



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

Stratificazione del rischio nel paziente febbrile in Pronto Soccorso:
qSOFA score e valutazione ecografica della Vena Cava Inferiore
per l'identificazione precoce della sepsi

Relatore

Ch.mo Prof. Roberto Pontremoli

Correlatore

Dott. Stefano Sartini

Candidato

Brigida Camilla Bernardi

Anno Accademico
2025-2026

Indice

Capitolo 1 – La sepsi: aspetti generali	4
1.1 Definizione di sepsi	4
1.2 Epidemiologia.....	6
1.2.1 Epidemiologia locale	9
1.2.2 Contesto emergenziale.....	10
1.3 Eziologia.....	12
1.4 Fisiopatologia	15
Capitolo 2 - Inquadramento clinico	20
2.1 Strumenti di valutazione clinica e score prognostici.....	22
2.1.1 Criteri SIRS	22
2.1.2 LODS (Logistic Organ Dysfunction System)	22
2.1.3 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	23
2.1.4 qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)	24
2.1.5 NEWS (National Early Warning Score).....	26
2.1.6 MEWS (Modified Early Warning Score).....	28
2.1.7 Considerazioni pratiche	29
2.2 Indagini di laboratorio e microbiologiche.....	30
2.2.1 Biomarcatori di infiammazione e infezione	30
2.2.2 Nuovi biomarcatori e risposta immunitaria: il ruolo dell'MDW.....	31
2.2.3 Diagnostica microbiologica: tra <i>gold standard</i> e limiti operativi	32
2.2.4 Diagnostica molecolare: rapidità versus significato clinico.....	33
2.2.5 Biomarcatori avanzati: prospettive future	33
2.2.6 Implicazioni cliniche	33
2.3 Tecniche di imaging nella sepsi	35
2.3.1 Ecografia	35
2.3.2 Radiografia tradizionale	36
2.3.3 Tomografia computerizzata.....	36
2.4 Gestione e terapia	39
2.4.1 Valutazione iniziale	39
2.4.2 Ossigenoterapia	40
2.4.3 Accessi venosi, esami ematici ed emocolture	41
2.4.4 Antibioticoterapia e controllo della fonte infettiva (<i>source control</i>).....	41
Scelta empirica e spettro antibiotico	42
Ottimizzazione farmacocinetica e farmacodinamica (PK/PD).....	42
Revisione terapeutica e de-escalation	43

Eziologie non batteriche e fallimento terapeutico	44
Controllo della fonte infettiva	44
2.4.5 Monitoraggio del lattato	44
2.4.6 Fluidoterapia.....	45
Scelta dei fluidi	45
Strategie di somministrazione e monitoraggio	45
2.4.7 La diuresi come indicatore di perfusione sistemica	46
2.4.8 Agenti vasoattivi.....	47
2.4.9 Agenti inotropi	47
2.4.10 Terapie aggiuntive	48
2.5 Conseguenze a lungo termine	49
Capitolo 3 – La Point-Of-Care-UltraSound (POCUS) nell'inquadramento della sepsi	52
3.1 La POCUS per la valutazione e il monitoraggio emodinamico	52
3.1.1 Diagnosi differenziale dello shock: il protocollo RUSH.....	52
3.1.2 Fluid responsiveness e fluid tolerance.....	54
3.1.3 Microcircolazione e incoerenza emodinamica	55
3.2 La POCUS nell'identificazione del focolaio infettivo	56
3.2.1 Infezioni dell'apparato respiratorio	56
3.2.2 Infezioni addominali e genitourinarie	57
3.2.3 Infezioni dei tessuti molli e apparato muscoloscheletrico.....	58
3.2.4 Focolai meno comuni	59
Capitolo 4 – Lo studio clinico	60
4.1 Introduzione, obiettivi ed endpoint	60
4.2 Materiali e metodi	61
4.3 Risultati	65
4.3.1 Statistica descrittiva.....	65
4.3.2 Statistica inferenziale.....	69
4.4 Discussione	79
4.5 Conclusioni	85
Bibliografia.....	86
Allegato n.1 – Informativa per i partecipanti	91
Allegato n.2 – Modulo di consenso informato	93
Allegato n.3 – Scheda raccolta dati	95

Capitolo 1 – La sepsi: aspetti generali

1.1 Definizione di sepsi

Secondo la definizione attuale, la sepsi rappresenta una condizione di disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta immunitaria anomala e disregolata a un'infezione. [1, 2]

Vista la variabilità nella presentazione clinica e l'elevata mortalità di questa condizione, per molti anni è stato difficile giungere a una definizione universalmente condivisa. [1] La prima definizione di sepsi venne proposta nel 1991 dall'*American College of Chest Physicians* e dalla *Society of Critical Care Medicine (Sepsis-1)*. In questo contesto venne introdotto il concetto di *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, caratterizzata da almeno due dei seguenti segni clinici: temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frequenza cardiaca >90 bpm, frequenza respiratoria $>20/\text{min}$ (oppure $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg), leucociti $>12.000/\text{mm}^3$, $<4.000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ forme immature. La sepsi venne definita come SIRS associata a infezione sospetta o documentata. Inoltre, venne proposto il termine “sepsi grave” per descrivere i casi di sepsi complicati da disfunzione d'organo. [2, 3]

Sebbene questo modello rappresentò per diversi anni la base per diagnosi clinica e approccio alla sepsi, nel tempo sono emersi numerosi limiti concettuali e clinici. I criteri SIRS risultano estremamente sensibili ma poco specifici, con conseguente sovradiagnosi di sepsi. Infatti, l'alterazione di almeno due dei parametri esaminati è una risposta fisiologica aspecifica che può essere osservata in numerose condizioni di origine non infettiva. Un ulteriore limite è rappresentato dalla debole capacità prognostica di questo sistema: la positività dei criteri per SIRS non correlava necessariamente con mortalità o gravità della manifestazione clinica. Inoltre, tali criteri sono incentrati sulla risposta infiammatoria sistemica, senza valutare direttamente la presenza di danno d'organo, che rappresenta il principale determinante prognostico in questa categoria di pazienti. Nel 2001 (*Sepsis-2*) vennero riconosciuti tali limiti ma, a causa della mancanza di prove solide per alternative, ci si limitò a espandere l'elenco dei criteri diagnostici senza modificare le definizioni centrali. [3]

La svolta decisiva avvenne nel 2016 con il *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. In questo contesto, la sepsi è stata ridefinita come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita, causata da una risposta disregolata dell'ospite

all'infezione. [1, 2] Con questa revisione, il termine "sepsi grave" (*severe sepsis*) è stato dichiarato ridondante ed eliminato, poiché la definizione stessa di sepsi ora implica una disfunzione d'organo. Venne inoltre ridefinito lo shock settico come un sottoinsieme della sepsi in cui la mortalità aumenta in modo significativo. I criteri che devono essere verificati per definirlo sono:

- necessità di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg
- livelli di lattato sierico > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) nonostante un'adeguata somministrazione di fluidi. [2]

In definitiva, l'introduzione delle definizioni di *Sepsis-3* ha consentito di superare alcuni limiti dei precedenti modelli basati sui criteri SIRS, ponendo la disfunzione d'organo al centro della definizione di sepsi. Questo cambiamento ha contribuito a una migliore caratterizzazione clinica della sindrome e ha fornito strumenti più adeguati al riconoscimento precoce dei pazienti a rischio e per una più efficace stratificazione prognostica.

1.2 Epidemiologia

Secondo le ultime stime del *Global Sepsis Collaborators*, la sepsi rappresenta tuttora una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello globale, configurandosi come una rilevante sfida di salute pubblica. L'impatto reale della malattia risulta tuttavia spesso sottostimato, sia per l'eterogeneità della presentazione clinica sia per le difficoltà legate alla raccolta e alla standardizzazione dei dati epidemiologici nei diversi contesti sanitari. Inoltre, le variazioni nei criteri diagnostici utilizzati nel corso degli anni e le differenze nei sistemi di registrazione dei casi contribuiscono ulteriormente a rendere complessa una valutazione accurata del reale impatto della malattia. [4]

Sebbene tra il 1990 e il 2017 l'incidenza standardizzata per età avesse mostrato una riduzione di circa il 37%, l'andamento ha subito un'inversione di tendenza nel biennio 2020-2021, principalmente a causa della pandemia da COVID-19. Solo per il 2021 sono stati stimati 166 milioni di casi di sepsi e 21,4 milioni di decessi, cifra che rappresenta circa un terzo di tutti i decessi a livello globale. Dal 1990 a oggi, negli adulti di età superiore o uguale a 15 anni è stato registrato un incremento del 230% nell'incidenza di sepsi e un incremento del 26% nella mortalità sepsi correlata. L'impatto maggiore è a carico degli ultrasessantenni, con oltre 9 milioni di decessi all'anno. L'incidenza della sepsi mostra infatti una distribuzione diversa nelle diverse fasce di età, con un andamento bimodale, caratterizzato da un primo picco nei neonati e da un secondo picco nei soggetti di età superiore ai 65 anni. In quest'ultima categoria, la maggiore vulnerabilità è legata alle comorbidità multiple, alla ridotta risposta immunitaria e alla maggiore esposizione a procedure sanitarie invasive, che aumentano il rischio di infezioni severe. [1, 4]

Tra i fattori associati a un aumentato rischio di sviluppare sepsi sono stati identificati anche il sesso maschile, alcune caratteristiche etniche, con maggiore incidenza nella popolazione nera rispetto alla popolazione bianca, e la presenza di comorbidità croniche, in particolare la bronchite cronica ostruttiva, le neoplasie e gli stati di immunosoppressione rappresentano importanti fattori predisponenti allo sviluppo di infezioni gravi e, conseguentemente, di sepsi. [4, 7]

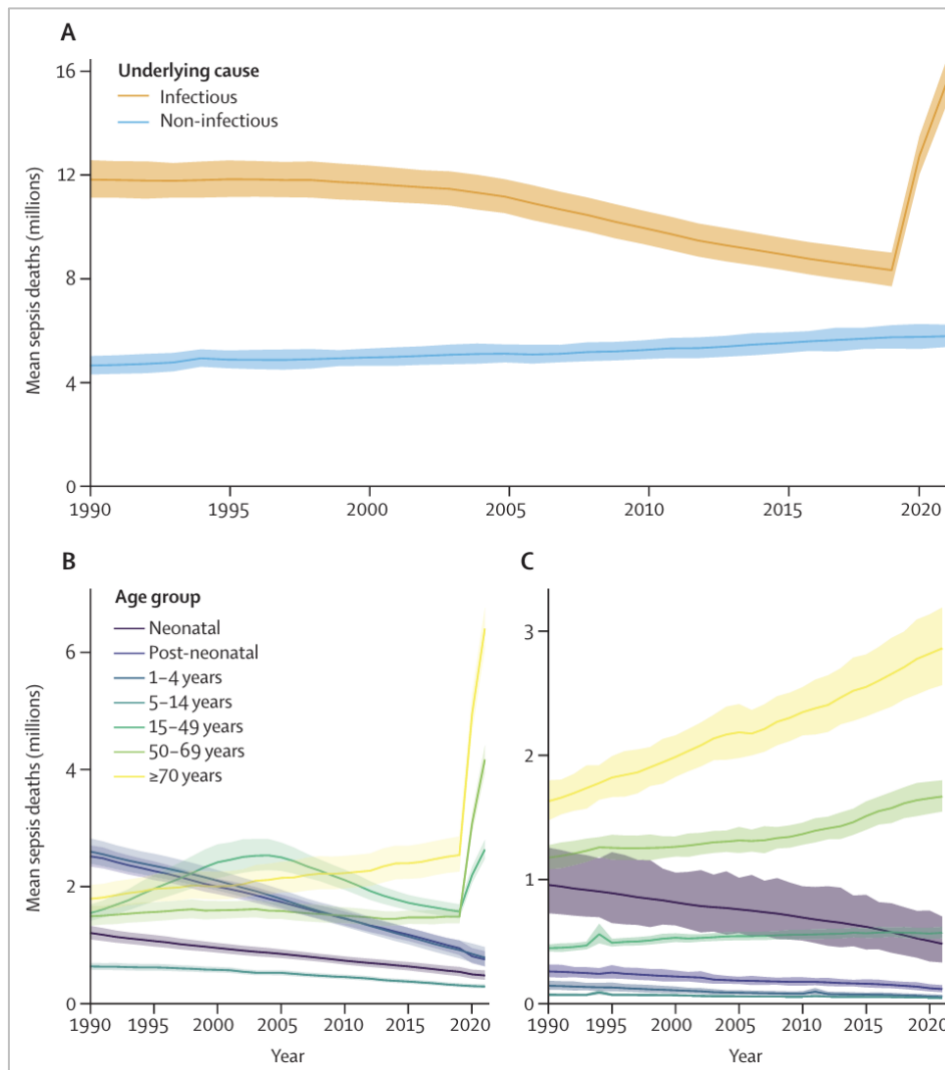


Figura 1: Decessi globali correlati a sepsi in concomitanza con cause di fondo infettive e non infettive, per tutte le età e per fascia d'età, 1990–2021 > (A) Decessi globali correlati a sepsi per tutte le età, suddivisi per causa di fondo infettiva o non infettiva. (B) Decessi globali correlati a sepsi in concomitanza con cause infettive, suddivisi per fascia d'età. (C) Decessi globali correlati a sepsi in concomitanza con cause di fondo non infettive, suddivisi per fascia d'età. Le aree ombreggiate indicano gli intervalli di

incertezza al 95%. Neonatale = 0–27 giorni. Post-neonatale = 28–364 giorni. Fonte: Gray, Authia P., et al. "Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis." *The Lancet Global Health* 13.12 (2025): e2013-e2026.

La distribuzione geografica della sepsi mostra notevoli differenze tra le diverse aree del mondo. L'incidenza della sepsi risulta particolarmente elevata nei paesi a basso e medio reddito, dove fattori quali l'accesso limitato ai servizi sanitari, le condizioni igienico-sanitarie meno favorevoli e la maggiore prevalenza di malattie infettive contribuiscono a determinare un carico di malattia elevato. L'Africa subsahariana ha continuato a registrare il più alto carico di sepsi a livello globale nel 2021, con il 58,5% di tutti i decessi complicati da sepsi, seguita dall'America Latina e dai Caraibi, con il 41,9%. Il Sud-est asiatico, l'Asia orientale e l'Oceania hanno registrato la riduzione più significativa dal 1990 (33,5%), passando dal 27,8% del 1990 al 18,5% di tutti i decessi per qualsiasi causa complicati da sepsi nel 2021. Il maggior incremento di decessi complicati da sepsi si è verificato nell'Europa centrale, nell'Europa orientale e nell'Asia centrale (un aumento del 112,4%, dal

14,3% del 1990 al 30,3% nel 2021). La *Figura 2* mette a confronto, da paese a paese, la quota di pazienti con sepsi sul totale dei decessi per tutte le età, dal 2019 al 2021. [4, 7]

