ricovero ospedaliero, principali comorbidità croniche (diabete mellito, malattie cardiovascolari, neoplasia attiva, malattia epatica cronica, malattia renale cronica, malattia aterosclerotica, malattie neurologiche, malattie ematologiche, malattie reumatologiche, malattie gastrointestinali).

Al fine di rendere omogeneo il dato, abbiamo considerato il cutoff della TnI al 99° percentile superiore per entrambi i kit della TnI (TnI e hs-TnI). Il SOFA-T score è stato ottenuto aggiungendo un punto al SOFA score quando il valore di TnI o hsTnI era superiore al 99° percentile.

Età, giorni di ricovero, SOFA e SOFA-T sono stati trattati come variabili continue. La loro distribuzione è stata testata per normalità con il test di Komologorov-Smirnov. Le variabili a distribuzione normale sono state confrontate con il t-test e presentate come media e deviazione standard (SD); le variabili a distribuzione non-normale sono state confrontate con il test U di Mann-Whitney e presentate come mediana e range interquartile [IQR]. SOFA e SOFA-T sono anche state ricodificate in quartili.

TnI, TF, e le principali comorbidità croniche (diabete mellito, malattie cardiovascolari, neoplasia attiva, malattia epatica cronica, malattia renale cronica, malattia aterosclerotica, malattie neurologiche, malattie ematologiche, malattie reumatologiche, malattie gastrointestinali) sono state presentate come numero assoluto e percentuale, e confrontate con il test del chi-quadro.

L'accuratezza degli score SOFA e SOFA-T è stata valutata mediante analisi delle curve ROC, scegliendo il miglior cutoff analizzando in maniera critica i valori di sensibilità,

specificità, valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN). Il confronto tra curve ROC è stato eseguito con il metodo di DeLong.

È stato inoltre generato un modello di regressione di Cox che ha considerato i giorni di ricovero come variabile temporale, TF come variabile evento, SOFA score (in quartili) come variabile indipendente. Lo stesso modello è stato generato adoperando il SOFA-T score (in quartili) come variabile indipendente.

Sono stati ritenuti significativi valori di $p < 0,05$ nei test a 2 code. L'analisi statistica è stata condotta con i software SPSS 13.0 e MedCalc 10.0.0 per sistemi Windows.

4.3 RISULTATI

Di una corte di 593 pazienti consecutivi, 243 (41%) hanno raggiunto l'endpoint dello studio. Le caratteristiche di base del campione sono raccolte nella Tabella 4.

Tabella 4: Caratteristiche di base della coorte SOFA-T

	Coorte	Sopravvissuti	Endpoint	p
<i>Caratteristiche generali della coorte</i>				
Età (media, \pmSD), anni	81,02 \pm 11,5	79,56 \pm 12,48	83,12 \pm 9,68	0,001
Sesso Maschile (n, %)	300 (50,6%)	175 (50,0%)	125 (51,4%)	0,730
Giorni di ricovero (media, \pmSD), giorni	12,3 \pm 9,65	14,73 \pm 9,79	8,71 \pm 8,26	0,001
Morte o trasferimento in ICU (n, %)	243 (41,0%)	--	--	--
<i>Scores clinici</i>				
SOFA Score (mediana, [IQR])	6 [4]	5 [4]	7 [3]	0,001
SOFA Score (quartili) (n, %):				0,001
• Primo Quartile	126 (21,2%)	102 (29,1%)	24 (9,9%)	
• Secondo Quartile	167 (28,2%)	106 (30,3%)	61 (25,1%)	
• Terzo Quartile	147 (24,8%)	72 (20,6%)	75 (30,9%)	
• Quarto Quartile	153 (25,8%)	70 (20,0%)	83 (34,2%)	
SOFA-T Score (mediana, [IQR])	6 [4]	5 [4]	7 [4]	0,001
SOFA-T Score (quartili) (n, %):				0,001
• Primo Quartile	113 (19,1%)	97 (27,7%)	16 (6,6%)	
• Secondo Quartile	151 (25,5%)	100 (28,6%)	51 (21,0%)	
• Terzo Quartile	210 (35,4%)	102 (29,1%)	108 (44,4%)	
• Quarto Quartile	119 (20,1%)	51 (14,6%)	68 (28,0%)	
<i>Comorbidità</i>				
Numero comorbidità (mediana, [IQR])	3 [3]	3 [3]	2 [3]	0,049
Comorbidità (n, %)				0,010
• 0	87 (14,7%)	63 (10,7%)	24 (4,0%)	

• 1	76 (12,8%)	47 (7,9%)	29 (4,9%)	
• 2	112 (18,9%)	62 (10,5%)	50 (8,4%)	
• 3	128 (21,6%)	62 (10,5%)	66 (11,1%)	
• 4	98 (16,5%)	62 (10,5%)	33 (5,6%)	
• 5	49 (8,3%)	32 (5,4%)	17 (2,9%)	
• 6	28 (4,7%)	12 (3,4%)	16 (2,7%)	
• 7	11 (1,9%)	5 (0,8%)	6 (1,0%)	
• 8	4 (0,7%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)	
Diabete (n, %)	197 (33,3%)	125 (35,7%)	72 (29,8%)	0,130
Malattie Cardiovascolari (n, %)	384 (64,8%)	224 (83,9%)	160 (76,2%)	0,035
Neoplasia Attiva (n, %)	123 (20,7%)	71 (26,6%)	52 (24,8%)	0,650
Malattia Epatica Cronica (n, %)	65 (11,0%)	35 (13,1%)	30 (14,3%)	0,710
Malattia Renale Cronica (n, %)	165 (27,8%)	90 (33,7%)	75 (35,7%)	0,647
Malattia Aterosclerotica (n, %)	73 (12,3%)	45 (16,9%)	28 (13,3%)	0,289
BPCO (n, %)	83 (14,0%)	47 (17,6%)	36 (17,1%)	0,895
Malattie Neurologiche (n, %)	240 (40,5%)	118 (44,2%)	122 (58,1%)	0,003
Malattie Ematologiche (n, %)	110 (18,5%)	59 (22,1%)	51 (24,3%)	0,573
Malattie Reumatologiche (n, %)	21 (3,5%)	11 (4,1%)	10 (4,8%)	0,734
Malattie Gastrointestinali (n, %)	137 (23,1%)	75 (28,1%)	62 (29,5%)	0,731
<i>Variabili cliniche</i>				
Frequenza Respiratoria >20/min (n, %)	41 (6,8%)	18 (18,2%)	22 (28,9%)	0,175
Frequenza Cardiaca >90/min (n, %)	319 (54,2%)	182 (52,8%)	137 (56,0%)	0,350
Segni o sintomi di sepsi (n, %)	289 (48,7%)	159 (55,0%)	130 (45,0%)	0,034
Alterazioni del sensorio (n, %)	314 (54,0%)	142 (40,8%)	172 (70,8%)	0,001
Glasgow Coma Scale (mediana, [IQR])	13 [6]	14 [4]	12 [8]	0,001
<i>Dati di laboratorio</i>				
Troponina positiva (n, %)	120 (20,2%)	51 (20,7%)	69 (47,5%)	0,001
Glicemia >120 mg/dl	377 (63,6%)	222 (63,4%)	155 (63,8%)	0,929
PCR (media,±SD), mg/dl	12,9 ±9,26	13,31±9,67	12,42 ±8,62	0,265

WBC*10³ (media, ±SD), u/mmc	14,7 ±9,77	12,8 ±9,36	15,5 ±10,1	0,280
PaO₂ (mediana, [IQR]), mmHg	82,04 [26]	85,9 [22]	76,6 [30]	0,837
PaO₂/FiO₂ (media, ±SD), mmHg/%	292,3 ±115,6	296,8 ±105,5	286,1 ±128,4	0,131
Acido Lattico (mediana, [IQR]), mmol/l	1,70 [2]	1,60 [2]	1,90 [2]	0,054
PLT (*10³) mediana, [IQR] u/mmc	204 [145]	206 [142]	204 [145]	0,247
Bilirubina (mediana, [IQR]), U/l	0,95 [1]	0,94 [1]	1,00 [1]	0,186
Creatinina (mediana, [IQR]), mg/dl	1,61 [1,40]	1,50 [1,12]	1,76 [1,68]	0,010
BNP (mediana, [IQR])	404 [612]	432 [552]	368 [684]	0,600

