



RETE REGIONALE MALATTIE INFETTIVE
AGGIORNAMENTO 2024 DEL DCA 540/2015
Coordinamento Operativo INMI Spallanzani

Protocollo di gestione dei pazienti adulti affetti da sepsi, infezioni del torrente circolatorio ed endocarditi infettive.

Aggiornamento 2024

SOMMARIO

Definizioni.....	3
Gestione clinica della sepsi.....	4
Approccio terapeutico.....	6
Misure Aggiuntive.....	7
Definizione setting di cura.....	8
Tabella 1 criteri diagnostici endocardite infettiva.....	9
Tabella 2 SOFA score.....	10
Tabella 3 SIRS.....	11
Tabella 4 q SOFA.....	11
Tabella 5 NEWS.....	12
Tabella 6 GCS.....	12
Bundles sepsis.....	13
Bibliografia.....	14

Definizioni

La sepsi è una condizione clinica acuta grave, caratterizzata da rapida evoluzione ed elevata mortalità. Nel corso delle ultime decadi, diverse definizioni di sepsi sono state proposte ma nessuna di esse si è affermata come strumento diagnostico universalmente utilizzabile nei vari *setting* di cura (pronto soccorso, terapia intensiva, reparti di degenza). Pertanto, tali definizioni, insieme ai diversi *score* sviluppati a supporto di esse, sono da considerarsi utili principalmente per scopi classificativi e per la stratificazione del rischio, in ausilio alle decisioni prese dal medico in base alla sua esperienza clinica. Con il termine sepsi, si intende infatti un *continuum* di condizioni cliniche che vanno dall'infezione locale con risposta infiammatoria sistemica, all'infezione del torrente circolatorio (batteriemia), fino all'instabilità emodinamica ed alla disfunzione multiorgano. La diagnosi di sepsi richiede un alto indice di sospetto clinico e si basa sul corretto inquadramento di una combinazione di dati anamnestici ed obiettivi che, presi singolarmente, sono scarsamente specifici, ad esempio febbre o calo della temperatura corporea, ipotensione, tachicardia, tachipnea, confusione mentale, scadimento del sensorio, oligo-anuria, cute pallida, rash petecchiale, sintomi di localizzazione (ad esempio respiratori, genito-urinari, addominali, etc...). Ciononostante, appare necessario riportare di seguito, le principali definizioni applicabili a tali condizioni cliniche:

- **Sepsi:** la sepsi è stata recentemente definita come una disfunzione d'organo con pericolo per la vita causata da una inappropriata risposta dell'ospite all'infezione ⁽¹⁾.
- **Disfunzione d'organo:** viene definita come un incremento del SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) *score* ≥ 2 punti rispetto al valore basale. Si assume che i soggetti precedentemente in condizioni di buona salute, partano da un SOFA *score* pari a 0.
- **Shock settico:** condizione di sepsi associata a disfunzioni circolatorie e metaboliche correlate ad un maggior rischio di morte. Clinicamente si definisce come una condizione in cui, nonostante l'adeguato riempimento volemico, è necessario l'utilizzo di vasopressori, per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg

- **Batteriemia:** riscontro di micro-organismi vitali nel torrente circolatorio.
- **Endocardite infettiva:** infezione del tessuto endocardico (valvole native, protesi valvolari, altri device cardiaci); diagnosi definita in base ai criteri ESC ⁽²⁾ (*European Society of Cardiology*) modificati, del 2023 (tab. 1).
 - Endocardite definita:
 - 2 criteri maggiori *oppure*
 - 1 criterio maggiore + 3 criteri minori *oppure*
 - 5 criteri minori
 - Endocardite possibile:
 - 1 criterio maggiore + 1-2 criterio minore *oppure*
 - 3-4 criteri minori
 - Endocardite esclusa:
 - Non rispetta i criteri diagnostici, in presenza o meno di una diagnosi alternativa

Gestione clinica della sepsi

Nei pazienti con sospetta sepsi, la valutazione iniziale deve essere tempestiva e mirata a stabilire la gravità del caso e ad accertare la stabilità delle funzioni vitali, identificando precocemente i pazienti che potrebbero giovare di una gestione in ambiente intensivo. Vengono pertanto valutate:

- Pervietà delle vie aeree
- Funzionalità respiratoria (con attenzione alla presenza di dispnea, tachipnea, distress respiratorio, SpO2 periferica)
- Funzionalità del circolo (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, presenza di aritmie)
- Stato di coscienza (GCS)

La presenza di compromissione di una di queste funzioni rende necessaria, per il paziente con sospetta sepsi, una tempestiva consulenza rianimatoria. Inoltre, nel corso della valutazione iniziale, si mettono in atto le misure essenziali a sostenere le funzioni vitali.

