

Sindrome della risposta infiammatoria sistemica: un caso di shock settico

Nicolò Gentiloni Silveri, Luigi Carbone

Unità Operativa Complessa di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

SINTESI

Un uomo anziano, diabetico, affetto da sepsi severa, prontamente trattata con antibiotici efficaci in vitro contro l'E. Coli isolato dal sangue, scivola rapidamente verso una disfunzione multiorganica e muore in shock settico dopo un mese di

permanenza in rianimazione, malgrado terapie di supporto ed eziopatogenetiche appropriate. È l'occasione per rivedere la sindrome della risposta infiammatoria sistemica e, criticamente, la condotta terapeutica del caso.

Caso clinico (short report)

Un uomo di 69 anni, di razza ariana e del peso di 65 kg, si presenta in PS alle 22 del 25 gennaio 2005 a causa di una sincope che gli ha provocato una caduta con trauma toracico. Il paziente, forte fumatore fino a due anni prima, è diabetico insulinodipendente dall'età di 40 anni. L'obiettività cardiocircolatoria e l'esame neurologico non rivelano cause evidenti per l'episodio sincopale, il paziente è vigile e cosciente, mentre, a sorpresa, ha una temperatura di 38,8 °C, una glicemia di 399 mg/dl e un respiro di Kussmaul ma non acidotico perché è presente un'alcalosi respiratoria con un PH = 7,51, la SaO₂ è normale e i corpi chetonici sono solo in tracce nelle urine. L'Rx torace mette in evidenza due coste fratturate senza opacità polmonari e la TC non mostra difetti vascolari riferibili a embolia polmonare. D-dimeri e BNP risultano normali.

Ricoverato nel reparto di Medicina d'urgenza, durante la notte vengono fatti 3 prelievi per emocolture e somministrati sintomatici e insulina infusionale. Alle 8.00 del mattino inizia ad assumere una terapia antibiotica ad ampio spettro: amoxicillina-clavulanico 1 g/os ogni 8 ore e azitromicina 500 mg/os, sostituito, il primo, con ceftazidima 3 g/die 24 ore dopo. A distanza di 48 h la cefalosporina viene a sua volta sostituita dal meropenem 1 g ogni 8 ore. La sera del 27 gennaio le emocolture risultano tutte e tre positive per *E. Coli* sensibile agli antibiotici sommi-

nistrati in modo empirico. Intanto, l'Rx torace del giorno successivo mostra, per la prima volta, un'opacità polmonare periferica, in corrispondenza delle coste fratturate, che non era visibile all'ingresso. Nelle successive 72 ore i polmoni subiscono un diffuso opacamento interstizio-alveolare mentre il PaO₂/FiO₂ diminuisce da 356 a 150 malgrado la ventilazione meccanica non invasiva. Il paziente manifesta episodi di disorientamento con stati di agitazione fino ad avere un GCS di 8 che obbliga alla ventilazione meccanica con intubazione orotracheale (IOT) e al trasferimento in rianimazione, dove, dopo qualche giorno, viene sottoposto a tracheostomia.

A metà del mese di febbraio le emocolture diventano positive dapprima per *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), poi per *Candida albicans* e il paziente, che non recupera mai un normale livello di coscienza, peggiora malgrado la ventilazione meccanica, il controllo metabolico (Figura 1), la terapia con Proteina C ricombinante umana (Xigris®), la somministrazione di piastrine ed enoxaparina alla comparsa dei segni di coagulazione intravasale (Figura 2) e l'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF).

La Tabella 1 riassume le principali terapie cui è stato sottoposto.

Il paziente muore in rianimazione il 24 febbraio con un quadro finale di collasso cardiocircolatorio da shock settico. All'autopsia l'epicrisi racconta: «Sepsi multiorgano in paziente con endocardite

TAB. 1

Terapie intraprese.

- **Antibiotico-terapia:** vedi testo
- **Eparina:** in infusione l'11/02 e il 25/02
- **Clexane:** 100 U/kg due volte/die subcontinuo
- **Insulina:** vedi Figura 1
- **Xigris** (Proteina C attivata ricombinante): 25 mg in SF 500 ml/die per 5 gg a partire dal 29/01
- **AT III:** 500 U ogni 12 ore (il 31/1/2005 in concomitanza col picco minimo di ATIII: 57,7)
- **Flebocortid:** 100 mg ogni 8 ore dal 2/02 al 13/02; 175 mg/die dal 13/2 al 16/02)
- **Cordarone:** (750 mg a 50 ml/h) per episodi di tachicardia ventricolare e sopraventricolare dopo il 15/02
- **Lasix:** 500 mg/die in pompa siringa dopo il 12/02
- **CVVHDF** (continuous veno-venous haemodiafiltration) dal 18/02
- **Noradrenalina:** 1,5-2 µg/kg/min dal 20/02 al 24/02

cardiaca trivalvolare, polmonite da candida con associato danno alveolare diffuso in iniziale fase di organizzazione fibrosa, infarti splenici, cerebrali e renali su base embolico-settica».

