

# ipoc

Anno 2 · 1 · 2014

Periodico  
di Attualità  
sulla Clinica  
e Terapia  
delle Infezioni  
Fungine

**Infezioni nel Paziente Critico**

a cura di  
**Francesco G. De Rosa**



Anno 2 • Numero 1 • 2014

**Editorial Board**

Chiara Adembri  
Francesco Cristini  
Valerio del Bono  
Maurizio Sanguinetti

**Coordinamento di Redazione**

Francesco Giuseppe De Rosa  
*Prof. Associato, Malattie Infettive  
Vice-Direttore,  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università di Torino  
Ospedale Amedeo di Savoia,  
Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino  
E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it*

**Direttore Responsabile**

Paolo E. Zoncada

Autorizzazione Tribunale di Milano  
n. 27 del 30/01/2014

**Editore**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

# SOMMARIO

- » **Le manifestazioni cliniche delle candidosi Invasive: quando sindromi e quando scala di grigi** **3**  
*Francesco Giuseppe De Rosa*
  
- » **Infezioni endovascolari da *Candida*: dalle infezioni del catetere venoso centrale alle endocarditi** **5**  
*Mario Venditti, Francesco Cortese*
  
- » **La Candidosi Invasiva Intra-addominale** **16**  
*Matteo Bassetti, Silvia Duranti*
  
- » **Alterazioni emodinamiche nella sepsi** **30**  
*Cecilia Giovannoni, Gabriele Bassi, Roberto Fumagalli*

## NORME REDAZIONALI

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style).

Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi.

Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.

*Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia S.r.l.*

*Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD S.r.l.*

*Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*



© Copyright 2014 Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

# Le manifestazioni cliniche delle candidosi Invasive: quando sindromi e quando scala di grigi

**Francesco Giuseppe De Rosa**

*Prof. Associato, Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino*

In questo numero di IPC ospitiamo contributi di Autori con grandissima esperienza sui diversi aspetti della malattia invasiva da Candida. Lo spirito alla base della scelta è stato quello di fondere le varie manifestazioni cliniche delle infezioni del torrente circolatorio (CVC-associate, flebitiche, endocarditiche) ed intraddominali con gli aspetti intensivistici.

In un certo senso, il denominatore comune dei tre articoli può anche essere sintetizzato nella volontà di proporre al Lettore delle considerazioni anche patogenetiche, che affiorano dalla trattazione delle diverse manifestazioni cliniche quasi a voler sottolineare la necessità di un approfondimento sull'implementazione delle modalità diagnostiche.

Nei numeri precedenti infatti è stato già affrontato il tema dal punto di vista microbiologico, con fine e dettagliata documentazione anche per quanto riguarda l'utilizzo dei *biomarkers* nelle malattie invasive da Candida (1, 2). Il futuro delle infezioni invasive da Candida sarà rappresentato da un'integrazione tra strategia diagnostica e terapeutica, laddove la strategia diagnostica sarà clinico-microbiologica e la strategia terapeutica sarà molteplice, in accordo ai suggerimenti emersi dalla Consensus "Italic" (3): *pre-emptive*, *presumptive*, empirica e mirata.

La strategia di diagnostica clinica è forse la più difficile da caratterizzare soprattutto in ambito internistico ma va inquadrata, a mio umile parere, in un discorso più articolato e complesso di *Antimicrobial Stewardship* capace di interventi attivi su fattori di rischio modificabili prima dell'insorgenza di infezioni invasive da Candida, rappresentati ad esempio dalla somministrazione di antibiotici e dalla gestione dei CVC.

Infine, la cultura intensivistica è di enorme supporto nell'identificazione precoce di pazienti a rischio di sviluppare insufficienze multiorgano e shock

settico: questo è lo spirito alla base di un contributo intensivistico sulle definizioni di sepsi, sepsi grave e shock settico nelle malattie invasive da *Candida*, in linea con la pubblicazione di importanti contributi su una Rivista internazionale prestigiosa (4, 5).

I contributi sulle manifestazioni cliniche intravascolari e addominali ci pongono una domanda sulla tempistica e la scelta della terapia antifungina e su diverse nozioni epidemiologiche, patogenetiche, cliniche internistiche e cliniche intensivistiche. Ad esempio, lo shock settico rientra tra le manifestazioni della candidosi invasiva, della candidosi intraddominale e della candidemia, ed è un ottimo esempio per rispondere alla domanda sull'appropriatezza terapeutica. In uno studio recente in 224 pazienti con isolamento di *Candida* e shock settico, nel periodo 2002-2010, la mortalità globale era del 63,5% ed era significativamente differente all'analisi multivariata tra pazienti con controllo della fonte di infezione e terapia antifungina entro 24 ore e pazienti senza alcuno dei due parametri citati (52,8% vs 97,6%) (6).

In conclusione, i contributi selezionati sottolineano l'importanza della corretta identificazione dei pazienti a rischio e del precoce riconoscimento delle manifestazioni cliniche delle candidosi invasive nell'ottica di un intervento terapeutico appropriato.

## »» Bibliografia

1. Oliveri S, Trovato L. Infezioni fungine in medicina interna: il punto di vista del microbiologo. *IPC* 2013; 2: 20-30.
2. Sanguinetti M. Novità nella diagnostica delle infezioni fungine. *IPC*. 2013; 1: 13-27.
3. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, Del Bono V, Cristini F, Tascini C, Bassetti M, Viale P. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection*. 2014; 42: 263-79.
4. The Process Investigators. A Randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *NEJM* 2014 March 18, ahead of print.
5. Lilly CM. The Process trial: a new era of sepsis management. *NEJM* 2014 March 18, ahead of print.
6. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(12): 1739-46.

# Infezioni endovascolari da *Candida*: dalle infezioni del catetere venoso centrale alle endocarditi

**Mario Venditti<sup>1</sup>, Francesco Cortese<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università "Sapienza", Roma;

<sup>2</sup>U.O.C di Chirurgia d'Urgenza - A.C.O. San Filippo Neri, Roma,

Team infettivologico aziendale - A.C.O. San Filippo Neri, Roma

## ►► Premesse epidemiologiche

La candidemia rappresenta una complicanza ormai riconosciuta del decorso clinico di varie categorie di pazienti che, oggigiorno, necessitano di ricovero in ospedale o affetti da gravi patologie che richiedano una assistenza con frequenti procedure terapeutiche per cui si rendano necessari frequenti accessi alle strutture sanitarie. Di fatto, nelle ultime decadi i pazienti ospedalizzati sono più compromessi e si ricoverano sempre più frequentemente per sottomettersi a terapie immunosoppressive e/o vengono mantenuti in vita con procedure che espongono a rilevanti rischi infettivi: la conseguente pressione antibiotica favorisce la colonizzazione e, successivamente, la infezione da *Candida species*.

In uno studio che ha abbracciato la ultima decade prima dell'anno 2000 si è registrato come in un ospedale universitario la assistenza dei pazienti critici in Unità di Terapia Intensiva (UTI) si sia triplicata, mentre nelle divisioni mediche sia diminuita del 25% (1).

Fu anche osservato che la incidenza delle candidemie era oltre 100 volte più frequente nei pazienti in UTI rispetto ai degenti in Medicina Interna e oltre 20 volte più frequente che nei pazienti di area chirurgica. La evoluzione epidemiologica degli ultimi anni sembra dimostrare che di pari passo con il ricovero di pazienti più defedati nelle divisioni mediche, la candidemia oggi è sempre più frequente in questi reparti ove i tassi di mortalità associati sono divenuti paragonabili a quelli che si osservano con questa infezione nei degenti in UTI (2).

Sono infatti del tutto paragonabili o addirittura più pronunciati i riscontri di alcuni fattori di rischio: il paziente in Medicina Interna con candidemia ha spesso età molto avanzata (>75 anni), riceve terapie immunosoppressive,

presenta multiple comorbidità ma, soprattutto, più frequentemente riceve farmaci e nutrizione attraverso un catetere venoso centrale (cvc): somiglia quindi molto, in definitiva, al paziente critico della UTI (2).

### »» Patogenesi e manifestazioni cliniche

Nella maggior parte delle candidemie nosocomiali o associate alle procedure sanitarie il cvc rappresenta un elemento centrale non solo della patogenesi iniziale della candidemia ma anche il “volano”, dopo la replicazione sulla sua superficie, delle cellule fungine per la successiva diffusione sistemica della infezione. *Candida* species possono avere accesso al circolo ematico attraverso il cvc contaminato alla inserzione cutanea, al collettore dei tubi di infusione, alle soluzioni di infusione. La *figura 1* mostra un caso di mal gestione del cvc e della tracheostomia in un paziente neurochirurgico con colonizzazione respiratoria da *Candida*, in cui il mancato controllo della broncorrea ha permesso la contaminazione del sito di inserzione succlavio del dispositivo e la successiva candidemia. Situazioni di questo genere possono comportare inaccettabili tassi di candidemia cvc relata: quindi vanno riconosciuti e corretti attraverso interventi di preparazione ed aggiornamento del personale infermieristico e medico affinché si abbatta significativamente il rischio di candidemia (3).

In altre circostanze il cvc può essere tappa e successivo “volano” per la disseminazione sistemica di una candidemia a partenza da altri siti, quali

tratto urinario o, sicuramente più di frequente, il tratto intestinale. *Candida* species infatti sono normali saprofiti enterici: possono avere accesso al torrente circolatorio attraverso processi di perforazione e successiva peritonite con secondaria candidemia. Altre circostanze permettono la cosiddetta traslocazione microbica: sono situazioni in cui da una parte è favorita una maggiore intensità della colonizzazione enterica di *Candida* (esempio: pressione antibiotica), dall'altra viene alterata la mucosa intestinale con vari insulti di natura iatrogena (esempio: citostatici), infiammatori (esempio: concomitanti infezioni intestinali), o di perfusione (esempio: stati ipotensivi o allestimento di circolazione extracorporea) (4-6). Alcuni di questi meccanismi sono estremamente subdoli e possono essere alla base di infezioni gravi come la endocardite su



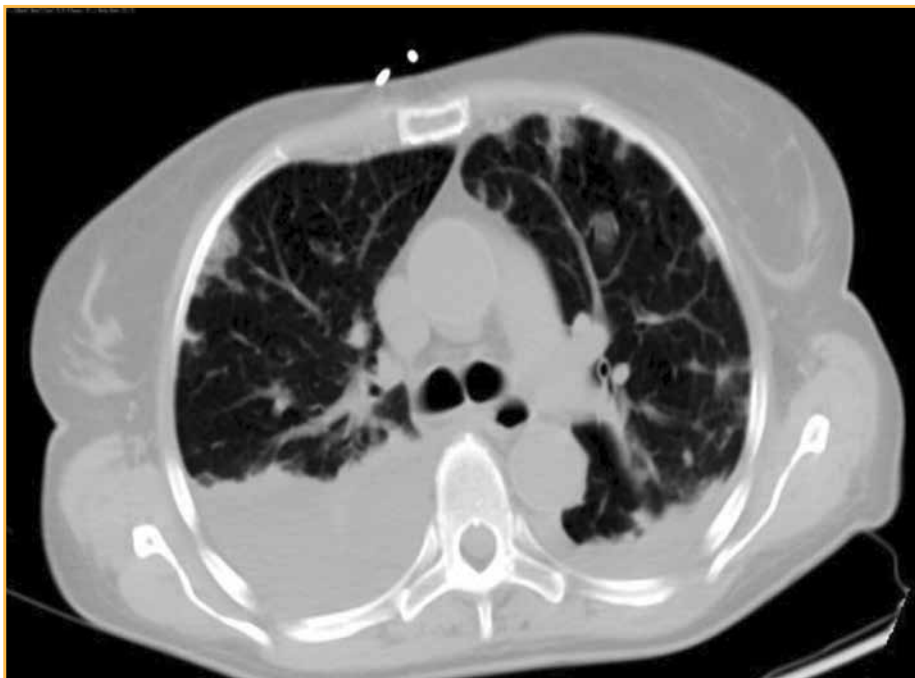
**Figura 1** - Broncorrea *Candida albicans* positiva da tracheotomia che contamina nel sito di inserzione succlavia il cvc in un paziente con candidemia cvc relata.

**Tabella 1** - Complicanze cliniche della candidemia cvc relata.

1. Candidemia persistente
2. Tromboflebite dei vasi venosi centrali
3. Sepsi +/- shock settico
4. Endocardite: murale, valvolare, dx o sin (problema PVE)
5. Embolia settica polmonare
6. Aneurisma micotico
7. Osteomielite & spondilodiscite
8. Endoftalmite: frequente e subdola
9. Nefrite: rara e subdola

valvola protesica (traslocazione fungina dal tratto intestinale intensamente colonizzato dopo pressione antibiotica, danneggiato dalla ipoperfusione secondaria alla circolazione extracorporea, con invasione ematogena e successiva contaminazione della valvola protesica cardiaca) (6).

La *tabella 1* mostra le possibili complicanze sistemiche di una candidemia cvc-relata. Queste comprendono lo shock settico (che aggrava sostanzialmente la prognosi) e la invasione secondaria di alcuni organi ed apparati, quali l'occhio (la retinite, fino alla endoftalmite con impegno del vitreo; negli studi registrativi di nuovi antifungini tale patologia incide fino al 5% dei casi trattati) (7), rene (la nefrite su base ematogena è spesso subdola, spe-



**Figura 2** - Focolai settico-embolici polmonari bilaterali in corso di candidemia cvc relata da dispositivo port-a-cath alle immagini TC.



cialmente se il paziente assume cortisonici che decapitano la febbre e viene spesso misconosciuta dal clinico come un danno renale su base iatrogena), ossa e articolazioni (la spondilodiscite da *Candida* può incidere fino al 20% dei casi di infezione cvc relata nosocomiale) (8), polmone (non esiste, o è rarissima la polmonite da inalazione di *Candida* (9), ma può avvenire la disseminazione miliariforme o nodulare settica su base embolica del polmone secondaria a candidemie particolarmente intense quali quelle che derivano da infezioni di cvc a lungo termine come è mostrato in *figura 2*) (10).