Protezione vie aeree e funzionalità respiratoria: tale funzione andrà stabilizzata mirando a risolvere eventuali condizioni di distress, dispnea, tachipnea e garantendo il raggiungimento di una SpO2 periferica di almeno 92-96%. A tal fine, si procederà,

secondo quanto necessario, a somministrazione di ossigeno supplementare (cannule nasali, maschera di Venturi, maschera con *reservoir*) e/o utilizzo di cPAP (cannule nasali ad alti flussi HFNC, maschera di Boussignac, casco), ventilazione non invasiva (NIV), fino ad eventuale ventilazione meccanica invasiva tramite tubo endotracheale.

Posizionamento accesso venoso: necessario ottenere il prima possibile uno o più accessi venosi utilizzabili per la somministrazione rapida di farmaci e liquidi. Accessi venosi periferici, sono più rapidi e semplici da posizionare e permettono un inizio precoce delle terapie necessarie. I pazienti più critici necessiteranno successivamente di un catetere venoso centrale (CVC), ma va sottolineato come il posizionamento di tale presidio non debba ritardare la somministrazione tempestiva di liquidi ed antibiotici.

Valutazione rianimatoria: viene ancora una volta sottolineato come i pazienti critici e/o con compromissione delle funzioni vitali, dovranno ricevere tempestivamente una consulenza rianimatoria. Tipiche indicazioni sono costituite da: compromissione vie aeree, distress respiratorio, shock cardiocircolatorio, aritmie minacciose, alterazione severa dello stato di coscienza (*Glasgow Coma Scale* – GCS ≤ 13).

Percorso diagnostico: parallelamente ed in seguito alla stabilizzazione delle funzioni vitali, è necessario procedere rapidamente alle prime indagini diagnostiche.

- Storia clinica: patologie croniche o pregresse rilevanti (es: cardiologiche, respiratorie, neoplastiche, metaboliche, immunodeficienze, ect...), interventi o procedure recenti, presenza di device cardiovascolari o altre protesi, abuso di sostanze per via endovenosa, viaggi recenti, esposizione a patologie contagiose, recente uso antibiotici o ricovero. Esordio e natura della sintomatologia (febbre, sintomi di localizzazione), mirato a stabilire il sospetto di sepsi ed a identificare i più probabili focolai sepsigeni (respiratorio, urinario, intra-addominale, endocardico o vascolare, sistema nervoso centrale, osteoarticolare, tessuti molli, etc...).
- Esame obiettivo: mirato a rivalutare la gravità del paziente, ad identificare il possibile focolaio sepsigeno ed a valutare eventuali manifestazioni cutanee (rash, petecchie, etc...).
- Score clinici di sepsi: eventuale uso di *score* (NEWS, SOFA, qSOFA, SIRS, GCS) (Tab. 2-7)
- Emogasanalisi con misurazione dei lattati, pO₂, pCO₂, P/F, elettroliti
- Esami emato-chimici: emocromo, biochimica (con funzionalità renale, epatica, elettroliti, glicemia, LDH, amilasi lipasi), proteina C reattiva, procalcitonina, coagulazione, D-dimero

- Emocolture: almeno 2 set, anche in assenza di febbre (prelevati da siti differenti, ciascuno con un flacone per aerobi ed uno per anaerobi), da prelevare entro un'ora e prima della somministrazione di antibiotici. In caso paziente portatore di PICC, *midline* o altro accesso venoso profondo, prelevare almeno un set dal dispositivo ed un altro da vena periferica, segnalando esattamente orario di prelievo (al fine di ottenere il tempo di positivizzazione di ogni singola emocoltura).
- Eventuale diagnostica microbiologica e/o virologica rapida: ad esempio test malaria, arbovirosi o altre, in caso paziente proveniente da area endemica; test antigenici o molecolari rapidi per patogeni respiratori (SARS-CoV-2, influenza, altri), Ag urinari Legionella e Pneumococco in caso di paziente con polmonite/sindrome respiratoria acuta. Eventuale dosaggio ematico Beta-D-glucano in caso fattori di rischio per sepsi fungina (paziente ematologico, oncologico in chemioterapia, portatore device endovascolari, nutrizione parenterale, recenti interventi chirurgia addominale, recenti trattamenti antibiotici ad ampio spettro, diabete). Eventuale ricerca *Clostridioides difficile* in paziente con sepsi e sindrome gastroenterica e fattori di rischio per colite da *C. Difficile*.
- Diagnostica per immagini ed eventuali indagini invasive: gli esami andranno prescritti in maniera mirata, in base all'inquadramento clinico iniziale (radiografie, TAC, ecocardio se sospetta endocardite, rachicentesi in caso di sepsi con sospetta meningite, etc...) e la loro esecuzione non dovrà ritardare la tempestiva somministrazione di antibiotici ed il sostegno del circolo e delle altre funzioni vitali.

