

Linee guida per il riconoscimento e la gestione della sepsi in setting non intensivi

Antonino Cartabellotta^{1*}, Gian Marco Anzellotti²

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione Terapia Intensiva e del Dolore, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Questa linea guida (LG) nasce dall'inchiesta "Time to Act" promossa dal Parlamento e dal Difensore Civico del NHS inglese dalla quale sono emerse criticità nel riconoscimento, diagnosi e trattamento precoce dei soggetti che muoiono per sepsi¹. Durante la sepsi, il sistema immunitario e i meccanismi della coagulazione, stimolati da un'infezione, determinano il malfunzionamento più o meno severo di uno o più organi, mettendo il paziente in pericolo di vita. Se è vero che nella maggior parte dei casi le infezioni non causano sepsi, la limitata specificità di segni e sintomi può portare a un tardivo riconoscimento della sepsi. Di conseguenza, nel valutare un paziente con un'infezione, i medici dovrebbero sempre sospettare la sepsi e riconoscere i potenziali segni e sintomi di insufficienza d'organo, esattamente come di fronte a un paziente con dolore toracico ne considerano la possibile origine cardiaca.

Sono state proposte molte definizioni di sepsi², che tuttavia non offrono un'adeguata spiegazione sulle modalità per confermare o escludere la diagnosi in setting ospedalieri non intensivi o nell'ambito delle cure primarie³. Infatti, le flow-chart attualmente utilizzate per la diagnosi di sepsi e le linee guida disponibili in letteratura sono prevalentemente applicabili in setting intensivi (UU, OO, di rianimazione e terapia intensiva). Considerata la necessità di migliorare il riconoscimento della sepsi in altri setting, questa linea guida (LG) fornisce un approccio pratico alla valutazione di pazienti con infezione in un contesto di cure primarie, in pronto soccorso o in ospedale, da parte di medici di medicina generale o specialisti. La LG integrale include strumenti pratici per valutare i fattori di rischio, oltre ad un elenco dettagliato e strutturato di potenziali segni e sintomi clinici di interesse.

Sebbene la sepsi sia un processo multifattoriale che raramente si presenta con le stesse caratteristiche cliniche, il gruppo che ha sviluppato la linea guida – *Guidelines Development Group* (GDG) – ritiene che l'utilizzo di uno strumento di valutazione semplice e standardizzato possa aiutare i professionisti sanitari a identificare i soggetti più gravi, che richiedono trattamenti potenzialmente salvavita. La LG, pertanto, permette di assegnare ai pazienti con diagnosi di sepsi almeno una valutazione di rischio moderato-severo². Inoltre, la LG definisce un'adeguata declassificazione del rischio se la probabilità di sepsi è bassa e il trattamento con antibiotici ad ampio spettro o l'ospedalizzazione sono inappropriati.

Questo articolo sintetizza le raccomandazioni del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) per il riconoscimento, la diagnosi e il trattamento della sepsi in bambini e adulti⁴. Le raccomandazioni e il percorso assistenziale sono disponibili sul sito internet del NICE e gli strumenti della UK Sepsis Trust sono stati rivisti e allineati con questa raccomandazione⁵. La linea guida è corredata da un'infografica che può essere utilizzata come strumento decisionale⁶. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del GDG e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Sospendere la sepsi

- La sepsi può avere manifestazioni non specifiche e non localizzate (es. malessere generalizzato) senza febbre. [*Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG*]
- Prestare particolare attenzione alle preoccupazioni del paziente o dei suoi familiari, come ad esempio cambiamenti repentini dell'umore. Porre ulteriore attenzione nel caso in cui non sia possibile raccogliere un'anamnesi accurata (es. barriere linguistiche o problemi di comunicazione). [*Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG*]
- Valutare tutti i soggetti con un sospetto di infezione per identificare:

Citazione. Cartabellotta A, Anzellotti GM. Linee guida per il riconoscimento e la gestione della sepsi in setting non intensivi. *Evidence* 2016;8(11): e1000158.