Questo caso offre lo spunto per un aggiornamento della sindrome della risposta infiammatoria sistemica.

Sindrome della risposta infiammatoria sistemica

Epidemiologia

Negli USA lo shock settico interessa 750.000 casi l'anno e di questi il 30%, pari a 215.000/anno, muore in ospedale. Quasi quanto i morti per infarto del miocardio. La sepsi si colloca tra le 10 prime cause di morte con 30-50 morti per 100.000 abitanti di qualsiasi età e ambiente¹. La sepsi provoca la morte dopo aver generato la sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS) con evoluzione verso la disfunzione e l'insufficienza multiorganica (MOF)².

Eziopatogenesi

La SIRS è una condizione patologica definita da almeno due dei seguenti criteri: frequenza cardiaca superiore a 90 bpm, frequenza respiratoria superiore a 20 apm o PaCO₂ inferiore a 32 mmHg, temperatura corporea eguale o superiore a 38 °C o uguale o inferiore a 36 °C, globuli bianchi superiori a 12.000 o inferiori a 4000 per mm³ o forme immature superiori al 10%³. Sembra più ragionevole, ma ancora non è stato accettato, sostituire i due criteri più aspecifici, tachicardia e aumento della frequenza respiratoria, con due dei seguenti criteri: trombocitopenia, espressione di una coagulazione intravasale disseminata, ipoalbuminemia, conseguenza dell'aumentata permeabilità capillare, incremento della procalcitonina che è segno di endo-

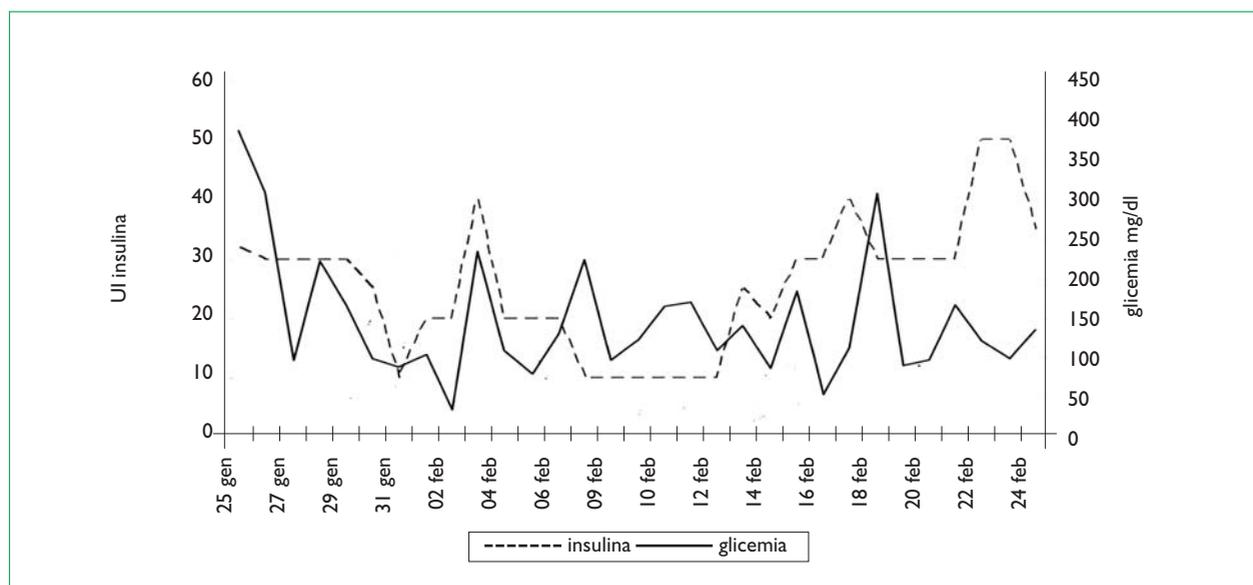


Fig. 1 - Doppia curva glicemica e insulinemica infusione.