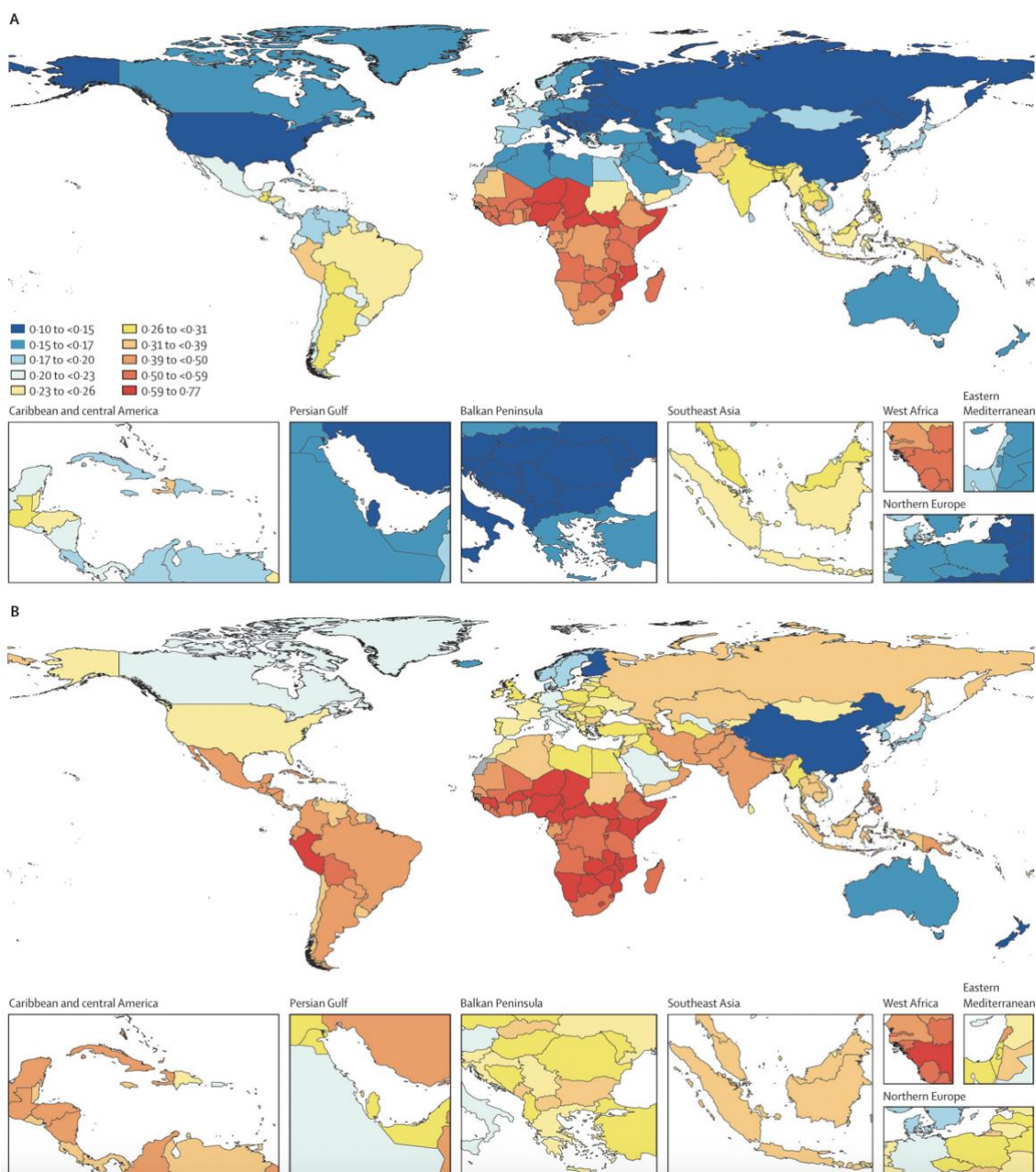


Figura 2: Quota di sepsi riscontrata sul totale dei decessi per tutte le età, dal 2019 al 2021. Fonte: Gray, Authia P., et al. "Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis." The Lancet Global Health 13.12 (2025): e2013-e2026.

1.2.1 Epidemiologia locale

Per quanto riguarda l'Italia, secondo il rapporto Osservasalute 2025, il numero di decessi sepsi-correlati ha mostrato un incremento significativo negli ultimi anni, passando da 21.828 nel 2006 a 77.057 nel 2022. Anche il tasso di mortalità associato alla sepsi è più che raddoppiato, passando da 4,8 a 12,6 ogni 10.000 abitanti negli uomini e da 3,0 a 7,8 ogni 10.000 abitanti nelle donne (Figura 3). [5]

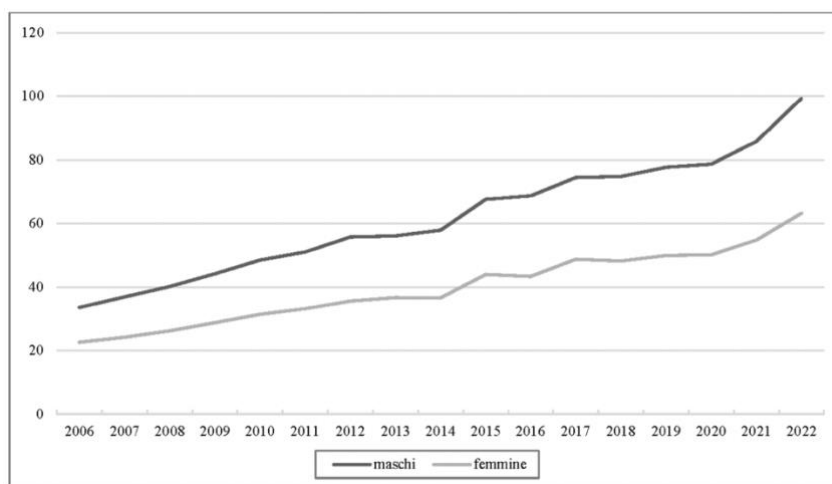


Figura 3: Tasso di mortalità sepsi-correlata nella popolazione italiana di età maggiore di 75 anni, per genere. L'asse y indica il numero di decessi ogni 10.000 abitanti. Fonte: Rapporto Osservasalute 2025 Fonte dei dati: Istat, "Indagine sui decessi e cause di morte", anno 2025.

L'aumento è evidente in tutte le fasce di età, ma particolarmente marcato nei soggetti ≥ 75 anni, dove i tassi sono passati da 33,6 a 99,4 per 10.000 abitanti negli uomini e da 22,6 a 63,2 per 10.000 nelle donne. In questa fascia di età si concentra circa il 75% dei decessi sepsi-correlati, sottolineando il forte legame tra mortalità da sepsi e invecchiamento, verosimilmente legato alla maggiore prevalenza di multicronicità e alla progressiva riduzione delle riserve funzionali dell'organismo. [5]

La distribuzione territoriale della mortalità sepsi-correlata evidenzia un'elevata eterogeneità regionale, con valori più elevati nelle regioni del Nord e del Centro e più contenuti nel Mezzogiorno. Nel 2022, tra gli uomini, le regioni con i tassi più alti sono state Marche (151,1/10.000), Emilia-Romagna (142,1/10.000) e Abruzzo (140,2/10.000), mentre le regioni con i tassi più bassi includono Campania, Calabria, Sicilia, Basilicata e le province autonome di Bolzano e Trento (inferiori a 72,5/10.000). Per le donne, le regioni con i tassi più elevati comprendono Marche, Emilia-Romagna, Abruzzo, Umbria e Liguria (superiori a

82/10.000), mentre le regioni con i tassi più bassi sono Trento, Calabria, Bolzano, Campania e Sicilia (inferiori a 43,1/10.000) (Figura 4).

La quasi totalità dei decessi sepsi-correlati avviene in ambito ospedaliero, con una quota stabile a livello nazionale, che passa dall'82% nel 2006 all'87% nel 2022. Le differenze territoriali nei tassi di mortalità potrebbero in parte riflettere una maggiore accuratezza nella certificazione delle cause di morte nelle regioni del Centro-Nord rispetto al Meridione, sebbene non sia possibile distinguere con certezza l'impatto di questa variabile dall'effettiva incidenza della sepsi acquisita in ospedale. Nonostante questi limiti, i dati derivati dai certificati di morte rappresentano uno strumento prezioso per il monitoraggio della sepsi in Italia e per l'elaborazione di strategie di prevenzione e gestione mirate. [5]

Alla luce delle evidenze epidemiologiche, la sepsi rimane una sfida di primaria importanza per i sistemi sanitari a livello globale, rendendo necessarie strategie efficaci di identificazione precoce e gestione tempestiva, al fine di ridurre l'impatto in termini di complicanze e mortalità.

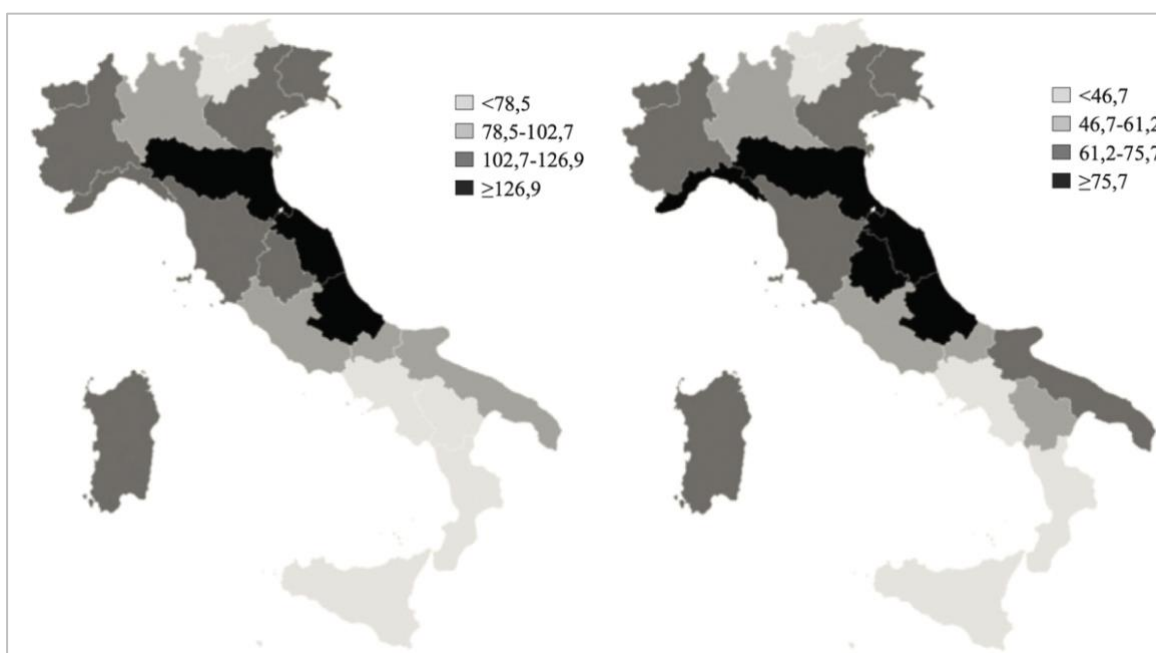


Figura 4: Mortalità sepsi-correlata (tasso standardizzato per 10.000 abitanti) nella popolazione italiana di età superiore a 75 anni, per regione di residenza, anno 2022, maschi nell'immagine a sinistra, femmine a destra. Fonte: Rapporto Osservasalute 2025. Fonte dei dati: Istat, "Indagine sui decessi e cause di morte", anno 2025.

1.2.2 Contesto emergenziale

La sepsi rappresenta una condizione frequentemente riscontrata anche nel contesto pre-ospedaliero, in particolare dai servizi di emergenza territoriale. Alcuni studi hanno

evidenziato come l'incidenza di sepsi grave negli interventi da parte dei servizi di emergenza medica sia pari a circa 3,3 casi ogni 100 contatti, un valore superiore rispetto a quello osservato per altre patologie tempo-dipendenti come l'infarto miocardico acuto o l'ictus. Questo dato evidenzia l'importanza di un riconoscimento precoce della sepsi già nella fase pre-ospedaliera, al fine di avviare tempestivamente il percorso diagnostico-terapeutico e migliorare l'esito dei pazienti. [6]

1.3 Eziologia

La sepsi può svilupparsi sia a seguito di infezioni acquisite in comunità sia di infezioni nosocomiali, e la tipologia di agente infettivo rappresenta un elemento cruciale per la prognosi. Per quanto riguarda la localizzazione dell'infezione, secondo i dati epidemiologici di letteratura, l'apparato respiratorio è coinvolto in circa la metà dei casi (41,8% nei maschi, 35,8% nelle femmine), seguito dalle infezioni genito-urinarie (10,3% e 18,0%) e addominali (8,6% e 8,1%). Altri siti frequentemente coinvolti includono cute e tessuti molli, sistema nervoso centrale, endocarditi e infezioni correlate a dispositivi medici. Inoltre, è opportuno considerare che circa un quinto dei casi globali di sepsi (21,0% nei maschi, 20% delle femmine) si presenta come batteriemia a focolaio non specificato (*Figura 5*). [7, 8, 9]

Site of infection	Frequency (%)		Mortality (%)	
	Male	Female	Male	Female
Respiratory	41.8	35.8	22.0	22.0
Bacteremia, site unspecified	21.0	20.0	33.5	34.9
Genitourinary	10.3	18.0	8.6	7.8
Abdominal	8.6	8.1	9.8	10.6
Device-related	1.2	1.0	9.5	9.5
Wound/soft tissue	9.0	7.5	9.4	11.7
Central nervous system	0.7	0.5	17.3	17.5
Endocarditis	0.9	0.5	23.8	28.1
Other/unspecified	6.7	8.6	7.6	6.5

Figura 5: Comuni siti di infezione e associata mortalità.
Fonte: Mayr, Florian B, et al.
"Epidemiology of severe sepsis." *Virulence*, vol. 5, no. 1, 11 Dec. 2013, pp. 4–11, <https://doi.org/10.4161/viru.27372>.

Le emocolture risultano positive solo in circa un terzo dei pazienti, mentre molti casi restano negativi in tutti i siti. Tra gli isolati più comuni, i Gram-positivi includono *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, mentre tra i Gram-negativi si riscontrano frequentemente *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Nonostante negli ultimi anni siano state segnalate più spesso le infezioni Gram-positive, uno studio europeo su 14.000 pazienti in terapia intensiva (EPIC II) ha evidenziato che il 62% degli isolati positivi erano Gram-negativi, il 47% Gram-positivi e il 19% funghi (*Figura 6*) [10, 9].

	Frequency (%)	OR (95% CI)
Gram-positive	46.8	
<i>Staphylococcus aureus</i>	20.5	0.8 (0.6–1.1)
MRSA	10.2	1.3 (0.9–1.8)
<i>Enterococcus</i>	10.9	1.6 (1.1–2.3)
<i>S. epidermidis</i>	10.8	0.9 (0.7–1.1)
<i>S. pneumoniae</i>	4.1	0.8 (0.5–1.4)
Other	6.4	0.9 (0.7–1.2)
Gram-negative	62.2	
<i>Pseudomonas</i> species	19.9	1.4 (1.2–1.6)
<i>Escherichia coli</i>	16.0	0.9 (0.7–1.1)
<i>Klebsiella</i> species	12.7	1.0 (0.8–1.2)
<i>Acinetobacter</i> species	8.8	1.5 (1.2–2.0)
<i>Enterobacter</i>	7.0	1.2 (0.9–1.6)
Other	17.0	0.9 (0.7–1.3)
Anaerobes	4.5	0.9 (0.7–1.3)
Other bacteria	1.5	1.1 (0.6–2.0)
Fungi		
<i>Candida</i>	17.0	1.1 (0.9–1.3)
<i>Aspergillus</i>	1.4	1.7 (1.0–3.1)
Other	1.0	1.9 (1.0–3.8)
Parasites	0.7	1.3 (0.5–3.3)
Other organisms	3.9	0.9 (0.6–1.3)

Figura 6: Microrganismi isolati e rischio di mortalità in pazienti settici con emocolture positive. Fonte: Mayr, Florian B, et al. "Epidemiology of severe sepsis." *Virulence*, vol. 5, no. 1, 11 Dec. 2013, pp. 4–11, <https://doi.org/10.4161/viru.27372>.

