



GESTIONE INTENSIVA DELL'UROSEPSI

SARA LAMBORGHINI

UNITÀ OPERATIVA ANESTESIA RIANIMAZIONE OSPEDALIERA

Urosepsi

- Sepsi causata da infezione del tratto urogenitale con risposta infiammatoria sistemica
- Incidenza 25% sepsi
- Incidenza 10-30% sepsi grave o shock settico
- Mortalità per sepsi grave/ shock settico 30-40%

Cause

- Litiasi ureterale, anomalie, stenosi o tumori
- Complicanza di interventi del tratto urogenitale es: chirurgia del rene, biopsia prostatica transrettale
- Paziente ad alto rischio: anziani, diabetici, immunosoppressi

Segni e Sintomi

- Febbre, tachipnea, tachicardia, alcalosi respiratoria (sintomi di allerta)
- Solo 1/3 dei pazienti si presenta con febbre, brividi, ipotensione, alterazione dello stato mentale, dolore al fianco

Dati microbiologici

- Bacilli gram- (65%):
 - Escherichia Coli* (50%)
 - Proteus spp.* (15%)
 - Enterobacter and Klebsiella spp* (15%)
 - Pseudomonas aeruginosa* (5%)

Nei pazienti cateterizzati i germi più rappresentati sono:
Candida spp e *Pseudomonas Aeruginosa*

DEFINIZIONI

Infezione

Processo patologico causato dall'invasione di fluidi corporei, tessuti o cavità dell'organismo, normalmente sterili, da parte di microorganismi (virus, batteri, funghi) patogeni o potenzialmente patogeni

Sepsi

- *(S.I.R.S- Systemic Inflammatory Response Syndrome)*: infezione associata a manifestazioni infiammatorie sistemiche e/o segni di sepsi.
- Due o più segni:
 1. TC > 38 °C o < 36° C
 2. F.C. > 90 bpm
 3. Iperventilazione (FR >20) o alcalosi respiratoria (PaCO₂ < 32 mmHg)
 4. WBC > 12000 o < 4000
 5. Neutrofili Immaturi > 10%

*ACCP/SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure (1991)-
Chest- 1992-101: 1644-1655*

Revisione dei criteri diagnostici di Sepsì

Levy et Al.- 2001 SCCM/ACCP/ESICM: Internatioanl Sepsis Definition Conference. Intensive Care Med.(2003) 29: 530-538

Segni e sintomi generali	Segni generali di infiammazione
<ul style="list-style-type: none">• Febbre > 38.3° C• Ipotermia < 36° C• Tachicardia > 90 bpm• Tachipnea/alcalosi respiratoria• Edema o bilancio idrico positivo• Iperglicemia > 120 mg/dl	<ul style="list-style-type: none">• Leucocitosi (WBC > 12000 mmc)• Leucopenia (WBC < 4000 mmc)• Conta WBC normale con forme immature > 10%• PCR > 2 SD range di normalità• PCT > 2 SD range di normalità
Alterazioni emodinamiche	Segni disfunzione d'organo
<ul style="list-style-type: none">• Ipotensione arteriosa < 90 mmHg o MAP < 70 mmHg o• C.I. > 3.5 l/m• Elevata SvO₂ > 70%• Riduzione resistenze vascolari sistemiche• Riduzione output urinario• Inspiegabile lattacidemia• Alterazione della perfusione cutanea	<ul style="list-style-type: none">• Ipossemia (P/F < 300) ALI/ARDS• - acuta oliguria < 0.5 ml/kg/h• - creatinina > 0.5 mg/dl• Anormalità coagulazione<ul style="list-style-type: none">- INR > 1.5- PTT > 60 sec• Trombocitopenia PLT < 100.000 mmc• Bilirubina > 4 mg/dl• Ileo paralitico e assenza di rumori intestinali

Sepsi severa

- Sepsì complicata da disfunzione d'organo- sepsi correlata a ipotensione o ad ipoperfusione tissutale.