Altre infezioni del cvc con candidemia si complicano con una propagazione al distretto cardiovascolare o a dispositivi intravascolari. A queste circostanze si deve pensare con maggiore sospetto quando il paziente manifesta una candidemia persistente. Nella *Tabella 1* sono elencate alcune situazioni con la candidemia persistente (che invero non ha ancora una definizione standard: noi useremo, ai fini della presente trattazione, in maniera del tutto



**Figura 3** - Aneurisma micotico della arteria femorale in un paziente con endocardite su protesi da *Candida albicans*. L'infezione si rese evidente diversi mesi dopo una candidemia postoperatoria apparentemente regredita con terapia con fluconazolo.

arbitraria il criterio di “emoculture positive per almeno 7 giorni in corso di terapia antifungina”), come la tromboflebite dei vasi venosi centrali, la endocardite (su valvola nativa, protesica, su pace-maker intracavitario) e l’aneurisma micotico (quest’ultimo in genere è complicanza della endocardite) (Figura 3).

### Focus nelle sindromi intravascolari

La candidemia che persiste in corso di terapia antifungina è tutt’altro che infrequente. In un trial registrativo (11) i pazienti rimanevano candidemici a sei giorni in oltre il 40% dei casi se trattati con fluconazolo e nel 20% dei casi se trattati con echinocandina; in decima giornata nel primo gruppo le emoculture erano ancora positive nel 20% dei pazienti contro il 4% nei pazienti trattati con echinocandina. Come vedremo in seguito a fronte di una candidemia persistente, non sostenuta dal cvc non rimosso (nel trial citato tale misura è stata adottata subito) il clinico deve sospettare una complicanza endovascolare, rappresentata dalla endocardite, o più raramente dalla tromboflebite dei vasi centrali del collo. Tuttavia, nella maggioranza dei casi queste due evenienze non vengono documentate: la opinione di chi scrive, suggerita da rilievi anatomico-patologici (12) di lesioni da decubito intrava-



**Figura 4 - Tromboflebite da Candida dell’arto inferiore con decorso dal sito di agocannula sul collo del piede (a) sino al cavo popliteo (B).**



**Figura 5** - Ecografia del collo mostra un trombo nella succlavia in un paziente con tromboflebite da *Candida*.

scolare del cvc, è che possa trattarsi di minute infezioni di queste, dove magari alloggiavano trombi infetti, che richiedono più tempo per la eradicazione microbiologica da parte della terapia antifungina.

Questa suggestione deriva anche dalle esperienze riportate in letteratura con le tromboflebiti da *Candida*, cui bisogna sempre pensare quando ci si confronta con una candidemia persistente in cui la ecocardiografia trans-esofagea ha consentito di escludere una infezione endocarditica. Si distinguono tromboflebiti dei vasi periferici secondarie a infezioni di siti di venipuntura con ago cannula e tromboflebiti dei vasi venosi centrali del collo, secondari ad infezione di cvc. Le prime si riconoscono ad un esame obiettivo fisico scrupoloso (*Figura 4 A e B*) (13), le seconde richiedono la documentazione con ecografia o con tomografia computerizzata con contrasto (*Figura 5*). A dispetto della persistenza della febbre, della candidemia persistente, a volte di uno stato di sepsi grave, queste condizioni (al contrario delle tromboflebiti suppurative sostenute da batteri) non richiedono la pulizia chirurgica. In una recente revisione della letteratura (14), solo due pazienti di 12 trattati con sola terapia antifungina, morirono, contro nessuno tra i 10 pazienti che ricevettero la terapia antifungina associata a pulizia chirurgica: vi è da sottolineare che nella vita reale può accadere che proprio nei casi più gravi il chirurgo non abbia voluto intervenire.

In definitiva l'impressione degli esperti è che per le tromboflebiti dei vasi venosi centrali (ben più drammatiche delle infezioni periferiche) il trattamento medico ottiene gli stessi risultati di quello chirurgico. È possibile che

il fungo venga eradicato dal vaso mano a mano che i processi fibrinolitici sul trombo infetto portano il micelio alla esposizione del farmaco antifungino. Tale processo comporta tempo: spesso si osservano casi in cui la candidemia persiste per 3-8 settimane, ciononostante la condizione clinica del paziente gradualmente migliora, fino alla guarigione (14).

La endocardite complica circa il 5% delle candidemie. In uno studio prospettico francese (15) di quasi 200 candidemie la percentuale fu di 3,7%. L'impressione è che un ruolo fondamentale sia giocato dalle caratteristiche dei pazienti. Nei pazienti senza fattori di rischio tipici della endocardite (lesioni valvolari predisponenti, protesi valvolari cardiache) il rischio di un impianto di *Candida* sull'endocardio sano sembra sostanzialmente minore. In genere il rischio è quello della endocardite destra su lesioni trombotiche che si creano sull'endocardio murale da parte del cvc stesso (12). Nei pazienti tossicodipendenti un ruolo patogenetico è possibile che lo attuino anche le sostanze stupefacenti o alcuni solventi che servono a dissolvere le droghe: possono concorrere a causare un danno sull'endocardio che poi predispone all'impianto di *Candida* (vedi sindrome di Dupont Dhrouet) (16).

Infine, alcuni studi anatomo patologici anche con altri lieviti, quali *Geotrichum capitatum*, suggeriscono anche una diversa patogenesi, che si attua soprattutto in casi senza lesioni valvolari predisponenti, in cui il processo endocarditico sarebbe preceduto da una miocardite: di qui la infezione affiorerebbe successivamente all'endocardio (17).

La patologia da biofilm giocherebbe un ruolo più consistente nelle infezioni dei "devices" intravascolari ed in particolare nelle endocarditi su protesi. In questi casi entrano in gioco:

1. il grande tropismo che le specie di *Candida* hanno per le superfici inerti;
2. la evoluzione subdola della infezione con le cellule in fase "sessile" che portano a manifestare le vegetazioni endocarditi anche diverse settimane dopo l'iniziale evento candidemico.

Il primo punto rende conto del fatto che almeno un paziente su quattro che va incontro ad una candidemia durante il postoperatorio (6) (evento che complica circa l'8% degli interventi in cui è necessaria una ventilazione meccanica per oltre 48 ore (18), e che è reso ancora più frequente se la assistenza in circolazione extracorporea supera i 120 minuti) (19) di una sostituzione valvolare cardiaca, successivamente sviluppa una endocardite su protesi. Il secondo punto rende conto del fatto che la diagnosi di endocardite su protesi viene spesso documentata con certezza diversi mesi dopo la candidemia postoperatoria (6). Quello che si è osservato è che, sebbene alcune candidemie post-cardiochirurgia per sostituzione valvolare siano state trattate con farmaci fungicidi (amfotericina B liposomale o echinocandine) per periodi protratti ben oltre i 14 giorni dalla prima emocoltura negativa previsti dalle linee guida (ed i pazienti affetti siano stati dimessi dopo ripetuti

controlli ecocardiografici transesogagei negativi) ciononostante si è assistito a recidiva della stessa candidemia dopo diversi mesi (mediamente 250 giorni): il secondo episodio però è apparso assolutamente riconducibile ad endocardite su protesi, una infezione cioè che si è appalesata tardivamente (6). In definitiva, la candidemia postoperatoria comporta la colonizzazione delle cellule fungine sulla protesi: qui i microrganismi passano alla fase sessile e danno lentamente origine al biofilm. In questa situazione la terapia antifungina evidentemente non è in grado di eradicare l'infezione: semplicemente la circonda alla protesi valvolare. Quando la terapia antifungina viene sospesa, l'infezione lentamente progredisce fino a sviluppare le vegetazioni, l'accesso dell'annulus con distacco della protesi e la recidiva della candidemia che corrisponde alla endocardite (Figura 6).

Una problematica destinata ad emergere potrebbe essere quella rappresentata dalle infezioni di *Candida* su dispositivi intracardiaci quali pace-maker

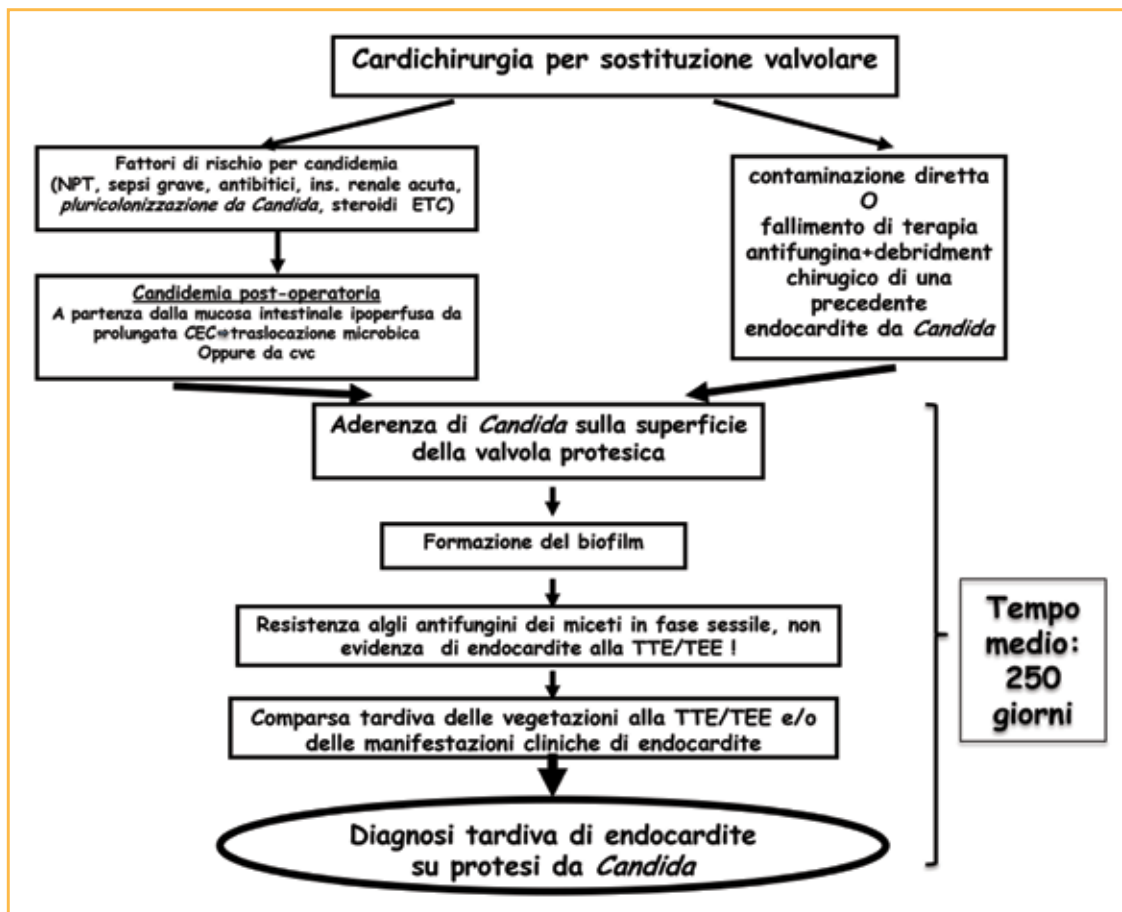


Figura 6 - Patogenesi della endocardite su protesi da *Candida*.

o defibrillatori impiantabili. Una recente revisione della letteratura (20) ci mostra che si tratta di infezioni che si manifestano in due terzi dei casi come una FUO: raramente vi sono segni di cellulite del generatore. Le emocolture sono positive nel 100% dei casi riportati. Ciò suggerisce che nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni a genesi ematogena e non secondarie a cellulite della ferita chirurgica. Le vegetazioni endocardiche vengono quasi sempre documentate all'indagine ecocardiografica e le complicanze emboliche polmonari si verificano in circa un terzo dei casi.

### »»» Approcci terapeutici

I dettagli sulla terapia delle candidemie sono oggi ben illustrati da linee guida della Società Europea di Malattie Infettive pubblicate recentemente e cui si rimanda per un maggiore approfondimento (21).

In generale, le candidemie cvc correlate provate o presunte richiedono sempre due interventi estremamente tempestivi affinché il trattamento sia ottimale: l'inizio della terapia antifungina e la rimozione del cvc. Tale indicazione è massima nella circostanza ove sia presente anche shock settico: un recente studio (22) illustra che entrambi i presidi devono essere espletati entro 24 ore. Oltre questo tempo la mortalità aumenta in maniera significativa ed in proporzioni inaccettabili.

Il secondo punto riguarda la distinzione tra il paziente critico, in scompenso emodinamico, e/o esposto precedentemente a trattamento con azoli. In questi pazienti le echinocandine sembrano essere per la loro azione fungicida, conservata in parte anche nel biofilm, e per la mancanza di significativa tossicità, i farmaci di prima scelta. La alternativa è rappresentata dalla amfotericina B liposomale, anche essa fungicida ed attiva nel biofilm, ma dotata di maggiore nefrotossicità rispetto alle echinocandine. Al fluconazolo sono destinati i restanti casi, o il proseguimento di terapia nei pazienti tornati emodinamicamente stabili, dopo l'iniziale trattamento con echinocandina.

Riguardo il trattamento delle endocarditi, in generale le indicazioni non si basano su trial clinici controllati ma su esperienze che si sono consolidate negli anni, su evidenze che si vanno registrando più recentemente, e su modelli *in vitro* ed animali.

Le linee guida suggeriscono l'impiego dell'associazione di amfotericina B liposomale e 5 fluorocitosina oppure di una echinocandina. Per questi farmaci si suggerisce l'impiego di dosi più elevate di quelle raccomandate dagli studi registrativi: in realtà alcune esperienze (23) sembrano dimostrare che tali aggiustamenti posologici potrebbero non essere giustificati.

In generale la echinocandina più impiegata è stata di gran lunga la caspofungina. I dati cumulativi di casistiche di alcune revisioni della letteratura

indicano che dei 29 casi in cui il farmaco è stato usato in associazione ad altro antifungino o in monoterapia si è assistito ad un decorso favorevole con sopravvivenza, quanto meno rispetto alla degenza ospedaliera (non per tutti i casi si è registrato il follow-up post-dimissione) in oltre l'80% dei casi (6, 24).

Uno studio in vitro (25), corroborato da evidenze nel modello animale di endocardite da *Candida*, suggerisce l'impiego combinato di amfotericina B liposomale, 5 fluorocitosina e echinocandina: infatti i tre farmaci agiscono su diversi bersagli per espletare l'azione fungicida e ciò consente un effetto sinergico che potrebbe essere rilevante anche in clinica.

Sul piano della strategia terapeutica, l'approccio adeguato richiede comunque, nella maggioranza dei casi, la sostituzione valvolare (6, 24). Possono forse essere guariti unicamente con terapia medica solo alcuni casi di endocardite destra, specialmente se limitata all'endocardio murale (6, 16).