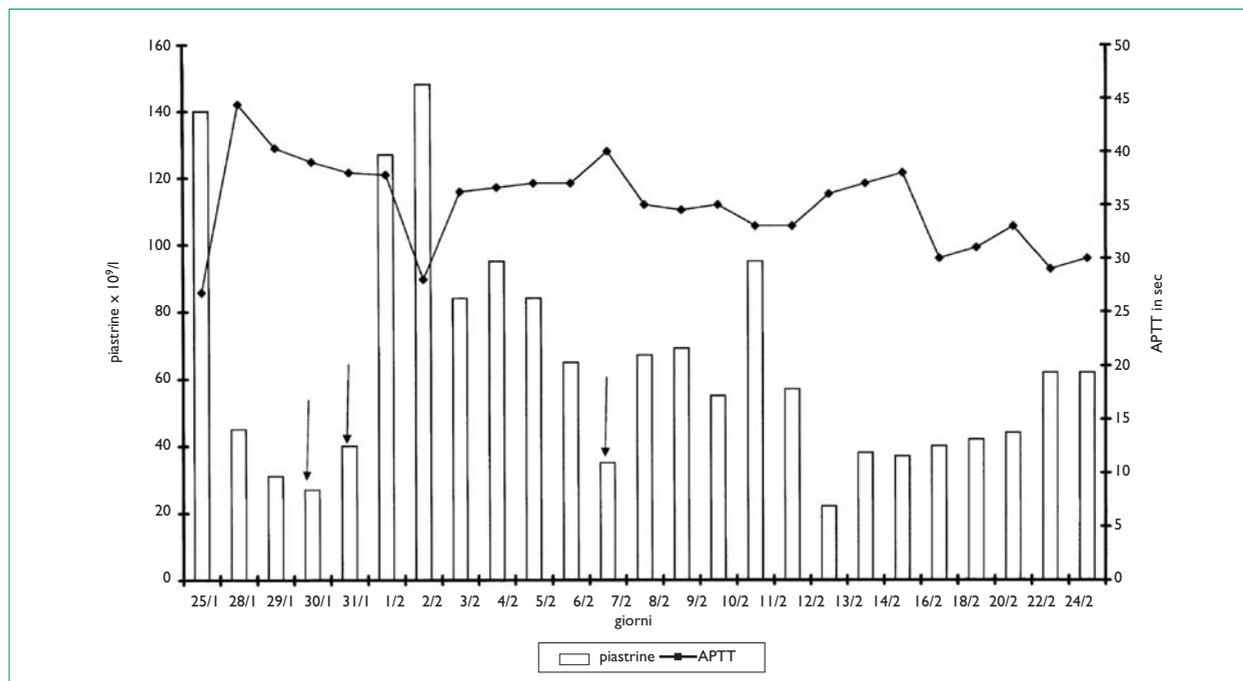


Fig. 2 - Il grafico indica l'andamento delle piastrine e del aPTT nei giorni di degenza. Le frecce ↓ indicano la somministrazione di piastrine. Lo Xigris (25 mg/die) è stato somministrato dal 29/01 al 2/02.

tossinemia o, infine, lattacidemia superiore a 4 mg/dl che rivela un'ipossia tissutale⁴.

La SIRS non è solo la conseguenza di infezioni da microrganismi "patogeni abituali" o che lo diventano per condizioni particolari dell'ospite, ma anche di patologie non infettive, come risulta dallo schema riportato nella Figura 3, in cui "altri" comprende eventi diversissimi quanto a eziologia ma tutti con possibilità di evoluzione verso un'infezione sistemica. In pratica possono evolvere in SIRS quelle condizioni in cui i mediatori dell'infiammazione e del sistema immunitario non esauriscono localmente la loro funzione di difesa ma si propagano, tramite l'endotelio che diventa procoagulante e proadesivo, a organi distanti dal punto d'ingresso della noxa. Il *rubor* della flogosi locale diviene, così, una vasodilatazione periferica fino allo shock "caldo", il *calor* esportato a tutto l'organismo è la febbre, il *dolor*, che è una percezione spiacevole, diviene uno stato mentale alterato e la *functio lesa* la disfunzione d'organo.

La SIRS a eziologia infettiva si definisce sepsi. La sepsi è uno stato febbrile dovuto all'invasione di microrganismi che è possibile individuare solo nel 20-30% dei pazienti ma che, in caso di emocolture negative, diventa altamente probabile in presenza di disfunzione precoce d'organo. Questa si manifesta, in estrema sintesi, con instabilità emodinamica,

alterato stato mentale, desaturazione periferica in O₂, trombocitopenia, *anion gap* normocloremico superiore a 16 o lattacidemia superiore a 4 mmol/l, incremento della procalcitonina, oliguria ed aumento della creatinina o della cistatina C e incremento della bilirubina. La forma più grave di sepsi causa lo shock settico che diventa irreversibile allorché l'ipotensione (PAS < 90 mmHg o decremento della PAS > 30 mmHg) non viene corretta né dal carico volemico (soluzione fisiologica 20/30 ml/kg in 30 min) né da farmaci vasoattivi⁵.