Approccio terapeutico

- Ripristino della perfusione, iniziando precocemente con reintegrazione aggressiva della volemia utilizzando cristalloidi (preferibilmente soluzioni bilanciate come Ringer, Plasmalite). L'infusione deve iniziare entro 1 ora dalla prima valutazione e deve procedere per boli rapidi di 500-1000 ml, con l'obiettivo di mantenere una MAP ≥ 65 mmHg e una diuresi oraria ≥ 0.5 ml/Kg peso corporeo. E' considerata ragionevole l'infusione di un totale di 30 ml/Kg di peso corporeo, da somministrare nelle prime 3 ore, da adattare alle caratteristiche del paziente.
- Frequenti rivalutazioni cliniche, monitoraggio parametri vitali, dosaggio seriato dei lattati e misurazione parametri dinamici per determinare risposta al reintegro volemico. In caso di risposta inadeguata o carico idrico limitato dalle

caratteristiche del paziente, iniziare somministrazione vasopressori (noradrenalina).

- Terapia antimicrobica ad ampio spettro, da iniziare idealmente entro 1 ora dalla prima valutazione del paziente e, se possibile, immediatamente dopo la raccolta di campioni per esami colturali. Inizio entro un'ora è fondamentale in caso di sepsi grave/shock settico. Se emodinamica stabile, valutare una raccolta più accurata dati epidemiologici-clinici, diagnostica rapida, per indirizzare al meglio terapia antimicrobica. Comunque non procrastinare l'inizio della terapia antibiotica oltre le 3 ore

Misure aggiuntive

- *Source control*: eventuale consulenza chirurgica e/o radiologia interventistica in caso di possibile indicazione a *source control* (esempi classici di *source control* sono il drenaggio di un ascesso addominale, la risoluzione di un'idronefrosi, drenaggio empiema, rimozione di PICC infetto, etc...).
- Trasfusione di emazie in caso di anemia grave (Target Hb > 7 g/dl per pazienti non cardiopatici).
- Aggiunta di un secondo vasopressore (vasopressina) e/o di un inotropo (dobutamina) in caso di fallimento del riempimento volemico e della noradrenalina
- Somministrazione di corticosteroidi in caso di insufficienza corticosurrenalica sospetta o accertata, ad esempio shock refrattario al riempimento volemico ed al sostegno con vasopressori ad alte dosi (Idrocortisone 100 mg ev).
- Eventuale profilassi dell'ulcera da stress con inibitori della pompa protonica, in particolare in pazienti epatopatici, con coagulopatie o con condizioni gastroenteriche ad alto rischio di sanguinamento. Correzione elettrolitica, controllo della glicemia.

Definizione del setting di cura

- Idealmente il paziente con sepsi e compromissione di una o più funzioni vitali (shock settico, distress respiratorio, compromissione del sensorio), deve essere ammesso in unità di terapia intensiva entro 6 ore dalla prima valutazione.
- I pazienti con sepsi, ma non in condizioni critiche, che non necessitino di supporto delle funzioni vitali e/o monitoraggio continuo dei parametri vitali, una volta stabilizzati, potranno essere trasferiti presso un reparto di degenza, in ambiente internistico o infettivologico a seconda dell'inquadramento clinico.
- Qualora il quadro clinico indichi la necessità di effettuare tempestivamente una procedura di *source control*, questa avrà la priorità sull'eventuale trasferimento del paziente in altro ambiente di ricovero, specialmente se in altro ospedale.
- Nella scelta del posto letto, sarà necessario identificare un ambiente di ricovero in cui siano prontamente disponibili i servizi che potrebbero rendersi necessari per la corretta gestione del paziente (eg. paziente con colangite in ambiente dotato di chirurgia addominale, gastroenterologia e/o radiologia interventistica, ascesso faringeo in ospedale dotato di pronta disponibilità chirurgia otorinolaringoiatrica).
- Nel caso, in corso di triage o durante l'iter diagnostico, si ponga il sospetto di patologia infettiva contagiosa (eg. sepsi meningococcica, meningite meningococcica o da *H. influenzae*, sospetta tubercolosi polmonare, sospetta febbre emorragica, sospetto morbillo o altra malattia esantematica contagiosa, COVID-19 o altre infezioni respiratorie trasmissibili) andranno scrupolosamente osservate le misure necessarie a prevenire la trasmissione ad altri pazienti e ad operatori sanitari. Nei casi di malattie infettive per le quali sia richiesta denuncia di malattia all'autorità competente, questa andrà redatta ed inviata secondo i termini stabiliti dalla legge.
- I pazienti non in condizioni critiche, da destinare a ricovero in degenza ordinaria, che presentino una patologia infettiva contagiosa accertata o sospetta, andranno ricoverati in reparto di malattie infettive.