Riguardo la durata della terapia antifungina non esistono raccomandazioni precise. In linea di massima si protrae per diverse settimane dopo l'intervento chirurgico, passando dopo una fase iniziale con farmaci fungicidi (amfotericina B liposomale +/- 5 fluorocitosina +/- echinocandina) al fluconazolo orale. Allo stesso modo è da intendersi l'approccio alle infezioni dei devices intracardiaci.

### »» Bibliografia

1. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L et al. Nosocomial candidemia in non neutropenia patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602-7.
2. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E et al. Epidemiology, Species distribution, antifungal susceptibility, and clinical outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *Plos one* 2011; 6: e24198.
3. Ceccarelli G, Giuliano S, Falcone M, Venditti M. Topical nystatin prophylaxis: a likely viable measure for reducing impact of candidemia in neurosurgical patients with early tracheostomy intubation. *Crit Care* 2013, 17: 414.
4. Taur Y, Palmer EG. The intestinal microbiota and susceptibility to infection in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 332-7.
5. Guastalegname M, Russo A, Giuliano S, Falcone M, Venditti M. Candidemia subsequent to severe infection due to *Clostridium difficile*: is there a link? *Clin Infect Dis* 2013 57: 772-4.
6. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G et al. Candida Infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multi center study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 160-9.
7. Mora Duarte J, Betts R, Rolstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
8. D'Agostino C, Scorzoloni L, Massetti AP et al. A seven year prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features. *Infection* 2010; 38: 102-7.
9. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airways samples in critically ill patients: a prospective autopsic study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1526-31.

10. Falcone M, Accarpio F, Venditti M et al. Septic bilateral pulmonary candidiasis successfully treated with anidulafungin therapy in two patients with peritoneal carcinomatosis. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2266-7.
11. Reboli AC, Rolstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
12. Martino P, Micozzi A, Venditti M et al. Catheter-related right sided endocarditis in bone marrow transplant patients. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 250-7.
13. Carnevalini M, Faccenna F, Massetti AP, Venditti M. Successful treatment of peripheral candidal thrombophlebitis: case report. *Mycoses* 2011; 54: e 653-5.
14. Caccese R, Carfagna P, Falcone M, Venditti M. Candidal thrombophlebitis of central veins: case report and review. *Med Mycol* 2012; 50: 299-304.
15. Talarmin JP, Boutoille D, Tattevin P et al. Candida endocarditis: role of new antifungal agents. *Mycoses* 2009; 52: 60-6.
16. Venditti M, De Bernardis F, Micozzi A et al. Fluconazole treatment of catheter-related right sided endocarditis caused by *Candida albicans* and associated with endophthalmitis and fulliculitis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 422-6.
17. Martino P, Venditti M, Micozzi A et al. *Blastoschizomyces capitatus*: an emerging cause of invasive fungal disease in leukemia patients. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 570-82.
18. Pasero D, De Rosa FG, Rana K et al. Candidemia after cardiac surgery in the intensive care unit: an observational study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 374-8.
19. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* 2003; 124: 2244-55.
20. Halawa A, Henry PD, Sarubbi FA. Candida endocarditis associated with cardiac rhythm management devices; review of current treatment guidelines. *Mycoses* 2011; 54: e168-74.
21. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non neutropenia adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
22. Kollef M, Micek S, Hampton N et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1739-46.
23. De Rosa FG, D'Avolio A, Baietto L et al. Anidulafungin for *Candida glabrata* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4552-3.
24. Lefort A, Chartier L, Sendib B et al. Diagnosis, Management and outcome of Candida endocarditis. *Clin Infect Dis* 2012; 18: E99-E109.
25. Pai MP. Antifungal combinations against simulated *Candida albicans* endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2629-31.



# La Candidosi Invasiva Intra-addominale

**Matteo Bassetti, Silvia Duranti**

*Clinica di Malattie Infettive, A.O.U. Santa Maria Misericordia,  
Università degli Studi di Udine*

La crescente incidenza delle candidosi sistemiche riflette l'aumento del numero di pazienti a rischio per patogeni opportunisti, tra cui le specie di *Candida*, che in condizioni di vulnerabilità dell'ospite possono invadere tessuti normalmente sterili e resistenti. I grandi passi avanti compiuti dalla ricerca in campo medico e chirurgico negli ultimi anni hanno creato una nuova popolazione di pazienti ospedalizzati e immunocompromessi a rischio di contrarre infezioni fungine.

Il termine candidosi invasiva comprende una grande varietà di patologie, quali candidemie, candidosi addominali, infezioni protesiche, endocarditi e meningiti da *Candida*. La candidosi invasiva riveste un'importanza crescente nello scenario delle infezioni ospedaliere, soprattutto nei reparti di Terapia Intensiva (TI). Rappresenta infatti dal 5% al 22% delle infezioni acquisite in TI (1, 2). Se si considerano i pazienti affetti da sepsi grave, la candidosi invasiva è una complicanza ancora più frequente, che raggiunge quasi il 30% dei pazienti chirurgici (3), associata a un aumento dei giorni di degenza in TI, ad un aumentato consumo di risorse mediche e ad un'aumentata mortalità. Il tasso di mortalità cruda di queste infezioni in TI varia tra il 25% e il 60%, con una mortalità attribuibile stimata intorno al 47% (4). Nelle TI chirurgiche, la candidosi intra-addominale (CIA) rappresenta una delle forme di candidosi invasiva più frequente [71% nello studio di Pittet et al. (5)]. La CIA comprende principalmente la peritonite secondaria o terziaria e gli ascessi intra-addominali, sostenuti appunto da *Candida*.

Dal 30% al 40% dei pazienti chirurgici con perforazioni gastro-enteriche ricorrenti, deiscenza anastomotica o pancreatite necrotizzante possono sviluppare una CIA (6). Essa è contraddistinta da un'alta mortalità, con un range che varia tra il 25% e il 60% a seconda degli studi (7-9). In particolare, Montravers et al. hanno dimostrato come l'isolamento di *Candida* a livello addominale sia un fattore di rischio indipendente di mortalità nelle peritoniti nosocomiali e post-chirurgiche, e che la prognosi non dipenda dalla specie di *Candida* isolata, dalla sensibilità a fluconazolo e dalla concomitante presenza di una candidemia o di una batteriemia (9).

La gestione della CIA è molto complessa, anche a causa del frequente ritardo con cui essa viene diagnosticata. La mancanza di segni clinici caratteristici e di strumenti diagnostici efficaci ne rendono più difficile l'individuazione e possono ritardare l'avvio di una terapia antifungina adeguata, allungando significativamente i giorni di degenza, la potenziale morbilità e mortalità e quindi anche i costi (10). Non è ancora chiaro però quali siano i pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento empirico-ragionato o addirittura di una profilassi.

Le più recenti linee guida internazionali sulla diagnosi e sulla gestione delle infezioni invasive da *Candida* (11, 12) si soffermano maggiormente sulle candidemie, lasciando irrisolte molte questioni; tra queste, la gestione della CIA. Recentemente un gruppo multidisciplinare di esperti si è riunito per scrivere la prima *consensus* per la gestione delle CIA nel paziente adulto non neutropenico (escludendo i riceventi di trapianto di organo solido e i pazienti con cateteri peritoneali) (13). Viene proposta una guida pratica per la gestione di queste infezioni sotto forma di un insieme di raccomandazioni basate sull'evidenza (*Tabella 1*).

**Tabella 1** - Principali raccomandazione sulla gestione delle candidosi intra-addominali (13).

	Raccomandazioni	Qualità di evidenza e potenza della raccomandazione
Diagnosi	L'esame microscopico diretto per la ricerca di lieviti da campioni intra-addominali purulenti o necrotici ottenuti in corso di intervento chirurgico o aspirazione percutanea è raccomandata in tutti i pazienti con infezioni addominali non appendicolari, comprese peritonite secondaria e terziaria.	All
	Campioni ottenuti da drenaggi non sono da considerare, se non per evidenziare lo stato di colonizzazione.	DIII
	Le emocolture dovrebbero essere eseguite da vena periferica se c'è una diagnosi o il sospetto di infezione intra-addominale o peritonite terziaria; è raccomandato l'utilizzo di terreni specifici per funghi, se disponibili.	All
	I test di sensibilità dovrebbero essere eseguiti dai lieviti isolati da sangue, da siti sterili o da altro materiale appropriato. Dovrebbero essere riportate le MIC, specificando il metodo di riferimento utilizzato (CLSI versus EUCAST).	BIII
Interpretazione dell'esame colturale	Il trattamento antifungino sistemico dovrebbe essere considerato in presenza di campioni intra-addominali adeguati, ottenuti chirurgicamente o da drenaggi posizionati da meno di 24 ore che presentano positività per <i>Candida</i> , indipendentemente dal numero di colonie o dalla contemporanea presenza di crescita batterica.	All
	Le colture positive da materiale prelevato da drenaggi non dovrebbero essere considerate per un eventuale trattamento, soprattutto se i drenaggi sono in sede da più di 24 ore.	DIII

Test non colturali	Quando disponibili, è consigliata l'esecuzione di BDG, mannano e antimannano nei pazienti con peritonite secondaria o terziaria e almeno un fattore di rischio specifico per CIA.	BII
Profilassi	I pazienti sottoposti a recente chirurgia addominale e ricorrenti perforazioni gastro-enteriche o deiscenze anastomotiche dovrebbero avviare una profilassi con fluconazolo.	BII
	Può essere considerata la profilassi con echinocandina se è presente un alto rischio di resistenza agli azoli.	CII
Terapia empirica	La terapia empirica antifungina dev'essere considerata nei pazienti con una diagnosi di infezione intra-addominale e almeno un fattore di rischio specifico per infezione da <i>Candida</i> .	CIII
	In pazienti con infezione intra-addominale con o senza fattori di rischio per infezione da <i>Candida</i> , la terapia empirica antifungina dovrebbe essere prescritta in presenza di mannano/antimannano o BDG o PCR positivi.	BII
	Nei pazienti critici o con pregressa esposizione agli azoli dovrebbe essere prescritta una terapia empirica antifungina preferibilmente con farmaci ad azione fungicida (per es. echinocandine o amfotericina B a formulazione lipidica).	AI
	Nei pazienti non critici senza pregressa esposizione agli azoli può essere prescritta una terapia empirica antifungina con azoli, a meno che non coesista una nota colonizzazione con specie di <i>Candida</i> con ridotta sensibilità agli azoli.	BII
Terapia mirata	Nei pazienti critici o con pregressa esposizione agli azoli dovrebbe essere prescritta una terapia antifungina mirata con farmaci ad azione fungicida come echinocandine o amfotericina B a formulazione lipidica.	BII
	Nei pazienti con infezione da <i>C. parapsilosis</i> dovrebbe essere preferita una terapia con amfotericina B a formulazione lipidica o fluconazolo.	BII
	Nei pazienti non critici senza pregressa esposizione agli azoli può essere prescritta una terapia mirata antifungina con azoli, (fluconazolo), a meno che non coesista una nota colonizzazione con specie di <i>Candida</i> con ridotta sensibilità agli azoli.	BII
Durata della terapia	Nei pazienti con CIA ed evidenza di miglioramento clinico, la terapia dovrebbe essere continuata per almeno 10-14 giorni.	CIII
	Nei pazienti senza un isolamento di <i>Candida</i> ma clinicamente migliorati, la terapia empirica antifungina dovrebbe essere sospesa dopo 3-5 giorni.	BIII
	Nei pazienti senza un isolamento di <i>Candida</i> e non migliorati clinicamente, la terapia empirica antifungina dovrebbe essere sospesa immediatamente.	BIII
Descalaggio terapeutico	La terapia può essere semplificata con azoli (fluconazolo o voriconazolo) dopo almeno 5-7 giorni di terapia con echinocandine o amfotericina B a formulazione lipidica, se la specie di <i>Candida</i> risulta sensibile e il paziente è clinicamente stabile.	BIII

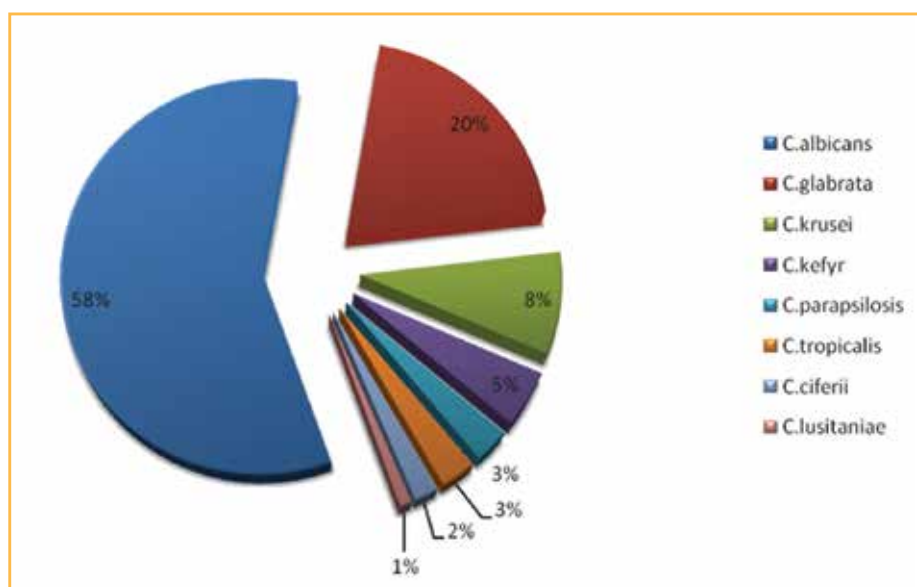
## »» Epidemiologia

Approssimativamente il 15% delle infezioni ospedaliere sono causate da funghi. *Candida* rappresenta l'isolato di gran lunga più frequente, raggiungendo il 70-90% di tutte le infezioni fungine invasive (14). *Candida* è il principale patogeno fungino isolato nei pazienti delle TI; il sito dove viene più frequentemente isolato è il torrente ematico, seguito dalle infezioni addominali e tra queste *in primis* dalla peritonite.

*Candida* è anche uno dei patogeni più frequentemente isolati nelle pancreatiti infette (15). Le specie di *Candida* raggiungono approssimativamente il 3% di tutte le infezioni peritoneali chirurgiche, sia comunitarie che nosocomiali (5).