La Figura 4 è l'algoritmo di R.C. Bone, rimasto insuperato nel dimostrare i concetti che esprime con gli acronimi SIRS, CARS e CHAOS⁶. In breve, lo *spillover* dei mediatori delle risposte infiammatoria e immunitaria evocate dalla noxa può esportare a distanza l'infiammazione e il danno d'organo allorché alla SIRS, intesa come insieme degli eventi che la noxa elicit e che creano infiammazione, si contrappone la CARS che ha il compito di delimitare, spesso con successo (omeostasi = guarigione), l'instabilità provocata dalla noxa ma, a volte, può non riuscire a impedire il danno d'organo o la paralisi immunologica.

L'analisi dettagliata dei mediatori permette di intuire la successione di eventi che porta alla disfunzione multiorganica, ma questa richiede un cenno al livello molecolare della loro sintesi. La

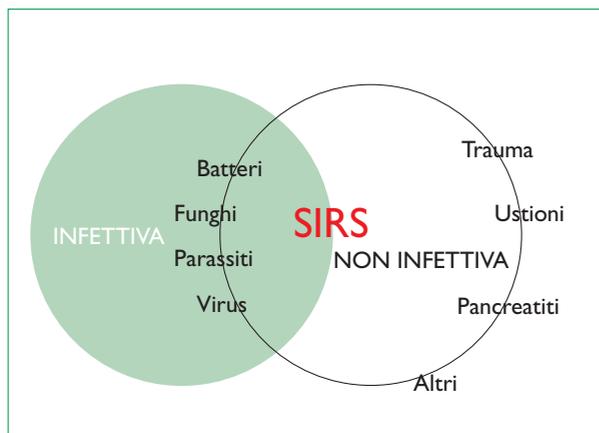


Fig. 3 - Cause di SIRS (ACCP/SCCM Consensus conference 1992).

noxa può essere un microorganismo con il lipopolisaccaride della sua endotossina, un trauma maggiore, un'ustione estesa, i radicali liberi da reperfusion degli arti ischemici di un incidentato estratto dall'abitacolo, l'esposizione eccessiva ai raggi ultravioletti, l'iperglicemia non controllata

per un tempo eccessivo, un intervento di cardiocirurgia complicato, le stesse citochine infiammatorie e altro ancora. Ognuna di queste noxae è in grado di attivare il fattore trascrizionale NF- κ B e farlo traslocare nel nucleo. Nel nucleo l'NF- κ B, prendendo contatto con i geni specifici, innesca quella sintesi di mediatori infiammatori e intermedi della risposta immunitaria che va sotto il nome di "tempesta citochinica" perché assume un carattere esplosivo. Lo shock settico e la pancreatite necrotico-emorragica sono espressioni identiche di questa tempesta e differiscono solo per eziologia: invasione di un microorganismo nella sepsi e autodigestione dell'organo (crinofagia) nella pancreatite acuta⁷.

In realtà, i mediatori della flogosi che hanno, nell'infezione, la finalità di richiamare localmente sostanze e cellule in grado di intercettare il microorganismo per renderlo fagocitabile, circoscrivendo l'area del contrasto, devono poi eliminare le cellule coinvolte nella difesa quando hanno esaurito il loro compito e consentire la riparazione del tessuto andato distrutto. Un complesso *interplay* tra eicosanoidi (TXA2 LTB4 PGI), specie reattive d'ossi-