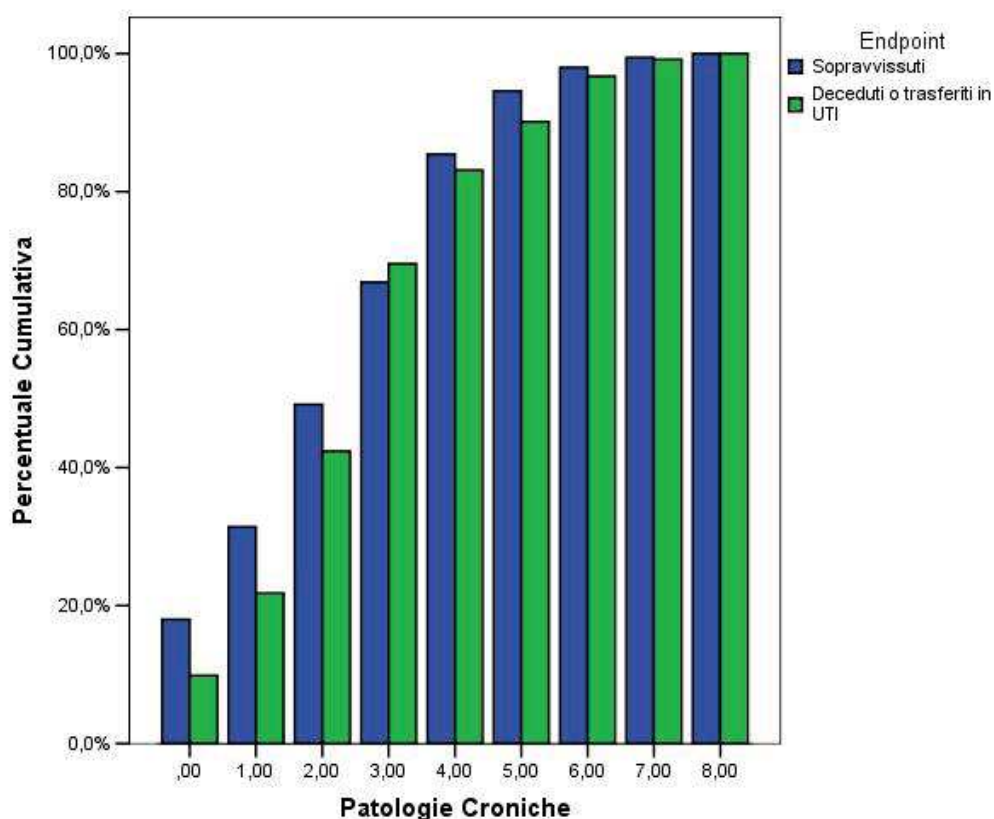
Legenda: BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; FiO₂ = frazione inalata di ossigeno; ICU = unità di terapia intensiva; IQR = range interquartile; PaO₂ = pressione parziale di ossigeno; PCR = proteina C reattiva; PLT = piastrine; SD = deviazione standard; WBC = globuli bianchi

Nella Tabella 4 si osserva come età, giorni di ricovero, positività della troponina al ricovero, la creatininemia, la presenza di segni o sintomi di sepsi, le alterazioni del sensorio ed il Glasgow Coma Scale siano associati ad una differente distribuzione dei pazienti sulla base dell'endpoint primario.

Il numero mediano di comorbidità nel campione era di 3 [2], con una differenza statisticamente significativa nella distribuzione del numero di comorbidità tra pazienti sopravvissuti e pazienti che andavano incontro all'outcome principale; inoltre, come mostrato in Tabella 4 e Figura 8, i pazienti senza comorbidità avevano anche un minor rischio di raggiungere l'endpoint dello studio.

Alcune comorbidità specifiche, tra cui quelle cardiovascolari e le neurologiche, hanno mostrato una associazione statisticamente significativa con l'endpoint primario dello studio.

Figura 8: Percentuale cumulativa di pazienti sopravvissuti o che hanno raggiunto l'endpoint composto dello studio sulla base del numero di comorbidità



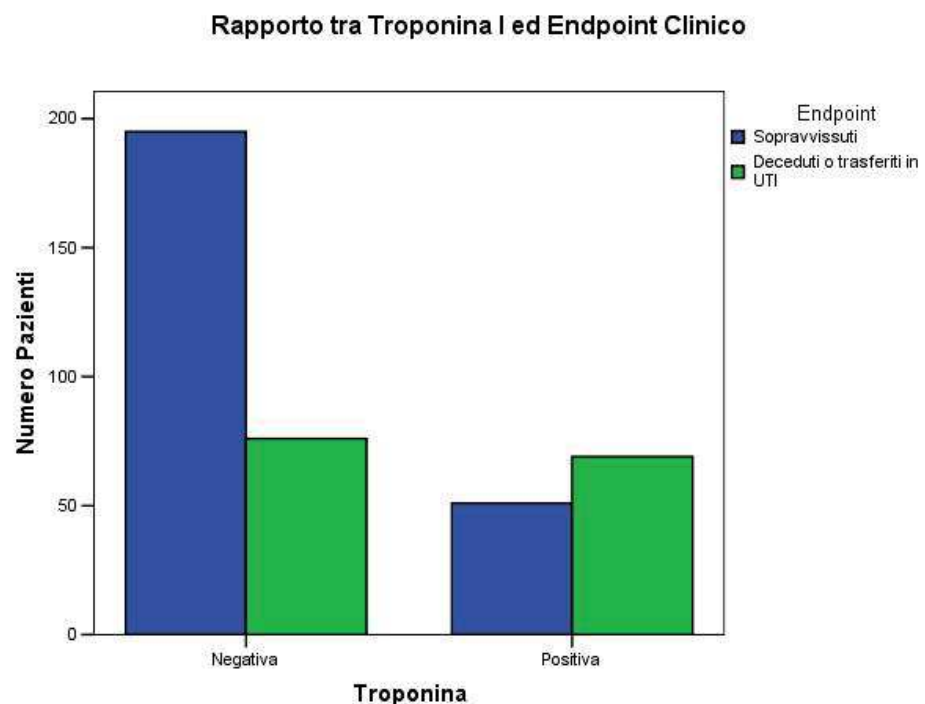
La presenza di una TnI positiva, indipendentemente dal valore assoluto, è risultata maggiore in pazienti che raggiungevano l'endpoint, come mostrato in Tabella 4 e Figura 9; la TnI è risultata associata ad un maggior rischio di tale outcome (OR: 3,471; 95% CI: 2,217-5,437; $p < 0,0001$, test del chi-quadro).

Tale effetto rimane invariato anche quando la TnI veniva aggiunta ad un modello logistico binario che prevede l'endpoint primario come variabile dipendente, SOFA score (in quartili) e TnI (dicotomica) quali variabili indipendenti.

In questo modello, un incremento di un quartile nel SOFA score risulta associato ad un significativo incremento del rischio di endpoint primario (OR:1,725; 95% CI:1,399-2,127; $p < 0,0001$), così come la positività della TnI risulta associata ad un incremento del rischio (OR: 2,995; 95% CI: 1,880-4,772; $p < 0,0001$). Tale risultato suggerisce che la TnI agisca quale predittore indipendente dell'endpoint primario, e che pertanto possa avere un valore prognostico incrementale sullo score SOFA.

Entrambi i marcatori (SOFA e TnI) risultano fortemente associati all'endpoint primario, come evidenziato in Tabella 4, e, stando ai risultati della regressione logistica, sono indipendenti nella predizione dell'esito, definito come morte intraospedaliera o trasferimento in terapia intensiva.

Figura 9: Distribuzione dell'endpoint clinico (morte o trasferimento in UTI) secondo la presenza di TnI positiva



La differente distribuzione del SOFA score in quartili è risultata statisticamente significativa ($p < 0,001$ al test del chi-quadro) tra pazienti sopravvissuti alla sepsi e pazienti deceduti o trasferiti in unità di terapia intensiva, come mostrato in Tabella 4 e Figura 10.

Analogamente, la differente distribuzione del SOFA-T score in quartili è risultata statisticamente significativa ($p < 0,001$ al test del chi-quadro), come mostrato in Tabella 4 e Figura 11.