Tutte le specie di *Candida* possono essere causa di CIA; tuttavia *C. albicans* è responsabile da sola di circa il 60-70% dei casi (7, 16), mentre le altre specie risultano essere più frequenti in quei pazienti con pregressa esposizione agli azoli (17). Le specie *non-albicans* più frequentemente isolate sono *C. glabrata* (17% secondo Dupont), *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. In generale, ad eccezione di *C. parapsilosis*, le *non-albicans* sono intrinsecamente meno sensibili all'azione degli azoli e possono quindi essere selezionate dal pregresso utilizzo di questi farmaci.

Tuttavia l'epidemiologia delle candidosi sta cambiando. Stiamo assistendo ad un globale scivolamento verso specie di *Candida non-albicans* o con pattern di sensibilità farmacologica diversa. In alcuni centri le specie *non-albicans* sono responsabili di più del 50% di tutti i casi di candidemia (18)



**Figura 1** - Distribuzione delle specie di *Candida* isolate nel liquido peritoneale (9).

e Montravers et al. hanno evidenziato un aumento di specie *non-albicans* anche dagli isolati addominali (9) (42% vs 17-34% di studi precedenti) (1, 16, 18, 19, 20) (Figura 1). Il trend crescente di isolamento delle specie *non-albicans* ha un grosso impatto sulle scelte terapeutiche, poichè esse presentano profili di chemiosensibilità diversi e potenzialmente maggiori difficoltà di eradicazione a causa della aumentata capacità di produrre *biofilm*. Un altro problema emergente è l'aumento di specie con ridotta sensibilità agli azoli: secondo Montravers et al. (9) il 28% di tutte le specie sarebbe resistente a fluconazolo e, più specificatamente, il 9% di *C. albicans* isolate; questo dato sembra in controtendenza rispetto a studi precedenti che mostravano una incidenza di resistenze in questa specie dello 0% (8, 16).

### »» Patogenesi e Fattori di rischio

Come nella maggior parte delle infezioni, le caratteristiche dell'ospite giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo delle infezioni da *Candida*. La maggior parte sono endogene: *Candida* infatti non causa infezione finché l'ecologia del normale microbiota residente dell'organismo non viene alterata o finché non sopraggiungono condizioni che determinano una compromissione dei nostri sistemi di difesa.

Numerosi studi retrospettivi hanno cercato di identificare quali siano i fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni fungine; si tratta molto spesso di condizioni comuni a vari pazienti ospedalizzati, rendendo così più difficile la stratificazione dei pazienti che potranno sviluppare la patologia e quindi la decisione dell'avvio di una terapia (Tabella 2).

La patogenesi delle CIA è ancora oggetto di studio. Spesso può essere ricondotta alla condizione di colonizzazione delle mucose da parte di *Candida*, che quindi rappresenta di per sé uno dei fattori di rischio più importanti per il successivo sviluppo di candidosi invasiva.

Le specie di *Candida* rappresentano normali commensali del tratto gastroenterico e in condizioni di perforazione, pancreatite acuta necrotizzante o deiscenze anastomotiche possono invadere la cavità peritoneale e in alcuni casi diffondersi nel torrente ematico e in altri organi (21).

La patogenicità dei lieviti nel liquido peritoneale e la differenza tra infezione e colonizzazione resta una questione controversa. È stato studiato su modelli animali il ruolo di alcuni geni coinvolti nella capacità dell'organismo di prevenire e di rispondere all'invasività delle specie di *Candida* e della loro persistenza a livello peritoneale, ma la questione è ancora aperta (22).

Dupont e coll. hanno identificato quattro fattori di rischio indipendenti per l'isolamento di lieviti a livello peritoneale nel paziente critico: il genere femminile, l'origine della peritonite dal tratto gastro-enterico superiore, lo scompenso cardiaco intra-operatorio e una terapia antibatterica nelle pre-

**Tabella 2** - Fattori di rischio per infezioni intra-addominali da *Candida* (13).

Fattori di rischio	Note	Bibliografia
<b>1. Specifici</b>		
Chirurgia addominale ricorrente <sup>a, b</sup>	Incluse laparoscopie.	(37)
Perforazione del tratto gastro-enterico	Perforazioni ricorrenti e/o perforazione non trattata entro 24 ore	(38)
Deiscenze anastomotiche gastro-enteriche	Più grave se la deiscenza riguarda il tratto gastro-enterico superiore.	(38-41)
Colonizzazione multifocale da <i>Candida</i> spp.		
<b>2. Altri non specifici</b>		
Insufficienza renale acuta;		(41, 42)
Colonizzazione multifocale da <i>Candida</i> spp.		
Posizionamento di catetere venoso centrale;		
Nutrizione parenterale totale;		
Ricovero presso TI;		
Sepsi grave;		
Diabete;		
Immunodepressione;		
Prolungata terapia antibiotica ad ampio spettro.		
<sup>a</sup> Il controllo chirurgico delle perforazioni del tratto gastro-enterico alto è più complesso. <sup>b</sup> Chirurgia gastro-duodenale, e in particolare quella esofagea.		

cedenti 48 ore. La presenza di almeno tre fra queste condizioni ha un alto valore predittivo positivo per lo sviluppo di CIA (20).

In una serie di 271 pazienti con peritonite, Dupont et al. (7) hanno studiato i fattori di rischio per una maggior morbilità e mortalità nei pazienti critici con peritonite, che sono risultati: APACHE II score  $\geq 17$  o insufficienza respiratoria al momento del ricovero, sede della peritonite nel tratto gastro-enterico superiore e isolamento di *Candida* all'esame diretto del liquido peritoneale. La mortalità nei pazienti con peritonite senza coinvolgimento di specie di *Candida* è del 41%, mentre nei pazienti con isolamenti di *Candida* raggiunge il 52%. Nelle peritoniti terziarie con persistente isolamento di *Candida* la mortalità sale al 70%. In uno studio di coorte multicentrico condotto da Montravers et al. (8) sono stati confrontati 91 pazienti con isolamento di *Candida* a livello peritoneale con 168 controlli: nelle peritoniti nosocomiali la mortalità è significativamente più alta nei pazienti con isolamento di *Candida* (48% vs 28%,  $p < 0,01$ ). La peritonite da *Candida* è un predittore indipendente di mortalità, ma non di fallimento nel *source control*, che rappresenta di per sé il maggior fattore di rischio per un *outcome* sfavorevole. Si combinano quindi la maggiore morbilità e mortalità legate alle perforazioni del tratto gastro-enterico superiore, dove è più difficile il

*source control*, con l'eziologia da *Candida*, più frequentemente isolata nelle perforazioni alte (7): <5% appendicolari, 12% colon-retto, 35% piccolo intestino, 41% gastro-intestinali alte (16, 17).

Esistono degli score che permettono di identificare i pazienti a maggior rischio di infezione fungina invasiva. Sono state utilizzate varie combinazioni di parametri clinici, laboratoristici e gestionali per costruire dei modelli predittivi applicabili nell'attività clinica.

Il primo metodo identificato è l'indice di colonizzazione da *Candida* (*Colonization Index, CI*), definito come il rapporto di siti colonizzati da *Candida* e il numero totale di siti indagati. L'indice di colonizzazione corretto (cCI) invece rappresenta il rapporto tra il numero di siti fortemente colonizzati e il numero totale di siti colonizzati; quest'ultimo porta il valore predittivo positivo (VPP) dal 66% del CI a 100%. Un cCI  $\geq 0,4$  rappresenta quindi un potente indicatore di rischio di infezione (5).

Successivamente, Ostrosky-Zeichner et al. (23) hanno identificato un insieme di fattori di rischio che nel complesso raggiungono un valore predittivo negativo (VPN) del 97%: la presenza di una terapia antibiotica sistemica e di un catetere venoso centrale in associazione a due o più tra nutrizione parenterale, dialisi, chirurgia maggiore, pancreatite e trattamento con agenti immunosoppressivi. Questo *score* è però originariamente pensato per la candidemia e per pazienti critici e non specificatamente per le CIA.

Infine il più recente *score* è stato identificato da León et al. (24) in uno studio retrospettivo multicentrico che coinvolgeva 1699 pazienti non neutropenici ricoverati presso reparti di TI. Il cosiddetto *Candida Score* si basa sulla presenza di quattro fattori di rischio: nutrizione parenterale totale (1 punto), chirurgia maggiore (1 punto), colonizzazione multifocale da *Candida* (1 punto) e sepsi severa (2 punti). Uno *score*  $\geq 2,5$  permette di identificare pazienti con un rischio di almeno otto volte maggiore di sviluppare candidosi invasiva, con una sensibilità dell'81% e una specificità del 74%. Uno *score*  $\geq 3$  presenta un VPN di 97,7%. Questi dati suggeriscono come l'utilità di questo *score* sia nella capacità di escludere, piuttosto che diagnosticare, una candidosi invasiva. Nei pazienti non neutropenici ricoverati presso le TI lo *score* aiuta a discriminare tra colonizzazione e infezione e quindi ad individuare quei pazienti maggiormente a rischio (*Candida score*  $>3$ ), nei quali è consigliato l'avvio della terapia antifungina (25). Tuttavia non è specificatamente indirizzato alla gestione della CIA.

## »» Diagnosi

La diagnosi precoce della CIA è fondamentale per avviare una terapia antifungina, poiché si è visto che il ritardo nella somministrazione di una terapia adeguata aumenta significativamente la mortalità. Tuttavia spesso il signifi-

cato clinico dell'isolamento di *Candida* da materiale biologico rimane controverso e l'identificazione dei fattori di rischio e dei sintomi e segni precoci è aspecifica.

L'attuale *gold standard* per la diagnosi di CIA è l'esame colturale positivo proveniente da un sito sterile addominale. Il campione, di almeno 1 ml (o 1 g di tessuto), deve essere inviato al laboratorio prima possibile, specificando il sospetto di infezione fungina (13). L'isolamento di *Candida* da materiale addominale non è sempre di univoca interpretazione: solo i campioni ottenuti nel corso dell'intervento chirurgico o per aspirazione percutanea possono essere considerati diagnostici (all'esame diretto positivo per lieviti o all'esame colturale). Non può essere considerata indicativa di infezione in atto la positività di materiale proveniente da drenaggi presenti da più di 24 ore o tamponi superficiali di materiale addominale. Le colture ottenute da materiale proveniente da siti non sterili, anche se non utili per stabilire una diagnosi, possono tuttavia dimostrare una colonizzazione da parte delle specie di *Candida*.

Le colture positive sono un mezzo diagnostico importante, ma hanno una bassa sensibilità e specificità e hanno tempi di risposta lunghi. L'esecuzione consensuale di emocolture da vena periferica è necessaria, tuttavia meno del 50% dei pazienti con CIA presentano positività alle emocolture (8, 26). È raccomandata l'esecuzione anche dell'esame microscopico diretto per la ricerca di lieviti da campioni intra-addominali ottenuti in corso di intervento chirurgico in tutti i pazienti con evidenza di infezioni addominali non appendicolari (13). Nonostante la sua bassa sensibilità, l'esame microscopico diretto con la sua elevata specificità e rapidità di diagnosi resta un esame rilevante in fase diagnostica.

Nei pazienti con candidiasi epatica, la biopsia ha una sensibilità del 61% in pazienti *naive* da precedenti terapie antifungine, ma scende al 30% in pazienti che sono stati trattati (27).

Un utile ausilio per una diagnosi più rapida è rappresentato dai nuovi metodi diagnostici. Sia quelli sierologici (mannano, antimannano, e  $\beta$ -D-glucano), che quelli molecolari (PCR specifica per *Candida* su sangue e su siero) dovrebbero essere applicati come procedure di *screening* nei pazienti ad alto rischio. Nonostante l'elevata specificità e sensibilità, l'esito di questi esami deve essere sempre correlato alla clinica. Inoltre, questi test sono stati finora studiati in relazione alla candidemia; mancano dati rilevanti sul loro valore nella diagnosi di CIA.

Il  *$\beta$ -D-glucan detection assay* è un test che misura il livello di  $\beta$ -D-glucano (BDG: un componente della parete della cellula fungina) nei materiali biologici. Presenta un'alta specificità (85%, con una sensibilità di 76%) e un'eccellente VPN (28).

In un recente studio svolto su pazienti ad alto rischio ricoverati presso la



TI, il BDG ha dimostrato essere superiore all'indice di colonizzazione e al *Candida score* per la diagnosi precoce di CIA con emocolture negative. Lo studio suggerisce inoltre l'utilizzo di questo marcatore per anticipare la diagnosi di CIA nei pazienti ad alto rischio ricoverati presso le TI (29). Nei pazienti con perforazioni gastro-intestinali ricorrenti, un BDG  $\geq 80$  pg/mL può essere un valido ausilio per discriminare tra colonizzazione e CIA, portando a un avvio precoce della terapia.

Una metanalisi di 14 studi retrospettivi, di cui 7 condotti in TI e su pazienti chirurgici, evidenzia per il mannano una sensibilità e una specificità rispettivamente del 58% e del 93% per la diagnosi di candidosi invasiva; la sensibilità dell'anticorpo antimannano risulta essere del 59% e la specificità dell'83%. Tuttavia unendo i due test si raggiunge una sensibilità dell'83%, mentre la specificità rimane circa dell'86%. La sensibilità è più alta quando si tratta di *C.albicans* (30).

La determinazione delle specie di *Candida* attraverso la PCR è la metodica che sembra essere più promettente. Sono state elaborate diverse metodiche di PCR per l'identificazione degli acidi nucleici fungini nel sangue e nei tessuti di pazienti con sospetto di infezione. I risultati sono veloci e vantano una sensibilità e specificità nettamente più elevate rispetto alle precedenti metodiche descritte. In uno studio recente è stata confrontata la capacità di diagnosi della *real-time* PCR per *Candida* (plasmatica o sierica) con il BDG. Ne risulta una sensibilità significativamente più elevata (80% vs 56%) e una specificità confrontabile (70% vs 73%) per quanto riguarda le candidosi invasive, mentre per quanto riguarda le candidosi profonde, la PCR migliora significativamente la sensibilità (89% vs 53%). Unendo le metodiche BDG e PCR, la sensibilità per la diagnosi di candidosi profonde sale al 88% e per le candidemie al 98% (31).

Attualmente la PCR rimane però un test difficilmente disponibile nei comuni laboratori e quindi difficilmente applicabile nella *routine* clinica, e non ancora validato per la diagnosi di CIA.