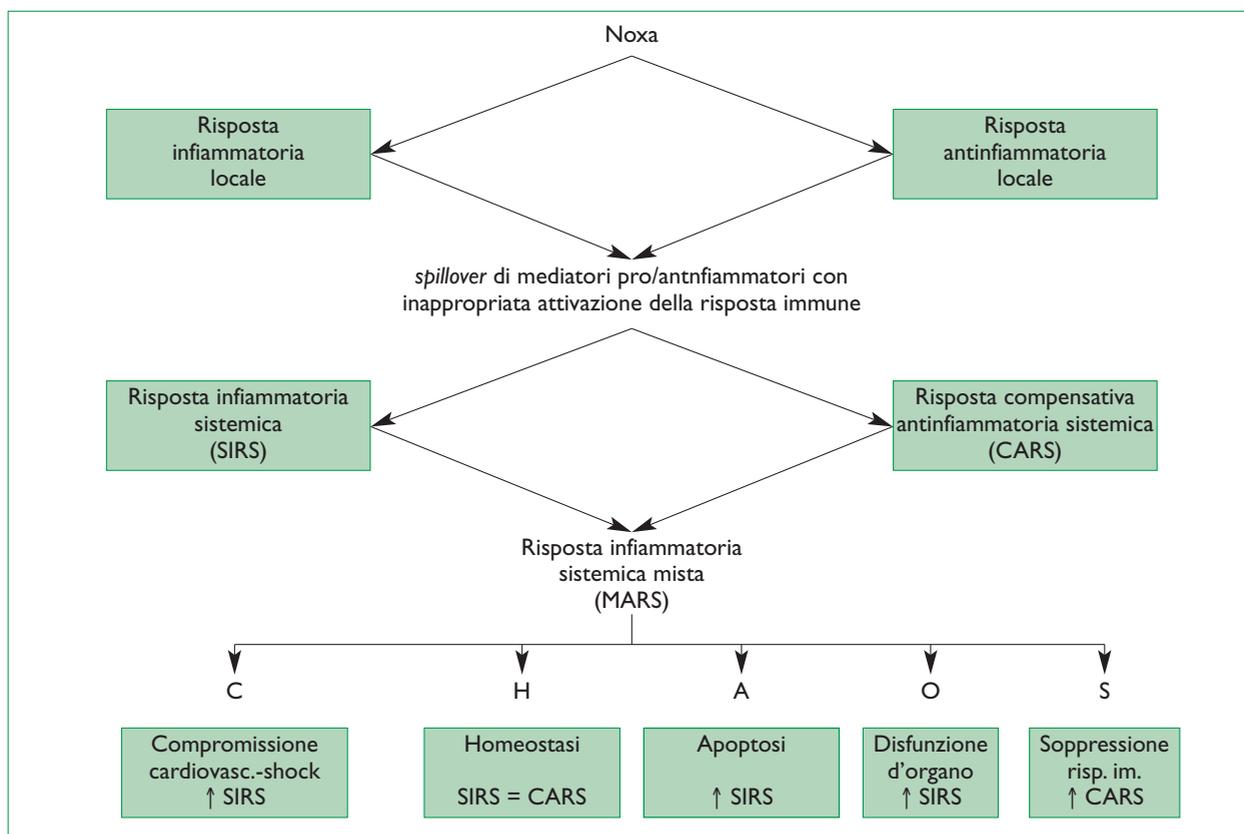


Fig. 4 - Algoritmo di R.C. Bone².

TAB. 2

Terapie efficaci nella sepsi (*golden hour & silver day*).

- *Early goal directed therapy* entro 6 ore nello shock settico: CVP 8-12 PAM > 65 SvcO₂ > 70%
- Terapia antibiotica empirica precoce (entro ? ore)
- Prot. C attivata ricombinante umana (Drotrecogin α Xigris) entro 48 ore se APACHE-II > 25 e ≥ 2 organi disfunzionanti
- Controllo intensivo della glicemia: insulina 0,1 U/kg/h, mantenuta tra 80-110 (< 160 postprandiale)
- Idrocortisone (100 mg × 3 × 7 giorni) se cortisolemia random < 25 µg/dl (36-48 ore)
- Ventilazione meccanica a bassi volumi (6 ml/kg peso ideale) e pressioni (< 30 cmH₂O)

Hotchkiss RS 2000 Van den Bergh G 2001, Rivers E 2001, Annane D 2002 Trzeciak S 2006, Nguyen HB 2006

geno (O₂⁻) e d'azoto (ONOO⁻), citochine proinfiammatorie (TNFα) e antinfiammatorie (IL-10), fattori della coagulazione delle due vie, estrinseca (FTa) e intrinseca (f.XIIa), fattori fibrinolitici (TPa), cellule protagoniste della difesa immunitaria (linfociti B, Th1- Th-2 e cellule dendritiche) e infiammatorie (neutrofili attivati, monociti/macrofagi), molecole favorenti l'adesione tra le cellule accorrenti e le cellule endoteliali (ICAM/VCAM, integrine, selectine), fattori solubili (CD-14s CD-11s PAF), pro e antiapoptotici (caspasi-8 Bcl-2), proteine dell'immunità innata ed acquisita (HsP Fas-FasL TLRs procalcitonina) e infine fattori di crescita (GM-CSF VEGF), seguendo la regola che ad ogni azione si contrappone quella di segno contrario, conduce, nella maggior parte dei casi, alla guarigione locale. Si estende, invece, all'intero organismo provocando l'infiammazione sistemica e interagendo con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene produttore di cortisolo allorché lo *spillover* delle citochine infiammatorie prevarica quello delle citochine antinfiammatorie (SIRS > CARS). In questo caso il danno d'organo viene esportato a distanza tramite la lesione progressiva del sistema endoteliale. L'endotelio vascolare diventa procoagulante e proadesivo (endotelite), subisce un incremento di permeabilità, una perdita di cellule per apoptosi, modifica le proprietà vasomotorie anche per effetto di potenti sostanze ad azione vasoplegica come il NO e innesca la microtrombosi. Questa, ostruendo i capillari con microcoaguli, provoca ischemia che, all'inizio, segnalata solo dall'incremento della

TAB. 3

Terapie inefficaci o dannose nella sepsi.