Criteri maggiori	
Microbiologici	
Streptococchi orali, <i>Streptococcus gallolyticus</i> , HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Isolamento da 2 diverse emocolture prelevate separatamente
Altri microrganismi possibilmente associati ad endocardite	Isolamento da 2 emocolture su campioni prelevati a ≥ 12 ore di distanza
	Isolamento in 3 emocolture su 3 oppure su ≥ 4 emocolture (di cui l'ultima prelevata ≥ 1 ora dopo rispetto alla prima)
<i>Coxiella burnetii</i>	Almeno 1 emocoltura positiva e/o titolo anticorpi IgG di fase I $> 1:800$
Imaging	
Alterazioni anatomiche e/o metaboliche valvolari, perivalvolari, periprotetiches compatibili con endocardite infettiva	Ecocardiografia (trans-toracica e/o trans-esofagea)
	Cardio-TC
	[18F]-FDG-PET/CT
	WBC SPECT/CT.
Criteri minori	
Condizioni predisponenti	
Condizioni cardiache a rischio alto o intermedio	
Uso di stupefacenti endovenosi	
Febbre	
Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$	
Disseminazione vascolare embolica	
Emboli o infarti del circolo polmonare o sistemico, ascessi metastatici	
Osteomielite o altre manifestazioni osteoarticolari ematogene	
Aneurismi micotici	
Lesioni intracraniche ischemiche o emorragiche	
Emorragie congiuntivali	
Lesioni di Janeway	
Fenomeni immunologici	
Glomerulonefrite	
Noduli di Osler e macule di Roth	
Fattore reumatoide	
Microbiologici	
Emocolture positive che non rispettano alcun criterio maggiore	
Sierologia positiva per microrganismo compatibile con endocardite infettiva	

Tab. 1: criteri diagnostici endocardite infettiva (ESC – *European Society of Cardiology* 2023).

Tab. 2 Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score. ⁽³⁾

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33– 101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1 ^a	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1 ^a
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110– 170)	2.0–3.4 (171– 299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen. ^a Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 h.

b) Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour

The SOFA score has been endorsed by the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) as a tool to facilitate the identification of patients at risk of dying from sepsis. As an organ dysfunction score, SOFA can be used to identify those whose organ dysfunction is "life-threatening" such that an increase in the SOFA score ≥2 is associated with a mortality of ≥10 percent.

Tab. 3 SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) (3)

Body temperature	>38°C or <36°C
Heart rate	>90/min
Respiratory rate	>20/min or PaCO ₂ <32 mm Hg (4.3 kPa)
White blood cell count	>12 000/mm ³ or <4000/mm ³ or >10% immature bands

Result is considered significant when ≥ 2 criteria are satisfied.

SIRS Score has been used to identify patients with sepsis among the hospitalized populations. Nevertheless, it has been found to have low sensitivity and specificity. Furthermore, its positive predictive value for death, is lower than other more commonly used scores.

Tab. 4 qSOFA (3)

Respiratory rate	>22/min
Consciousness	Altered mentation
Blood pressure	≤ 100 mm Hg

qSOFA is used to predict death and prolonged ICU stay in patients with known or suspected sepsis. A positive qSOFA is defined by the presence of ≥ 2 criteria

Tab. 5 NEWS (National Early Warning Score) ⁽⁶⁾

Physiological parameter	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Oxygen saturation	≤91	92-93	94-95	≥96			
Any supplemental oxygen		Yes		No			
Temperature	≤35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥39.1	
Systolic blood pressure	≤90	91-100	101-110	111-219			
Heart rate	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Level of Consciousness ^(a)				A			V, P, U