L'incremento degli organismi Gram-positivi come causa di sepsi è probabilmente correlato all'aumento delle procedure invasive e alla maggiore incidenza di infezioni nosocomiali. [11] L'uso crescente di antibiotici a largo spettro in pazienti critici con degenze prolungate in ICU ha favorito la selezione di ceppi resistenti. [12, 13] La resistenza antibiotica può prolungare la degenza ospedaliera e la ventilazione meccanica, rappresentando una sfida clinica significativa, sebbene il suo impatto diretto sulla mortalità resti variabile. Le differenze internazionali nei tassi di resistenza possono riflettere strategie diverse messe in atto per il controllo delle infezioni, come l'uso più razionale degli antibiotici e la prevenzione delle infezioni crociate. [13, 14]

Il tipo di microrganismo è un determinante chiave dell'esito clinico. Lo studio EPIC II ha rilevato una prevalenza maggiore di Gram-negativi (62,2% vs. 46,8%), con *Staphylococcus aureus* (20,5%), specie di *Pseudomonas* (19,9%), *Enterobacteriaceae* (principalmente *E. coli*, 16,0%) e funghi (19%) come agenti più frequenti. *Acinetobacter* era coinvolto nel 9% dei casi, con notevoli differenze regionali (3,7% in Nord America vs 19,2% in Asia). Gli organismi maggiormente associati a mortalità ospedaliera erano *Enterococcus*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter*. [10, 8]

Una metanalisi su 510 studi ha mostrato che le batteriemie da Gram-negativi comportano una mortalità più alta rispetto a quelle da Gram-positivi. Le infezioni più comuni del sangue erano causate da *Staphylococcus* coagulasi-negativi ed *E. coli*, con mortalità relativamente bassa (20% e 19%), mentre *Candida* (43%) e *Acinetobacter* (40%) presentavano tassi più elevati. La polmonite da *Staphylococcus aureus* aveva una mortalità del 41%, superiore a quella da *Streptococcus pneumoniae* (13%), mentre la polmonite da *Pseudomonas aeruginosa* mostrava la mortalità più alta (77%). Questi dati evidenziano come l'esito dipenda sia dal tipo di microrganismo e che dal sito di infezione, sottolineando l'importanza di considerare entrambi i fattori nella stratificazione del rischio. [15, 16]

I fattori di rischio per lo sviluppo di sepsi possono essere distinti in due categorie: quelli che aumentano la suscettibilità a infezioni e quelli che, una volta insorta l'infezione, favoriscono la progressione verso la disfunzione d'organo. Tra i principali fattori predisponenti vi sono malattie croniche (HIV, BPCO, neoplasie, insufficienza renale o epatica cronica, diabete) e stati di immunosoppressione. La progressione da infezione a disfunzione d'organo dipende anche dallo stato di salute di base, dalla funzionalità d'organo preesistente e dalla tempestività dell'intervento terapeutico. [7]

Anche fattori ambientali e stagionali modulano l'insorgenza e la gravità della sepsi. La malattia mostra picchi nei mesi freddi, con aumento dell'incidenza del 35% nel Regno Unito e del 17,7% negli Stati Uniti, e mortalità più elevata nello stesso periodo. Le infezioni respiratorie seguono questa stagionalità, mentre le infezioni genito-urinarie sono più frequenti in estate. Studi recenti suggeriscono un possibile ruolo dell'esposizione alla luce solare, con minore esposizione nel mese precedente alla malattia critica associata a un ridotto rischio di morte. Tuttavia, una volta in ICU, l'esposizione alla luce naturale è minima e rimangono necessari ulteriori studi.

In sintesi, la sepsi rappresenta il risultato dell'interazione complessa tra fattori microbiologici, clinici, demografici, genetici e ambientali, che modulano sia la suscettibilità all'infezione sia la gravità della malattia, determinando l'outcome clinico e la mortalità dei pazienti. [8, 17, 18]

1.4 Fisiopatologia

Come descritto nelle sezioni precedenti, la sepsi è una condizione clinica complessa caratterizzata da disfunzione d'organo potenzialmente letale, conseguente a una risposta aberrante dell'ospite all'infezione. La comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della sepsi è fondamentale per migliorare la gestione clinica dei pazienti e lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate. L'evoluzione verso la sepsi rappresenta il risultato di una complessa interazione tra fattori legati al patogeno e caratteristiche dell'ospite, che determinano una risposta immunitaria disfunzionale e non più limitata al sito primario di infezione. [19, 20]

In passato, le manifestazioni cliniche della sepsi sono state interpretate come il risultato di una risposta infiammatoria sistemica eccessiva (SIRS). Tuttavia, studi più recenti hanno dimostrato come la risposta dell'ospite all'infezione sia in realtà estremamente dinamica e complessa, caratterizzata dall'interazione simultanea di meccanismi pro-infiammatori e anti-infiammatori, oltre che da profonde alterazioni immunitarie, metaboliche, microcircolatorie ed endoteliali. [19, 21]

Dall'infezione localizzata alla risposta infiammatoria sistemica

La risposta immunitaria dell'ospite dipende da numerosi fattori, tra cui carica e virulenza del patogeno, predisposizione genetica, comorbidità e stato immunologico del paziente. L'equilibrio tra i meccanismi di resistenza all'infezione, tolleranza al danno tissutale e processi di risoluzione dell'infiammazione determina se l'infezione rimarrà localizzata o se evolverà verso una risposta sistemica.

Quando la risposta dell'ospite non riesce a confinare l'infezione al sito primario, i segnali infiammatori si amplificano progressivamente fino a determinare attivazione generalizzata del sistema immunitario, con coinvolgimento di tutti i tessuti e organi, anche se questi sono distanti dal focolaio infettivo iniziale. Questa transizione rappresenta il momento chiave che segna il passaggio da infezione localizzata a sepsi clinicamente manifesta. [20, 19, 22]

Riconoscimento del patogeno e attivazione dell'immunità innata

L'inizio della risposta immunitaria è mediato dal riconoscimento dei patogeni da parte delle cellule dell'immunità innata, in particolare macrofagi, neutrofilo e cellule dendritiche.

Questo riconoscimento avviene tramite specifici recettori di riconoscimento del patogeno (*Pattern Recognition Receptors*, PRRs). Questi recettori riconoscono strutture molecolari conservate dei microrganismi, definite PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Un esempio classico è rappresentato dal lipopolisaccaride (LPS) dei batteri Gram-negativi, riconosciuto dal TLR4.

L'interazione tra PRRs e PAMPs attiva numerose cascate intracellulari di segnalazione, tra cui le vie NF- κ B e MAPK, che portano alla produzione di mediatori pro-infiammatori e all'attivazione delle cellule immunitarie.

Oltre ai PAMPs, i PRRs riconoscono anche molecole endogene rilasciate da cellule danneggiate, definite DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*). Il riconoscimento dei DAMPs contribuisce ad amplificare ulteriormente la risposta infiammatoria sistemica. [23, 24, 25, 26]

Tempesta citochinica e disfunzione endoteliale

L'attivazione dei recettori dell'immunità innata induce la produzione di numerose citochine pro-infiammatorie, tra cui TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e interferoni.

La tempesta citochinica (*cytokine storm*), caratterizzata da rilascio massivo e incontrollato di mediatori infiammatori, determina disfunzione endoteliale, aumento della permeabilità vascolare, instabilità emodinamica e danno tissutale, contribuendo allo sviluppo dello shock settico e della disfunzione multiorgano. [27, 28]

Neutrofili e NETs: un'arma a doppio taglio

I neutrofili rappresentano una delle principali linee di difesa contro i patogeni. Essi esercitano la propria funzione antimicrobica attraverso diversi meccanismi, tra cui: fagocitosi e distruzione dei microrganismi, rilascio di peptidi antimicrobici, formazione di *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs). [29]

Le NETs sono strutture extracellulari costituite da DNA, istoni e proteine antimicrobiche che intrappolano e neutralizzano i patogeni. Tuttavia, una formazione persistente di NETs può contribuire a danno endoteliale, infiammazione vascolare e attivazione della coagulazione, favorendo la comparsa di trombosi microvascolare e coagulazione intravascolare disseminata. [30]

Attivazione endoteliale e migrazione leucocitaria

I mediatori infiammatori determinano l'attivazione delle cellule endoteliali, che passano da uno stato fisiologico antitrombotico a uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico.

Le cellule endoteliali esprimono molecole di adesione, come ICAM-1 e VCAM-1, che favoriscono il reclutamento dei leucociti circolanti. I leucociti polimorfonucleati migrano quindi verso il sito di infezione attraverso una sequenza di eventi definita: rolling, adesione endoteliale, diapedesi e chemotassi (*Figura 7*).

Questi processi determinano le manifestazioni tipiche dell'infiammazione locale, quali vasodilatazione, iperemia e aumento della permeabilità vascolare ed edema. [31, 32, 33, 34]

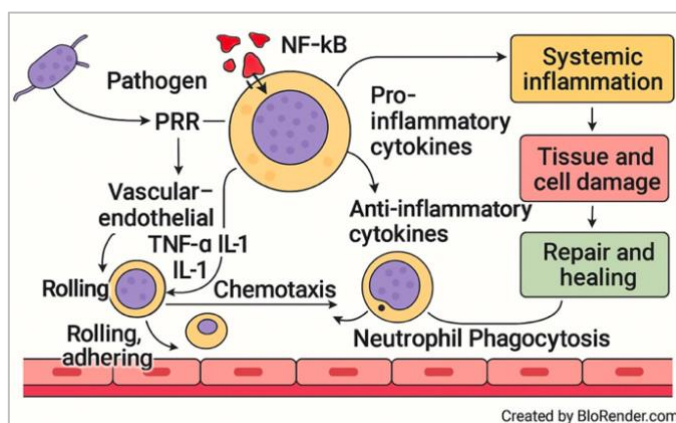


Figura 7: Attivazione endoteliale e migrazione leucocitaria. Fonte: Yamamoto, Hideaki, et al. "Mechanism of sepsis." Journal of Molecular Pathology, vol. 6, no. 3, 7 Aug. 2025, p. 18, <https://doi.org/10.3390/jmp6030018>.

Alterazioni della coagulazione

La sepsi è frequentemente associata a profonde alterazioni della coagulazione. L'attivazione dell'endotelio e delle piastrine, associata all'aumentata espressione del fattore tissutale, determina una marcata attivazione della cascata coagulativa.

Parallelamente si osserva una riduzione dei sistemi anticoagulanti fisiologici, tra cui: proteina C, antitrombina e trombomodulina.

Questi fenomeni, associati alla formazione di NETs e all'attivazione delle piastrine, favoriscono la comparsa di immunotrombosi, un processo che contribuisce alla formazione di microtrombi nel microcircolo. Nei casi più gravi, queste alterazioni possono evolvere verso coagulazione intravascolare disseminata (CID). [30, 35]

Disfunzione mitocondriale e alterazioni bioenergetiche

Un elemento centrale nello sviluppo della disfunzione d'organo è rappresentato dalla disfunzione mitocondriale.

Durante la sepsi si osserva un aumentato dello stress ossidativo con produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che provocano danno ossidativo a lipidi, proteine e DNA cellulare. Le alterazioni della dinamica mitocondriale e la compromissione dei processi di mitofagia determinano l'accumulo di mitocondri disfunzionali e una riduzione della produzione di ATP.

La conseguente riduzione della disponibilità energetica porta a un collasso bioenergetico cellulare, compromettendo la capacità delle cellule di mantenere le proprie funzioni vitali. Inoltre, il rilascio di DNA mitocondriale nello spazio extracellulare agisce come DAMP, amplificando ulteriormente la risposta infiammatoria. [36, 37]

Disregolazione immunitaria

La sepsi è caratterizzata da una profonda disregolazione del sistema immunitario, che si manifesta inizialmente con una fase iperinflammatoria seguita da una fase prolungata di immunosoppressione.

Nella fase iniziale si osserva l'attivazione dell'immunità innata e adattativa, con rilascio massivo di citochine e attivazione delle cellule immunitarie. Successivamente molti pazienti sviluppano una fase di immunoparalisi, caratterizzata da apoptosi di linfociti T e cellule dendritiche, riduzione dell'espressione di HLA-DR sui monociti, esaurimento funzionale dei linfociti T e aumento delle cellule T regolatorie. [38]

Queste alterazioni compromettono la capacità dell'organismo di eliminare i patogeni e aumentano la suscettibilità alle infezioni secondarie, contribuendo al peggioramento della prognosi. [39]

Un ruolo rilevante è svolto dall'interleuchina-7 (IL-7), fondamentale per la sopravvivenza e la proliferazione dei linfociti B e T. La riduzione della produzione di IL-7 osservata nella sepsi contribuisce allo sviluppo di linfopenia, una condizione frequentemente riscontrata nei pazienti settici. Inoltre, lo stato infiammatorio può favorire la mielopoiesi, compensando parzialmente la ridotta produzione linfocitaria. [40]

La disregolazione immunitaria coinvolge numerosi tipi cellulari, tra cui neutrofilii, macrofagi, linfociti T e cellule dendritiche, determinando una riduzione del numero e della funzione delle cellule immunitarie. L'apoptosi delle cellule immunitarie rappresenta uno dei principali meccanismi alla base dello stato di immunosoppressione e contribuisce all'aumento del rischio di infezioni secondarie e insufficienza d'organo. [41]

L'autofagia svolge un ruolo modulatore nella risposta immunitaria: nella sepsi questo processo può avere un effetto protettivo, limitando l'apoptosi delle cellule immunitarie, mantenendo l'equilibrio tra citochine pro e anti-infiammatorie e preservando la funzione mitocondriale. [42]

Dalla disfunzione cellulare alla disfunzione multiorgano

La caratteristica fondamentale della sepsi è lo sviluppo di disfunzione d'organo (MOF), risultato finale dell'interazione tra diversi meccanismi fisiopatologici. L'infiammazione sistemica provoca danno endoteliale diffuso, perdita dell'integrità della barriera endoteliale e aumento della permeabilità capillare. Ciò determina la formazione di edema interstiziale e compromette la perfusione dei tessuti.

Contemporaneamente, le alterazioni della coagulazione favoriscono la formazione di microtrombi nel microcircolo, che ostacolano ulteriormente l'apporto di ossigeno ai tessuti. A livello cellulare, la disfunzione mitocondriale e il collasso bioenergetico riducono la capacità delle cellule di utilizzare l'ossigeno disponibile, aggravando il danno tissutale. [31, 32]

Il risultato di questi processi è una condizione di ipossia tissutale e disfunzione metabolica, che porta progressivamente alla compromissione della funzione degli organi. I più colpiti sono l'apparato cardiovascolare, il sistema nervoso centrale, l'apparato respiratorio, l'apparato renale, il fegato e le vie biliari.

La progressiva compromissione della perfusione tissutale, associata al danno cellulare e metabolico, conduce infine allo sviluppo della disfunzione multiorgano, che rappresenta la manifestazione clinica più grave della sepsi e la principale causa di mortalità nei pazienti affetti da questa condizione. [36, 43, 44]

Capitolo 2 - Inquadramento clinico

La sepsi si manifesta con una grande variabilità clinica, espressione della complessità della risposta immunitaria dell'ospite e del grado di disfunzione d'organo. L'identificazione precoce dei pazienti settici è fondamentale, in quanto la mortalità aumenta proporzionalmente al ritardo diagnostico e terapeutico. Tuttavia, nelle fasi iniziali, la presentazione clinica è spesso aspecifica e di difficile identificazione: è possibile riscontrare positività ai criteri di SIRS, ma, come precedentemente discusso, questi sono frequentemente riscontrati a anche in condizioni infiammatorie sistemiche non infettive.