International Sepsis Definition Conference 2001
Levy MM et al Crit Care Med 2003;31(4)1250-6

Shock settico:

- Presenza dei criteri di sepsi
- insufficienza circolatoria acuta → ipotensione persistente dopo adeguata rianimazione volemica

IPOENSIONE

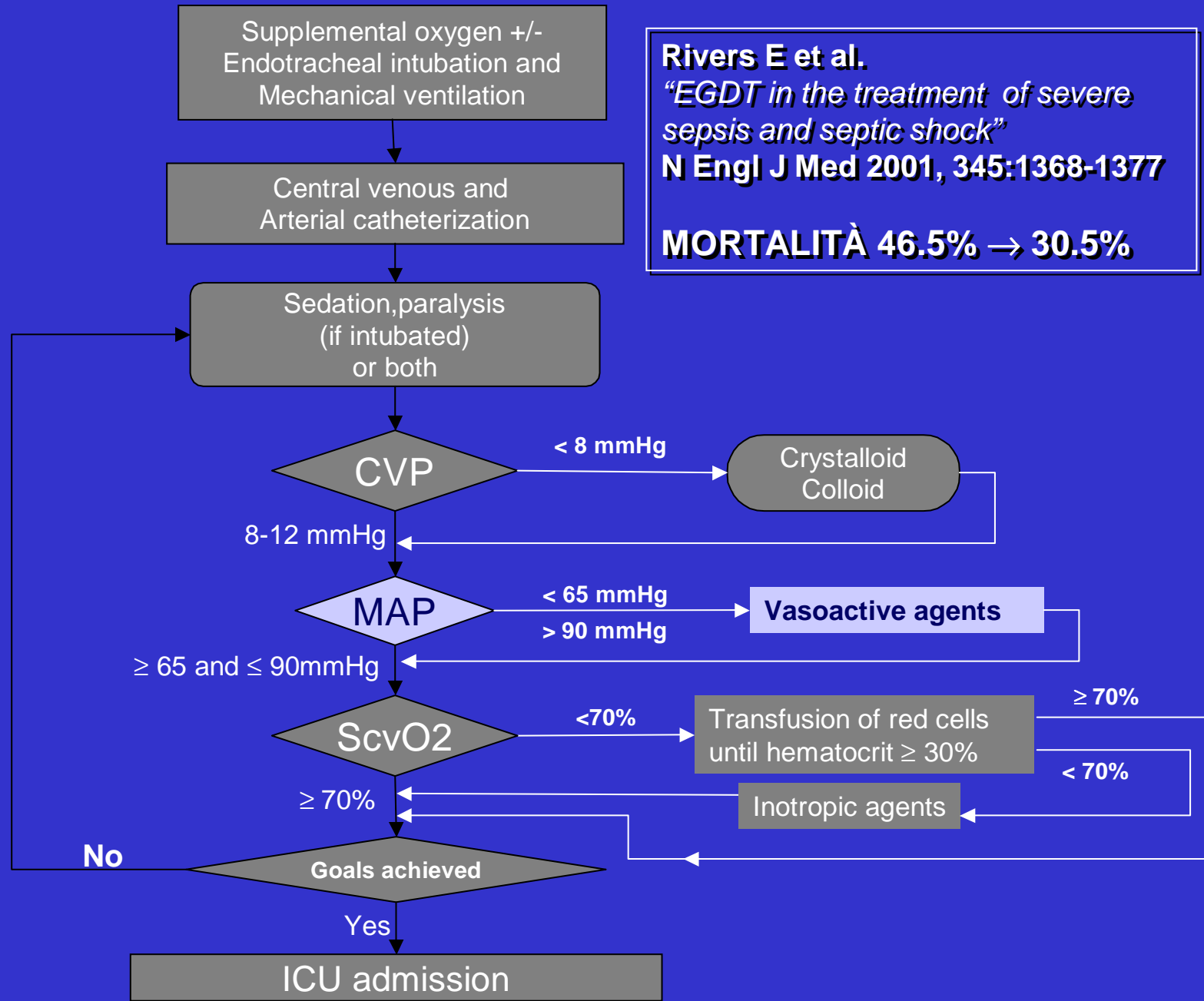
- PA sistolica < 90 mmHg
- PA media < 60 mmHg
- ↓ PA sistolica > 40 mmHg rispetto al valore di base del paziente
- (Nel bambino segno molto tardivo!)