Da questi dati si può osservare come nei quartili più bassi del SOFA score (Q1 e Q2) ci siano meno pazienti sopravvissuti, in percentuale, rispetto ai pazienti sopravvissuti che si possono trovare negli stessi quartili del SOFA-T, suggerendo una migliore discriminazione dell'outcome nei pazienti nei quartili più bassi da parte del SOFA-T.

Figura 10: Distribuzione del SOFA score in quartili secondo l'outcome principale

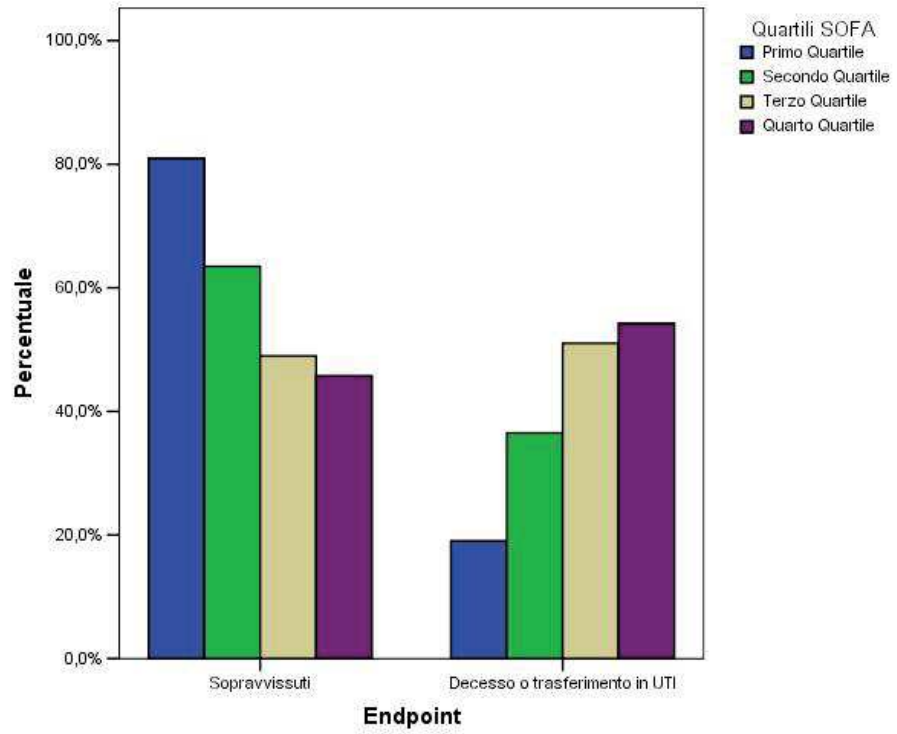
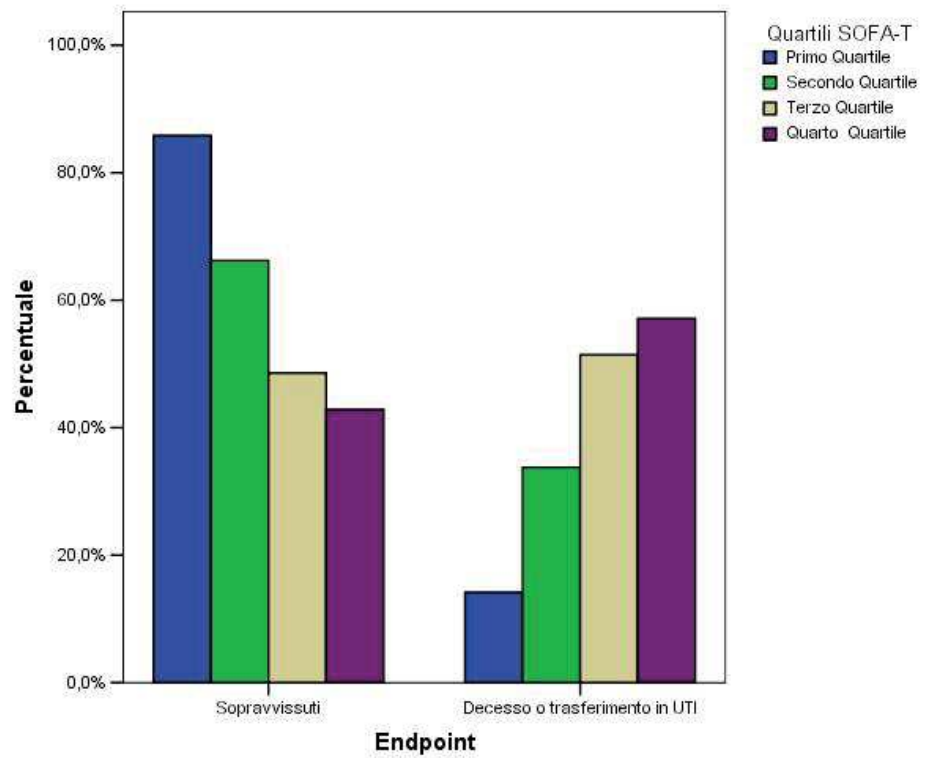


Figura 11: Distribuzione del SOFA-T in quartili secondo l'outcome principale



L'analisi di Cox, effettuata considerando il SOFA (suddiviso in quartili) come variabile indipendente, l'endpoint primario quale variabile dipendente ed i giorni di ricovero come variabile temporale ha evidenziato un incremento proporzionale del rischio con l'incremento del quartile di appartenenza, come mostrato in Tabella 5 e Figura 12.

Lo stesso modello è stato poi eseguito considerando il SOFA-T (suddiviso in quartili) come variabile indipendente, l'endpoint primario quale variabile dipendente ed i giorni di ricovero come variabile temporale evidenziando un incremento proporzionale del rischio con l'incremento del quartile di appartenenza, come mostrato in Tabella 6 e Figura 13.

Tabella 5: Modello di regressione di Cox, che considera i quartili del SOFA score come variabile indipendente

	p	HR	95%CI	
			Lower	Upper
SOFA Q1	0,0001			
SOFA Q2	0,002	2,114	1,315	3,398
SOFA Q3	0,0001	3,424	2,161	5,424
SOFA Q4	0,0001	4,471	2,836	7,049

Legenda: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Q1 = primo quartile; Q2 = secondo quartile; Q3 = terzo quartile; Q4 = quarto quartile

Tabella 6: Modello di regressione di Cox, che considera i quartili del SOFA-T score come variabile indipendente

	p	HR	95%CI	
			Lower	Upper
SOFA-T Q1	0,0001			
SOFA-T Q2	0,001	2,628	1,494	4,622
SOFA-T Q3	0,0001	4,843	2,863	8,192
SOFA-T Q4	0,0001	6,752	3,913	11,649

Legenda: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Q1 = primo quartile; Q2 = secondo quartile; Q3 = terzo quartile; Q4 = quarto quartile