Pubblicato 28 novembre 2016

Copyright. © 2016 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

- origine del focolaio infettivo
- condizioni che aumentano il rischio di sepsi (box 1)
- qualsiasi segno che potrebbe porre un sospetto clinico (es. comportamento insolito o disordine del sistema cardiovascolare o respiratorio)

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Nei consulti a distanza, identificare le condizioni che aumentano il rischio di sepsi (box 1) o segni che possono generare un sospetto clinico (es. comportamento insolito o un disordine del sistema cardiovascolare o respiratorio) per decidere se, e con quale grado di urgenza, visitare il paziente. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Se si sospetta una sepsi usare una checklist strutturata per valutare i soggetti durante la visita per stratificare il rischio. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Sospettare una sepsi neutropenica in pazienti con maresse in terapia antitumorale e richiedere un'immediata valutazione specialistica. [Raccomandazione basata sulla linea guida NICE CG181 sulla sepsi neutropenica⁷]

2. Stratificazione del rischio

Il GDG ha trovato evidenze di bassa qualità e le ha utilizzate come punto di partenza per formulare le raccomandazioni. Se in un soggetto con infezione esiste un sospetto clinico di sepsi, effettuare una valutazione strutturata tenendo conto dell'anamnesi e della valutazione clinica per valutare il rischio di malattia severa o morte per sepsi.

- Cambiamenti nel comportamento, come ad esempio una alterazione dello stato mentale di recente insorgenza, rappresentano un fattore di rischio di mortalità [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- La tachipnea si associa ad outcome clinici peggiori e alla diagnosi di infezione, in particolare perché la polmonite è una causa comune di sepsi
- Valori pressori estremi sono fonte di preoccupazione, anche se dovrebbero sempre essere interpretati tenendo conto di quelli precedenti [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- La tachicardia è un fattore prognostico sfavorevole che aumenta la probabilità di infezioni severe, sepsi, ricovero

Box 1. Condizioni che aumentano il rischio di sepsi

- Età <1 anno o >75 anni, oppure soggetti molto fragili
- Alterazioni del sistema immunitario, causate da comorbidità o farmaci:
 - deficit immunitari (es. diabete mellito, anemia falciforme, splenectomia)
 - chemioterapia per tumori maligni
 - trattamento prolungato con corticosteroidi
 - trattamento con immunosoppressori per patologie non maligne (es. artrite reumatoide)
- Interventi chirurgici o altre procedure invasive nelle ultime 6 settimane
- Cute non integra (es. tagli, bruciature, vesciche, infezioni cutanee)
- Uso di droghe per via iniettiva
- Cateteri a permanenza
- Donne gravide o che hanno partorito o abortito nelle ultime 6 settimane, in particolare se:
 - deficit immunitari da comorbidità o indotti da farmaci
 - diabete gestazionale, diabete mellito o altre comorbidità
 - procedure invasive (es. parto cesareo, uso di forcipe, svuotamento e revisione della cavità uterina a seguito di aborto spontaneo o interruzione volontaria di gravidanza)
 - rottura delle membrane prolungata
 - contatti prolungati, attuali o pregressi, con soggetti con infezioni da streptococco di gruppo A (es. scarlattina)
 - sanguinamenti vaginali o perdite vaginali maleodoranti
- Neonati, in particolare se:
 - infezione da streptococco invasivo del gruppo B in nato da precedente gravidanza
 - colonizzazione materna da streptococco del gruppo B, batteriuria o infezione nella presente gravidanza
 - rottura prematura delle membrane
 - parto pretermine (prima della 37^a settimana), con travaglio spontaneo
 - parto pretermine in caso di rottura delle membrane sospetta o confermata per >18 ore
 - febbre >38°C della madre durante il parto, oppure corioamniotite sospetta o confermata
 - terapia antibiotica parenterale somministrata alla madre per sospetta o confermata infezione batterica invasiva (es. setticemia), in qualsiasi momento del travaglio o nelle 24 ore precedenti e successive del parto (con espressa esclusione della profilassi antibiotica intrapartum)
 - sospetta o confermata infezione in un altro neonato, nel caso di gravidanza multipla

in terapia intensiva e morte. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- La febbre può essere un fattore di rischio per sepsi, sebbene alcuni studi abbiano mostrato che molti pazienti con sepsi non presentano alcun rialzo della temperatura. In particolare: negli anziani, nei soggetti sottoposti a chemioterapia o in quelli con condizioni generali severamente compromesse in caso di sepsi la febbre è meno probabile. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Una temperatura corporea molto elevata non è usuale nei bambini ed è quindi spesso indice di un'infezione batterica [Raccomandazione basata sulle evidenze alla base della linea guida NICE sulla febbre al di sotto dei 5 anni^{8]}
- L'aspetto mazzato o livido, la cianosi di cute, labbra e lingua, un rash non improntabile sono segni di alto rischio di malattia severa o di morte [Raccomandazione basata sulle evidenze alla base della linea guida NICE sulla meningite e la setticemia da meningococco⁹ e sulla febbre al di sotto dei 5 anni^{8]}

3. Gestione precoce dei casi sospetti di sepsi

Il piano terapeutico dipende dal setting, dall'età del paziente e dell'outcome derivato da una valutazione strutturata. Anche in questo caso, le evidenze sono generalmente di bassa qualità.