### »» Profilassi e Terapia

Nonostante i nuovi farmaci antifungini, la mortalità delle candidosi invasive è rimasta elevata. Identificare i pazienti che possano beneficiare dal trattamento antifungino empirico rimane gravoso, ma d'altra parte è anche necessario e utile evitare l'abuso di questi farmaci per il loro "costo" non solo in termini finanziari, ma anche di tossicità ed ecologia. I dati finora disponibili (8, 21, 32), suggeriscono che *Candida* debba essere trattata solo se isolata in infezioni peritoneali gravi o persistenti.

Non esiste una strategia di gestione delle candidosi invasive che possa essere considerata la più corretta. Appropriatelyzza e momento di avvio della terapia sono le questioni cruciali e maggiormente messe in discussione. Si

distinguono tre opzioni possibili: profilassi, terapia empirica/*pre-emptive* e terapia mirata sulla base della positività colturale.

Il monitoraggio dello stato di colonizzazione dei pazienti chirurgici e dei fattori di rischio correlati è di ausilio nell'identificazione dei pazienti che potrebbero beneficiare della profilassi o della terapia empirica.

La profilassi antifungina è una questione piuttosto dibattuta. Secondo la recente consensus italiana per la gestione delle candidiasi invasive, la profilassi antifungina non è raccomandata nei pazienti non immunocompromessi (33). In uno studio caso-controllo con *placebo*, è stato dimostrato che la profilassi con fluconazolo riduce significativamente il rischio di CIA nei pazienti chirurgici ad alto rischio con perforazione gastro-enteriche ricorrenti e deiscenze anastomotiche (19).

In altri studi, la profilassi con fluconazolo non migliora l'*outcome* dei pazienti con perforazione gastro-enterica bassa (34). Uno studio che comprendeva 99 pazienti chirurgici (84% con perforazione gastro-enterica ricorrente o deiscenza anastomotica e 16% con pancreatite acuta necrotizzate) proponeva caspofungin come terapia profilattica, con risultati incoraggianti. L'echinocandina potrebbe rappresentare una profilassi alternativa efficace e sicura per i pazienti chirurgici ad alto rischio, ma sono necessari ulteriori studi in *trials* randomizzati (6).

Le recenti linee guida sulla gestione delle CIA raccomandano la profilassi con fluconazolo nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale con ricorrenti perforazioni gastro-enteriche o deiscenze anastomotiche (BI) o eventualmente con echinocandina, se ci sono motivi per pensare a una resistenza agli azoli (CII) (13) (Tabella 3).

Le linee guida IDSA del 2009 suggeriscono di avviare una terapia empirica antifungina nei pazienti critici con alto rischio per candidosi invasiva e assenza di altre cause che possano spiegare la febbre (11). Nella consensus italiana sulle candidiasi invasive (33), viene suggerito l'avvio della terapia antimicotica nei pazienti che hanno subito laparotomie multiple e che presentano deiscenza intra-addominale.

Ci sono pochi studi retrospettivi che riguardano l'efficacia della terapia empirica nello specifico scenario della CIA (35). La consensus sulla gestione delle CIA raccomanda l'avvio di una terapia empirica con fluconazolo nei pazienti non critici con diagnosi di infezione intra-addominale e almeno un fattore di rischio per *Candida* (BII). In assenza di fattori di rischio per *Candida*, si può valutare l'avvio di una terapia con antifungini in presenza di mannano/antimannano, BDG oppure PCR positivi.

Come terapia di prima linea per i pazienti critici o con pregressa esposizione agli azoli è raccomandato l'avvio di un'echinocandina (AII) per la sua azione fungicida, la sua efficacia sul *biofilm*, la sua azione anche sui ceppi *non-albicans* e fluconazolo-resistenti, il suo profilo di tossicità relativa-

**Tabella 3** - Raccomandazioni terapeutiche (13).

Strategia	Farmaco	Qualità di evidenza e potenza della raccomandazione
Profilassi	Fluconazolo	BII
	Caspofungin	CII
Terapia empirica	Caspofungin	AII
	Micafungin	AII
	Anidulafungin	AII
	Amfotericina B liposomiale	AII
	Amfotericina B a complessi lipidici	AII
	Fluconazolo	BII
	Voriconazolo	BII
Terapia mirata	Amfotericina B desossicolato	DII
	Caspofungin	AII
	Micafungin	AII
	Anidulafungin	AII
	Amfotericina B liposomiale	AII
	Amfotericina B a complessi lipidici	AII
	Fluconazolo	BII
	Voriconazolo	BII
	Amfotericina B desossicolato	DII

mente modesto, e la minor interazione con altri farmaci. Tuttavia mancano dati farmacodinamici e farmacocinetici sulle echinocandine a livello peritoneale. Eventualmente un'opzione valida può essere anche amfotericina B a complessi lipidici o liposomiale (AII), in particolare nei sottogruppi di pazienti con colonizzazione da *C. parapsilosis* (BII). Successivamente è fondamentale che la terapia venga mirata sulla base dell'isolato. La terapia può essere semplificata con fluconazolo o voriconazolo dopo almeno 5-7 giorni di terapia con echinocandina o amfotericina B lipidica, se c'è una provata sensibilità (13). Resta ancora da definire l'eventuale ruolo di terapie di combinazione nella CIA.

Per quanto riguarda le CIA non è stata ben definita la durata ottimale della terapia; sicuramente necessita di un trattamento prolungato, ma probabilmente non quanto per la candidemia, dove le ultime linee guida internazionali raccomandano 14 giorni di terapia dopo l'ultima emocoltura positiva. È importante monitorare la risposta clinica e microbiologica in corso di terapia, anche se non esistono dei test sierologici specifici utili per il monitoraggio (CII). In pazienti dove manca una diagnosi definitiva di CIA, ma clinicamente migliorati, la terapia empirica antifungina dovrebbe essere

interrotta dopo 3-5 giorni (BIII), mentre dovrebbe essere subito interrotta nei pazienti senza un evidente miglioramento clinico (BIII) (13).

Le più recenti linee guida raccomandano l'utilizzo di un'echinocandina nel caso di pregressa esposizione agli azoli. Tutte e tre le echinocandine (caspofungin, micafungin e anidulafungin) hanno un'azione fungicida efficace e presentano uno spettro d'azione esteso. Alcuni studi recenti dimostrano come anche la pregressa esposizione a un'echinocandina possa determinare una ridotta sensibilità al farmaco stesso, come per fluconazolo (36).

Uno studio francese del 2010 ha posto l'accento sull'emergenza di resistenze alle echinocandine. Lo studio descrive 20 casi di infezioni da diverse specie di *Candida* in diversi siti corporei con evidenza di resistenza a caspofungin (MIC  $\geq 0,5$   $\mu\text{g/mL}$ ). Tre pazienti avevano un isolato a livello peritoneale (due *C. albicans*, una *C. glabrata*). Tutti i pazienti erano stati precedentemente esposti a terapia con caspofungin per una variabile durata (mediana di 27 giorni). Gli autori sostengono che l'aumento delle resistenze possa derivare dalla pressione ambientale causata dalla pregressa terapia. Da qui emerge l'importanza di determinare la specie di *Candida* e la sensibilità in vitro, e l'eventuale precedente terapia antifungina prescritta (BIII) (13). Infine, è fondamentale ricordare come l'adeguato *source control* migliori sensibilmente l'*outcome* dei pazienti con infezioni gravi da *Candida*.

## ▄▄ Bibliografia

1. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(3): 486-94.
2. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg*. 1998; 22(2): 158-63.
3. Xie G-H, Fang X-M, Fang Q, Wu X-M, Jin Y-H, Wang J-L, et al. Impact of invasive fungal infection on outcomes of severe sepsis: a multicenter matched cohort study in critically ill surgical patients. *Crit Care* 2008; 12(1): R5.
4. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(6): 540-7.
5. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220(6): 751-8.
6. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 2009; 35(5): 903-8.
7. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002; 137(12): 1341-6; discussion 1347.
8. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. 2006; 34(3): 646-52.

9. Montravers P, Mira J-P, Gangneux J-P, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(7): 1061-7.
10. Hassan I, Powell G, Sidhu M, Hart WM, Denning DW. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *J Infect* 2009; 59(5): 360-5.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5): 503-35.
12. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
13. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013; 39(12): 2092-106.
14. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21): 2323-9.
15. Hoerauf A, Hammer S, Müller-Myhsok B, Rupperecht H. Intra-abdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998; 26(12): 2010-5.
16. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30(3): 5417.
17. De Ruyter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PHJ. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009; 37(6): 522-7.
18. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(5): 445-52.
19. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27(6): 1066-72.
20. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots J-M. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003; 31(3): 752-7.
21. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*. 1989; 2(8677): 1437-40.
22. Cheng S, Clancy CJ, Xu W, Schneider F, Hao B, Mitchell AP, et al. Profiling of *Candida albicans* gene expression during intra-abdominal candidiasis identifies biologic processes involved in pathogenesis. *J Infect Dis* 2013; 208(9): 1529-37.
23. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(4): 271-6.
24. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34(3): 730-7.
25. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patient: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 5: 1624-33.

26. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34(3): 857-63.
27. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108(1): 88-100.
28. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME.  $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52(6): 750-70.
29. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al.  $\beta$ -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(9): 1100-9.
30. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010; 14(6): R222.
31. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction,  $\beta$ -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54(9): 1240-8.
32. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980; 88(4): 524-30.
33. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, Del Bono V, Cristini F, Tascini C, et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection* 2013 Nov 25.
34. Khoury W, Szold O, Soffer D, Kariv Y, Wasserlauf R, Klausner JM, et al. Prophylactic fluconazole does not improve outcome in patients with purulent and fecal peritonitis due to lower gastrointestinal perforation. *Am Surg* 2010; 76(2): 197-202.
35. Shan Y-S, Sy ED, Wang S-T, Lee J-C, Lin P-W. Early presumptive therapy with fluconazole for occult *Candida* infection after gastrointestinal surgery. *World J Surg* 2006; 30(1): 119-26.
36. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(2): 532-8.
37. Manolakaki D, Velmahos G, Kourkoumpetis T. *Candida* infection and colonization among trauma patients. *Virulence* 2010; 1(5): 367-75.
38. de Ruyter J, Weel J, Manusama E. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009; 37(6): 522-27.
39. Sandven P, Qvist H, Skovlund E. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30: 541-47.
40. Montravers P, Dupont H, Gauzit R. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34(3): 646-52.
41. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(1): 11-23.
42. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 752-57.

# Alterazioni emodinamiche nella sepsi

**Cecilia Giovannoni, Gabriele Bassi, Roberto Fumagalli**

*Università Milano Bicocca, Anestesia e Rianimazione 1,  
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

## »» Epidemiologia

Un agente patogeno, sia esso fungo o batterio, può determinare differenti tipi di risposta nell'ospite: in alcuni casi l'organismo infettato cerca di "isolare" la zona in cui è avvenuto il contatto, altre volte l'organismo sviluppa una reazione generalizzata che porta ad un quadro definito nelle sue differenti forme di gravità sepsi, sepsi severa e shock settico. L'incidenza e mortalità associate a sepsi/sepsi severa e shock settico, è riportata con range oscillanti tra 20-80% e tra 20-50% rispettivamente. Alcuni ampi studi osservazionali hanno, recentemente, permesso di caratterizzare in modo più specifico la popolazione dei pazienti ammessi in Terapia Intensiva (TI) per sepsi, sepsi severa o shock settico (1-7).

La mortalità intraospedaliera ed in TI è maggiore nei pazienti con shock rispetto a quelli in cui non si registra uno stato di shock durante la degenza (38,3% vs 8,5% e 44,6% vs 13,6% rispettivamente) ed è maggiore anche nei pazienti con shock settico rispetto ai pazienti con shock di origine non infettiva (47,4% vs 31,2% e 54,1% vs 37,2% rispettivamente).

Per quanto si sia assistito ad una riduzione della mortalità per shock settico grazie alla precocità degli interventi diagnostici e terapeutici (11, 12), essa tuttavia risulta ancora elevata con valori 50-70% qualora si considerino in particolare le forme di shock refrattario ai trattamenti convenzionali.

### *Shock Settico Refrattario*

Lo shock settico è la condizione clinica caratterizzata dalla presenza di sepsi severa associata a disfunzione d'organo (acidosi lattica, oliguria e alterazione dello stato di coscienza), pressione arteriosa media <60 mmHg nonostante rianimazione volemica adeguata o necessità di Dopamina >5 µg/kg/min o Noradrenalina-Adrenalina <0,25 γ/kg/min per mantenere una MAP>60 mmHg (13). L'osservazione clinica negli ultimi decenni ha identificato una popolazione di pazienti con shock settico che presentano instabilità emodinamica indifferente ai tentativi terapeutici di reversione dell' insufficienza

multi organo (14). Si è pertanto delineata la necessità di definire una condizione di shock settico refrattario. Ad oggi tuttavia nonostante il suo importante ruolo clinico e l'evidenza che la necessità di elevate dosi di vasopressori si associa ad un peggioramento della prognosi, non esiste consenso in merito alla definizione di shock refrattario.

In alcuni studi clinici è stato utilizzato come cut off per identificare la refrattarietà dello shock un dosaggio di Noradrenalina  $\geq 0,5$  mcg/kg/min (15-17). Il ricorso a tali dosaggi di farmaci vasoattivi o l'utilizzo di vasopressina come rescue-therapy sono associati, in questi studi, a tassi di mortalità  $>50\%$ , che salgono al  $94\%$  per pazienti con necessità di  $>100$  mcg/min di Noradrenalina o Adrenalina (18). Nel 2011 Benbenishty et al., con l'obiettivo di determinare la correlazione esistente tra dose massima di vasopressori e mortalità, hanno utilizzato le curve ROC, identificando un'area sotto la curva pari a  $0,85$ , con una sensibilità del  $96\%$  e una specificità del  $76\%$  per individuare il rischio di morte in presenza di dosi di NE/E superiori a  $0.5$  mcg/kg/min (19).