Figura 12: Modello di regressione di Cox che considera il SOFA score in quartili

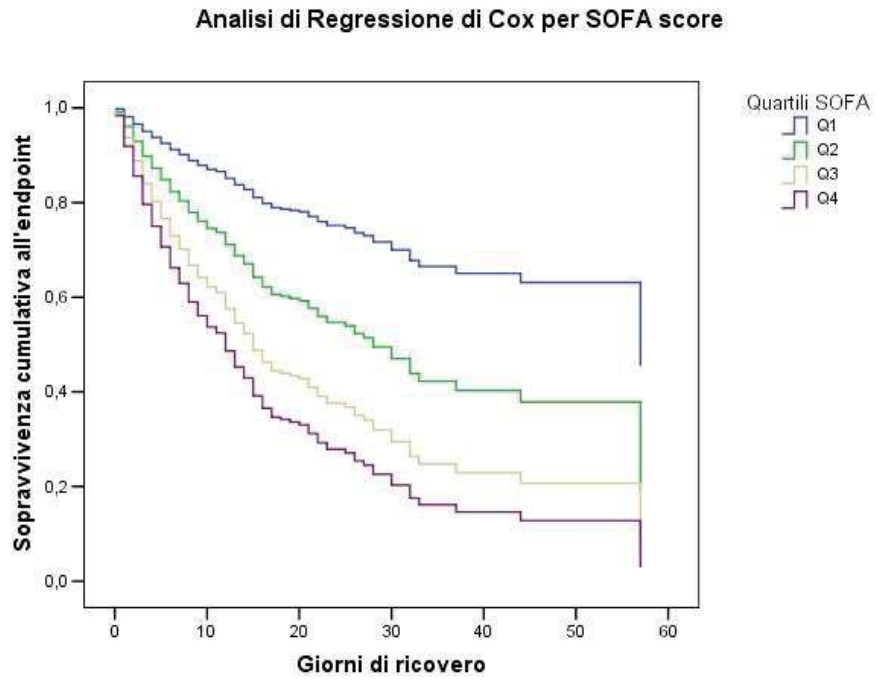
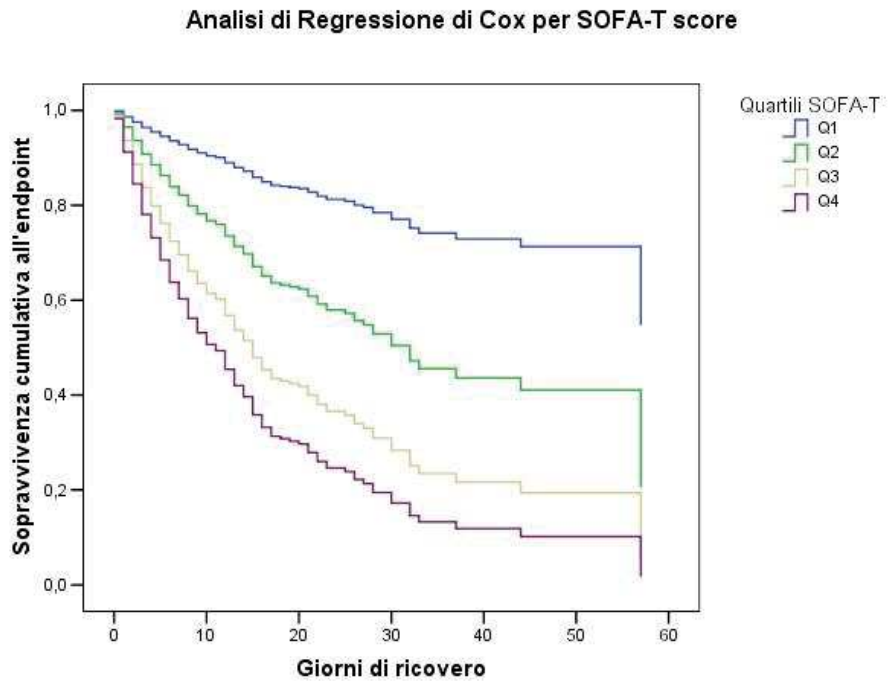


Figura 13: Modello di regressione di Cox che considera il SOFA-T score in quartili



La valutazione della accuratezza prognostica degli score SOFA e SOFA-T mediante curve ROC ha evidenziato come entrambi gli scores fossero associati significativamente all'endpoint primario.

In particolare, la AUC dello score SOFA è risultata essere pari a 0,660 (95% CI: 0,621-0,698; $p < 0,0001$). L'analisi della curva ROC è riportata in Tabella 7. Il cutoff migliore dato dallo Youden index è risultato >4 , tuttavia il criterio clinico migliore, calcolato dopo una attenta analisi dei risultati in Tabella 7, risulta essere >3 in virtù del miglior valore predittivo negativo.

Tabella 7: Risultati dell'analisi statistica della curva ROC per SOFA score

Cutoff	Sensibilità (95%CI)	Specificità (95%CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)
≥ 0	100,00 (98,5 - 100,0)	0,00 (0,0 - 1,0)	1,00 (1,0 - 1,0)		41,0 (37,0 - 45,1)	
> 0	100,00 (98,5 - 100,0)	0,57 (0,07 - 2,0)	1,01 (1,0 - 1,0)	0,00	41,1 (37,1 - 45,2)	100,0 (15,8 - 100,0)
> 1	99,18 (97,1 - 99,9)	4,86 (2,9 - 7,7)	1,04 (1,0 - 1,1)	0,17 (0,04 - 0,7)	42,0 (37,9 - 46,1)	89,5 (66,0 - 98,8)
> 2	96,30 (93,1 - 98,3)	14,57 (11,0 - 18,7)	1,13 (1,1 - 1,2)	0,25 (0,1 - 0,5)	43,9 (39,6 - 48,2)	85,0 (73,4 - 92,9)
> 3	90,12 (85,7 - 93,6)	29,14 (24,4 - 34,2)	1,27 (1,2 - 1,4)	0,34 (0,2 - 0,5)	46,9 (42,3 - 51,5)	81,0 (73,0 - 87,4)
> 4	81,07 (75,6 - 85,8)	44,29 (39,0 - 49,7)	1,46 (1,3 - 1,6)	0,43 (0,3 - 0,6)	50,3 (45,2 - 55,3)	77,1 (70,7 - 82,7)
> 5	65,02 (58,7 - 71,0)	59,43 (54,1 - 64,6)	1,60 (1,4 - 1,9)	0,59 (0,5 - 0,7)	52,7 (46,8 - 58,4)	71,0 (65,4 - 76,1)
> 6	51,03 (44,6 - 57,5)	69,71 (64,6 - 74,5)	1,68 (1,4 - 2,1)	0,70 (0,6 - 0,8)	53,9 (47,2 - 60,5)	67,2 (62,1 - 72,0)
> 7	34,16 (28,2 - 40,5)	80,00 (75,4 - 84,1)	1,71 (1,3 - 2,2)	0,82 (0,7 - 0,9)	54,2 (46,0 - 62,3)	63,6 (58,9 - 68,1)
> 8	24,28 (19,0 - 30,2)	86,57 (82,5 - 90,0)	1,81 (1,3 - 2,6)	0,87 (0,8 - 0,9)	55,7 (45,6 - 65,4)	62,2 (57,7 - 66,5)
> 9	17,28 (12,7 - 22,6)	90,57 (87,0 - 93,4)	1,83 (1,2 - 2,8)	0,91 (0,9 - 1,0)	56,0 (44,1 - 67,5)	61,2 (56,8 - 65,4)
> 10	11,11 (7,5 - 15,8)	95,14 (92,3 - 97,1)	2,29 (1,3 - 4,1)	0,93 (0,9 - 1,0)	61,4 (45,5 - 75,6)	60,7 (56,4 - 64,8)
> 11	8,64 (5,4 - 12,9)	98,29 (96,3 - 99,4)	5,04 (2,1 - 12,3)	0,93 (0,9 - 1,0)	77,8 (57,3 - 91,6)	60,8 (56,6 - 64,8)
> 12	3,70 (1,7 - 6,9)	98,86 (97,1 - 99,7)	3,24 (1,0 - 10,4)	0,97 (0,9 - 1,0)	69,2 (38,6 - 90,9)	59,7 (55,5 - 63,7)
> 13	1,65 (0,5 - 4,2)	100,00 (99,0 - 100,0)		0,98 (1,0 - 1,0)	100 (39,8 - 100)	59,4 (55,3 - 63,4)
> 14	0,82 (0,10 - 2,9)	100,00 (99,0 - 100,0)		0,99 (1,0 - 1,0)	100 (15,8 - 100)	59,2 (55,1 - 63,2)
> 15	0,00 (0,0 - 1,5)	100,00 (99,0 - 100,0)		1,00 (1,0 - 1,0)		59,0 (54,9 - 63,0)

La AUC dello score SOFA-T è risultata essere pari a 0,682 (95% CI: 0,642-0,719; $p < 0,0001$). L'analisi della curva ROC è riportata in Tabella 8. Il cutoff migliore dato dallo Youden index è risultato >5 , tuttavia il criterio clinico migliore, calcolato dopo una attenta analisi della Tabella 8, risulta essere >3 in virtù del miglior valore predittivo negativo.