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

- Sepsis: disfunzione acuta d'organo secondaria a documentata o sospetta infezione
- Shock settico: sepsi severa con ipotensione non reversibile con rianimazione fluidica

Shock settico





Rivers E et al.
"EGDT in the treatment of severe sepsis and septic shock"
N Engl J Med 2001, 345:1368-1377

MORTALITÀ 46.5% → 30.5%

Protocollo di trattamento (Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Intensive Care Medicine 2008)

Trattamento iniziale

- *Entro la 1° ora dalla diagnosi*
 1. Prelievi colturali appropriati
 2. Terapia antibiotica empirica a largo spettro
- *Entro le prime 6 ore dalla diagnosi*
 1. EGDT (Early Goal Directed Therapy)
 2. Indagini strumentali e diagnosi rapida della sorgente di infezione
 3. Trattamento e controllo tempestivi della sorgente infettiva

Trattamenti aggiuntivi

1. Corticosteroidi
2. Recombinant Human Activated Protein
3. Prodotti ematici sostitutivi

Trattamenti di supporto

1. Ventilazione meccanica in caso di ALI/ARDS
2. Sedazione, analgesia e bloccanti neuromuscolari
3. Controllo della glicemia
4. Terapia sostitutiva renale
5. Terapia con bicarbonato
6. Profilassi della trombosi venosa profonda
7. Profilassi ulcera da stress
8. Decontaminazione selettiva tratto gastrointestinale

Trattamento iniziale entro la 1° ora

Prelievi colturali appropriati:

1. Per confermare l'infezione
2. Per identificare il microorganismo responsabile ed il suo specifico antibiogramma
3. Per permettere la de-escalation dell'antibiotico

Terapia antibiotica:

- terapia antibiotica endovena, precocemente, ad ampio spettro
- di dimostrata attività contro il presunto microorganismo responsabile dell'infezione
- in grado di penetrare in adeguata concentrazione all'interno del sito di infezione

deve tenere conto :

- storia clinica del paziente, allergie , malattie concomitanti e stato immunutario.
- suscettibilità dei patogeni comunitari, delle strutture socio-sanitarie ed ospedaliere
- possibile colonizzazione nei pazienti con malattie croniche avanzate

Raccomandazioni: rianimazione iniziale e controllo sorgente infezione

Rianimazione iniziale o EGDT

Early Goal Directed Therapy (protocollo di River)

iniziato non appena viene riconosciuto lo stato di ipoperfusione (ipotensione o iperlattacidemia) senza ritardi dovuti ad es. al trasferimento in ICU

Obiettivi:

- a. CVP 8-12 mmHg
- b. MAP > 65 mmHg
- c. Output urinario > 0.5 ml/kg/h
- d. SvO₂ > 70%

River E. et Al.- Early Goal- Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock- N. Eng. J. Med. 345: 1368-1377



- Fluidoterapia

1. **Cristalloidi** fluidi di prima scelta
2. **Albumina** studio SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation)
3. No **HES (hydroxyethyl starch)** studio CHEST: peggiora la funzionalità renale
4. Tecnica "fluid-challenge" 30 ml/kg di cristalloidi (una porzione può essere rappresentata da albumina)

Diagnosi

1. Emocolture prima della terapia antibiotica (< 1 ora)
2. Almeno 2 set di emocolture una attraverso una via percutanea ed una attraverso i cateteri vascolari a meno che il catetere non sia stato introdotto recentemente (< 48 ore); se indicato... colture di urine, liquor, ferite chirurgiche, secrezioni bronchiali
3. Indagini diagnostiche eseguite rapidamente per identificare la potenziale sede di infezione

■ Terapia antibiotica

1. endovena, precoce (<1 ora), ampio spettro
2. dimostrata attività contro il presunto microorganismo responsabile dell'infezione; in grado di penetrare in adeguata concentrazione all'interno del sito di infezione
3. rivalutato giornalmente per effettuare una de-escalation quando indicato
4. utilizzo di PCT o biomarkers simili come strumento per sospendere antibiotici non necessari (non ci sono evidenze)

... . • *terapia antibiotica empirica*

1. Urosepsi acquisita in comunità (*E. coli* e *Enterobacteriacee*) :

- cefalosporine di III o
- piperacillina + inibitore beta-lattamasi o
- flurochinolonico.

2. Nelle aree con elevata resistenza ai fluorochinolonici :

- aminoglicoside o carbapenemico.