Brown et al. hanno posto come limite alla definizione di HDVDS la necessità di dosi  $\geq 1$  mcg/kg/min di Noradrenalina equivalenti (NE) riscontrando una mortalità dell' $83\%$  per pazienti con High Dose Vasopressor Dependant Shock con una riduzione della sopravvivenza all'aumentare della dose di vasopressori necessaria, fino a un minimo del  $5\%$  in caso di dosi  $>2.5$   $\mu$ g/kg/min (20). Considerando poi l'incidenza dello shock refrattario, lo studio SOAP 2 (21), che includeva 1679 pazienti con shock da eziologie variabili, il  $43\%$  delle morti riscontrate erano correlate ad uno stato di HDVDS. Tale evidenza appare concorde con i dati pubblicati da Kumar et al. (22) ( $55\%$  della mortalità osservata legata a shock refrattario). Benbenishty et al. hanno voluto integrare nel case mix dei pazienti con HDVDS anche i pazienti sopravvissuti, rilevando che circa il  $7\%$  dei pazienti ricoverati in TI ha necessità di terapia vasoattiva (NE ed E)  $>0,5$  mcg/kg/min (19), dato vicino a quello individuato da Jenkins et al. ( $6\%$  dei pazienti) che utilizza come cut-off una dose di NE/E  $>100$  mcg/min (23).

### ►► Meccanismi fisiopatologici nello Shock Settico

Il modello classico delle alterazioni cardiovascolari in corso di shock settico prevede un profilo emodinamico caratterizzato da uno stato iperdinamico con indice cardiaco e stroke volume elevati e basse resistenze sistemiche. Secondo questo modello lo shock settico si delinea come una condizione di shock ipovolemico e distributivo; tuttavia altri fattori possono favorire il quadro di instabilità emodinamica, come la cardio-depressione con comparsa di shock cardiogeno e sviluppo di danni citotossici, e l'alterata permeabilità capillare che incrementa da un lato l'ipovolemia non responsiva a



fluidoterapia e dall'altro aumenta il volume del terzo spazio con formazione di edema. Un ruolo cardine nel determinismo del danno d'organo è infatti giocato da una inadeguata ossigenazione secondaria ad una insufficiente perfusione. Per meglio comprendere quale sia il ruolo dell'ossigenazione tissutale si rende utile rivedere i principi che regolano il rifornimento di ossigeno ai tessuti.

L'ossigeno rilasciato ai tessuti (Delivery  $O_2$ ) è dato dalla seguente formula:

$$DO_2 = CO \times [(Hb \times 1,36 \times SO_2) + 0.003 \times PaO_2] \rightarrow CO \times CaO_2$$

$DO_2$ : Delivery dell'ossigeno

CO: Gittata cardiaca

Hb: Concentrazione ematica dell'Emoglobina

$SO_2$ : Saturazione arteriosa d'ossigeno

$PaO_2$ : Pressione parziale d'ossigeno a livello arterioso

$CaO_2$ : Contenuto d'ossigeno del sangue arterioso

Nonostante pressione e flusso siano variabili indipendenti all'interno dei limiti di autoregolazione dei flussi distrettuali, rendendo pertanto il  $DO_2$  indifferente a variazioni fisiologiche di pressione arteriosa, al di fuori dei range di autoregolazione o in organi privi di meccanismi autoregolatori (polmone), la perfusione distrettuale e quindi il  $DO_2$  locale correlano direttamente con i valori di pressione arteriosa (sebbene essa non sia elemento determinante il Delivery di ossigeno). I target del trattamento devono pertanto tenere in considerazione e titolare sia  $DO_2$  che i valori di pressione arteriosa media (MAP).

### »» Il ruolo del cuore

Le definizioni più recenti di sepsi severa riconoscono l'importante ruolo che la disfunzione cardiaca gioca nell'aggravamento del quadro clinico e considerano la riduzione di Cardiac Index (CI, espresso come rapporto tra Gittata Cardiaca e superficie corporea del paziente) o i reperti ecocardiografici suggestivi di cardiodepressione come criteri diagnostici (24).

Si ritiene, oggi, che i pazienti con sepsi severa adeguatamente trattati, sebbene posseggano una circolazione iperdinamica con basse Resistenze vascolari sistemiche (SVR) ed elevata gittata cardiaca (Cardiac Output, CO), soffrano di una disfunzione cardiaca intrinseca, che si manifesta con una riduzione della frazione di eiezione (EF), indicatore quantitativo della performance ventricolare.

La miocardio depressione in corso di shock settico si caratterizza per una riduzione della frazione di eiezione (LVEF) <0,4, con aumento di volume tele diastolico e tele sistolico del ventricolo sinistro, con Stroke Volume Index (SVI, rapporto tra Stroke Volume del ventricolo sinistro e superficie

corporea) conservato. La dilatazione biventricolare rappresenta un meccanismo di adattamento in accordo con la legge di Frank-Starling: si sviluppa 24-48 ore dopo l'esordio della sepsi e risulta reversibile nei pazienti che sopravvivono oltre 5 giorni. Parker et al. hanno dimostrato come i pazienti settici deceduti mostrino all'ingresso in TI un valore più basso di resistenze vascolari sistemiche, con una conseguente frazione di eiezione apparentemente normale, nonostante una nota depressione miocardica (25). I pazienti settici che invece sopravvivono dimostrano all'ingresso frazione di eiezione ridotta, volume telediastolico e volume telesistolico aumentati. Nei pazienti sopravvissuti questi valori si normalizzano in circa sette giorni. La dilatazione ventricolare avviene senza aumento di pressione telediastolica (26). Altre caratteristiche della cardiomiopatia sepsi-correlata includono Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI) ridotto nella maggior parte dei pazienti (27), ipocinesia ventricolare globale (28), disfunzione diastolica con riduzione della compliance ventricolare (29), dilatazione cardiaca associata con aumento dei livelli di troponina cardiaca I (cTnI). Interessante è notare come la depressione miocardica si associa anche ad elevati valori di citochine come tumour-necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-8 e IL-10 (30).

Le alterazioni sono presenti in maniera simile sia nel ventricolo sinistro che nel ventricolo destro, con gradi di coinvolgimento sisto-diastolico variabili. I possibili meccanismi proposti in grado di spiegare la depressione miocardica in corso di shock settico sono due: uno stato ischemico del miocardio conseguente a ridotto flusso coronario oppure l'effetto diretto di una o più sostanze circolanti. Evidenze recenti mostrano come in corso di shock settico si osservi un flusso coronarico uguale o aumentato rispetto a quello di soggetti sani, con identica estrazione di lattati (31). Questi risultati ridimensionerebbero il valore di una possibile natura ischemica del danno miocardico in corso di sepsi.

L'eziopatogenesi della disfunzione cardiaca è stata a lungo indagata e le evidenze ad oggi prodotte ritengono prevalente l'alterazione funzionale rispetto a modifiche strutturali (32):

- a) Disfunzione micro vascolare, quindi non coronarica, con ridotto flusso e alterata estrazione d'ossigeno.
- b) Disregolazione autonoma dei recettori  $\beta$ 1-adrenergici e depressione del pathway di segnale postrecettoriale.
- c) Alterazioni metaboliche mediate da recettori  $\beta$ 1-adrenergici e da meccanismi iNOS (inibitore NO sintetasi) correlati.
- d) Disfunzione mitocondriale a seguito di instabilità della membrana mitocondriale esterna con aumentato rilascio di citocromo.
- e) Depressione miocardica NO (nitric oxide) - mediata attraverso l'attivazione di NOS-costitutivo nelle fasi precoci e NOS-inducibile in fasi tardive.
- f) Produzione aumentata di perossinitriti, modulatori a lungo termine di

- cardiodepressione, come prodotto secondario all'overproduzione di NO.
- g) Aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie come  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 e IL-6. Il  $\text{TNF}\alpha$  è ritenuto il più importante mediatore della Sepsis e della miocardio depressione sepsi-correlata, la cui attività sembra essere calcio mediatae con azione ritardata (5-6 ore) sul miocardio.
  - h) Apoptosi dei miocardiociti attraverso la via estrinseca ( $\text{TNF}\alpha$  correlata, con attivazione della caspasi-8) e intrinseca (mitocondriale).
  - i) Azione cardiodepressiva del lisozima C rilasciato da neutrofilii e monociti in disgregazione.
  - j) Riduzione della concentrazione citosolica del calcio legata, nelle fasi precoci iperdinamiche dello shock, a ridotta espressione dei canali tipo L del calcio e, nelle fasi ipodinamiche tardive, a ridotto rilascio dello ione dal reticolo sarcoplasmatico per decremento della densità dei recettori rianodinici tipo 2.
  - k) Sebbene a supporto di tutte queste ipotesi patogenetiche esistano dati di letteratura solidi, una ipotesi unificante non è stata ancora prodotta.

Considerata l'importanza della miocardio-depressione e il suo ruolo fondamentale nel modificare la prognosi dei pazienti con shock settico, sono state indagate diverse molecole come possibili marcatori di danno cardiaco. Le troponine cardiache sono markers sensibili e specifici di danno miocardico (33). Diversi studi hanno dimostrato che la loro elevazione in corso di sepsi si associa a disfunzione miocardica ed è correlata ad un'aumentata mortalità (34, 35).

Tuttavia l'effettiva utilità delle troponine nell'identificare tale condizione deve essere ridimensionata, in quanto in corso di shock settico sono spesso presenti diverse altre condizioni associate con un loro aumento (ad esempio: danno renale acuto o embolia polmonare).

### »» Il circolo come motore della sepsi

Il microcircolo è formato da un network di arteriole, capillari e venule che, connettendo tra loro il circolo arterioso e quello venoso, fornisce ossigeno ai tessuti per sostenere la funzione cellulare e quindi la funzionalità d'organo. Inoltre, il microcircolo è coinvolto nell'attivazione del sistema immunitario e nel trasporto di ormoni e nutrienti alle cellule parenchimali.

In presenza di uno stato settico la disfunzione del microcircolo rappresenta l'elemento di partenza per lo sviluppo di Multiple Organ Failure (MOF) (36, 37).

Il Delivery di ossigeno ( $\text{DO}_2$ ) e il consumo di ossigeno tissutale ( $\text{VO}_2$ ) nelle condizioni di benessere sono strettamente accoppiati per mantenere il bilancio energetico cellulare.

Il loro valore viene determinato nel modo seguente:

$$DO_2 = CO \times [Hb \times 1,36 \times SO_2 + 0.003 \times PaO_2]$$

$$\rightarrow CO \times CaO_2$$

$$VO_2 = (CO \times CaO_2) - (CO \times CvO_2)$$

$$\rightarrow CO \times (CaO_2 - CvO_2)$$

$DO_2$ : Delivery dell'ossigeno

CO: Gittata cardiaca

Hb: Concentrazione ematica dell'Emoglobina

$SO_2$ : Saturazione arteriosa d'ossigeno

$PaO_2$ : Pressione parziale d'ossigeno a livello arterioso

$CaO_2$ : Contenuto d'ossigeno del sangue arterioso

$VO_2$ : Consumo tissutale di ossigeno

$CvO_2$ : Contenuto d'ossigeno del sangue venoso

Il  $VO_2$  in condizioni di riposo rappresenta il 25% del  $DO_2$ , creando una larga riserva di ossigeno che può essere estratto in condizioni di ridotto delivery attraverso l'aumento dell'  $O_2$  extraction ratio ( $O_2ER$ ).

Sotto un livello critico di  $DO_2$  ( $DO_{2,crit}$ ) si entra nella fase "supply dependent phase", con attivazione del metabolismo anaerobio il quale, se non corretto, porta nel tempo a MOF e infine alla morte.

Studi su modelli sperimentali di sepsi hanno mostrato come il  $DO_{2,crit}$ , ossia il livello di delivery al di sotto del quale si verifica ipoperfusione patologica con danno tissutale, sia significativamente maggiore in corso di sepsi, a causa di un  $O_2ER$  inferiore dovuto a un'incapacità di aumentare l'estrazione di ossigeno; questo fenomeno è stato chiamato "pathological oxygen supply dependency" per distinguerlo dalla "physiological oxygen supply dependency" descritta in modelli di ipossia (38, 39).

Due teorie sono state proposte per spiegare i meccanismi responsabili di questo fenomeno:

- L'alterazione e la perdita di regolazione del microcircolo causano una perfusione disomogenea, con aree ipossiche e aumento del grado di shunt (40).
- Nonostante un adeguato  $DO_2$  la disfunzione mitocondriale sepsi-indotta causa una loro incapacità di utilizzare ossigeno, condizione definita ipossia citopatica (41).
- In anni più recenti è stato proposto che l'ipossia regionale tissutale, causata dalla disfunzione del microcircolo, sia in grado di provocare depressione mitocondriale. L'attenzione quindi deve concentrarsi soprattutto sulle forme di shock settico refrattario alla terapia, in cui i parametri emodinamici appaiono relativamente stabili ma persistono segni di ipoperfusione, condizione chiamata Microcirculatory and Mitochondrial Distress Syndrome (MMDS). Questa evidenza potrebbe spiegare l'ina-

deguatezza delle strategie terapeutiche per sepsi/shock settico, mirate a correggere i parametri emodinamici sistemici piuttosto che focalizzarsi sull'ingravescente disfunzione cellulare causata appunto da alterazioni mitocondriali e micro circolatorie. L'origine dell'insufficienza circolatoria in questi pazienti può non essere identificata attraverso la misurazione di variabili sistemiche, potendo queste essere relativamente normali in presenza di una dipendenza  $VO_2/DO_2$  solo regionale.

L'endotelio svolge un ruolo centrale nel sistema di controllo, regolando il tono arteriolare e il reclutamento capillare (42) in base alle necessità cellulari, trasmettendo informazioni sulle condizioni emodinamiche attraverso il signaling intercellulare (43) e regolando le funzioni coagulative e immunitarie. In corso di sepsi questo fine meccanismo viene disturbato generando diverse alterazioni (44).

- Espressione eterogenea dell'ossido nitrico sintetasi inducibile con conseguente shunt patologico (45, 46).
- Perdita della sensibilità delle cellule muscolari lisce dei vasi alle catecolamine con conseguente vasoplegia (47).
- Aumentata tendenza alla coagulazione intravascolare disseminata (48).
- Produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) da parte dei leucociti capaci di alterare i processi coagulativi, le connessioni intercellulari e la funzione di membrana [49-50] portando a edema tissutale e ulteriore riduzione dell'estrazione di ossigeno (51).
- Iperperfusione regionale capillare (52): in questa condizione la pressione parziale di  $O_2$  del microcircolo ( $\mu pO_2$ ) diviene inferiore alla  $pO_2$  venosa ( $pO_2$  gap) che rappresenta un indice della severità del grado di shunt (53).

Sono state sviluppate differenti tecnologie per lo studio del microcircolo e delle sue alterazioni in corso di sepsi ma la loro applicazione nella routine clinica appare ancora incompleta (54, 55).