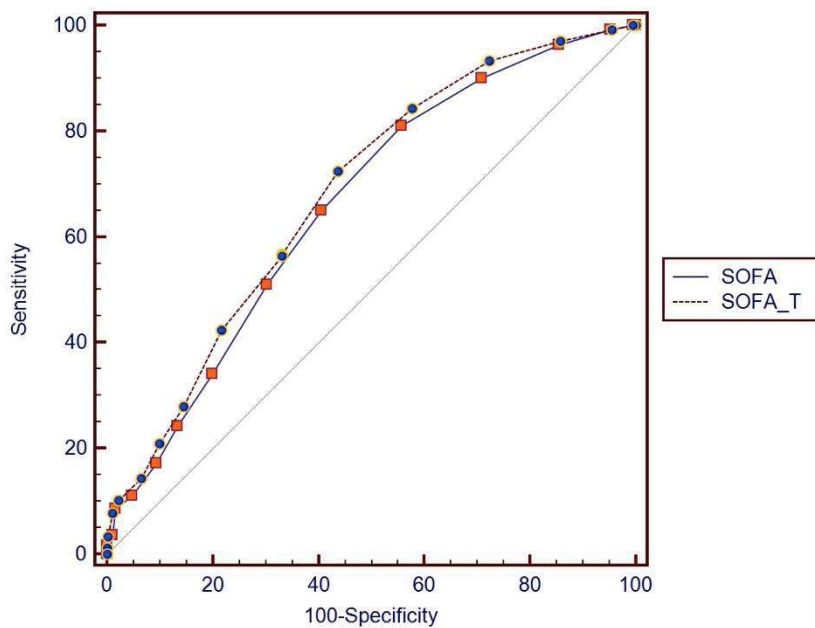
Tabella 8: Risultati dell'analisi della curva ROC per SOFA-T score

Cutoff	Sensibilità (95% CI)	Specificità (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)	VPP (95% CI)	VPN (95% CI)
≥ 0	100,00 (98,5 - 100,0)	0,00 (0,0 - 1,0)	1,00 (1,0 - 1,0)		41,0 (37,0 - 45,1)	
> 0	100,00 (98,5 - 100,0)	0,57 (0,07 - 2,0)	1,01 (1,0 - 1,0)	0,00	41,1 (37,1 - 45,2)	100,0 (15,8 - 100,0)
> 1	99,18 (97,1 - 99,9)	4,57 (2,6 - 7,3)	1,04 (1,0 - 1,1)	0,18 (0,04 - 0,8)	41,9 (37,8 - 46,1)	88,9 (64,4 - 98,7)
> 2	97,12 (94,2 - 98,8)	14,29 (10,8 - 18,4)	1,13 (1,1 - 1,2)	0,20 (0,09 - 0,4)	44,0 (39,8 - 48,4)	87,7 (76,2 - 95,0)
> 3	93,42 (89,5 - 96,2)	27,71 (23,1 - 32,7)	1,29 (1,2 - 1,4)	0,24 (0,1 - 0,4)	47,3 (42,7 - 51,9)	86,2 (78,0 - 91,7)
> 4	84,36 (79,2 - 88,7)	42,29 (37,1 - 47,7)	1,46 (1,3 - 1,6)	0,37 (0,3 - 0,5)	50,4 (45,4 - 55,3)	79,6 (73,1 - 85,1)
> 5	72,43 (66,4 - 77,9)	56,29 (50,9 - 61,6)	1,66 (1,4 - 1,9)	0,49 (0,4 - 0,6)	53,5 (47,9 - 59,0)	74,6 (68,9 - 79,8)
> 6	56,79 (50,3 - 63,1)	66,86 (61,7 - 71,8)	1,71 (1,4 - 2,1)	0,65 (0,5 - 0,8)	54,3 (48,0 - 60,6)	69,0 (63,8 - 73,9)
> 7	42,39 (36,1 - 48,9)	78,29 (73,6 - 82,5)	1,95 (1,5 - 2,5)	0,74 (0,7 - 0,8)	57,5 (49,9 - 64,9)	66,2 (61,4 - 70,7)
> 8	27,98 (22,4 - 34,1)	85,43 (81,3 - 89,0)	1,92 (1,4 - 2,7)	0,84 (0,8 - 0,9)	57,1 (47,7 - 66,2)	63,1 (58,6 - 67,4)
> 9	20,99 (16,0 - 26,7)	90,00 (86,4 - 92,9)	2,10 (1,4 - 3,1)	0,88 (0,8 - 0,9)	59,3 (48,1 - 69,8)	62,1 (57,7 - 66,4)
> 10	14,40 (10,2 - 19,5)	93,43 (90,3 - 95,8)	2,19 (1,3 - 3,6)	0,92 (0,9 - 1,0)	60,3 (46,6 - 73,0)	61,1 (56,8 - 65,3)
> 11	10,29 (6,8 - 14,8)	97,71 (95,5 - 99,0)	4,50 (2,1 - 9,8)	0,92 (0,9 - 1,0)	75,8 (57,7 - 88,9)	61,1 (56,9 - 65,1)
> 12	7,82 (4,8 - 11,9)	98,86 (97,1 - 99,7)	6,84 (2,4 - 19,9)	0,93 (0,9 - 1,0)	82,6 (61,2 - 95,0)	60,7 (56,6 - 64,7)
> 13	3,29 (1,4 - 6,4)	99,71 (98,4 - 100,0)	11,52 (1,5 - 91,5)	0,97 (0,9 - 1,0)	88,9 (51,8 - 99,7)	59,8 (55,7 - 63,8)
> 14	1,23 (0,3 - 3,6)	100,00 (99,0 - 100,0)		0,99 (1,0 - 1,0)	100 (29,2 - 100)	59,3 (55,2 - 63,3)
> 15	0,00 (0,0 - 1,5)	100 (99,0 - 100,0)		1,00 (1,0 - 1,0)		59,0 (54,9 - 63,0)

Il confronto delle curve ROC nell'intera coorte arruolata ha mostrato come l'aggiunta della TnI allo score SOFA sia associato ad una accuratezza significativamente maggiore, come si evidenzia in Figura 14. Il confronto delle curve ROC, effettuato con il metodo di

DeLong, ha evidenziato una differenza tra le aree di 0,0215 (95% CI: 0,0136-0,0293; $p < 0,0001$).

Figura 14: Curve ROC degli scores SOFA e SOFA-T



Confrontando l'accuratezza prognostica nella predizione dell'endpoint primario dello score SOFA-T generato con TnI "standard" con quella dello score SOFA-T generato con hs-TnI, non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative (differenza nella AUC: 0,0013; 95%CI: 0,0009-0,0028; $p > 0,05$).

4.4 DISCUSSIONE

L'istituzione di aree critiche subintensive dedicate ai pazienti anziani fragili sta diventando una necessità per poter seguire in maniera etica e costo-efficace una popolazione che, soprattutto nei paesi occidentali, sta aumentando progressivamente. Con la nascita di un nuovo “ambiente clinico”, ovvero quello dell'area critica in Medicina Interna o Medicina d'Urgenza, molti paradigmi nella gestione di questi pazienti stanno cambiando [73].

Questo studio, eseguito in due centri operanti nella stessa realtà regionale, quindi relativamente libero da bias di selezione, evidenzia un elevato tasso di fallimento terapeutico, inteso come morte intraospedaliera o trasferimento in terapia intensiva, in una popolazione di pazienti “internistici”, caratterizzati da un'età media avanzata, pluricomorbidi, ricoverati dal Pronto Soccorso dei relativi ospedali per sepsi o shock settico. L'endpoint di fallimento terapeutico viene raggiunto nel 41,0% dei casi osservati.

La popolazione in esame era formata da pazienti settici di età media tipicamente geriatrica ($81,02 \pm 11,5$ anni), con un numero mediano di tre comorbidità per paziente, tra le quali le più frequenti sono le malattie neurologiche, le malattie cardiovascolari, il diabete mellito e la malattia renale cronica: questo stato, indicativo di una elevata complessità clinica, è già di per sé particolarmente difficile da gestire per la presenza di interazioni farmaco-farmaco, patologia-patologia e patologia-farmaco in un paziente con una o più insufficienze croniche d'organo. Questo studio sottolinea una minor prevalenza di eventi in pazienti privi di comorbidità al ricovero, oltre che un numero mediano significativamente maggiore di comorbidità nei pazienti che sarebbero andati poi incontro all'endpoint primario.

Tuttavia, il criterio dell'età e del numero delle comorbilità quale unico sistema per l'accesso all'area critica semi-intensiva non sono sufficienti per identificare i pazienti che beneficerebbero maggiormente del ricovero in tali aree: molti pazienti, sulla scorta delle esperienze di altri sistemi sanitari, come quello americano, forse avrebbero maggior beneficio clinico da un approccio “stepdown”, costituito da un primo accesso in UTI, seguito poi da una stabilizzazione in aree critiche subintensive.