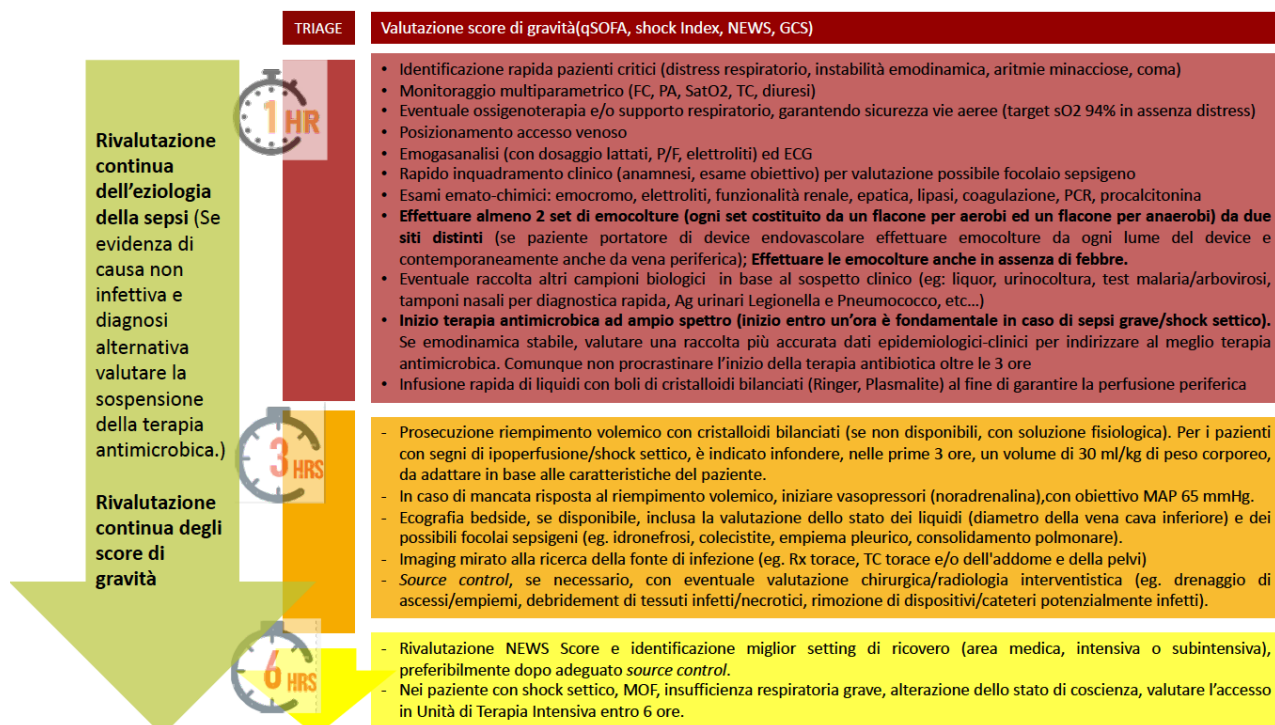
- a) Level of consciousness according to The AVPU scale wherein the response of a patient's responsiveness is assessed; A = alert, V = verbal, P = pain, U = unresponsive.

The NEWS is used to assess the risk of clinical deterioration and need for a timely clinical response. Low risk is defined as NEWS ≤4. Medium risk 5-6. High risk ≥7

TAb. 6 Glasgow Coma Scale (GCS)

Eye opening	Spontaneous	4
	Response to verbal command	3
	Response to pain	2
	No eye opening	1
Best verbal response	Oriented	5
	Confused	4
	Inappropriate words	3
	Incomprehensible sounds	2
	No verbal response	1
Best motor response	Obeys commands	6
	Localizing response to pain	5
	Withdrawal response to pain	4
	Flexion to pain	3
	Extension to pain	2
	No motor response	1

The GCS results may range between 3 and 15, 3 being the worst and 15 the best (alert and oriented). It's made by three parameters: best eye response (E), best verbal response (V), and best motor response (M). The components of the GCS should be recorded individually.



Bibliografia

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691
2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193. PMID: 37622656
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338
4. Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023 Jul-Dec;21(8):891-900. doi: 10.1080/14787210.2023.2237192. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37450490
5. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2235-2244. doi: 10.1056/NEJMoa1703058. Epub 2017 May 21. PMID: 28528569
6. Alam N, Vegting IL, Houben E, van Berkel B, Vaughan L, Kramer MHH, Nanayakkara PWB. Exploring the performance of the National Early Warning Score (NEWS) in a European emergency department. *Resuscitation.* 2015 May;90:111-5. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.02.011. Epub 2015 Mar 6.