### ▶▶▶ Ipovolemia relativa, il ruolo dell'endotelio

Le alterazioni della permeabilità vascolare giocano un ruolo chiave in corso di sepsi, portando a edema generalizzato con stravasamento di fluidi nel compartimento extravascolare e conseguente riduzione dei fluidi intravascolari con ipovolemia relativa.

L'edema tissutale con accumulo di liquido interstiziale e parenchimale porta ad alterata funzionalità d'organo aumentando la distanza necessaria alla diffusione d'ossigeno e portando ad incremento della pressione interstiziale che ostacola l'attività del microcircolo. Lo stravasamento di fluidi causa anche una riduzione del volume intravascolare resistente alla somministrazione di

fluidi. Dal momento che la superficie vasale è rivestita da endotelio l'alterazione della sua permeabilità è in prima istanza da ricondurre a disfunzione endoteliale. L'infiammazione è in grado di danneggiare le cellule endoteliali, alterarne la normale funzione e attivare la via apoptotica (56).

A livello cellulare diversi mediatori infiammatori ( $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 e  $\text{INF}\gamma$ ) causano rimodellamento del citoscheletro (57) e, insieme a radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e monociti attivati, portano ad apoptosi le cellule endoteliali attivando le caspasi intracellulari. Si osserva spesso anche un incremento del  $\text{Ca}^{++}$  intracellulare citochine-mediato che porta a contrazione cellulare e separazione di esse (58).

L'alterazione endoteliale in corso di sepsi è inoltre associata a vasodilatazione sistemica che conduce a shock maldistributivo con ipotensione, caratterizzato da perdita di controllo del tono vascolare con squilibrio tra agenti vasodilatatori e vasopressori in favore dei primi (59) e collasso delle resistenze vascolari periferiche che risulta refrattario alla somministrazione di vasopressori esogeni (Noradrenalina ed Adrenalina) (60).

L'ipotensione resistente ai vasopressori che caratterizza lo shock settico refrattario, denominata vasoplegia, sembra derivare principalmente, secondo diversi studi, dall'overproduzione di ossido nitrico attraverso l'attivazione citochino-mediata dell'enzima inducibile ossido nitrico sintetasi (iNOS) (61). L'ossido nitrico oltre a regolare il tono vascolare è in grado di inibire l'adesione di leucociti e piastrine all'endotelio e la loro produzione di anioni superossido in corso di sepsi (62); inoltre NO partecipa alla produzione di agenti tossici come i perossinitriti e, come già discusso in precedenza, è uno dei fattori coinvolti nella cardiodepressione sepsi-correlata.

L'inefficace reversione della vasodilatazione periferica, primariamente mediata da NO, ha rappresentato il razionale per la sperimentazione di approcci terapeutici non convenzionali e tipicamente associati allo shock settico refrattario quali l'uso della Vasopressina e del blu di metilene.

Un'altra sostanza coinvolta nella disfunzione endoteliale è l'Endotelina-1, prodotta principalmente dalle cellule endoteliali in risposta a sollecitazioni meccaniche (stimolo principale), ipossia, endotossine,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, ecc., con funzione vasocostrittrice molto potente (63).

Nello shock settico i suoi livelli si elevano (64) e l'entità dell'incremento sembra correlare con la severità del quadro settico (65). L'endotelina-1 contribuisce alla disfunzione cardiaca in corso di sepsi attraverso la costrizione delle arterie coronarie, riduzione della gittata cardiaca e aritmogenesi, come dimostrato da studi in vivo (66).

A livello polmonare endotelina-1 provoca ipertensione polmonare, caratteristica dell'ARDS sepsi-indotta, genera edema interstiziale e induce aggregazione leucocitaria negli alveoli (67, 68).

Sembra inoltre che endotelina-1 alteri la funzione epiteliale intestinale (69)

e provochi disfunzione epatica mediante costrizione della vena porta e dei capillari epatici con danno epatocellulare.

Per quanto riguarda il fronte coagulativo citochine come TNF e IL-1 inibiscono la formazione di plasmina e dunque la fibrinolisi mentre invece l'endotelio attivato induce iperpressione del fattore tissutale e di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI) con attivazione della via estrinseca della coagulazione (70).

L'endotelio secerne anche il fattore di von Willebrand (71) e aumenta l'espressione di proteine di membrana come E e P selectine che stimolano l'adesione delle piastrine e leucociti all'endotelio (72). Si formano, di conseguenza, microtrombi in grado di alterare la microcircolazione dei capillari e la perfusione degli organi vitali, con conseguente ARDS, infarto e disfunzioni dell'intestino, insufficienza epatica e renale e DIC (coagulazione intravascolare disseminata) (73).

### »» Approccio clinico

La gestione iniziale, rianimatoria e non, dei quadri settici deve porsi come obiettivo principale l'arresto o il rallentamento della cascata fisiopatologica che dalla sepsi conduce a danno d'organo (sepsi severa) e infine a shock settico. Considerata la condizione di instabilità emodinamica come elemento chiave nello sviluppo dell'insufficienza multi-organo e nel peggioramento della prognosi la gestione emodinamica precoce assume un ruolo essenziale, associata naturalmente agli altri interventi eziologici e di supporto della funzione d'organo.

Nella rianimazione volemica iniziale il fluid challenge deve essere titolato sulla base di variabili emodinamiche (pressione arteriosa, pressione venosa centrale, frequenza cardiaca) o indici volumetrici invasivi (portata cardiaca, global end diastolic volume GEDVI, extravascular lung volume EVLWI) e deve tenere in considerazione sia parametri macroemodinamici (Pressione arteriosa media, MAP) sia i principali indici di perfusione tissutale (diuresi, lattati, gradiente termico).

Per quanto concerne il livello di MAP ottimale da ottenere la Surviving Sepsis Campaign raccomanda una pressione media target almeno di 65 mmHg (74) sebbene da alcuni studi siano emersi dati contrastanti, con target pressori più elevati.

Il recente studio di Asfar et al. (75) chiarisce questo ambito controverso. Da questo studio multicentrico randomizzato non emergono differenze significative in termini di mortalità considerando un target pressorio di 85-90 mmHg rispetto a 65-70 mmHg, e, pertanto, la pratica clinica dovrebbe considerare quest'ultimo come il target di riferimento, permettendo in molti casi una riduzione della terapia vasoattiva somministrata.

È importante sottolineare come il valore di pressione arteriosa sistemica, benché parametro chiave nella valutazione della risposta al trattamento, non rappresenti un indice di perfusione necessariamente affidabile ma un suo surrogato, in quanto quadri di ipoperfusione possono svilupparsi in presenza di valori di MAP adeguati. Il valore di lattato ematico rappresenta un precoce indicatore di ipoperfusione tissutale, in particolare nella sepsi. È dimostrato tuttavia che più del 25% dei pazienti settici in Pronto Soccorso presenta segni di ipoperfusione ( $LAC > 2$  mmol/l) con MAP normale (76). Gli indici di perfusione tissutale che devono essere sempre monitorati in corso di sepsi comprendono, oltre ai lattati, parametri rilevati attraverso l'esame obiettivo (refill capillare  $> 2$  sec, estremità fredde, cute marezzata, tachicardia, stato di coscienza alterato), dati di laboratorio (acidosi metabolica con BE ridotto,  $ScvO_2 < 70\%$ ) e output urinario (critico se  $< 0,5$  ml/kg/h). Per quanto riguarda la soluzione infusionale di scelta per la rianimazione volemica le linee guida internazionali raccomandano l'utilizzo di cristalloidi rispetto a soluzioni colloidali, non riscontrandosi in queste ultime un'efficacia maggiore in termini prognostici.

Il recente studio ALBIOS (77) ha analizzato gli effetti della somministrazione combinata di albumina con cristalloidi in pazienti con shock settico. I risultati ottenuti hanno confermato la sicurezza del suo utilizzo, rilevando inoltre una sua lieve ma significativa efficacia nei pazienti con instabilità emodinamica, permettendo un raggiungimento più rapido dei target pressori a parità di fluidi somministrati attraverso la sua azione di contrasto della "Leak syndrome" capillare.

Va segnalata, tuttavia, l'assenza di differenze significative in termini di mortalità, e pertanto l'esatto ruolo dell'albumina nella pratica clinica necessita di ulteriori analisi. L'introduzione di terapia vasoattiva deve essere quindi presa in considerazione per raggiungere una MAP di 65 mmHg quando la rianimazione volemica si riveli insufficiente.

La Noradrenalina rappresenta il farmaco di prima scelta nella gestione dello shock settico. La Vasopressina può essere somministrata in aggiunta alla Noradrenalina per aumentare la pressione arteriosa media o per ridurre il dosaggio di Noradrenalina, ma il suo uso come agente di prima scelta è sconsigliato.

L'azione vasocostrittrice si realizza in modo selettivamente più elevato a livello del distretto cutaneo e mesenterico. Dosi di Vasopressina  $> 0,03-0,04$  U/min sono utilizzate come rescue therapy, qualora risulti impossibile ottenere una MAP adeguata nonostante l'utilizzo di tutti gli altri vasopressori.

In condizioni di refrattarietà l'introduzione di basse dosi di Idrocortisone (200 mg/die) risulta efficace nel risolvere la desensibilizzazione dei recettori all'effetto di farmaci vasoattivi.

Per l'identificazione precoce del patogeno coinvolto, oltre ai 2 set di emo-



colture è raccomandato l'utilizzo se disponibili di test 1,3  $\beta$ -D-Glucano, mannano e la ricerca di anticorpi anti-mannano, considerando la Candidiasi invasiva nella diagnosi differenziale.

### ►► Early Goal directed Antimicrobial Therapy

Le linee guida della Surviving Sepsis Campaign raccomandano l'inizio precoce della terapia antibiotica empirica ad ampio spettro entro un'ora dalla presentazione del quadro clinico. I principi alla base dell'impostazione terapeutica sono due: inizio precoce (hit early) e terapia ad ampio spettro (hit hard). Il ritardo nell'inizio di una terapia antibiotica efficace dopo la comparsa di ipotensione rappresenta, infatti, una variabile terapeutica critica associata con un aumento di mortalità sepsi-correlata. Emerge dallo studio di Kumar et al. come l'inizio precoce di terapia antibiotica adeguata (entro la prima ora dall'esordio) si associ ad una sopravvivenza intraospedaliera del 79,9%. Per ogni ora di ritardo nelle sei ore successive all'instaurarsi del quadro clinico, inoltre, la sopravvivenza diminuisce in media del 7,6%, con una riduzione al 70,5% di sopravvivenza se la terapia è iniziata alla seconda ora (78).

### ►► Approcci terapeutici non convenzionali

Le terapie sperimentali, e cosiddette non convenzionali, in presenza di shock settico comprendono (79):

- Terapia sostitutiva renale continua (CRRT) precoce. L'utilizzo precoce di tutte le tecniche di depurazione renale in assenza di documentata severa insufficienza renale non è suffragata da Letteratura conclusiva, tuttavia è noto l'utilizzo da parte di alcune Terapie Intensive di CRRT con diuresi conservata. Il razionale è quello di rimuovere le molecole responsabili del danno cellulare, del danno endoteliale e della MOF. I mediatori più importanti e più precoci nella genesi della sepsi sono  $\text{TNF}\alpha$ , IL1, IL6, IL8 di cui è possibile la rimozione con la CRRT (80).
- Inibitori di mediatori. Da qualche anno si stanno studiando nuove terapie per la sepsi che hanno come target i mediatori infiammatori endogeni. È stato dimostrato un aumento della sopravvivenza, minimo ma statisticamente significativo, nei pazienti settici trattati con recettori anti IL1, antagonisti della bradichinina, antagonisti del PAF anticorpi anti  $\text{TNF}\alpha$ , antagonisti delle prostaglandine rispetto ai pazienti non trattati (81). Le terapie più innovative comprendono anticorpi anti CD14 e le molecole inibenti le chinasi proteiche (82).
- Terapia Mitocondriale. Focalizzandosi sul problema del debito di ossigeno, Piel et al. hanno analizzato in modo approfondito il contributo che l'ipoperfusione e la disfunzione mitocondriale possono fornire allo svi-

- luppo dello shock settico. Nel loro trial clinico attraverso somministrazioni esogene di ferrocitocromo c bovino sono stati in grado di ristabilire con successo i livelli di citocromo e l'attività mitocondriale del miocardio sul modello murino, con aumento >45% dell'attività ventricolare sinistra dopo l'iniezione di ferrocitocromo c (83).
- Idrogeno. È stato dimostrato il potenziale terapeutico dell'idrogeno nel ridurre il danno cellulare da ischemia-riperfusionazione grazie ai suoi marcati effetti anti infiammatori (84). L'idrogeno agisce come potente scavenger dei radicali liberi dell'ossigeno coinvolti nel danno ossidativo e, a differenza della maggior parte delle sostanze antiossidanti, ha caratteristiche di distribuzione favorevoli, potendo penetrare facilmente le membrane cellulari e diffondere a livello di citosol, mitocondri e nucleo. Non si registrano ad oggi applicazioni in ambito clinico umano (85).
  - Statine. La precedente terapia con statine appare in grado di ridurre l'incidenza di sepsi e batteriemia nei pazienti ricoverati (86), ma gli esatti meccanismi alla base di questo effetto non sono completamente compresi. Fra i pathways coinvolti sono da annoverare la ridotta isoprenilazione con blocco del signaling intracellulare pro infiammatorio, il blocco della trascrizione dei fattori NF-kB e MAPK coinvolti nella reazione infiammatoria sistemica e il ridotto reclutamento leucocitario, inibendo l'espressione di molecole di adesione, del MHC II e interferendo direttamente con l'interazione linfocito-endoteliale. Gli effetti positivi delle statine sono stati dimostrati in studi sperimentali. In ratti sottoposti a somministrazione esogena di LPS la Simvastatina migliora la funzionalità vascolare e attenua l'iperproduzione di ossido nitrico, agente chiave della vasoplegia sepsi-associata (87) e riduce la produzione di radicale superossido da parte dei neutrofili nei pazienti con sepsi ricoverati in TI. Il trattamento pregresso con statine in pazienti con infezioni polmonari, cutanee e del tratto urinario è associato con un rischio inferiore di sviluppare shock settico e di necessitare di ricovero in TI. In conclusione sebbene le statine appaiano un trattamento promettente per i pazienti con sepsi, la mancanza di studi prospettici controllati randomizzati ne ha fino ad ora precluso l'utilizzo clinico.
  - Blu di Metilene. Il blu di Metilene (MB) è un colorante chimico capace di superare le membrane plasmatiche con facilità e di inibire la forma inducibile dell'ossido nitrico sintetasi (iNOS) e la guanilato ciclasi solubile delle cellule muscolari lisce endoteliali, enzimi chiave nello sviluppo della vasoplegia sepsi-correlata. Studi su modelli animali hanno fornito chiare evidenze circa i benefici effetti emodinamici durante shock endotossinico dopo infusione di MB: la MAP e le resistenze vascolari periferiche aumentavano in modo significativo con minimi effetti sull'output cardiaco (88).