3. Urosepsi acquisite in ospedale (soprattutto dopo interventi urologici):

- cefalosporina di III anti*Pseudomonas*
- piperacillina/inibitore betalattamasi + aminoglicoside o carbapenemico

■ Controllo del focolaio infettivo

1. escludere la presenza di una fonte d'infezione; eradicare ad esempio chirurgicamente o mediante drenaggio percutaneo entro 12 ore dalla diagnosi
2. bilanciare rischi e benefici del metodo scelto.. causa di complicanze come ad esempio emorragie
3. ...considerare il drenaggio percutaneo di un ascesso, anziche' sempre e solo quello chirurgico
4. rimuovere tempestivamente cateteri intravascolari sede di infezione (dopo aver introdotto un nuovo dispositivo)

Vasopressori

RATIONALE

- Autoregolazione del flusso ematico persa al di sotto di un certo valore di PAM (60 mmHg)
- La perfusione d'organo diventa pressione-dipendente
- Occorre aumentare la pressione di perfusione e mantenere il flusso ematico agli organi con farmaci vasopressori

Vasopressori

- INDICAZIONE: segni di ipoperfusione
 - PA media ≤ 65 mm Hg
 - Acidosi lattica
- TIMING
 - Dopo appropriato apporto di liquidi (PVC 8-12 mmHg)
 - Durante l'apporto di liquidi come trattamento di emergenza

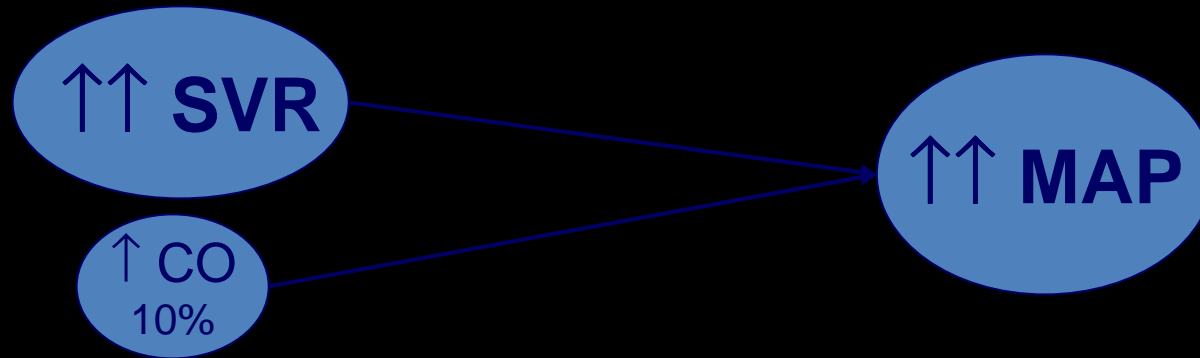
Grado E

■ F. Vasopressori

1. Norepinefrina vasopressore di prima scelta
2. Epinefrina 2 scelta come vasocostrittore addizionale per mantenere adeguata MAP
3. Vasopressina 0.03 unità/min può essere aggiunta a Norepinefrina nello shock refrattario
4. Dopamina non raccomandata (solo casi molto selezionati); no basse dosi per protezione renale
5. Dobutamina (inotropo)
l'infusione di dobutamina (20 mcg/kg/m) è consigliata in presenza di disfunzione miocardica come suggerito dalle elevate pressioni di riempimento associate a bassa gittata cardiaca

Noradrenalina

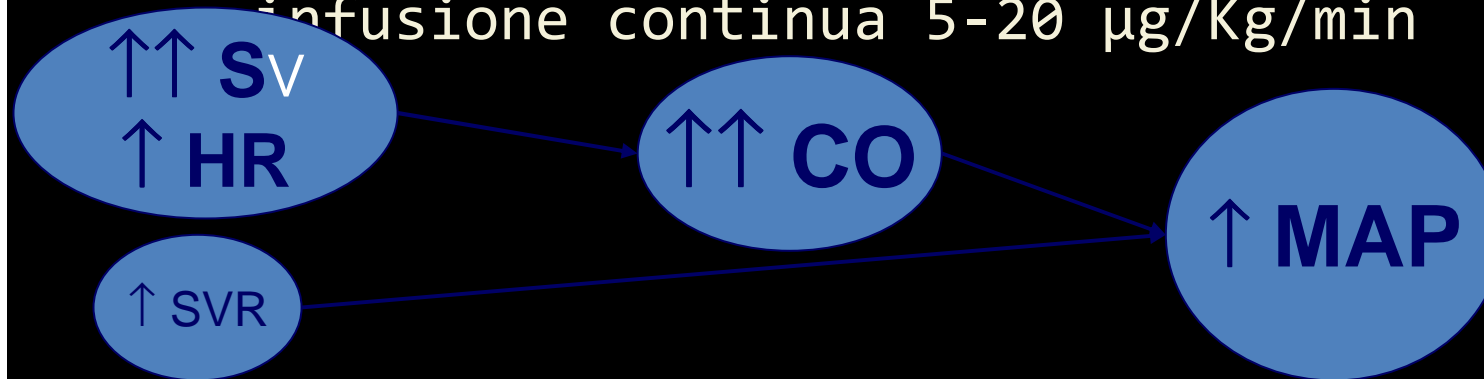
infusione continua 0.01-1.0 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$