- Terapie antilipopolisaccaride (LPS)
- Terapie anticitochine infiammatorie (TNFα)
- Terapie antieicosanoidi (ibuprofene)
- Antagonisti della bradichinina
- Corticosteroidi alte dosi per periodi brevi
- Vasopressina (AVP) infusione a basse dosi
- NG-metil-L-arginina inibitore della sintesi di NO
- Drotrecogin α nella sepsi non severa (APACHE-II < 25; un solo organo, oltre 48 ore)

JA Russell 2006

lattacidemia, è asintomatica. In seguito peggiora a causa dello squilibrio tra apporto d'ossigeno (DO₂) esaltato per vasodilatazione da NO e consumo d'ossigeno (VO₂) ridotto per disfunzione mitocondriale e si traduce, infine, in quella "ipossia tissutale globale" che è la base per l'insufficienza d'organo⁸. Un *hallmark* della sepsi è, inoltre, l'apoptosi delle cellule linfatiche e dendritiche che riduce grandemente il numero di cellule B e T CD4+ con effetto immunosoppressivo sulle cellule superstiti del sistema immune, al punto che l'entità della linfocitopenia è considerata un *biomarker* in grado di predire la probabilità di morte⁹.

La morte per sepsi è linearmente proporzionale al numero di organi disfunzionanti. L'organo che per primo tende a disfunzionare è quasi sempre il polmone con la sequenza ALI (PaO₂/FiO₂ < 300) → ARDS (PaO₂/FiO₂ < 200) e progressivo opacamento Rx. Un solo organo compromesso per ≥ 7 giorni comporta una mortalità del 19% ma tre o più organi disfunzionanti per lo stesso periodo causano la morte nel 100% dei casi¹⁰.

Terapia

La terapia eziologica della sepsi ha successo se l'infezione viene debellata prima che abbia scatenato la tempesta citochinica mediante gli antibiotici specifici o l'asportazione del focolaio settico. Di quest'ultima modalità sono esempi la necrosectomia di una pancreatite necrotico-emorragica eseguita per tempo o l'appendicectomia tempestiva prima che la traslocazione batterica abbia avuto luogo. La Tabella 2 elenca le terapie ritenute efficaci.

Le terapie patogenetiche, dirette a ostacolare la tempesta citochinica, pur avendo dato qualche risultato nell'animale, non funzionano nel tratta-

mento della sepsi come non funzionano nella pancreatite acuta dell'uomo. La Tabella 3 mostra le terapie che non sono risultate efficaci o si sono rivelate dannose.

La spiegazione sta nel fatto che i mediatori sono attivati per varie vie e le terapie vengono necessariamente impiegate quando non è più possibile contrastare i punti nodali del processo "a cascata" ormai esplosivo. Oltretutto la terapia antiTNF, che in altre patologie ha avuto successo, nella sepsi è stata usata senza determinare il ruolo che il TNF rivestiva e senza verificare se la principale citochina infiammatoria fosse, almeno, presente in concentrazione significativa¹¹.

Il *timing* delle terapie efficaci si sta rivelando di notevole importanza (*golden hour*) non solo per il successo della terapia antibiotica empirica nel paziente a rischio ma anche per la resuscitazione aggressiva (EGDT: *Early Goal-Directed Therapy*) nella sepsi severa e nello shock settico¹².

La proteina C anticoagulante ricombinante umana (Xigris®), unico fattore della coagulazione in grado di svolgere, al momento attuale, un'azione sia anticoagulante sia antinfiammatoria, può essere efficace se somministrata nelle 24-48 ore iniziali (*silver day*) e solo nel paziente con almeno due organi disfunzionanti, come il *trial* PROWESS ha suggerito¹³.

Quanto poi alla terapia insulinica, se il beneficio del controllo glicemico intensivo risulta considerevole nei post-operati¹⁴, è meno evidente nei pazienti critici incapaci di correggere l'ipoglicemia¹⁵.

La somministrazione di corticosteroidi nei casi di insufficienza surrenalica relativa è ancora tema di dibattito dopo i risultati incerti del *trial* CORTICUS¹⁶. Da una *consensus conference* delle società internazionali di area critica (ESICM, ATS, CCM e SRLF) che si è tenuta a Firenze nello scorso mese di aprile sta per uscire l'indicazione all'uso dell'idrocortisone nello shock settico non ipovolemico e insensibile ai f.adrenergici quando l'EGDT, eseguito correttamente, non ha dato risultati.