Lo stato settico del paziente diventa più evidente clinicamente quando compaiono i segni di disfunzione d'organo. Gli organi più frequentemente coinvolti sono:

- **Apparato cardiovascolare:** cuore e vasi sono tra i primi organi coinvolti. Come descritto precedentemente, la risposta infiammatoria comporta disfunzione endoteliale e aumento della permeabilità vascolare, ne conseguono vasodilatazione diffusa e successivamente ipotensione persistente che nei casi più gravi persiste nonostante adeguata espansione volemica, si parla in questo caso di shock settico. Il quadro può complicarsi ulteriormente con alterazioni della contrattilità cardiaca fino alla *sepsis-induced myocardial dysfunction* (SIMD), caratterizzata da depressione miocardica reversibile (*stunned myocardium*) caratterizzata da riduzione della frazione d'eiezione e possibile sviluppo di insufficienza cardiaca acuta. [45, 46]
- **Sistema nervoso centrale:** ipoperfusione cerebrale, edema, disfunzione endoteliale ed effetti neurotossici delle citochine e mediatori infiammatori possono determinare una disfunzione cerebrale acuta, nota come encefalopatia settica, dall'inglese *sepsis-associated encephalopathy* (SAE). La clinica è accompagnata da confusione, disorientamento, letargia o agitazione, allucinazioni, fino al coma. Il coinvolgimento centrale comporta rischio di sequele neurologiche a lungo termine. [47, 48]
- **Apparato respiratorio:** anche a livello polmonare, l'aumento della permeabilità capillare comporta accumulo di liquidi nello spazio alveolare, con conseguente edema polmonare non cardiogeno. Nei casi più gravi il quadro evolve a sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), che può necessitare di ausili ventilatori, fino ad arrivare alla ventilazione meccanica. [49, 50]
- **Apparato renale:** l'apparato renale risente di alterazioni emodinamiche, disfunzione microcircolatoria e danno tubulare. Il quadro è caratterizzato da oligo-anuria,

aumento della creatininemia e alterazioni elettrolitiche, condizioni che possono necessitare di supporto dialitico temporaneo. [51, 52]

- **Apparato gastrointestinale:** l'ipoperfusione splancnica e l'alterazione della barriera intestinale favoriscono la traslocazione batterica e il passaggio di endotossine nel circolo ematico, contribuendo al mantenimento della risposta infiammatoria sistemica e peggiorando il quadro di MOF. [53]
- **Sistema ematologico:** come visto in precedenza si sviluppano piastrinopenia, riduzione dei fattori antitrombotici (proteina C, antitrombina e trombomodulina), aumento del D-dimero con possibile evoluzione a coagulazione intravascolare disseminata (CID) [54].
- **Fegato e vie biliari:** le alterazioni più frequenti consistono nell'aumento delle transaminasi e della bilirubinemia, associati a coagulopatia. Le manifestazioni cliniche includono: ittero, colestasi, disfunzione epatocellulare e iperammoniemia con rischio di encefalopatia epatica. [55]

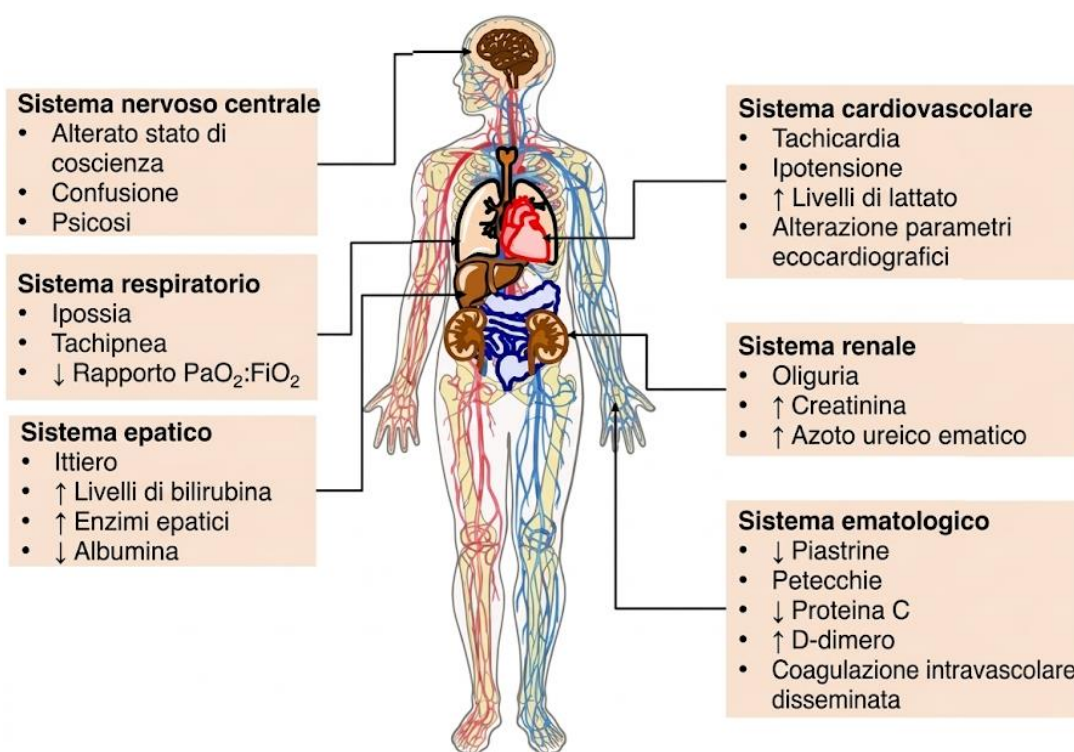


Figura 8: Insufficienza d'organo in corso di sepsi. Adattato da: Haskó, G. "Adenosine: A potential mediator of immunosuppression in multiple organ failure." *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 2, no. 4, 1 Aug. 2002, pp. 440–444, [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(02\)00172-8](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(02)00172-8).

2.1 Strumenti di valutazione clinica e score prognostici

La valutazione clinica della sepsi è un passaggio fondamentale nella gestione del paziente, poiché consente di identificare precocemente i soggetti a rischio di disfunzione d'organo e di guidare le decisioni terapeutiche. Nel tempo sono stati sviluppati diversi strumenti, o score, che combinano parametri clinici, fisiologici e laboratoristici, con l'obiettivo di standardizzare la diagnosi, predire l'evoluzione clinica e supportare la stratificazione prognostica.

2.1.1 Criteri SIRS

Come affrontato nelle sezioni precedenti, i primi criteri sistematizzati per l'identificazione della sepsi derivano dal concetto di *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), introdotto nel 1991 dall'ACCP/SCCM. Questo score si basa sulla presenza di almeno due dei seguenti criteri clinici:

- Temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- Frequenza cardiaca >90 bpm
- Frequenza respiratoria >20 atti/min o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- Leucociti $>12.000/\text{mm}^3$, $<4.000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ forme immature

La positività a questi criteri definiva la sepsi. Se associata a disfunzione d'organo, la condizione veniva classificata come sepsi grave, mentre lo shock settico era definito da ipotensione persistente nonostante adeguata somministrazione di fluidi.

I criteri SIRS si sono dimostrati altamente sensibili ma poco specifici: in condizioni non infettive, come traumi, pancreatite o interventi chirurgici recenti, i pazienti possono soddisfare gli stessi parametri. Inoltre, la positività dei criteri non sempre correlava con mortalità o gravità della malattia, rendendo evidente la necessità di uno strumento di stratificazione prognostica più accurato. [56, 57]

2.1.2 LODS (Logistic Organ Dysfunction System)

Il LODS è uno score per la valutazione della disfunzione d'organo, basato su modelli matematici predittivi della mortalità. Include parametri simili al SOFA, ma li combina tramite un algoritmo logistico che stima il rischio di decesso intra-ospedaliero. Pur essendo

accurato, il calcolo del LODS è più complesso e richiede strumenti informatici, limitandone l'uso nella pratica clinica rispetto a SOFA, qSOFA o altri score analizzati in seguito. [58]

2.1.3 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Con l'adozione delle definizioni Sepsis-3 (2016), l'attenzione si è spostata dalla semplice risposta infiammatoria alla disfunzione d'organo, identificata dal SOFA score. Questo strumento valuta sei apparati:

1. **Respiratorio:** rapporto PaO₂/FiO₂
2. **Coagulativo:** conta piastrinica
3. **Epatico:** bilirubina totale
4. **Cardiovascolare:** pressione arteriosa media e uso di vasopressori
5. **Neurologico:** *Glasgow Coma Scale* (GCS)
6. **Renale:** creatininemia e diuresi

Ogni parametro riceve un punteggio da 0 a 4: valori più alti indicano disfunzione più grave (*Figura 9*). Un punteggio aumentato di ≥ 2 punti rispetto al valore base, in un paziente con sospetta infezione, definisce la sepsi ed è associato a un incremento rischio di mortalità del 10%. [59]

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg	>400	≤400	≤300	≤200†	≤100†
Coagulation Platelets ×10 ³ /μL‡	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Liver Bilirubin, mg/dL‡	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	Mean arterial pressure <70 mm Hg	Dop ≤5 or dob (any dose)§	Dop >5, epi ≤0.1, or norepi ≤0.1§	Dop >15, epi >0.1, or norepi >0.1§
Central nervous system Glasgow Coma Score Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine, mg/dL or urine output, mL/d	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

*Norepi indicates norepinephrine; Dob, dobutamine; Dop, dopamine; Epi, epinephrine; and FiO₂, fraction of inspired oxygen.
†Values are with respiratory support.
‡To convert bilirubin from mg/dL to μmol/L, multiply by 17.1.
§Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in μg/kg per minute).
||To convert creatinine from mg/dL to μmol/L, multiply by 88.4.

Figura 9: SOFA score. Fonte: Ferreira, Flavio Lopes. "Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients." JAMA, vol. 286, no. 14, 10 Oct. 2001, p. 1754, <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>.

Il SOFA consente non solo la diagnosi, ma anche il monitoraggio dell'evoluzione clinica e la valutazione della risposta terapeutica. Tuttavia, va sottolineato che nella pratica clinica

quotidiana il calcolo completo del SOFA non è sempre fattibile, soprattutto nei reparti non intensivi, perché richiede parametri emogasanalitici, laboratoristici e informazioni sul supporto emodinamico che non sempre sono disponibili immediatamente. [59]

Studi di validazione, tra cui quelli alla base delle definizioni Sepsis-3, hanno confrontato la capacità predittiva del SOFA con altri strumenti come il LODS e i criteri SIRS. Nei pazienti in terapia intensiva, il SOFA ha mostrato un valore predittivo simile al LODS (AUROC 0,74 vs 0,75), mentre i criteri SIRS risultavano meno affidabili (AUROC 0,64). Nei pazienti ricoverati al di fuori della terapia intensiva, il SOFA ha mantenuto un buon valore predittivo (AUROC 0,79), leggermente superiore a quello dei criteri SIRS (AUROC 0,76).

Questi dati dimostrano che SOFA e LODS hanno capacità predittive sovrapponibili, ma il SOFA è generalmente preferito perché più semplice da calcolare e più immediato da applicare nella pratica clinica. [60, 58]

Tuttavia, nella routine clinica quotidiana, anche il calcolo completo del SOFA può risultare complesso: richiede dati emogasanalitici, laboratoristici e informazioni sul supporto vasopressorio, non sempre disponibili in tempo reale, soprattutto nei reparti generali. Per questo motivo è stato sviluppato il quick SOFA, uno strumento più rapido e facilmente applicabile, che valuta tre parametri clinici semplici. [61]

2.1.4 qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)

Il qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) è un ulteriore score clinico introdotto dallo studio *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. È uno strumento rapido per l'identificazione precoce di pazienti settici in contesti extra-terapia intensiva, come il Pronto Soccorso, reparti di medicina interna o l'ambiente pre-ospedaliero. Si basa su tre parametri clinici facilmente rilevabili:

- stato mentale alterato: GCS ≤ 14
- pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg
- frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min

La presenza di due o più criteri indica elevato rischio di mortalità o progressione verso disfunzione d'organo. Lo score è concepito come strumento di screening, utile per identificare i pazienti a maggior rischio di esito negativo e stimolare ulteriori indagini

diagnostiche, modulare la terapia e considerare il trasferimento in terapia intensiva o un aumento della sorveglianza clinica. [62, 63]

La semplicità del qSOFA lo rende particolarmente adatto a contesti in cui non sono immediatamente disponibili esami di laboratorio o strumenti di imaging, come medicina territoriale, emergenza pre-ospedaliera e triage di Pronto Soccorso. Ad esempio, nella Regione Toscana, un qSOFA ≥ 2 è stato incluso tra i criteri per il codice 2, corrispondente a un'“urgenza indifferibile” con visita medica entro 15 minuti (LOTTA ALLA SEPSI – Call to Action 2019). [64]

Tuttavia, le linee guida internazionali della *Surviving Sepsis Campaign* hanno espresso una forte raccomandazione contraria all'utilizzo del qSOFA come unico strumento di valutazione della sepsi. Numerose metanalisi e studi clinici hanno infatti dimostrato che un qSOFA ≥ 2 si conferma un solido predittore di mortalità intra ospedaliera, con una specificità elevata, stimata intorno all'83-89% (IC 95%) e un rischio relativo per il decesso significativamente alto. D'altra parte, però mostra una sensibilità drammaticamente bassa, con valori che si attestano mediamente tra il 33% e il 51% (sensibilità del 39% all'arrivo in triage, IC 95%: 32–46). Dal punto di vista epidemiologico, questi dati si traducono con la mancata identificazione di oltre la metà dei pazienti che svilupperanno una sepsi grave o uno shock settico.

Al contrario, score come il NEWS2 si sono dimostrati nettamente superiori, con sensibilità che supera 85-90%, a fronte di una AUROC stabilmente superiore a quella del qSOFA nel predire l'evento avverso a breve termine (AUROC media di 0,77 vs 0,65-0,69 del qSOFA). [65]

Una parziale eccezione all'insufficienza del qSOFA è rappresentata da una sua variante, il LqSOFA (Lactate-enhanced qSOFA) che implementa il valore di lattato sierico. L'integrazione dei tre parametri clinici con il valore di lattato >2 mmol/L modifica radicalmente l'affidabilità prognostica dello score, elevando l'accuratezza globale dello strumento a valori di AUROC (circa 0,68-0,74), rendendo il LqSOFA avvicinandolo al SOFA score completo. [66]

In conclusione, il principale vantaggio del qSOFA è la possibilità di basarsi esclusivamente sulla valutazione clinica, senza necessità di esami strumentali o laboratoristici, ma la sua sensibilità nell'identificare pazienti già settici o a rischio di sepsi risulta troppo bassa per l'utilizzo come unico strumento nella pratica clinica. Per questi motivi, è importante non

affidarsi esclusivamente al qSOFA nello screening dei pazienti a rischio sepsi, ma considerarlo insieme ad altri score validati come SOFA, NEWS e MEWS (vedi oltre), eventualmente integrando la valutazione dei lattati per migliorare la predizione prognostica (LqSOFA). [61, 66]

2.1.5 NEWS (National Early Warning Score)

Il NEWS (*National Early Warning Score*) è uno strumento di valutazione clinica sviluppato nel 2012 dal Royal College of Physicians con l'obiettivo di identificare precocemente i pazienti a rischio di deterioramento clinico e che potrebbero necessitare di un intervento medico urgente. Questo sistema nasce dall'esigenza di standardizzare il monitoraggio dei parametri fisiologici nei pazienti ospedalizzati e di riconoscere tempestivamente condizioni potenzialmente critiche per il paziente, tra cui la sepsi. [67]

Il NEWS si basa sulla valutazione di sette parametri fisiologici facilmente rilevabili al letto del paziente:

- **frequenza respiratoria**
- **saturazione di ossigeno**
- **necessità di ossigenoterapia**
- **temperatura corporea**
- **pressione arteriosa sistolica**
- **frequenza cardiaca**
- **stato di coscienza:** valutato con CVPU (C - confusione, VPU - risponde a stimolo verbale, doloroso o non responsivo), poi aggiornata nel 2017 a ACVPU (*Figura 10*). [67, 68, 69]

A ciascun parametro viene attribuito un punteggio in base a grado di alterazione rispetto ai valori fisiologici (*Figura 11*). La somma dei punteggi consente di ottenere uno score complessivo che permette di stratificare il rischio clinico.

A	Alert	Vigile	Il paziente è consapevole dell'operatore che lo sta esaminando e può rispondere agli stimoli ambientali in modo indipendente. Il paziente può seguire i comandi, aprire spontaneamente e seguire gli oggetti
C	Confusione	Nuovo stato confusionale	Il paziente è vigile ma in stato confusionale. Si deve far riferimento a un nuovo stato confusionale di nuova insorgenza o un peggioramento di uno stato confusionale
V	Verbal	Verbale	Gli occhi del paziente non si aprono spontaneamente. Si aprono solo in risposta a uno stimolo verbale
P	Pain	Dolore	Gli occhi del paziente non si aprono spontaneamente. Si aprono solo all'applicazione di stimoli dolori da parte dell'operatore che lo sta esaminando. Il paziente può muoversi, lamentarsi o gridare direttamente in risposta agli stimoli dolori
U	Unresponsive	Non risponde	Il paziente non risponde spontaneamente, nemmeno agli stimoli verbali e dolori

Figura 10: ACVPU per la valutazione dello stato di coscienza. Fonte: Accorgi, Daniela. "Sistema Di Allerta Rapido News 2." Nurse24.It, 9 June 2022, www.nurse24.it/studenti/scale-di-valutazione/sistema-allerta-rapido-news-2.html.

PARAMETRI FISILOGICI	Punteggio						
	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza Respiratoria (al min.)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO ₂ Scala 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO ₂ Scala (%)	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 in aria	93-94 ossigeno	95-96 ossigeno	≥97 ossigeno
Aria o ossigeno?		Ossigeno		Aria			
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Frequenza Cardiaca (al min.)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Livello di Coscienza				Vigile			CVPU
Temperatura (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

Figura 11: NEWS Fonte: Daniela Accorgi, Elisabetta Altì, Simona Barnini, et al. Lotta Alla Sepsis > Call to Action, www.ars.toscana.it/lotta-alla-sepsi/lottaAllaSepsi_callToAction.