Tuttavia, la scelta del setting più adeguato (Medicina Interna, Area Medica Subintensiva o UTI) non può essere razionalmente fatto dal medico di P.S. senza strumenti prognostici adeguati.

Lo score SOFA, seppur facile da adoperare e largamente validato nell'ambito intensivistico a scopo diagnostico e prognostico nel paziente con sepsi e shock settico, non è stato mai valutato estensivamente nel paziente internistico pluricomorbido ricoverato in area critica né validato in questi soggetti. Queste differenze di setting hanno un sicuro ruolo nel modificarne le prestazioni: nella casistica in esame, difatti, lo score SOFA risulta significativamente maggiore nei pazienti che andranno incontro all'endpoint primario, come evidenziato nella Tabella 4, e l'hazard ratio per l'endpoint primario aumenta proporzionalmente con l'aumentare del quartile di SOFA, suggerendo comunque una sua utilità clinica nella predizione della prognosi a breve termine.

Tuttavia, la sua accuratezza nel predire l'evento è bassa, con una AUC che non supera il 66%. Analizzando le curve ROC dei pazienti analizzati in questa coorte nel dettaglio, è evidente come il ruolo più importante per questo score nel setting della area critica in Medicina Interna è quello di identificare i pazienti a basso rischio di fallimento terapeutico, pertanto ricoverabili con una previsione di buon esito clinico in area subintensiva direttamente dal Pronto Soccorso. Al cutoff di 3, difatti, lo score SOFA mostra un valore predittivo negativo dell'81% per morte o trasferimento in UTI.

Un secondo potenziale marcatore è rappresentato dalla troponina, valutata entro le prime 24 ore ed in assenza di altre condizioni critiche confondenti, quali sindrome coronarica acuta STE e NSTEMI, scompenso acuto del ventricolo sinistro, miocardite o embolia polmonare. Tale biomarker è stato già considerato come un potenziale fattore prognostico nei pazienti con sepsi o shock settico, sebbene questo marcatore non si sia mostrato sempre indipendente dagli altri nella predizione dell'endpoint primario [74]. Nella nostra casistica, la troponina, trattata come variabile binaria, ovvero positiva al di sopra del 99° percentile alto della normalità, è risultata associata ad un incrementato rischio di endpoint, e questo indipendentemente dallo score SOFA e dai suoi singoli items, come evidenziato dalla analisi di questo studio.

L'importanza della troponina nel contesto della sepsi è legata al potenziale interessamento miocardico da parte della malattia, che si manifesta inizialmente come disfunzione

diastolica, poi come disfunzione sistolica sepsi-relata [75]. Tale interessamento, compatibile con una “acute myocardial injury”, secondo la quarta definizione universale di infarto del miocardio, è comune in questa categoria di pazienti, ed ha espressione clinica ed ecocardiografica estremamente variabile. Bisogna però sottolineare come una disfunzione diastolica sia rilevabile, quando cercata, nel 40-45% dei pazienti settici, ed è fortemente correlata con mortalità od eventi avversi intraospedalieri [76].

L’interessamento miocardico, tuttavia, non è considerato nella valutazione del danno d’organo sequenziale dello score SOFA. Ovviamente metodiche di imaging cardiaco come l’ecocardiografia consentono una diagnosi più precisa, una corretta stima della volemia e della gittata del paziente nonché di guidare il trattamento. Nelle forme di disfunzione sistolica sepsi-relata più marcate, difatti, ai vasocostrittori potrebbe essere associato un inotropo per migliorare la gittata sistolica e di conseguenza la perfusione d’organo. Tuttavia, l’esecuzione di un ecocardiogramma non è sempre fattibile per motivi di tempo, e non fa parte del corrente work-up diagnostico della sepsi, almeno nella fase iniziale di stabilizzazione del paziente.

La valutazione della troponina all’ingresso è un marcatore estremamente economico e rapido di interessamento miocardico sepsi-relato, che, pur consentendo una valutazione approssimativa della disfunzione miocardica, correla con la prognosi di questi pazienti [75]. L’aggiunta di tale valore allo score SOFA integra la valutazione sequenziale del danno d’organo, considerando anche un potenziale danno miocardico.

Lo score SOFA-T è già stato studiato in una coorte retrospettiva di pazienti geriatriche, con risultati simili a quelli mostrati in questa tesi [77]. Di fatto, tale score ha un comportamento simile al SOFA score, ma sembra essere in grado di identificare meglio i pazienti “a basso rischio” di endpoint primario.

La sua accuratezza nel predire l’evento è significativamente migliore di quella del SOFA score, con un incremento della accuratezza di circa il 2%. Tale miglioramento non è tale da renderlo molto più accurato del SOFA score, che gode di coorti più ampie di validazione; tuttavia, analizzando le curve ROC è evidente come il ruolo più importante per questo score in questo setting sia quello di identificare i pazienti a basso rischio di endpoint primario meglio del SOFA score. Al cutoff di 3, difatti, il SOFA-T mostra un valore

predittivo negativo dell'86,2% per morte o trasferimento in UTI, utile per il medico di P.S. quale strumento per decidere la destinazione del paziente.

A conferma di ciò, analizzando le curva di regressione di Cox, emergono alcuni dati utili alla discussione: il primo quartile di SOFA score differisce dal SOFA-T per una maggiore pendenza della curva, indicando indirettamente che SOFA-T è in grado di identificare pazienti più stabili, se basso. Inoltre, le curve dei quartili si allargano precocemente, fin dai primi giorni di ricovero sia in SOFA che in SOFA-T, ma in SOFA-T la differenza tra primo e secondo quartile diviene subito molto marcata, suggerendo ancora che un basso SOFA-T sia in grado di differenziare precocemente ed in maniera significativa i pazienti a minor rischio.

Il tipo di kit per troponina può variare estremamente da ospedale ad ospedale, con metodiche a bassa e metodiche ad alta sensibilità. In questo studio, un sottogruppo di pazienti, temporalmente più recenti rispetto agli altri, è stato valutato con una metodica di hs-TnI.

Analizzando la performance prognostica della troponina "standard" rispetto alla hs-TnI, non abbiamo osservato un miglioramento significativo dell'accuratezza della curva ROC trattando la troponina come variabile binaria. Il SOFA-T sarebbe pertanto utilizzabile in qualsiasi setting, indipendentemente dal kit di troponina adoperato.

4.5 CONCLUSIONI

Nel paziente anziano, la sepsi è un evento comune che può decorrere in maniera paucisintomatica almeno nelle prime fasi. Tuttavia, tale patologia è gravata da una elevata mortalità e morbilità intraospedaliera che deve essere prevista al momento del ricovero per decidere il setting di cura più appropriato.

Lo score SOFA è stato validato primariamente in pazienti afferenti alle UTI a fini diagnostici e prognostici. La differenza di questa popolazione con quella delle aree critiche subintensive ha stimolato alla valutazione della performance di questo score in questa specifica area clinica, evidenziandone la bassa accuratezza prognostica ma sottolineandone la capacità di identificare pazienti a basso rischio di instabilizzazione e pertanto “fit” per il ricovero in area critica di Medicina Interna o in Medicina d’Urgenza.

Tale capacità di predizione negativa sembra essere migliorata dall’aggiunta allo score SOFA del valore binario di troponina (valutata entro le 24 ore dall’ingresso del paziente in Pronto Soccorso) nel contesto di un nuovo score denominato SOFA-T.