Le tecniche di ventilazione meccanica invasiva richiedono poi, per evitare volu- e barotrauma, l'uso di volumi ridotti (6 ml/kg peso ideale) e basse pressioni (< 30 cmH₂O)¹⁷.

Revisione critica (*clinical audit*)

Il paziente è deceduto dopo un ricovero di 72 ore in Medicina d'urgenza e di 26 giorni in Rianimazione. L'autopsia ha rivelato un quadro di sepsi multiorganica con endocardite trivalvolare e infarti embolico-settici in tutti gli organi, encefalo compreso, in evoluzione fibrosa. L'invasione mi-

crobica ha visto come protagonista iniziale l'E. *Coli* sensibile verso un gran numero di antibiotici, in particolare quelli che, dopo 12 ore dall'ingresso, erano stati somministrati come terapia empirica. Nelle settimane successive, a metà del mese di febbraio, le emocolture sono divenute positive per l'MRSA e per la *Candida albicans*. Gli antibiotici aggiunti, a quel punto, sono stati il linezolid e il fluconazolo.

Né il trattamento antibiotico empirico né quello successivo, malgrado l'appropriatezza dimostrata dagli antibiogrammi e l'inesistenza di un focolaio settico compartimentato, all'autopsia, sono riusciti nell'intento di eradicare l'infezione iniziale (*E. Coli*) e quelle (MRSA e *Candida*) acquisite in ospedale.

Della storia clinica occorre sottolineare gli eventi di maggior interesse che sono la base delle considerazioni possibili in chiave di audit clinico.

Il paziente era un diabetico del 1° tipo, insulinodipendente da 30 anni, affetto da sepsi severa poi evoluta, dopo alcune settimane, in shock settico. Febbrile al suo arrivo in Pronto Soccorso e senza storie di precedenti episodi infettivi di rilievo, non presentava all'ingresso né un focolaio Rx né una chetoacidosi, pur in presenza di un respiro tipo Kussmaul (!). Solo al controllo successivo, la mattina dopo, in corrispondenza delle coste fratturate si rese evidente un'opacità polmonare periferica verosimilmente contusiva. Dopo 48-72 ore comparvero i sintomi di compromissione cerebrale e, contemporaneamente, l'impegno polmonare evolse in ARDS obbligando alla ventilazione meccanica invasiva e alla successiva tracheostomia. Concomitante alla lesione dei due organi, encefalo e polmone, il consumo di piastrine, l'incremento dei D-dimeri e il progressivo aumento dell'aPTT rivelarono una coagulazione intravasale disseminata. Lo shock settico, con sindrome cardiorenale, è comparso tardivamente nell'ultima settimana ed è stato la *causa mortis*.

Considerazioni relative alla terapia

Ventilazione meccanica invasiva

Trovò indicazione per il rapido passaggio da un P/F < 300 (ALI) fino a 150 (ARDS), parallelo a un opacamento Rx interstizio-alveolare dei campi polmonari, nel volgere di sole 72 ore. Correttamente alla IOT fece seguito, dopo poco tempo, la tracheostomia. La confusione mentale fino al coma, che all'inizio poteva sembrare la conseguenza dell'alterazione degli scambi gassosi e dello scompenso metabolico, dimostrò di essere il sintomo dell'encefalopatia intesa come disfunzione d'organo quando,

migliorata l'emogasanalisi in presenza di una TAC negativa per lesioni cerebrali, il paziente si rivelò refrattario ai tentativi di risveglio attuati a più riprese in rianimazione.

Proteina C anticoagulante ricombinante

Lo shock settico non responsivo ai farmaci adrenergici e complicato dall'insufficienza renale non fu un evento precoce sicché al momento della somministrazione dello Xigris (25 mg/die per 5 giorni) gli organi disfunzionanti erano i polmoni, l'encefalo e il sistema endoteliale. Sono stati rispettati i criteri attuali dell'indicazione all'uso dello Xigris in presenza della coagulazione intravasale disseminata: entro le prime 24/48 ore dall'inizio del peggioramento e con almeno due organi disfunzionanti.

L'insulina per via infusionale

Come la Figura 1 dimostra, la terapia insulinica adottata è stata quella convenzionale, con l'obiettivo di mantenere la glicemia tra 180 e 200 mg/dl, e non quella intensiva che mira a una glicemia tra 80 e 110 mg/dl. La conseguenza è stata un andamento della glicemia a "montagne russe" ma c'è da dire che, sebbene G. Van Den Berghe dia poca importanza alle crisi ipoglicemiche del trattamento intensivo nei pazienti operati, lei stessa ne sottolinea l'impatto deludente sulla sopravvivenza nei pazienti critici ricoverati in ICU. Nel nostro caso in varie occasioni la terapia convenzionale ha provocato crisi ipoglicemiche prontamente corrette.