- Più efficace della dopamina nel ripristinare PA
- Aumenta la diuresi per \uparrow pressione filtr. glomerulare
- Diminuzione dei lattati ematici
- Può diminuire la gittata cardiaca in paziente con ridotta funzionalità cardiaca per eccessivo \uparrow SVR
- Non usare come "estrema ratio"

Dopamina

infusione continua 5-20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$



- Efficace nei pazienti ipotesici con funzione cardiaca ↓
- Tachicardia , aritmogenicità (rianimazione volemica)
- Risultati contrastanti su perfusione splancnica
- Immunosoppressione (↓ prolattina)

Hollenberg SM, Critical Care Medicine 2004;32(9):1928-48

Steroidi

- Si raccomanda l'utilizzo di corticosteroidi (idrocortisone 200 mg/die) solo in pazienti con shock settico che, nonostante adeguato riempimento volemico, necessitano di vasopressori per mantenere una pressione adeguata
- Si raccomanda di non somministrare corticosteroidi per trattare la sepsi in assenza di shock
- Si suggerisce la somministrazione di basse dosi di idrocortisone in infusione continua

Ruolo degli steroidi nello shock settico

- ❖ Riducono:
- ❖ Migrazione dei leucociti
- ❖ Sintesi NO
- ❖ Attività dei macrofagi
- ❖ Sintesi di $\text{TNF}\alpha$, IL-1 e IL-6
- ❖ Temperatura
- ❖ Richiesta di vasopressori
- ❖ Aumentano:
- ❖ CO e flusso ematico mediante \uparrow α_1 e β recettori
- ❖ Metabolismo tissutale mediante \uparrow gluconeogenesi
- ❖ P_{50}O_2
- ❖ Sintesi di IL-4 + IL-10

Steroidi

- Riduzione dosaggio corticosteroidi dopo risoluzione shock settico.
- Sospensione graduale dei corticosteroidi al termine della terapia per evitare effetti rebound emodinamici ed immunologici

Grado E



Ventilazione meccanica...

Sedazione...

Analgesia...



Terapie di supporto

- Trasfondere GRC, una volta risolta la ipoperfusione, quando Hb <7.0 g/dl
- Non utilizzare plasma fresco congelato per correggere anomalie della coagulazione in assenza di sanguinamento o procedure invasive.
- Si raccomanda di non somministrare ATIII
- Somministrare piastrine quando:
 - PLT < 10000 in assenza di apparente sanguinamento
 - PLT < 20000 se c'è rischio di sanguinamento

Iperglicemia

- Iperglicemia: effetti proinfiammatori (aumenta i livelli plasmatici di IL-8, NF-kB)
- Insulina: effetti anti-infiammatori (riduce secrezione TNF)
- Glicemia < 180 mg/dL
 - Infusione continua, controlli frequenti, NE

Grado D

Profilassi trombotica venosa profonda

- Eparina (LMWH)
- Dispositivi meccanici se controindicazioni all'uso di eparina (trombocitopenia, grave coagulopatia, sanguinamento in atto)
- Combinazione eparina e dispositivi meccanici nei pazienti ad elevato rischio (sepsi grave, shock settico)

Grado A



Profilassi dell'ulcera da stress

- Inibitori dei recettori H₂
- Inibitori della pompa protonica



Grado A

Conclusioni

- La sepsi in urologia è una condizione clinica severa, con un tasso di mortalità 20-40% di tutte le sepsi.
- La "Surviving Sepsis Campaign" ha ottenuto una riduzione della mortalità per sepsi- shock settico del 25% negli ultimi anni.
- Il precoce riconoscimento dei sintomi può ridurre la mortalità mediante trattamento tempestivo delle disfunzioni delle vie urinarie.
- Adeguate misure di supporto e un appropriato trattamento antibiotico comprendente l'ottimizzazione del dosaggio, forniscono le migliori condizioni per migliorare la sopravvivenza.
- La prevenzione della sepsi dipende dalla buona pratica clinica, dall'evitare infezioni nosocomiali, dall'impiego della profilassi antibiotica e della terapia antibiotica in modo prudente e ponderato



Grazie per l'attenzione

Sara Lamborghini