Inoltre, il punteggio ottenuto è anche associato a specifiche indicazioni di monitoraggio e intervento clinico:

- **0 punti:** monitoraggio, almeno ogni 12 ore.
- **1-4 punti:** aumento della frequenza di monitoraggio, circa ogni 4-6 ore.
- **3 punti per un singolo parametro:** monitoraggio più stretto, almeno ogni ora, e comunicazione al medico.

- **≥5 punti:** soglia di **allerta clinica**, valutazione urgente, coinvolgimento di un team per il paziente acuto e trasferire il paziente in ambiente permetta monitoraggio continuo.
- **≥7 punti: emergenza clinica**, monitoraggio continuo, valutazione immediata da parte di un team dedicato, valutare trasferimento in terapia intensiva. [67]

Uno studio pubblicato sulla rivista ufficiale di Aniarti (Associazione Nazionale Infermieri Di Area Critica) ha valutato l'applicazione del NEWS nelle emergenze territoriali, confrontandolo con il sistema di codifica SEUS 118 delle province di Bari. La ricerca ha analizzato 1413 pazienti calcolando il NEWS e confrontandolo con i codici assegnati col sistema originario. [68, 70]

I dati hanno evidenziato che l'uso del NEWS permette un maggior riconoscimento dei codici rossi, consentendo interventi tempestivi, e una migliore definizione dei codici di minore gravità, riducendo gli accessi impropri nelle unità intensive. [70]

Infatti, il Consiglio Sanitario Regionale della Toscana raccomanda l'uso del NEWS come standard per la valutazione della gravità nei pazienti sia ricoverati sia in ambito territoriale. Nonostante ciò, il sistema di triage rimane basato sulla codifica tradizionale. [64]

In sintesi, l'applicazione del NEWS nelle emergenze territoriali si conferma rapida, efficace e più affidabile rispetto ad altre metodiche. Inoltre, grazie alla sua semplicità, riproducibilità e buona capacità prognostica, il NEWS è oggi ampiamente utilizzato anche nei reparti ospedalieri, oltre che nei sistemi di emergenza, per la stratificazione precoce del rischio nei pazienti con infezione o sospetta sepsi. [68]

2.1.6 MEWS (Modified Early Warning Score)

Il MEWS (*Modified Early Warning Score*) è un sistema di allerta precoce sviluppato per identificare pazienti con deterioramento clinico potenzialmente evolutivo, attraverso la valutazione dei principali parametri vitali. Il MEWS si basa sull'analisi di variabili fisiologiche di base:

- frequenza cardiaca;
- temperatura corporea;
- pressione arteriosa;
- stato di coscienza.
- frequenza respiratoria;

A ciascun parametro viene assegnato un punteggio in funzione del grado di alterazione rispetto ai valori fisiologici, la somma dei punteggi permette di ottenere uno score complessivo utile per la stratificazione del rischio clinico. [71, 72]

Una variante del sistema è rappresentata dal MEOWS (*Modified Early Obstetric Warning Score*), sviluppato specificamente per la popolazione ostetrica e puerperale. La sepsi materna rappresenta infatti una condizione potenzialmente fatale, con conseguenze sia per la madre sia per il feto. Il MEOWS viene applicato durante la gravidanza e fino a 42 giorni dopo il parto, con l'obiettivo di identificare precocemente alterazioni dei parametri vitali indicative di complicanze infettive o di altre condizioni critiche. Uno score superiore a 5 viene considerato indicativo di necessità di valutazione clinica urgente. [73]

Nel complesso, sia il MEWS sia il NEWS rappresentano strumenti utili per la sorveglianza clinica dei pazienti a rischio di deterioramento, permettendo una valutazione standardizzata dei parametri vitali e facilitando l'attivazione precoce di interventi terapeutici. Tuttavia, come per altri sistemi di scoring utilizzati nella sepsi, tali strumenti devono essere integrati con il giudizio clinico e con i dati laboratoristici e strumentali, al fine di ottenere una valutazione completa del paziente. [72]

2.1.7 Considerazioni pratiche

Nonostante la disponibilità di numerosi score, il loro utilizzo simultaneo nella routine clinica non sarebbe sostenibile né necessario. La scelta dello strumento dipende dal contesto e dalle risorse disponibili.

In terapia intensiva, dove sono disponibili dati completi, il SOFA rimane il principale strumento per stratificazione e monitoraggio. In Pronto Soccorso o reparti di degenza ordinaria, il qSOFA, il LqSOFA, il NEWS o il MEWS sono più applicabili per individuare rapidamente pazienti a rischio. I criteri SIRS, storicamente importanti, oggi sono considerati meno specifici e vengono considerati indicatori di risposta infiammatoria sistemica. [65]

Nessuno score è in grado di sostituire il giudizio clinico. Risulta fondamentale l'integrazione di strumenti complessi e rapidi, unita a una valutazione clinica attenta e tempestiva, favorendo il riconoscimento precoce della sepsi e supportando le decisioni diagnostico-terapeutiche, aiutando a ridurre la mortalità e ottimizzare la gestione del paziente.

2.2 Indagini di laboratorio e microbiologiche

Le indagini di laboratorio e microbiologiche rappresentano un elemento cardine nella diagnosi e nella gestione della sepsi. Come precedentemente delineato, la presentazione clinica, soprattutto nelle fasi iniziali, è frequentemente aspecifica e sovrapponibile ad altre condizioni infiammatorie sistemiche. Di conseguenza una valutazione esclusivamente clinica può risultare insufficiente per garantire un'adeguata stratificazione del rischio.

In questo contesto, la medicina di laboratorio assume un ruolo cruciale non solo nel supporto diagnostico, ma anche nella stratificazione prognostica e nel monitoraggio della risposta terapeutica. Tuttavia, è fondamentale sottolineare che nessun biomarcatore, isolatamente considerato, possiede sensibilità e specificità tali da consentire una diagnosi certa di sepsi, imponendo un approccio integrato e multidisciplinare. [2, 74]

La difficoltà principale risiede proprio nella dissociazione tra i livelli dei biomarcatori e l'effettiva gravità della disfunzione d'organo, che può evolvere rapidamente anche in presenza di variazioni laboratoristiche modeste. [55, 75]

2.2.1 Biomarcatori di infiammazione e infezione

La **proteina C-reattiva (PCR)** è uno dei biomarcatori più utilizzati nella pratica clinica per la valutazione della risposta infiammatoria sistemica. Essa appartiene alla famiglia delle pentraxine ed è sintetizzata dal fegato in risposta alla stimolazione da parte di citochine pro-infiammatorie, in particolare l'IL-6. Dal punto di vista fisiopatologico, la PCR svolge un ruolo nell'immunità innata, legandosi a componenti microbiche e cellule danneggiate, favorendone la fagocitosi e l'attivazione del complemento.

La sua cinetica relativamente lenta, con incremento significativo dopo 6–8 ore e picco a 24–48 ore, limita la sua utilità nelle fasi molto precoci della sepsi. Inoltre, nonostante la sua elevata sensibilità, è dotata di scarsa specificità: livelli elevati possono essere osservati in numerose condizioni non infettive, tra cui neoplasie, traumi e malattie autoimmuni. Questo ne riduce il valore discriminativo tra infiammazione sterile e infezione. Nonostante ciò, la PCR mantiene un ruolo rilevante nel monitoraggio dell'evoluzione clinica e nella valutazione della risposta alla terapia, soprattutto per la sua affidabilità analitica e ampia disponibilità. [76, 74]

La **procalcitonina (PCT)** rappresenta un biomarcatore più specifico per infezioni batteriche sistemiche. Durante la sepsi, la produzione di PCT viene indotta in numerosi tessuti extra-tiroidei sotto l'effetto di endotossine e mediatori pro-infiammatori come TNF- α e IL-1 β , mentre viene inibita nelle infezioni virali attraverso l'azione dell'IFN- γ . Questo meccanismo conferisce alla PCT una maggiore capacità discriminativa tra infezioni batteriche e non batteriche.

Dal punto di vista cinetico, la PCT aumenta rapidamente, entro 3–6 ore, rendendola utile nella diagnosi precoce. Tuttavia, la sua interpretazione richiede cautela: condizioni come chirurgia maggiore, trauma, shock cardiogeno o pancreatite possono determinare aumenti non correlati a infezione. Inoltre, nelle fasi avanzate di sepsi, caratterizzate da immunoparalisi, i livelli di PCT possono non riflettere adeguatamente la gravità clinica. Attualmente, il principale impiego clinico della PCT è nella guida alla terapia antibiotica, contribuendo a ridurre l'uso eccessivo di antimicrobici e il rischio di resistenze. [77, 55]

Il **lattato sierico** rappresenta un biomarcatore fondamentale per la valutazione della perfusione tissutale e del metabolismo cellulare. Tradizionalmente considerato un indicatore di ipossia tissutale, oggi è noto che l'iperlattatemia nella sepsi è multifattoriale e può derivare anche da alterazioni del metabolismo mitocondriale, attivazione adrenergica e ridotta clearance epatica. Questo riflette una disfunzione bioenergetica cellulare più complessa rispetto al semplice deficit di ossigeno.

Dal punto di vista clinico, livelli di lattato superiori a 2 mmol/L sono associati a un aumento della mortalità. Inoltre, se associati alla necessità di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media ≥ 65 mmHg nonostante adeguata rianimazione volemica, definiscono lo stato di shock settico secondo i criteri Sepsis-3. Il monitoraggio seriale del lattato consente di valutare la risposta alla terapia rianimatoria e di identificare precocemente i pazienti a rischio di deterioramento clinico. Tuttavia, è importante sottolineare che valori normali di lattato non escludono la presenza di sepsi, soprattutto nelle fasi iniziali o in pazienti con riserva metabolica conservata. [55, 75]

2.2.2 Nuovi biomarcatori e risposta immunitaria: il ruolo dell'MDW

La **Monocyte Distribution Width (MDW)** rappresenta un biomarcatore emergente che riflette le alterazioni morfologiche dei monociti durante l'attivazione immunitaria. Nella sepsi, i monociti subiscono cambiamenti dimensionali e funzionali in risposta alla

stimolazione da parte di patogeni e mediatori infiammatori, con conseguente aumento della variabilità volumetrica.

Il principale vantaggio dell'MDW è la sua disponibilità immediata nell'ambito dell'emocromo completo, senza necessità di test aggiuntivi. Tuttavia, la sua specificità limitata e la variabilità interindividuale ne impongono un utilizzo integrato con altri biomarcatori e dati clinici. [78]

2.2.3 Diagnostica microbiologica: tra *gold standard* e limiti operativi

L'identificazione dell'agente eziologico rappresenta un elemento fondamentale nella gestione della sepsi, in quanto consente di impostare una terapia antimicrobica mirata e di attuare strategie efficaci di controllo del focolaio infettivo (*source control*). Tuttavia, è importante sottolineare che la diagnosi di sepsi non può basarsi esclusivamente sull'identificazione microbiologica del patogeno, ma va integrata con la clinica.

Le **emocolture** costituiscono il principale strumento diagnostico per l'identificazione dei microrganismi responsabili e sono tradizionalmente considerate il *gold standard* per la diagnosi di batteriemia. Esse si basano sulla crescita di microrganismi in terreni di coltura liquidi, seguita dall'identificazione del patogeno e dalla determinazione della sensibilità agli antibiotici mediante antibiogramma.

Dal punto di vista tecnico, il processo prevede la raccolta di campioni ematici in condizioni rigorosamente asettiche, preferibilmente prima dell'inizio della terapia antibiotica, al fine di massimizzare la sensibilità diagnostica. I campioni vengono quindi incubati in sistemi automatizzati che rilevano la crescita microbica attraverso variazioni metaboliche, come la produzione di anidride carbonica. Una volta ottenuta la positività, l'identificazione del microrganismo può essere accelerata mediante tecniche avanzate, quali la spettrometria di massa MALDI-TOF, che consente una caratterizzazione rapida e accurata del patogeno, pur non influenzando i tempi necessari alla crescita microbica.

Nonostante i progressi tecnologici, le emocolture presentano limiti significativi. La sensibilità non è ottimale e una quota rilevante di pazienti con sepsi può presentare emocolture negative, in particolare in presenza di terapia antibiotica già in corso, bassa carica batterica o infezioni localizzate senza batteriemia persistente. Inoltre, i tempi di risposta, generalmente compresi tra 24 e 72 ore, possono ritardare l'adeguamento della terapia antimicrobica. Il rischio di contaminazione rappresenta un ulteriore limite, con possibili

conseguenze cliniche rilevanti, tra cui l'impiego non necessario di antibiotici ad ampio spettro.

Un aspetto cruciale della diagnostica microbiologica è rappresentato dall'identificazione del focolaio infettivo, che può richiedere l'analisi di campioni biologici provenienti da diversi distretti anatomici. Questo processo è essenziale non solo per la definizione eziologica dell'infezione, ma anche per l'attuazione del *source control*, considerato un intervento determinante nella gestione della sepsi grave e dello shock settico. [79, 74]

2.2.4 Diagnostica molecolare: rapidità versus significato clinico

Le tecniche di biologia molecolare, in particolare la *Polymerase Chain Reaction (PCR)*, hanno introdotto un cambiamento significativo nell'approccio diagnostico alla sepsi, consentendo l'identificazione rapida di patogeni direttamente dai campioni biologici. I sistemi multiplex permettono il rilevamento simultaneo di numerosi microrganismi e geni di resistenza, riducendo i tempi diagnostici a poche ore.

Questa rapidità rappresenta un vantaggio cruciale, soprattutto nelle fasi iniziali della sepsi, in cui ogni ritardo terapeutico è associato a un aumento della mortalità. Tuttavia, l'elevata sensibilità di queste tecniche può rappresentare anche un limite, in quanto non sempre è possibile distinguere tra infezione attiva e presenza di materiale genetico residuo o contaminante. Inoltre, le tecniche molecolari non forniscono informazioni complete sulla sensibilità agli antibiotici e non possono sostituire le colture tradizionali, che rimangono indispensabili per una gestione terapeutica ottimale. Pertanto, il loro utilizzo deve essere considerato complementare e integrato in un approccio diagnostico multimodale. [74]

2.2.5 Biomarcatori avanzati: prospettive future

La ricerca attuale si sta orientando verso biomarcatori in grado di riflettere in modo più accurato la complessità della risposta immunitaria nella sepsi. In questo contesto, le **modificazioni post-traduzionali (PTM)** delle proteine rappresentano un ambito di grande interesse. Tuttavia, l'applicazione clinica di questi biomarcatori è ancora limitata e richiede ulteriori validazioni. [80]

2.2.6 Implicazioni cliniche

In conclusione, la gestione della sepsi richiede un approccio integrato che combini dati clinici, laboratoristici e microbiologici. I biomarcatori attualmente disponibili forniscono

informazioni utili ma incomplete, riflettendo solo parzialmente la complessità della risposta immunitaria e della disfunzione d'organo.

L'integrazione tra biomarcatori tradizionali, nuovi parametri ematologici, tecniche microbiologiche convenzionali e metodiche molecolari può contribuire a migliorare l'accuratezza diagnostica e l'outcome dei pazienti. Tuttavia, rimane fondamentale un'interpretazione critica dei risultati, alla luce dei limiti intrinseci di ciascun test e della variabilità biologica della sepsi. [55, 75]

2.3 Tecniche di imaging nella sepsi

Le tecniche di imaging rivestono un ruolo complementare ma fondamentale nella gestione del paziente con sepsi. Sebbene la diagnosi di sepsi sia primariamente clinico-laboratoristica, l'imaging è essenziale per l'identificazione del focolaio infettivo e la pianificazione terapeutica. L'identificazione precoce del sito d'infezione permette un trattamento mirato e tempestivo, fattore determinante dal punto di vista prognostico. [81]

Nella pratica clinica, la diagnostica per immagini trova applicazione nella localizzazione del focolaio infettivo, nell'identificazione di complicanze quali ascessi, raccolte e ischemia, nel guidare le procedure interventistiche e nel monitoraggio dell'andamento clinico e della risposta alla terapia.

È importante sottolineare che l'imaging non rappresenta uno strumento diagnostico per la sepsi, ma piuttosto un supporto nella definizione eziologica e nella gestione terapeutica. [81]

2.3.1 Ecografia

L'ecografia, in particolare la *Point Of Care UltraSound* (POCUS), rappresenta una tecnica di prima linea per valutare il paziente settico, grazie alla sua disponibilità, assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti e invasività praticamente nulla.