Idrocortisone

È probabile che l'idrocortisone alla dose di 100 mg ogni 8 ore dal 02/02 al 13/02 e di 175 mg/die dal 13/02 al 16/02, abbia influenzato negativamente le difese immunitarie e favorito la disseminazione microbica. Peraltro il paziente era HIV-negativo e non manifestava segni evidenti di immunodepressione dal momento che il numero di linfociti nel sangue periferico, le sottopopolazioni linfocitarie (CD4/CD8 = 2,6), l'elettroforesi proteica e l'intradermoreazione alla tubercolina, eseguiti nel secondo giorno di ricovero, risultarono compatibili con una normale reattività immunologica.

Occorre, tuttavia, prendere atto che un diabetico del tipo 1° è un paziente esposto a divenire immunodepresso. Una letteratura abbondante lo paragona a un paziente portatore di HIV¹⁸.

Terapia antibiotica

Non è riuscita a eradicare l'infezione malgrado il rispetto del criterio di sensibilità ad essa, *in vitro*,

dell'*E. Coli* durante la fase empirica e della dose usata. Una ragione poteva essere la presenza di un focolaio compartimentato ma né la TAC *total-body*, prima, né l'autopsia, dopo, lo misero in evidenza. Un breve cenno al *timing* della terapia antibiotica. La polmonite, intesa come focolaio Rx evidente, in una persona a rischio, è indicazione per iniziare la terapia antibiotica entro 4-8 ore dall'esordio febbrile. Quindi già in Pronto Soccorso, se l'attesa per la risposta degli esami o la ricerca del posto letto supera le 4-8 ore. Questa precocità del trattamento empirico ad ampio spettro, che deve essere seguito, quando possibile, da una terapia mirata, fa la differenza in termini di sopravvivenza¹⁹.

Conclusione della revisione critica

È possibile che il gap di 12 ore iniziali tra l'arrivo in PS, alle ore 22, e l'inizio della terapia antibiotica, alle ore 8.00 del mattino dopo, abbia contribuito all'insuccesso in un paziente anziano e diabetico del tipo 1° malgrado la sensibilità dell'*E. Coli* dimostrata in cultura agli antibiotici usati in modo empirico.

La terapia corticosteroidica, malgrado i biomarkers cellulari e sierologici "crudi" di valutazione delle difese immunitarie risultassero, all'inizio, normali, è criticabile sia per la dose sia per l'indimostrata insufficienza surrenalica. Può aver favorito la progressione verso le infezioni ospedaliere che alla fine hanno avuto il sopravvento. Occorre, tuttavia, aggiungere che la SIRS settica mantiene una mortalità che, malgrado ogni terapia, è direttamente proporzionale al numero di organi interessati e che con 3 o più è del 100%.

Bibliografia

1. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J *et al.* Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244-50.
2. O'Brien JM, Ali NA, Abernethy SK *et al.* Sepsis. *Am J Med* 2007; 120: 1012-22.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101(6): 1644-55.
4. Baue AE. MOF, MODS, SIRS: What is a name or an acronym? *Shock* 2006; 26: 438-449.
5. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H *et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28(2): 108-121.
6. Bone RC, Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-28.
7. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007; 335: 879-83.
8. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM *et al.* Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department management Guidelines. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 28-54.
9. Guisset O, Dilhuydy MS, Thiebaut R *et al.* Decrease in circulating dendritic cells predict fatal outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2007; 33: 148-152.

10. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 345-352.
11. Carnet J, Cohen J, Calandra T *et al.* Sepsis: time to reconsider the concept. *Crit Care Med* 2008; 36: 964-966.
12. Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anesthesiol* 2008; 21: 128-140.
13. Abraham E, Laterre PF, Garg R *et al.* Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332-41.
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive Insulin in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
15. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control with Insulin in the ICU: facts and controversies. *Chest* 2007; 132: 268-278.
16. Sprung CL, Annane D, Keh D *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. CORTICUS study group. *N Engl J Med* 2008; 358: 111-124.
17. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M *et al.* Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775-86.
18. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF *et al.* Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1255.
19. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF *et al.* Update of practice guidelines for the management of Community-Acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infectious Dis* 2003; 37: 1405-33.

ABSTRACT

An elderly, diabetic male, with severe sepsis, swiftly treated with antibiotics that were efficacious in vitro against the E. Coli isolated in his blood, rapidly slides into multiple organ dysfunction syndrome and dies of septic shock after a month

in intensive care, despite receiving appropriate pain relief and aetiopathogenetic therapy. This event provides us with the opportunity to take a new look at systemic inflammatory response syndrome and a critical review of the relative therapy.