Il principale limite dell’attuale studio è legato alla sua natura retrospettiva e l’utilizzo di una coorte non progettata originariamente a fini di studio, elementi che ne limitano la generalizzabilità. Se validato in ampie corti prospettiche e multicentriche, lo score SOFA-T potrebbe divenire un utile strumento nelle mani del Medico di Medicina di Emergenza-Urgenza per decidere se destinare un paziente settico di età avanzata ad un reparto di terapia intensiva o in un reparto di area critica subintensiva, potendone prevedere l’esito clinico, così come un utile strumento nelle mani del Medico Internista per prevedere la prognosi di un paziente geriatrico ricoverato in area critica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] R. C. Bone *et al.*, “Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis,” in *Chest*, 1992, pp. 1644–1655. doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
- [2] M. M. Levy *et al.*, “2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference,” in *Intensive Care Medicine*, Springer Verlag, Apr. 2003, pp. 530–538. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x.
- [3] M. Singer *et al.*, “The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3),” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 8. American Medical Association, pp. 801–810, Feb. 23, 2016. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [4] K. E. Rudd *et al.*, “Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10219, pp. 200–211, Jan. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [5] H. Arefian *et al.*, “Hospital-related cost of sepsis: A systematic review,” *Journal of Infection*, vol. 74, no. 2. W.B. Saunders Ltd, pp. 107–117, Feb. 01, 2017. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.006.
- [6] C. Fleischmann *et al.*, “Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 193, no. 3, pp. 259–272, Feb. 2016, doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [7] G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, and M. Moss, “The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000,” 2003. [Online]. Available: www.nejm.org
- [8] J. L. Vincent *et al.*, “Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit,” *Lancet Respir Med*, vol. 2, no. 5, pp. 380–386, May 2014, doi: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.

- [9] V. Zacccone *et al.*, “Sepsis in Internal Medicine wards: current knowledge, uncertainties and new approaches for management optimization,” *Annals of Medicine*, vol. 49, no. 7. Taylor and Francis Ltd, pp. 582–592, Oct. 03, 2017. doi: 10.1080/07853890.2017.1332776.
- [10] L. J. Moore *et al.*, “The epidemiology of sepsis in general surgery patients,” *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, vol. 70, no. 3, pp. 672–680, Mar. 2011, doi: 10.1097/TA.0b013e31820e7803.
- [11] T. A. Rowe and J. M. McKoy, “Sepsis in Older Adults,” *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 31, no. 4. W.B. Saunders, pp. 731–742, Dec. 01, 2017. doi: 10.1016/j.idc.2017.07.010.
- [12] J.-L. Vincent *et al.*, “International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units.” [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>
- [13] A. C. Heffner, J. M. Horton, M. R. Marchick, and A. E. Jones, “Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 50, no. 6, pp. 814–820, Mar. 2010, doi: 10.1086/650580.
- [14] D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, and M. R. Pinsky, “Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care,” 2001.
- [15] Y. yu Zhang and B. tao Ning, “Signaling pathways and intervention therapies in sepsis,” *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 6, no. 1. Springer Nature, Dec. 01, 2021. doi: 10.1038/s41392-021-00816-9.
- [16] M. Huang, S. Cai, and J. Su, “The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 21. MDPI AG, Nov. 01, 2019. doi: 10.3390/ijms20215376.
- [17] T. Iba, M. Levi, and J. H. Levy, “Intracellular communication and immunothrombosis in sepsis,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 20, no. 11. John Wiley and Sons Inc, pp. 2475–2484, Nov. 01, 2022. doi: 10.1111/jth.15852.

- [18] M. Levi and T. van der Poll, “Coagulation and sepsis,” *Thrombosis Research*, vol. 149. Elsevier Ltd, pp. 38–44, Jan. 01, 2017. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- [19] J. Charchafieh *et al.*, “The role of complement system in septic shock,” *Clin Dev Immunol*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/407324.
- [20] L. Li and Y. Q. Lu, “The Regulatory Role of High-Mobility Group Protein 1 in Sepsis-Related Immunity,” *Frontiers in Immunology*, vol. 11. Frontiers Media S.A., Jan. 22, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2020.601815.
- [21] C.-A. Gustave *et al.*, “Septic Shock Shapes B Cell Response toward an Exhausted-like/Immunoregulatory Profile in Patients,” *The Journal of Immunology*, vol. 200, no. 7, pp. 2418–2425, Apr. 2018, doi: 10.4049/jimmunol.1700929.
- [22] M. J. Delano and P. A. Ward, “The immune system’s role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome,” *Immunological Reviews*, vol. 274, no. 1. Blackwell Publishing Ltd, pp. 330–353, Nov. 01, 2016. doi: 10.1111/imr.12499.
- [23] F. Venet *et al.*, “Regulatory T cell populations in sepsis and trauma,” *J Leukoc Biol*, vol. 83, no. 3, pp. 523–535, Mar. 2008, doi: 10.1189/jlb.0607371.
- [24] L. Brudecki, D. A. Ferguson, C. E. McCall, and M. El Gazzar, “Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response,” *Infect Immun*, vol. 80, no. 6, pp. 2026–2034, 2012, doi: 10.1128/IAI.00239-12.
- [25] M. E. Wakeley, C. C. Gray, S. F. Monaghan, D. S. Heffernan, and A. Ayala, “Check Point Inhibitors and Their Role in Immunosuppression in Sepsis,” *Critical Care Clinics*, vol. 36, no. 1. W.B. Saunders, pp. 69–88, Jan. 01, 2020. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.006.
- [26] D. C. Angus and S. Opal, “Immunosuppression and secondary infection in sepsis: Part, not all, of the story,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 14. American Medical Association, pp. 1457–1459, Apr. 12, 2016. doi: 10.1001/jama.2016.2762.

- [27] D. C. Angus and T. van der Poll, "Severe Sepsis and Septic Shock," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 9, pp. 840–851, Aug. 2013, doi: 10.1056/NEJMra1208623.
- [28] D. B. Darden, L. S. Kelly, B. P. Fenner, L. L. Moldawer, A. M. Mohr, and P. A. Efron, "Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 10, no. 8. MDPI, Apr. 02, 2021. doi: 10.3390/jcm10081742.
- [29] A. M. Burgdorff, M. Bucher, and J. Schumann, "Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms," *Journal of International Medical Research*, vol. 46, no. 4. SAGE Publications Ltd, pp. 1303–1310, Apr. 01, 2018. doi: 10.1177/0300060517743836.
- [30] C. Sergi *et al.*, "Cardiovascular dysfunction in sepsis at the dawn of emerging mediators," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 95. Elsevier Masson SAS, pp. 153–160, Nov. 01, 2017. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.066.
- [31] D. Dal-Secco *et al.*, "Cardiac hyporesponsiveness in severe sepsis is associated with nitric oxide-dependent activation of G protein receptor kinase," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 313, pp. 149–163, 2017, doi: 10.1152/ajpheart.00052.2016.-G.
- [32] B. Suetrong and K. R. Walley, "Lactic acidosis in sepsis: It's Not All anaerobic: Implications for diagnosis and management," *Chest*, vol. 149, no. 1. American College of Chest Physicians, pp. 252–261, Jan. 01, 2016. doi: 10.1378/chest.15-1703.
- [33] W. Li *et al.*, "Classic Signaling Pathways in Alveolar Injury and Repair Involved in Sepsis-Induced ALI/ARDS: New Research Progress and Prospect," *Disease Markers*, vol. 2022. Hindawi Limited, 2022. doi: 10.1155/2022/6362344.
- [34] J. A. Kellum *et al.*, "Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury," *Kidney International Supplements*, vol. 2, no. 1. Nature Publishing Group, pp. 1–138, 2012. doi: 10.1038/kisup.2012.1.

- [35] J. T. Poston and J. L. Koyner, “Sepsis associated acute kidney injury,” *BMJ (Online)*, vol. 364. BMJ Publishing Group, 2019. doi: 10.1136/bmj.k4891.
- [36] T. Iba and J. H. Levy, “Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation,” *Anesthesiology*, pp. 1238–1245, 2020, doi: 10.1097/ALN.0000000000003122.
- [37] J. Yan, S. Li, and S. Li, “The role of the liver in sepsis,” *International Reviews of Immunology*, vol. 33, no. 6. Informa Healthcare, pp. 498–510, Nov. 02, 2014. doi: 10.3109/08830185.2014.889129.
- [38] E. A. Woznica, M. Inglot, R. K. Woznica, and L. Lysenko, “Liver dysfunction in sepsis,” *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 27, no. 4. Wroclaw University of Medicine, pp. 547–551, Apr. 01, 2018. doi: 10.17219/acem/68363.
- [39] M. Jenniskens, L. Langouche, Y. M. Vanwijngaerden, D. Mesotten, and G. Van den Berghe, “Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses,” *Intensive Care Medicine*, vol. 42, no. 1. Springer Verlag, pp. 16–27, Jan. 01, 2016. doi: 10.1007/s00134-015-4054-0.
- [40] I. Y. Shao, M. S. V. Elkind, and A. K. Boehme, “Risk Factors for Stroke in Patients With Sepsis and Bloodstream Infections,” *Stroke*, vol. 50, no. 5, pp. 1046–1051, May 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023443.
- [41] Q. Gao and M. S. Hernandez, “Sepsis-Associated Encephalopathy and Blood-Brain Barrier Dysfunction,” *Inflammation*, vol. 44, no. 6. Springer, pp. 2143–2150, Dec. 01, 2021. doi: 10.1007/s10753-021-01501-3.
- [42] B. Atterton, M. C. Paulino, P. Pova, and I. Martin-Loeches, “Sepsis associated delirium,” *Medicina (Lithuania)*, vol. 56, no. 5. MDPI AG, May 01, 2020. doi: 10.3390/medicina56050240.
- [43] Tarek Sharshar, “Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock,” *The Lancet*, 2003.
- [44] MR. Lima and D. Silva, “Septic Cardiomyopathy: A Narrative Review,” *Revista Portuguesa de Cardiologia*, May 2023, doi: 10.1016/j.repc.2021.05.020.