La POCUS permette:

- la valutazione del focolaio infettivo a livello polmonare, addominale e delle vie urinarie;
- la valutazione emodinamica analizzando la funzione cardiaca e stima dello stato volumico del paziente attraverso la vena cava inferiore;
- di guidare le procedure invasive quali toracentesi, paracentesi, drenaggi, cateterismi.

Numerosi studi hanno dimostrato come l'utilizzo dell'ecografia sia di ausilio nell'identificazione del focolaio infettivo e come supporti decisioni terapeutiche tempestive e personalizzate. Il ruolo della POCUS nel paziente settico verrà affrontato esaustivamente nel capitolo successivo. [82, 83]

2.3.2 Radiografia tradizionale

La radiografia del torace è spesso la prima metodica a cui si fa ricorso nel paziente con sospetta sepsi, soprattutto nell'ipotesi infezione delle basse vie respiratorie.

La sua ampia disponibilità, rapida esecuzione e costo limitato giustificano il suo utilizzo come strumento iniziale di screening, specialmente in ambito emergenziale. [84]

Tuttavia, il valore diagnostico della radiografia è limitato: la sensibilità nell'identificazione della polmonite, principale causa di sepsi, è inferiore rispetto ad altre metodiche, con una ridotta capacità di rilevare alterazioni parenchimali nelle fasi precoci o nei pazienti critici, disidratati o ventilati meccanicamente. Inoltre, non è accurata nella diagnosi differenziale tra polmonite e altre condizioni patologiche quali edema polmonare, atelettasia e sindrome da distress respiratorio acuto, tutte condizioni che frequentemente accompagnano la sepsi. [85]

Nonostante questi limiti, la radiografia mantiene un ruolo rilevante per:

- inquadramento iniziale del paziente;
- monitoraggio evolutivo: addensamenti, comparsa di versamento pleurico;
- valutazione di dispositivi: cateteri venosi centrali, tubo endotracheale.

Alla luce di queste considerazioni, la radiografia del torace dovrebbe essere interpretata sempre nel contesto clinico e, in caso di dubbio diagnostico o mancata identificazione del focolaio infettivo, deve essere seguita da metodiche più sensibili, in particolare ecografia toracica o tomografia computerizzata.

2.3.3 Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) rappresenta la metodica di riferimento per l'identificazione del focolaio infettivo, soprattutto nei casi in cui quest'ultimo non sia clinicamente evidente o nei casi in cui le tecniche di primo livello non siano state dirimenti. La sua elevata risoluzione spaziale e le acquisizioni multiplanari consentono un'accurata identificazione del focolaio infettivo e di eventuali complicanze associate. [84, 86, 87]

L'impiego di mezzo di contrasto iodato è generalmente raccomandato, in quanto migliora significativamente la capacità diagnostica, permettendo di distinguere tessuti vitali da aree necrotiche e l'identificazione di raccolte fluide, ascessi e segni di ischemia o ipoperfusione. [84]

Nei pazienti in shock settico, la TC può evidenziare segni di ipoperfusione sistemica, noti come *hypoperfusion complex*, caratterizzati da ipoperfusione splancnica, alterazioni della parete intestinale e enhancement anomalo delle ghiandole surrenali. Tali reperti riflettono la compromissione emodinamica sistemica e possono avere valore prognostico. [88]

In ambito addominale, la TC rappresenta il *gold standard* sia per la diagnosi di sepsi intraddominale che per pianificare l'approccio terapeutico, sia esso chirurgico o interventistico. [89]

Le principali indicazioni all'esecuzione di TC nel paziente settico sono:

- sepsi di origine sconosciuta;
- mancata risposta all'antibioticoterapia empirica;
- peggioramento clinico o comparsa di disfunzione d'organo;
- sospetto di complicanze quali ascessi, perforazioni e ischemia intestinale.

In particolare, la TC assume un ruolo determinante nei pazienti con quadro clinico complesso o atipico, nei quali la localizzazione del focolaio infettivo è essenziale per impostare un adeguato *source control*. [84, 90]

Diversi studi hanno dimostrato l'elevata accuratezza diagnostica della TC, evidenziando una capacità di identificare il focolaio infettivo in una percentuale compresa tra il 70% e l'85% dei pazienti, con variazioni legate al contesto clinico e alla popolazione studiata. [86, 90]

In uno studio osservazionale su pazienti con sospetta sepsi, la TC ha permesso l'identificazione di un focus infettivo nel circa 76% dei casi, con una distribuzione prevalente a livello:

- polmonare (~35–40%);
- addominale (~25–30%);
- genito-urinario (~10–15%). [90]

Rispetto alla radiografia del torace, la TC presenta una sensibilità significativamente superiore nella diagnosi di infezioni polmonari, con valori riportati fino al 90–95%, rispetto a circa 50–60% della radiografia standard, soprattutto nelle fasi precoci o nei pazienti critici. [91, 92]

Tuttavia, è importante sottolineare che l'accuratezza diagnostica della TC può ridursi nei pazienti già in trattamento antibiotico o in presenza di infezioni a bassa carica batterica o localizzazioni difficili (per esempio le infezioni endovascolari), confermando la necessità di un'integrazione con i dati clinico-laboratoristici. Inoltre, l'impiego della TC nel paziente settico presenta alcune criticità rilevanti. In primo luogo, l'esecuzione dell'esame richiede il trasferimento del paziente in ambiente radiologico, condizione che può risultare complessa e potenzialmente rischiosa nei soggetti emodinamicamente instabili o sottoposti a supporti intensivi. L'esposizione a radiazioni ionizzanti rappresenta un ulteriore limite, soprattutto nei pazienti che necessitano di esami seriati. Inoltre, l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato, spesso indispensabile per una valutazione ottimale, può essere associato a un rischio di danno renale acuto, in particolare nei pazienti già compromessi o con preesistente insufficienza renale. [84, 91]

Dal punto di vista diagnostico, la TC presenta limitazioni intrinseche: pur essendo altamente sensibile nell'identificazione di alterazioni morfologiche, non consente di distinguere con certezza tra infezione attiva e infiammazione sterile, né di fornire informazioni dirette sull'agente eziologico. Ne deriva la necessità di integrare sempre i reperti radiologici con il quadro clinico e i dati laboratoristici, in un'ottica di valutazione multidisciplinare. [86]

In conclusione, sebbene la tomografia computerizzata costituisca il riferimento diagnostico per la localizzazione del focolaio settico, il suo impiego non può prescindere da una valutazione clinica integrata, poiché l'elevata accuratezza morfologica non si traduce necessariamente in una capacità di definire l'attività infettiva o di orientare, da sola, le decisioni terapeutiche.

2.4 Gestione e terapia

La gestione della sepsi e dello shock settico rappresenta una sfida clinica complessa e tempo-dipendente, che richiede un riconoscimento precoce e un intervento terapeutico immediato. Analogamente ad altre emergenze tempo-sensibili, quali l'ictus e l'infarto miocardico acuto, la tempestività dell'intervento costituisce un determinante cruciale per la prognosi. Numerose evidenze dimostrano come il ritardo nell'inizio di una terapia appropriata, soprattutto antibiotica, sia associato a un incremento significativo della mortalità.

Le più recenti raccomandazioni sottolineano come la gestione della sepsi non debba limitarsi all'applicazione di protocolli rigidamente standardizzati, ma debba basarsi su un approccio dinamico, caratterizzato da una continua rivalutazione della risposta del paziente. In questo contesto, le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2026 rappresentano un punto di riferimento, fornendo indicazioni basate sul sistema GRADE. Le raccomandazioni vengono classificate in base al bilancio tra rischio e beneficio e in base alla qualità delle evidenze disponibili. Nonostante in molti casi le evidenze siano di qualità moderata o bassa, esse costituiscono il riferimento per la gestione del paziente con sepsi. [55]

2.4.1 Valutazione iniziale

All'accesso in pronto soccorso, è necessario stabilizzare le funzioni vitali secondo lo schema ABC (*Airway, Breathing, Circulation*). Contestualmente devono essere monitorati i principali parametri vitali: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea e saturazione periferica di ossigeno (SpO₂), oltre alla valutazione dello stato neurologico mediante scale validate quali GCS o AVPU. Per i pazienti che richiedono l'ammissione in terapia intensiva, è importante che il trasferimento avvenga rapidamente, idealmente entro le 6 ore, in quanto per ogni ora di ritardo si ha un aumento della mortalità dell'1.5% [93].

Nel contesto della gestione precoce, uno strumento clinico ampiamente utilizzato è il **Sepsis-6**, che, seppur non formalmente incluso nelle più recenti linee guida, identifica sei interventi fondamentali da attuare idealmente entro la prima ora dal sospetto di sepsi:

1. **somministrazione di ossigeno** per mantenere SpO₂ \geq 94% (88–92% nei pazienti a rischio di ipercapnia);
2. prelievi ematici, incluse **emocolture**;
3. inizio precoce di **antibiotici ad ampio spettro** per via endovenosa;

4. **somministrazione di fluidi** in caso di ipotensione o lattato elevato;
5. **monitoraggio del lattato** sierico;
6. **monitoraggio della diuresi** e dei parametri vitali. [94]

2.4.2 Ossigenoterapia

Il paziente settico sviluppa uno squilibrio critico tra la richiesta e disponibilità di ossigeno a livello tissutale. La *delivery* è ridotta a causa di una combinazione di fattori, tra cui ipotensione arteriosa, riduzione della portata cardiaca, edema interstiziale e alterazioni del microcircolo con distribuzione inefficace del flusso a livello capillare. Parallelamente, la richiesta cellulare di ossigeno è aumentata per lo stato ipermetabolico tipico della sepsi.

L'ossigenoterapia ha quindi l'obiettivo di ottimizzare la disponibilità di ossigeno ai tessuti, contribuendo al mantenimento della perfusione d'organo. Si raccomanda di iniziare la somministrazione quando la saturazione periferica (SpO₂) è inferiore al 92%, con un target compreso tra il 94% e il 98%. Nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica, le linee guida suggeriscono l'impegno di cannule nasali ad alto flusso (HFNC) rispetto all'ossigenoterapia convenzionale (raccomandazione condizionale, evidenza bassa). [55]

Nei pazienti critici è indicata la somministrazione immediata di ossigeno ad alto flusso (15 L/min) tramite maschera con reservoir. Nei pazienti emodinamicamente stabili, nonostante le evidenze non siano sufficienti, è preferito un approccio conservativo, utilizzando la minima frazione inspirata di ossigeno necessaria al raggiungimento del target. [95]

L'ossigenoterapia deve essere attentamente titolata, evitando sia l'ipossiémia che l'iperossia. Nei pazienti con ridotta capacità ventilatoria (ad esempio BPCO, patologie neuromuscolari o obesità severa), una somministrazione eccessiva di ossigeno può determinare ritenzione di CO₂ e insufficienza respiratoria ipercapnica. In questa categoria di pazienti, il target deve essere ridotto a valori compresi tra l'88% e il 92%, associato ad un attento monitoraggio clinico ed emogasanalitico.

Poiché il trasporto di ossigeno dipende anche dalla concentrazione ematica di emoglobina, in presenza di anemia severa, ovvero nei casi in cui Hb <7 g/dL, o <8 g/dL in pazienti con patologie cardiopolmonari rilevanti, può essere indicato il supporto trasfusionale di emazie concentrate. [96, 97]

In presenza di ipossiemia severa e/o ipercapnia associata ad acidosi respiratoria, può rendersi necessario il ricorso a ossigenoterapia controllata, ad esempio mediante maschera di Venturi, o a supporto ventilatorio, inizialmente non invasivo (NIV o CPAP) e, nei casi più gravi o in caso di fallimento, a ventilazione meccanica invasiva.

Infine, la somministrazione prolungata di ossigeno ad alto flusso non umidificato non dovrebbe superare le 4–6 ore, a causa del rischio di disidratazione delle mucose, ritenzione di secrezioni e perdita di calore corporeo, è indicato l'impiego di sistemi di umidificazione. [96, 97]

2.4.3 Accessi venosi, esami ematici ed emocolture

Nella fase iniziale è raccomandato il posizionamento, entro 45 minuti dall'ingresso, di due accessi venosi periferici di adeguato calibro per consentire la somministrazione di fluidi e farmaci (indicazione temporale basata sulla pratica clinica consolidata, sebbene non supportata da evidenze robuste).

Devono essere eseguiti rapidamente esami ematochimici completi. Le linee guida della regione Toscana raccomandano l'esecuzione del cosiddetto “pannello sepsi” comprendente: emocromo con formula, coagulazione (pT, pTT ed eventualmente fibrinogeno), creatinina, urea, glicemia ed elettroliti sierici, bilirubina totale e diretta, AST, ALT, LDH, PCR, procalcitonina e troponina.

Le emocolture rappresentano il *gold standard* per l'identificazione del patogeno e, secondo le linee guida SSC 2026 devono essere prelevate prima dell'inizio della terapia antibiotica, ma senza ritardarla (raccomandazione forte, evidenza bassa). Si raccomanda il prelievo di almeno 2 set di emocolture nelle 24 ore successive all'episodio clinico, al fine di aumentare la sensibilità diagnostica. [98, 55]

2.4.4 Antibioticoterapia e controllo della fonte infettiva (*source control*)

La somministrazione tempestiva di antibiotici per via endovenosa rappresenta uno dei principali determinanti di sopravvivenza nei pazienti con sepsi. Nei casi di shock settico o sepsi altamente probabile, la terapia antimicrobica deve essere iniziata immediatamente, idealmente entro 1 ora dal riconoscimento (raccomandazione forte, evidenza bassa). Nei pazienti senza shock conclamato, ma con sospetto di sepsi, è appropriato completare una valutazione clinica per distinguere cause infettive da non infettive prima di iniziare il trattamento, per poi avviare l'antibioticoterapia se necessario, idealmente entro le 3 ore.

Numerose evidenze dimostrano che ritardi nella somministrazione di antibiotici appropriati sono associati a un aumento della mortalità, tuttavia, è fondamentale sottolineare che l'efficacia dipende non solo dalla precocità, ma anche dall'appropriatezza della scelta terapeutica. [99]

Scelta empirica e spettro antibiotico

La terapia empirica iniziale deve essere guidata dal sospetto focus infettivo, integrando dati clinici, radiologici ed epidemiologici.

In presenza di un focus definito, la terapia deve essere mirata ai patogeni più probabili. Ad esempio, nelle infezioni delle vie respiratorie possono essere impiegati β -lattamici ad ampio spettro come ceftriaxone o amoxicillina/acido clavulanico, mentre nelle infezioni intra-addominali è spesso necessaria una copertura per anaerobi, ottenibile con metronidazolo o mediante β -lattamici/inibitori delle β -lattamasi come piperacillina/tazobactam.

In assenza di un focus identificabile, è indicata una copertura empirica ad ampio spettro comprendente batteri Gram-positivi e Gram-negativi, con eventuale estensione ad anaerobi e *Pseudomonas*, utilizzando regimi quali piperacillina/tazobactam o carbapenemi nei casi più gravi. [100]

Nei pazienti ad alto rischio di microrganismi multiresistenti (MDR), può essere indicata una duplice copertura per Gram-negativi, ad esempio associando un β -lattamico ad un aminoglicoside come l'amikacina. La copertura per MRSA deve essere considerata in presenza di fattori di rischio specifici o sospetto di infezione nosocomiale, mediante l'impiego di molecole quali vancomicina o linezolid. Tuttavia, le linee guida suggeriscono di estendere empiricamente la copertura esclusivamente nei pazienti con fattori di rischio per resistenze, al fine di evitare un uso inappropriato di antibiotici ad ampio spettro (raccomandazione condizionale, evidenza bassa). [101]

Ottimizzazione farmacocinetica e farmacodinamica (PK/PD)

Nei pazienti settici si verificano alterazioni farmacocinetiche significative, tra cui aumento del volume di distribuzione e variazioni della clearance, particolarmente rilevanti per gli antibiotici idrofili, come i β -lattamici. Per questo motivo, in caso di utilizzo di tali farmaci (raccomandazione forte, evidenza moderata):

- è raccomandata la somministrazione di una dose di carico adeguata, al fine di raggiungere rapidamente concentrazioni terapeutiche efficaci;

- le infusioni prolungate o continue consentono di mantenere le concentrazioni del farmaco costantemente sopra il livello necessario per inibire la crescita batterica, ossia sopra la concentrazione minima inibente del patogeno ($T > MIC$), massimizzando così l'efficacia antibatterica.