Sebbene il MB si sia dimostrato sicuro per l'uso umano poco ancora è noto circa il suo uso negli stati settici. Kwok e Howes hanno analizzato tutta la Letteratura disponibile dal 1980 in poi che si è occupata dell'argomento. Emerge, in conclusione, che la somministrazione del Blu di Metilene in pazienti con shock settico refrattario è in grado di aumentare la MAP e le SVRI e di ridurre la necessità di farmaci vasoattivi, anche se i suoi effetti sul delivery dell'ossigeno e sulla mortalità non sono ancora stati indagati (89). Diversi case report sono stati pubblicati circa l'utilizzo del MB in pazienti con shock settico refrattario; nella maggior parte dei casi l'efficacia del MB è risultata legata ad una sua somministrazione in bolo o in infusione rapida (<6 ore), con azione emodinamica dose-dipendente.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico in presenza di miocardio depressione i protocolli non differiscono da quelli tradizionali per i dati ancora non definitivi circa gli specifici meccanismi coinvolti nella disfunzione cardiaca. Data la possibilità che la depressione miocardica possa rappresentare una risposta adattativa di ibernazione si deve perciò raccomandare un uso limitato di catecolamine, utilizzando la dose minore consentita. Va considerata inoltre l'inibizione sepsi-indotta dei recettori  $\beta$  adrenergici cardiaci, che può ridurre la capacità di risposta alle amine (Dobutamina, Adrenalina) (90). L'utilizzo del Levosimendan, con azione indipendente dai recettori adrenergici, è stato associato con una riduzione del volume tele diastolico del ventricolo sinistro e un aumento significativo di SVI, CI,  $DO_2$  e LVSWI e un concomitante miglioramento della perfusione tissutale, con clearance rapida dei lattati e ripristino della diuresi (91). Il suo uso tuttavia è ancora solo sperimentale, essendo necessari studi più ampi per chiarirne il potenziale ruolo nella gestione di questi pazienti.

Le strategie terapeutiche mirate a correggere la disfunzione del microcircolo comprendono l'utilizzo di steroidi e di inibitori dell'isoforma inducibile dell'ossido nitrico sintetasi (iNOS). Il tentativo di inibizione di iNOS ottenuta con agenti antiinfiammatori è in grado di ridurre il grado di shunt capillare migliorando la perfusione (92). La loro somministrazione, tuttavia, deve essere precoce a causa della successiva inibizione sepsi-indotta del recettore steroideo (93). Gli steroidi si sono dimostrati capaci anche di migliorare la cardiodepressione sepsi-indotta in modelli animali.

Per quanto concerne l'utilizzo di agenti vasopressori i risultati dei vari studi sono stati discordanti, tuttavia si è spesso osservata, dopo somministrazione di Vasopressina, una riduzione netta della perfusione periferica nonostante un aumento della pressione sistemica e un miglioramento dei parametri emodinamici (94). Nei pazienti non responsivi ad un'adeguata rianimazione volemica associata con terapia vasoattiva potrebbe essere utile l'utilizzo di vasodilatatori (Nitroglicerina), per migliorare la perfusione delle unità iposiche, associato a un inibitore di iNOS capace di ridurre il grado di shunt e

dirottare il flusso ematico verso le zone ipoperfuse. Questo approccio può sembrare paradossale ma entrambe le strategie terapeutiche si sono dimostrate in grado di migliorare la funzione del microcircolo (95).

## » Bibliografia

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1303-1310.
2. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Ala-Kokko et al. Incidence treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 435-443.
3. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995; 274: 968-974.
4. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 589-596.
5. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med.* 2009; 37: 81-88.
6. Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L, et al. Didier Payen, MD. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study\* *Intensive Care Med.* 2006; 32(3): 421-427.
7. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 165-172.
8. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. Study Group E. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013; 17(2): R65.
9. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20: 864-874.
10. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. PROWESS-SHOCK Study Group: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2055-2064.
11. Carlet J, Cohen J, Calandra T, Opal SM, Masur H. Sepsis: time to reconsider the concept. *Crit Care Med.* 2008; 36(3): 964-966.
12. Christaki E, Opal SM. Is the mortality rate for septic shock really decreasing? *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(5): 580-586.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31(4): 1250-1256.
14. D. de Backer, P. Biston, J. Devriendt et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England Journal of Medicine.* 2010; 362: 779-89,
15. D'unser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study, *Circulation.* 2003; 107: 2313-2319,
16. Torgersen C, D'unser MW, Wenzel V, et al. Comparing two different arginine vaso-

- pressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Medicine*. 2010; 36: 57-65,
17. Torgersen C, Luckner Schröder GDCH, et al. Concomitant arginine-vasopressin and hydrocortisone therapy in severe septic shock: association with mortality. *Intensive Care Medicine*. 2011; 37: 1432-1437,
  18. Jenkins CR, Gomersall CD, Leung P, Joynt GM. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2009; 37: 286-289,
  19. Benbenishty J, Weissman C, Sprung CL, Brodsky-Israel M, Weiss Y. Characteristics of patients receiving vasopressors. *Heart and Lung*. 2011; 40: 247-252,
  20. Brown M, Lanspa MJ, Jones JP, et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest*. 2013; 143: 664-671.
  21. de Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362: 779-789.
  22. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Critical Care Medicine*. 2010; 38: 1773-1785.
  23. Jenkins CR, Gomersall CD, Leung P, Joynt GM. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2009; 37: 286-289.
  24. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth*, 2010; 104: 3-11.
  25. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-490.
  26. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest*. 1990; 97: 126-131.
  27. Sorsa T, Pollesello P, Solaro RJ. The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: interaction of levosimendan, a calcium sensitizer, with cardiac troponin c. *Mol Cell Biochem*. 2004; 266: 87-107.
  28. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1701-1706.
  29. Jafri SM, Lavine S, Field BE, Bahoroziyan MT, Carlson RW. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med*. 1990; 18: 709-714.
  30. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36: 766-774.
  31. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986; 73: 637-644.
  32. Rudiger A, Singer M: Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 1599-1608.
  33. Wong CK, White HD. Implications of the new definition of myocardial infarction. *Postgrad Med J*. 2005; 81: 552-555.
  34. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 965-969.
  35. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 31-37.
  36. Can Ince. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care Med* 2005; 9 (Suppl. 4): 13-19.
  37. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care*. 2005; 9 (Suppl. 4): 3-8.

38. Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol.* 1988; 64(6): 2410-2419.
39. Cain SM. Supply dependency of oxygen uptake in ARDS: myth or reality? *Am J Med Sci.* 1984; 288(3): 119-124.
40. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med.* 1999; 27(7): 1369-1377.
41. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clin.* 2002; 18(1): 165-175.
42. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med.* 2002; 30 (Suppl. 5): 229-234.
43. Lidington D, Tysl K, Ouellette Y. Lipopolysaccharide-induced reductions in cellular coupling correlate with tyrosine phosphorylation of connexin. *J Cell Physiol.* 2002; 193: 373-379.
44. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care.* 2004; 8: 462-468.
45. Morin MJ, Unno N, Hodin RA, Fink MP. Differential expression of inducible nitric oxide synthase messenger RNA along the longitudinal and crypt-villus axes of the intestine in endotoxemic rats. *Crit Care Med.* 1998; 26: 1258-1264.
46. Revelly JP, Ayuse T, Brienza N, Fessler HE, Robotham JL. Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall. *Crit Care Med.* 1996; 24: 1345-1351.
47. Price SA, Spain DA, Wilson MA, Harris PD, Garrison RN. Subacute sepsis impairs vascular smooth muscle contractile machinery and alters vasoconstrictor and dilator mechanisms. *J Surg Res.* 1999; 83: 75-80.
48. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1052-1061.
49. Martins PS, Kallas EG, Neto MC, Dalboni MA, Blecher S, Salomao R. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis, and increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock. *Shock.* 2003; 20: 208-212.
50. Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 327-347.
51. Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2003; 9: 143-151.
52. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis - hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003; 7: 359-373.
53. Schwarte LA, Fournell A, van Bommel J, Ince C. Redistribution of intestinal microcirculatory oxygenation during acute hemodilution in pigs. *J Appl Physiol.* 2005; 98: 1070-1075.
54. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. Determinant of sublingual pCO<sub>2</sub> in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004; (Suppl.) 31: 419.
55. Guzman JA, Dikin MS, Kruse JA. Lingual, splanchnic, and systemic hemodynamic and carbon dioxide tension changes during endotoxic shock and resuscitation. *J Appl Physiol.* 2005; 98: 108-113.
56. Zardi EM, Zardi DM, Dobrina A, Afeltra A. Prostacyclin in sepsis: A systematic review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007; 83: 1-24.
57. Yi ES, Ulich TR. Endotoxin, interleukin-1, and tumor necrosis factor cause neutro-

- phil-dependent microvascular leakage in postcapillary venules. *Am J Pathol.* 1992; 140: 659-663.
58. Cuschieri J, Gourlay D, Garcia I, Jelacic S, Maier RV. Modulation of endotoxin-induced endothelial function by calcium/calmodulin-dependent protein kinase. *Shock.* 2003; 20: 176-182.
  59. McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res.* 1996; 32: 752-763.
  60. Chernow B, Rainey TG, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med.* 1982; 10: 409-416.
  61. Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem.* 1994; 269: 13725-13728.
  62. Chandra A, Enkhbaatar P, Nakano Y, Traber LD, Traber DL. Sepsis: Emerging role of nitric oxide and selectins. *Clinics.* 2006; 61: 71-76.
  63. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332: 411-415.
  64. Voerman HJ, Stehouwer CD, van Kamp GJ, Strack van Schijndel RJ, Groeneveld AB, Thijs LG. Plasma endothelin levels are increased during septic shock. *Crit Care Med.* 1992; 20: 1097-1101.
  65. Pittet JF, Morel DR, Hemsén A, Gunning K, Lacroix JS, Suter PM, et al. Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg.* 1991; 213: 261-264.
  66. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol.* 2000; 407: 1-15.
  67. Wanecek M, Oldner A, Rudehill A, Sollevi A, Alving K, Weitzberg E. Endothelin(A)-receptor antagonism attenuates pulmonary hypertension in porcine endotoxin shock. *Eur Respir J.* 1999; 13: 145-151.
  68. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004; 32: 660-665.
  69. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol.* 2000; 407: 1-15.
  70. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med.* 1986; 163: 740-745.
  71. Schleaf RR, Loskutoff DJ. Fibrinolytic system of vascular endothelial cells. Role of plasminogen activator inhibitors. *Haemostasis.* 1988; 18: 328-341.
  72. Chandra A, Enkhbaatar P, Nakano Y, Traber LD, Traber DL. Sepsis: Emerging role of nitric oxide and selectins. *Clinics.* 2006; 61: 71-76.
  73. Zardi EM, Zardi DM, Dobrina A, Afeltra A. Prostacyclin in sepsis: A systematic review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007; 83: 1-24.
  74. Dellinger P, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock.* 2012.
  75. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *NEJM* March 18, 2014.
  76. Jones AE. *JAMA.* 2010; 303: 739-746.
  77. P. Caironi et al. Albumin Replacement in Severe Sepsis or Septic Shock. *NEJM* March 18, 2014.
  78. Kumar A, Roberts D, Kenney E, Wood, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical

- determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1589-1596.
79. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care. Med.* 2003; 31: 3: 946-955.
  80. Hoffmann JN, Hartl WH, Deppish R, et al. Hemofiltration in human sepsis: evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int.* 1995; 48: 1563-1570.
  81. Zeni F, et al. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med.* 1997; 7: 1095-1100.
  82. Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, et al. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature* 1994; 372: 739-746.
  83. Piel DA, Gruber PJ, Weinheimer CJ, Courtois MR, Robertson CM, Coopersmith et al. Mitochondrial resuscitation with exogenous cytochrome c in the septic heart. *Crit Care Med.* 2007; 35: 2120-2127.
  84. Gharib B, Hanna S, Abdollahi OM, Lepidi H, Gardette B, De Reggi M. Anti-inflammatory properties of molecular hydrogen: investigation on parasite-induced liver inflammation. *CR Acad Sci III.* 2001; 324: 719-724.
  85. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med.* 2007; 13: 688-694.
  86. Chua D, Tsang RS, Kuo IF. The role of statin therapy in sepsis. *Ann Pharmacother.* 2007; 41(4): 647-652.
  87. Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JVC, Rocha MJA, Carnio EC, et al. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock.* 2004; 21(3): 271-275.
  88. Paya D, Gray GA, Stoclet JC, et al. Effects of methylene blue on blood pressure and reactivity to norepinephrine in endotoxemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 21: 926-930.
  89. Kwok ESH, Howes D. Use of Methylene Blue in Sepsis: A Systematic Review. *J Intensive Care Med.* 2006; 21: 359.
  90. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med.* 1993; 21: 31-39.
  91. Morelli A, De CS, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 638-644.
  92. Pittner A, Nalos M, Asfar P, Yang Y, Ince C, et al. Mechanisms of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibition-related improvement of gut mucosal acidosis during hyperdynamic porcine endotoxemia. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 312-316.
  93. Duma D, Silva-Santos JE, Assreuy J. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxide in endotoxemic rats. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2304-2310.
  94. Westphal M, Freise H, Kehe BE, Bone HG, van Aken H, Seilenkamp AW. Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care. Med* 2004, 32: 194-200.
  95. Albert M, Losser MR, Hayon D, Faivre V, Payen D. Systemic and renal macro- and microcirculatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Crit Care Med.* 2004; 32: 1891-1898.





**Cancidas**<sup>TM</sup> I.V.  
caspofungin

*Prima della prescrizione, consultare il riassunto  
delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*

*Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici*