- [45] M. R. N. Celes, C. M. Prado, and M. A. Rossi, “Sepsis: Going to the heart of the matter,” *Pathobiology*, vol. 80, no. 2, pp. 70–86, Nov. 2012, doi: 10.1159/000341640.
- [46] E. Antonucci, E. Fiaccadori, K. Donadello, F. S. Taccone, F. Franchi, and S. Scolletta, “Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment,” *Journal of Critical Care*, vol. 29, no. 4. W.B. Saunders, pp. 500–511, 2014. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.028.
- [47] D. B. Hoover, T. R. Ozment, R. Wondergem, C. Li, and D. L. Williams, “Impaired heart rate regulation and depression of cardiac chronotropic and dromotropic function in polymicrobial sepsis,” *Shock*, vol. 43, no. 2, pp. 185–191, Feb. 2015, doi: 10.1097/SHK.0000000000000272.
- [48] I. A. Hobai, J. Edgecomb, K. LaBarge, and W. S. Colucci, “Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy,” *Shock*, vol. 43, no. 1. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 3–15, 2015. doi: 10.1097/SHK.0000000000000261.
- [49] M. C. Cimolai, S. Alvarez, C. Bode, and H. Bugger, “Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, no. 8. MDPI AG, pp. 17763–17778, Aug. 03, 2015. doi: 10.3390/ijms160817763.
- [50] M. H. Weil, L. D. Maclean, M. B. Visscher, and W. W. Spink, “STUDIES ON THE CIRCULATORY CHANGES IN THE DOG PRODUCED BY ENDOTOXIN FROM GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS.”
- [51] L. D. Maclean, W. G. Muligan, A. P. H. Mclean, and J. H. Duff, “Patterns of Septic Shock in Man-A Detailed Study of 56 Patients.”
- [52] M. M. Parker *et al.*, “Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock,” 1984. [Online]. Available: <http://annals.org/>
- [53] G. Landesberg *et al.*, “Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: The role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation,” *Crit Care Med*, vol. 42, no. 4, pp. 790–800, 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000107.

- [54] J. L. Vincent *et al.*, “Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study,” *Crit Care Med*, vol. 34, no. 2, pp. 344–353, 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A.
- [55] J.-L. Vincent *et al.*, “The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure,” Springer-Verlag, 1996.
- [56] L. Evans *et al.*, “Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021,” *Intensive Care Med*, vol. 47, no. 11, pp. 1181–1247, Nov. 2021, doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [57] Ricciardi and Tarricone, “The evolution of the Italian National Health Service ,” *The Lancet* , 2021.
- [58] J. E. Morley *et al.*, “Frailty consensus: A call to action,” *J Am Med Dir Assoc*, vol. 14, no. 6, pp. 392–397, 2013, doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
- [59] L. P. Fried *et al.*, “Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype,” 2001. [Online]. Available: <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/>
- [60] K. Rockwood and A. Mitnitski, “Frailty Defined by Deficit Accumulation and Geriatric Medicine Defined by Frailty,” *Clinics in Geriatric Medicine*, vol. 27, no. 1, pp. 17–26, Feb. 2011. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.008.
- [61] D. Kernick, C. A. Chew-Graham, and N. O’Flynn, “Clinical assessment and management of multimorbidity: Nice guideline,” *British Journal of General Practice*, vol. 67, no. 658. Royal College of General Practitioners, pp. 235–236, May 01, 2017. doi: 10.3399/bjgp17X690857.
- [62] B. Guthrie, K. Barnett, S. W. Mercer, M. Norbury, G. Watt, and S. Wyke, “Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study,” *Lancet*, vol. 380, pp. 37–43, 2012, doi: 10.1016/S0140.
- [63] S. S. Yao *et al.*, “Prevalence and patterns of multimorbidity in a nationally representative sample of older chinese: Results from the china health and retirement longitudinal study,” *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and*

- Medical Sciences*, vol. 75, no. 10, pp. 1974–1980, Oct. 2020, doi: 10.1093/gerona/glz185.
- [64] C. Tazzeo *et al.*, “Multimorbidity patterns and risk of frailty in older community-dwelling adults: A population-based cohort study,” *Age Ageing*, vol. 50, no. 6, pp. 2183–2191, Nov. 2021, doi: 10.1093/ageing/afab138.
- [65] M. Kuzuya, “Era of geriatric medical challenges: Multimorbidity among older patients,” *Geriatrics and Gerontology International*, vol. 19, no. 8. Blackwell Publishing, pp. 699–704, 2019. doi: 10.1111/ggi.13742.
- [66] F. L. Ferreira *et al.*, “Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients.” [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>
- [67] L. Falsetti *et al.*, “SOFA and qSOFA usefulness for in-hospital death prediction of elderly patients admitted for suspected infection in internal medicine,” *Infection*, vol. 48, no. 6, pp. 879–887, Dec. 2020, doi: 10.1007/s15010-020-01494-5.
- [68] W A Knaus, E A Draper, D P Wagner, and J E Zimmerman, “APACHE II: a severity of disease classification system,” *Crit Care Med*, 1985.
- [69] J R Le Gall, S Lemeshow, and F Saulnier, “A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study,” *JAMA*, 1993.
- [70] T. Goto, K. Yoshida, Y. Tsugawa, C. A. Camargo, and K. Hasegawa, “Infectious Disease-Related Emergency Department Visits of Elderly Adults in the United States, 2011-2012,” *J Am Geriatr Soc*, vol. 64, no. 1, pp. 31–36, Jan. 2016, doi: 10.1111/jgs.13836.
- [71] A. T. Curns, R. C. Holman, J. J. Sejvar, M. F. Owings, and L. B. Schonberger, “Infectious Disease Hospitalizations Among Older Adults in the United States From 1990 Through 2002.” [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>
- [72] K. L. Yorita Christensen, R. C. Holman, C. A. Steiner, J. J. Sejvar, B. J. Stoll, and L. B. Schonberger, “Infectious disease hospitalizations in the United States,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 49, no. 7, pp. 1025–1035, Oct. 2009, doi: 10.1086/605562.

- [73] D. Manfellotto, I. Presidente eletto, A. Maffettone, I. Claudia Tieri, I. tesoriere Giorgio Ballardini, and I. Coordinatore Commissione giovani, “Società Scientifica FADOI-Organigramma.”
- [74] J. F. Frencken *et al.*, “Myocardial Injury in Patients with Sepsis and Its Association with Long-Term Outcome,” *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, vol. 11, no. 2, Feb. 2018, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004040.
- [75] G. Landesberg *et al.*, “Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: The role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation,” *Crit Care Med*, vol. 42, no. 4, pp. 790–800, 2014, doi: 10.1097/CCM.000000000000107.
- [76] G. Landesberg *et al.*, “Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock,” *Eur Heart J*, vol. 33, no. 7, pp. 895–903, Apr. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehr351.
- [77] N. Tarquinio *et al.*, “The value of admission Troponin I to predict outcomes in suspected infections in elderly patients admitted in Internal Medicine: results from the SOFA-T collaboration, a multi-center study,” *Intern Emerg Med*, vol. 16, no. 4, pp. 981–988, Jun. 2021, doi: 10.1007/s11739-020-02610-x.