Queste strategie consentono di ottimizzare l'efficacia terapeutica nelle fasi iniziali della sepsi. [101, 55]

Revisione terapeutica e de-escalation

La terapia antibiotica deve essere rivalutata quotidianamente, con particolare attenzione ai tempi di 24, 48 e 72 ore, sulla base dei dati microbiologici e della risposta clinica. Quando possibile, è raccomandata la de-escalation verso una terapia mirata (raccomandazione forte, evidenza bassa). Questo approccio riduce il rischio di tossicità, selezione di ceppi resistenti e complicanze, quali infezioni da *Clostridioides difficile*. Nei pazienti in miglioramento, è inoltre indicata la conversione precoce a terapia orale. [102]

Popolazione / Sindrome	RCT / Revisione Sistemática (Dati Estratti Da)	Durata Minore	Durata Maggiore	Risultati
Polmonite	Capellier 2012 (301)	8 giorni	15 giorni	Nessuna differenza
	Chastre 2003 (301, 302)	8 giorni	15 giorni	Nessuna differenza
	El Moussaoui 2006 (302)	3 giorni	8 giorni	Nessuna differenza
	Fekih Hassen 2009 (301-303)	7 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	File 2007 (302, 303)	5 giorni	7 giorni	Nessuna differenza
	Kollef 2012 (302, 303)	7 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	Leophonte 2002 (302, 303)	5 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	Medina 2007 (301)	8 giorni	12 giorni	Nessuna differenza
	Siegel 1999 (302, 303)	7 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	Tellier 2004 (302, 303)	5 giorni	7 giorni	Nessuna differenza
Batteriemia	Chaudhry 2000 (302)	5 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	Runyon 1991 (302)	5 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	Yahav 2018 (304)	7 giorni	14 giorni	Nessuna differenza
Infezione intra-addominale	Montravers 2018 (305)	8 giorni	15 giorni	Nessuna differenza
	Sawyer 2015 (293)	Max. 5 giorni	Max. 10 giorni	Nessuna differenza
Infezione delle vie urinarie	Peterson 2008 (290)	5 giorni	10 giorni	Nessuna differenza

Figura 12: Durata pianificata della terapia antimicrobica empirica negli studi randomizzati controllati (RCT) che confrontano trattamenti di durata più breve rispetto a quelli di durata più lunga, in base alla sindrome clinica. Tradotto da: Evans, Laura, et al. "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021." *Critical care medicine* 49.11 (2021): e1063-e1143. [65]

Per quanto riguarda la durata della terapia, questa dipende dal sito d'infezione e dalla gravità. In ogni caso, è da preferire una durata breve, perché non è stata riscontrato un miglioramento dell'outcome per terapie lunghe rispetto a terapie brevi. [55]

Eziologie non batteriche e fallimento terapeutico

La mancata risposta alla terapia iniziale impone una rivalutazione diagnostica, includendo la possibilità di patogeni atipici, infezioni fungine o diagnosi alternative. Soprattutto in presenza di fattori di rischio specifici, quali trapianto d'organo, esposizione prolungata ad antibiotici, patologie addominali complesse, deve essere considerata un'eziologia fungina. [103]

Controllo della fonte infettiva

Il controllo del focolaio infettivo, o *source control*, rappresenta un pilastro fondamentale nella gestione della sepsi e comprende tutte le procedure volte alla rimozione o al drenaggio della fonte di infezione.

Interventi quali drenaggio di ascessi, *debridement* di tessuti necrotici o rimozione di dispositivi infetti devono essere eseguiti più precocemente possibile, idealmente entro 6–12 ore dalla diagnosi, compatibilmente con la stabilità clinica del paziente. La tempestività del *source control* è strettamente associata al miglioramento dell'outcome e dovrebbero essere avviate entro 6 ore dall'identificazione del focolaio (raccomandazione condizionale, evidenza molto bassa). [104]

2.4.5 Monitoraggio del lattato

Il lattato rappresenta un marker fondamentale di ipoperfusione tissutale e stress metabolico. La sua misurazione come parte integrante della valutazione iniziale del paziente a rischio di sepsi è suggerita dalla SSC (raccomandazione condizionale, evidenza bassa). Valori superiori a 2 mmol/L indicano uno stato di ipoperfusione e richiedono monitoraggio seriato.

La riduzione del lattato nel tempo rappresenta un segno di risposta al trattamento, mentre valori persistentemente elevati, superiori a 4 mmol/L, suggeriscono la necessità di rivalutazione terapeutica e sono associati a prognosi sfavorevole. [105]

2.4.6 Fluidoterapia

La terapia con fluidi rappresenta un elemento fondamentale nella gestione iniziale della sepsi e dello shock settico. L'obiettivo è ripristinare la perfusione tissutale aumentando il ritorno venoso, il precarico e la gittata cardiaca.

In corso di sepsi, il paziente può andare incontro a due diverse forme di deficit volemico che spesso coesistono:

1. ipovolemia relativa: causata da vasodilatazione e aumento della permeabilità capillare, i liquidi migrano dal compartimento intravascolare allo spazio interstiziale;
2. ipovolemia assoluta: dovuta a un ridotto introito di liquidi o aumentate perdite (diarrea, vomito, sudorazione, emorragie).

Le linee guida suggeriscono di somministrare almeno 30ml/kg di cristalloidi entro le prime tre ore (raccomandazione condizionale, evidenza bassa).

Scelta dei fluidi

I cristalloidi rappresentano la prima scelta nella rianimazione del paziente settico (raccomandazione forte, evidenza moderata). Le soluzioni bilanciate (Ringer Lattato, Hartmann o Plasmalyte) sono preferibili alla fisiologica allo 0,9% (raccomandazione condizionale, evidenza moderata) perché riducono il rischio di:

- acidosi metabolica ipercloremica: dovuta all'elevata concentrazione di cloruro (154 mEq/L);
- danno renale acuto (AKI): l'ipercloremia può indurre vasocostrizione dell'arteriola afferente renale, riducendo la pressione di filtrazione glomerulare. [106, 107]

Per quanto riguarda i colloidali, l'utilizzo routinario di albumina è sconsigliato (raccomandazione condizionale, evidenza moderata), ma può essere considerata qualora siano necessari volumi molto elevati. I colloidali sintetici sono invece controindicati nella sepsi (raccomandazione forte, evidenza alta). [108, 109, 110]

Strategie di somministrazione e monitoraggio

La rianimazione deve essere tempestiva e guidata dalla risposta clinica. La *fluid challenge* consiste nella somministrazione rapida di 250-500 mL di cristalloide, monitorando attentamente la risposta del paziente tramite i seguenti parametri:

- aumento della **pressione arteriosa**: sistolica >90 mmHg, MAP \geq 65mmHg;
- miglioramento dello **stato di coscienza**;
- aumento della **diuresi**;
- **lattatemia** <2 mmol/L;
- **tempo di riempimento capillare** \leq 2–3 secondi,

Se la risposta è insufficiente, possono essere somministrati ulteriori boli fino a 20–30 mL/kg nelle prime ore, sempre con stretto monitoraggio. [111]

È importante distinguere le fasi della sepsi:

- **“Warm sepsis”**: fase iniziale, paziente con cute calda e rosea, ma pressione arteriosa ancora borderline, la perfusione è generalmente buona, ma il supporto con fluidi è comunque necessario;
- **“Cold sepsis”**: fase avanzata, con ipoperfusione periferica evidente, edema e possibile insufficienza d’organo, richiede intervento aggressivo e continuo monitoraggio. [112]

2.4.7 La diuresi come indicatore di perfusione sistemica

Il monitoraggio della diuresi rappresenta un elemento fondamentale nella valutazione della perfusione d’organo. Nelle fasi iniziali della gestione del paziente settico, in particolare in pronto soccorso, non sempre sono disponibili sistemi avanzati per la misurazione della gittata cardiaca. In tale contesto, la diuresi costituisce un indicatore clinico semplice, immediatamente accessibile e altamente informativo della perfusione sistemica.

Nonostante valori pressori apparentemente adeguati, la perfusione tissutale può essere compromessa, in questo contesto, la riduzione della diuresi rappresenta spesso un segnale precoce di ipoperfusione. L’obiettivo terapeutico è il mantenimento di una diuresi \geq 0,5 mL/kg/h. Il mancato raggiungimento di tale target richiede:

- esclusione di cause meccaniche, quali ostruzione o malposizionamento del catetere vescicale;
- rivalutazione dello stato volemico e della necessità di ulteriori boli di fluidi;

- sospetto di danno renale acuto (AKI), qualora l'oliguria persista nonostante un'adeguata rianimazione fluidica, è richiesto ulteriore approfondimento diagnostico e coinvolgimento specialistico.

La gestione del bilancio idrico deve considerare anche le perdite insensibili, particolarmente variabili nel paziente settico. Pertanto, le decisioni terapeutiche devono basarsi su una valutazione clinica integrata e multiparametrica. [113, 114]

2.4.8 Agenti vasoattivi

Se dopo la somministrazione di fluidi la MAP rimane <65 mmHg o permangono segni clinici di ipoperfusione tissutale, è necessario introdurre i vasoattivi, il cui uso precoce è essenziale per ridurre il rischio di danno d'organo derivante da ipoperfusione prolungata. [115]

Scelta e modalità dei vasoattivi

La **noradrenalina** è considerata il farmaco di prima scelta nello shock settico (raccomandazione forte, evidenza alta). [116]

La **vasopressina**: viene può aggiunta alla noradrenalina nello shock settico refrattario. Permette di ridurre la noradrenalina, riducendo quindi il carico adrenergico totale.

L'**adrenalina** considerata un'opzione secondaria, impiegata se la combinazione di noradrenalina e vasopressina non è sufficiente, soprattutto nei pazienti con disfunzione cardiaca. [117]

La **dopamina** non è raccomandata per il rischio di aritmie, altri agenti come **selepressina** e **angiotensina II** trovano applicazione in contesti selezionati, con evidenze limitate. La **terlipressina** è sconsigliata per l'elevato rischio di ischemie digitali e altri effetti avversi. [118] [119]

Durante la somministrazione è necessario monitorare continuamente pressione arteriosa, perfusione periferica, lattati e altri indicatori di perfusione tissutale. [55]

2.4.9 Agenti inotropi

Gli inotropi devono essere considerati solo nei pazienti con disfunzione cardiaca e ipoperfusione persistente, nonostante un adeguato riempimento volêmico e pressione arteriosa a target. Il loro obiettivo è quello di migliorare la gittata cardiaca e l'ossigenazione tissutale, specie in presenza di segni di ipossia periferica o lattatemia elevata.

La **dobutamina** è l'inotropo maggiormente utilizzato, aumenta la gittata cardiaca e il trasporto di ossigeno, migliora la perfusione splancnica e riduce l'acidosi intramucosa e i lattati. La risposta può essere variabile: in alcuni casi può provocare vasodilatazione marcata, abbassando la pressione arteriosa, o tachicardia senza aumento significativo del volume sistolico. [116, 120]

L'**adrenalina** è un'alternativa soprattutto nei contesti a risorse limitate, aumenta la gittata cardiaca ma con un rischio maggiore di aritmie, alterazione della circolazione splancnica e incremento dei lattati. Studi indiretti non mostrano differenze significative in termini di mortalità rispetto alla dobutamina. [116]

Levosimendan, un calcio-sensibilizzante con effetto inotropo e vasodilatatore, non ha dimostrato benefici clinici significativi in sepsi, a fronte di maggiore rischio di aritmie sopraventricolari e difficoltà nello svezzamento dalla ventilazione meccanica. [121]

In sintesi, gli inotropi devono essere riservati a specifiche categorie di pazienti, bilanciando attentamente benefici e rischi potenziali.

2.4.10 Terapie aggiuntive

Nei pazienti ospedalizzati con sepsi è raccomandata la profilassi del tromboembolismo venoso con eparina a basso peso molecolare, salvo controindicazioni (raccomandazione forte, evidenza moderata).

In caso di glicemia persistentemente elevata ≥ 180 mg/dL è raccomandata la terapia insulinica (raccomandazione forte, evidenza moderata).

Nei pazienti con shock settico persistente nonostante l'infusione di fluidi può essere considerata la somministrazione di idrocortisone per via endovenosa (200mg/die). L'obiettivo è ridurre il fabbisogno di vasopressori. Tuttavia, non è chiaro il reale beneficio sulla mortalità. [122]

2.5 Conseguenze a lungo termine

Un aspetto spesso trascurato nella gestione della sepsi è cosa succede ai pazienti dopo la dimissione. Anche quando l'evento acuto viene superato, il percorso di recupero può essere tutt'altro che lineare. I dati disponibili non sono molto confortanti: studi recenti mostrano che, entro due anni dalla dimissione, solo circa la metà dei pazienti raggiunge un recupero completo o quasi, mentre una parte significativa muore o sviluppa quella che viene chiamata sindrome post-sepsi (*Post-Sepsis Syndrome* o PSS). La mortalità a un anno varia molto tra i diversi studi, dal 10% fino al 40%, e rimane elevata anche negli anni successivi. Gran parte dei decessi tardivi è legata a problemi cardiovascolari o a nuove infezioni. [55, 123]

Un altro dato importante riguarda il rischio di riospedalizzazione: circa un paziente su tre viene nuovamente ricoverato entro 90 giorni dalla dimissione, e la percentuale sale quasi al 50% negli over 50. Le cause principali includono nuovi episodi di sepsi (fino a un terzo dei casi), scompenso cardiaco, polmonite e insufficienza renale acuta. Il rischio di ricadute settiche rimane aumentato per anni rispetto alla popolazione generale. [124]

Dal punto di vista biologico, sappiamo che nella sepsi c'è una vera e propria disregolazione del sistema immunitario: coesistono una fase iperinfiammatoria e una di immunosoppressione. Quest'ultima può persistere anche dopo la dimissione e sembra giocare un ruolo centrale nello sviluppo della sindrome post-sepsi. Infatti, coloro che sopravvivono alla fase acuta possono tornare a uno stato di omeostasi immunitaria oppure progredire verso un quadro clinico complesso noto come *Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome* (PICS). Questa condizione è caratterizzata da una immunosoppressione prolungata che persiste ben oltre la dimissione ospedaliera, predisponendo i sopravvissuti a infezioni secondarie, riospedalizzazioni ricorrenti e, in ultima analisi, a mortalità tardiva. A livello cellulare, l'espansione precoce e la persistenza di popolazioni cellulari specifiche, come le cellule T regolatorie (Treg) e le cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSC), giocano un ruolo cruciale nel mantenimento di questo stato di paralisi immunitaria tipico della PICS. [125]

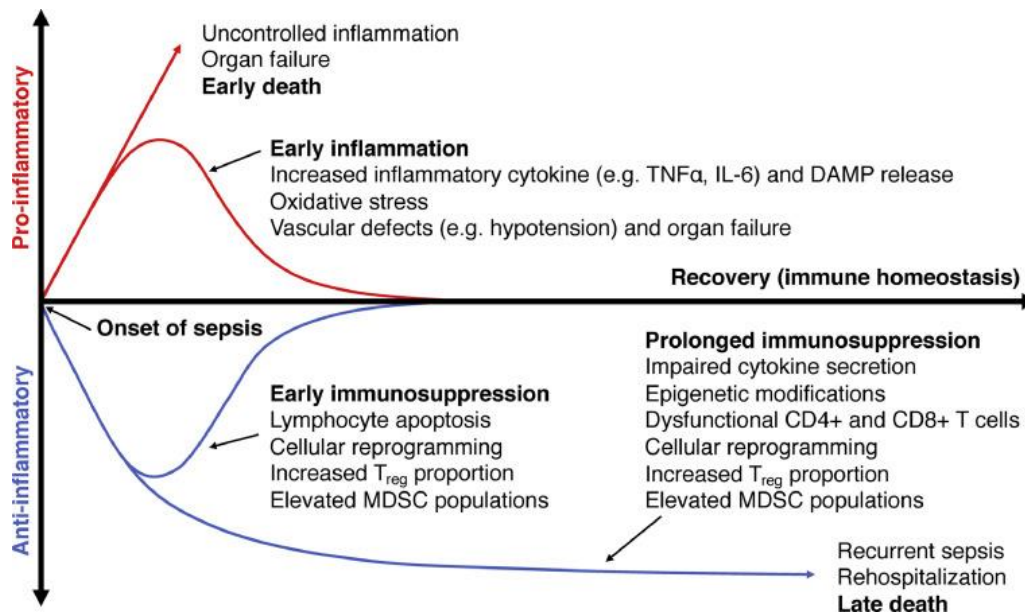


Figura 13: Disfunzione immunitaria nei sopravvissuti alla sepsi. Fonte: Van Der Slikke, Elisabeth C., et al. "Exploring the pathophysiology of post-sepsis syndrome to identify therapeutic opportunities." EBioMedicine 61 (2020).