3.1. Setting

Al di fuori dell'ospedale, i soggetti con un basso rischio di malattia o morte, dopo la valutazione strutturata, possono essere gestiti nell'ambito delle cure primarie e non dovrebbero essere ricoverati in ospedale. Soggetti con rischio moderato o severo possono essere gestiti al di fuori di una struttura per acuti a seconda della valutazione clinica. Tutti i soggetti con alto rischio di malattia o morte da sospetta sepsi dovrebbero essere ospedalizzati.

In ambiente ospedaliero, le raccomandazioni sono simili. I soggetti con il più alto rischio di malattia o morte per sospetta sepsi dovrebbero essere immediatamente valutati da un professionista sanitario esperto, in grado di formulare una diagnosi differenziale evitando l'uso inappropriato di antibiotici ad ampio spettro.

3.2. Gestione

I soggetti a rischio elevato di sepsi devono essere trattati con antibiotici, fluidi e eventualmente altre terapie di supporto. Il trattamento deve essere somministrato tempestivamente e potrebbe richiedere un intervento specialistico e il consulto del rianimatore. Utilizzare il dosaggio *point-of-care* dei lattati per guidare la terapia con fluidi e l'eventuale coinvolgimento del rianimatore. Se non è possibile porre una diagnosi certa o determinare la fonte dell'infe-

zione, ripetere la valutazione strutturata. La gestione della sospetta sepsi in assenza di criteri di rischio moderato o severo dovrebbe essere basata sul giudizio clinico.

3.3. Fonte dell'infezione

- Nella valutazione iniziale, ricercare la fonte dell'infezione, includendo anche parti del corpo che potrebbero beneficiare di un drenaggio chirurgico. Eseguire test diagnostici mirati, guidati dall'anamnesi e dall'esame obiettivo, ad esempio l'esame urine per coloro con sospetto di sepsi ad origine dal tratto urinario. L'imaging dell'addome o della pelvi dovrebbe essere considerato se l'esame clinico e i test iniziali non identificano alcun focolaio [Raccomandazione basata sulla conoscenza dell'epidemiologia delle cause e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Raccomandazioni per la ricerca futura

- I punteggi di allarme precoce come il NEWS (*National Early Warning Scores*) per gli adulti e il PEWS (*Paediatric Early Warning Score*) possono essere utilizzati per migliorare il riconoscimento della sepsi in ambito di cure primarie e in pronto soccorso?
- È possibile derivare e validare un set di regole di decisione clinica o uno strumento predittivo per escludere la sepsi, applicabile ai pazienti che si presentano in ospedale con il sospetto di sepsi?
- Qual è l'efficacia e la costo-efficacia del dosaggio *point-of-care* della procalcitonina nel triage iniziale per la diagnosi di infezione severa e per iniziare una terapia antibiotica appropriata?
- Qual è l'incidenza, la presentazione e il trattamento della sepsi nel Regno Unito?
- Qual è l'associazione tra le linee guida NICE sulla sepsi, i processi e gli outcome del paziente, nei prossimi 5 anni?

BIBLIOGRAFIA

1. Parliamentary and Health Service Ombudsman. Time to act. Severe sepsis: rapid diagnosis and treatment saves lives. 2013. www.ombudsman.org.uk/time-to-act.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
3. Surviving Sepsis Campaign. Surviving Sepsis Campaign responds to Sepsis-3. 2016. www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC-Statements-Sepsis-Definitions-3-2016.pdf.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management July 2016. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng51. Ultimo accesso: 28 novembre 2016.
5. Sepsis Trust. Clinical toolkits. Disponibile a: <http://sepsistrust.org/clinical-toolkit>. Ultimo accesso: 28 novembre 2016.
6. Freitag A, Constanti M, O'Flynn N, Faust SN; Guideline Development Group. Suspected sepsis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2016;354:i4030. Disponibile a: <http://bmj.co/sepsisNGG>.

Ultimo accesso: 28 novembre 2016.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer. September 2012. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg151.

8. National Institute for Health and Care Excellence. Fever in under 5s: assessment and initial management May 2013. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg160. Ultimo accesso: 28 novembre 2016.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management. February 2015. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg102. Ultimo accesso: 28 novembre 2016.