La PSS si manifesta in modo molto vario, coinvolgendo sia la sfera fisica che quella neuropsicologica. Tra le complicanze più rilevanti ci sono i deficit cognitivi: si stima che tra un quarto e metà dei pazienti sviluppi problemi di memoria, attenzione o declino cognitivo persistente dopo una sepsi severa. I meccanismi alla base sono complessi e includono danni ischemici cerebrali, neuroinfiammazione prolungata e alterazioni della neurotrasmissione, con un ruolo chiave di alcune citochine come HMGB1, che rimangono elevate per settimane dopo la fase acuta. [123, 126]

Dal punto di vista clinico, i pazienti possono sviluppare disturbi neuropsichiatrici come PTSD, depressione e ansia; sintomi fisici persistenti come astenia, debolezza, dolori articolari e disturbi del sonno; perdita di autonomia e riduzione della qualità di vita; e un maggior rischio di nuove patologie croniche, in particolare cardiovascolari e renali. [127, 128, 129]

Alcune differenze di genere sono state osservate nella sopravvivenza post-sepsi: in diversi studi le donne sembrano avere una probabilità di ospedalizzazione e rischio di mortalità leggermente inferiori rispetto agli uomini, mentre gli uomini mostrano una maggiore predisposizione a complicanze cardiovascolari tardive. [130, 131, 132]

Un fenomeno interessante è l'obesity paradox: pazienti con un indice di massa corporea più elevato sembrano avere, in alcuni studi, una sopravvivenza migliore dopo sepsi rispetto ai

pazienti normopeso o sottopeso, probabilmente grazie a riserve energetiche maggiori e a una diversa risposta immunitaria. Tuttavia, questo non riduce il rischio di complicanze a lungo termine. [133, 134]

La sindrome post-sepsi può durare mesi o addirittura anni, con un impatto importante sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Nonostante il numero crescente di sopravvissuti, mancano ancora linee guida internazionali specifiche per la gestione di questa sindrome e la prevenzione delle complicanze. Tuttavia, esistono strategie promettenti per ridurre l'impatto a lungo termine [135]:

1. la gestione precoce della sepsi secondo le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* descritte precedentemente migliora la sopravvivenza e riduce i rischi post-dimissione. [136]
2. la cura del dolore, dell'agitazione e del delirio in terapia intensiva aiuta a prevenire problemi cognitivi e neuropsicologici [137]
3. infine, la mobilitazione precoce, anche in reparto, favorisce il recupero funzionale e preserva l'autonomia, come raccomandato dal *NICE (National Institute for Health and Care Excellence)*. [138]

Capitolo 3 - La Point-Of-Care-UltraSound (POCUS) nell'inquadramento della sepsi

La *Point-of-Care UltraSound* (POCUS) nella gestione del paziente settico rappresenta uno strumento rilevante, consentendo una valutazione bedside, dinamica e ripetibile della fisiopatologia individuale. In un contesto in cui l'accuratezza dell'esame clinico iniziale può risultare limitata la POCUS permette di migliorare l'inquadramento diagnostico precoce, facilitando sia la caratterizzazione dello stato emodinamico sia l'identificazione della fonte infettiva.

Numerosi studi suggeriscono che l'impiego sistematico della POCUS, soprattutto da parte di operatori esperti, possa ridurre i tempi decisionali e contribuire a una gestione più mirata del paziente critico, pur rimanendo uno strumento fortemente operatore-dipendente e da integrare sempre con i dati clinici e laboratoristici. [139]

3.1 La POCUS per la valutazione e il monitoraggio emodinamico

Il paziente settico presenta frequentemente un quadro emodinamico complesso, caratterizzato dalla coesistenza di vasoplegia, ipovolemia relativa o assoluta e possibile disfunzione miocardica. In questo scenario, la POCUS consente una valutazione integrata della macrocircolazione. [140, 141]

3.1.1 Diagnosi differenziale dello shock: il protocollo RUSH

Il protocollo RUSH (*Rapid Ultrasound in Shock*) rappresenta un approccio sistematico alla valutazione del paziente in stato di shock, basato sul modello “*Pump, Tank, Pipes*” (pompa, serbatoio, tubi). [141]

Nel contesto della sepsi, lo shock è tipicamente di tipo distributivo, tuttavia, nella pratica clinica sono frequenti quadri misti, nei quali coesistono componenti ipovolemiche o cardiogene. L'applicazione del protocollo RUSH permette di identificare tali componenti, guidando un approccio terapeutico più appropriato e personalizzato [139, 142].

Valutazione della Pompa (*Pump*)

La valutazione ecocardiografica mirata (FoCUS) consente una rapida stima della funzione ventricolare e l'identificazione di condizioni cardiache critiche nel paziente in stato di shock.

Nelle fasi precoci della sepsi è frequentemente osservabile un pattern ipercinetico, espressione della vasoplegia, caratterizzato da ventricoli di piccole dimensioni e aumentata contrattilità. In una quota significativa di pazienti può tuttavia svilupparsi una cardiomiopatia indotta dalla sepsi (*Sepsis-Induced Cardiomyopathy*, SCM), caratterizzata da dilatazione del ventricolo sinistro e riduzione globale della funzione sistolica.

La valutazione del ventricolo destro è fondamentale, poiché la sua disfunzione, secondaria a fattori quali ipossia, acidosi o ventilazione meccanica, si associa a prognosi sfavorevole. La FoCUS consente inoltre di identificare condizioni acute potenzialmente letali, come il tamponamento cardiaco o segni indiretti di embolia polmonare.

Infine, sebbene con sensibilità limitata, la FoCUS può evidenziare reperti suggestivi di patologie meno comuni, quali endocardite infettiva o cardiomiopatia di Takotsubo, che richiedono conferma mediante ecocardiografia avanzata. [83, 139]

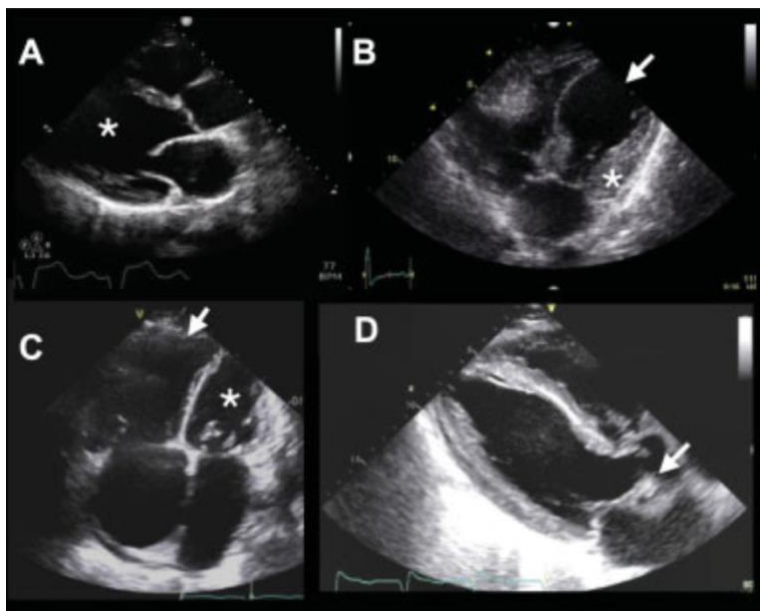


Figura 14: Patologia ecocardiografica cardiaca e shock. (A) Ventricolo sinistro dilatato (*) con ridotta funzione sistolica ventricolare, secondaria a cardiomiopatia cronica o cardiomiopatia indotta da sepsi. (B) Cardiomiopatia di Takotsubo con "ballooning" apicale (freccia) e ipercinesia compensatoria dei segmenti basali (*). (C) Grave dilatazione del ventricolo destro e dell'atrio destro (freccia), compatibile con severa disfunzione del ventricolo destro. Si noti come il ventricolo sinistro risulti compresso e di piccole dimensioni (*). (D) Valvola aortica ispessita e patologica (freccia), suggestiva di endocardite. Fonte: Sweeney, Daniel A., and Brandon M. Wiley. "Integrated multiorgan bedside ultrasound for the diagnosis and management of sepsis and septic shock." *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 42. No. 05. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021.

Valutazione del Serbatoio (*Tank*)

L'analisi dello stato volêmico include lo studio della vena cava inferiore (VCI), valutandone diametro e indice di collassabilità. Questi due parametri correlano infatti con la pressione

atriale destra e il precarico. In generale, un diametro $<2,1$ cm e collassabilità $>50\%$ sono indicativi di pressione centrale normale, mentre diametro $>2,1$ e collassabilità $<50\%$ sono indicativi di elevata pressione venosa centrale e possibile congestione. Tali parametri presentano alcuni limiti, soprattutto nei pazienti ventilati meccanicamente o con alterazioni della pressione intra-addominale, ma possono essere utili nella valutazione della *fluid responsiveness* (vedere oltre).

La valutazione del “serbatoio” comprende inoltre la ricerca di raccolte fluide come versamento peritoneale, pleurico o pericardico.

Valutazione dei Tubi (*Pipes*)

Lo studio del compartimento vascolare comprende la valutazione dell’aorta addominale, per escludere aneurismi o altre patologie acute, e del sistema venoso periferico, mediante test di compressione, per identificare eventuali trombosi venose profonde. Queste ultime possono rappresentare una causa alternativa di shock in caso di embolia polmonare, o, più raramente, una fonte infettiva in caso di tromboflebite settica.

Nel complesso, il protocollo RUSH non consente una diagnosi definitiva, ma rappresenta uno strumento di inquadramento rapido dello shock, particolarmente utile per riconoscere quadri emodinamici complessi e orientare precocemente la terapia.

3.1.2 Fluid responsiveness e fluid tolerance

La rianimazione volemica nel paziente settico richiede un bilanciamento tra la necessità di aumentare la gittata cardiaca e il rischio di sovraccarico di fluidi. In questo contesto, la distinzione tra *fluid responsiveness* e *fluid tolerance* risulta fondamentale.

Numeri studi hanno analizzato il ruolo della valutazione ecografica della Vena Cava Inferiore per determinare la *fluid responsiveness*. Tuttavia, i risultati di questi studi sono molto variabili e una metanalisi del 2018, ha dimostrato che il diametro della VCI e la sua variabilità respiratoria non sembrano essere parametri affidabili per predire la risposta ai fluidi. [143]

Un altro indicatore di *fluid responsiveness* è la variazione del *Velocity Time Integral* (VTI) del tratto di efflusso ventricolare sinistro durante manovre come il *Passive Leg Raising* (PLR), che simula un bolo di fluidi endogeno. Un incremento $\geq 10-15\%$ suggerisce un beneficio in seguito a somministrazione di fluidi. [83, 139]

Parallelamente, la valutazione della *fluid tolerance* è essenziale per prevenire complicanze da sovraccarico. L'ecografia polmonare consente di identificare la comparsa o l'incremento delle linee B, indicative di aumento del contenuto idrico interstiziale, tali reperti, pur non specifici per edema cardiogeno, risultano utili nel monitoraggio della congestione polmonare. [139, 142]

La valutazione della congestione venosa sistemica può essere ulteriormente approfondita mediante protocolli come il VExUS score, che analizzano il flusso venoso in diversi distretti (epatico, portale e renale). Tuttavia, tali strumenti sono ancora oggetto di studio e devono essere considerati complementari. [140]

3.1.3 Microcircolazione e incoerenza emodinamica

Uno degli aspetti più rilevanti nella sepsi è la cosiddetta incoerenza emodinamica, ovvero la mancata corrispondenza tra normalizzazione dei parametri macroscopici (come pressione arteriosa e gittata cardiaca) e il miglioramento della perfusione tissutale.

La POCUS non consente una valutazione diretta della microcircolazione, che richiede tecnologie dedicate come la videomicroscopia sublinguale. Tuttavia, essa può contribuire alla valutazione globale del paziente se integrata con parametri clinici di perfusione periferica, quali il tempo di riempimento capillare e il gradiente termico cutaneo. [140]

3.2 La POCUS nell'identificazione del focolaio infettivo

L'identificazione tempestiva della sorgente d'infezione è fondamentale nella gestione della sepsi, poiché correla direttamente con la rapidità dell'inizio della terapia antibiotica mirata e delle strategie di *source control*. L'approccio diagnostico tradizionale, basato su anamnesi, esame obiettivo e diagnostica per immagini standard, come la radiografia del torace, mostra spesso limiti in termini di sensibilità e di esecuzione, specialmente nel paziente emodinamicamente instabile. Secondo alcuni studi, l'integrazione sistematica della POCUS permette di elevare l'accuratezza diagnostica clinica dal 50% al 75%. [141] [144]

3.2.1 Infezioni dell'apparato respiratorio

Il polmone rappresenta la fonte più comune di sepsi e l'ecografia polmonare (LUS) ha dimostrato un'elevata sensibilità nella diagnosi di polmonite, in particolare nelle forme periferiche, risultando in molti casi addirittura superiore alla radiografia del torace [139, 144].

Secondo alcuni studi, la LUS permette di identificare la polmonite con una sensibilità superiore al 90-94% attraverso la visualizzazione di specifici pattern patologici, quali:

- consolidamenti parenchimali: identificati come aree di "epatizzazione" del polmone, ovvero aree che appaiono simili al fegato per la perdita della normale aerazione;
- broncogramma aereo dinamico: la presenza di spot iperecogeni in movimento durante gli atti respiratori, segno altamente specifico di polmonite che permette di distinguerla dalle atelettasie;
- versamento pleurico: la POCUS permette di rilevare quantità minime di versamento e ne caratterizza la natura. Infatti, la presenza di setti o detriti ecogeni (aspetto a "tempesta di neve") è indicativa di empiema e può suggerire la necessità di drenaggio toracico.

[139, 144]

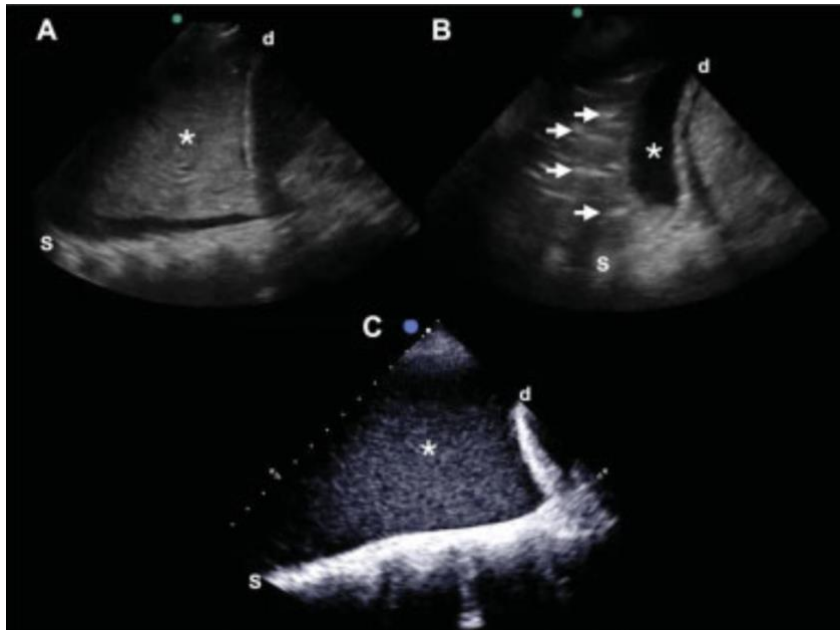


Figura 15: Immagini ecografiche bedside del parenchima polmonare e dello spazio pleurico: (A) consolidamento o “epatizzazione” del polmone (*); (B) broncogrammi aerei statici (freccie) associati a versamento pleurico ipoecogeno (*); (C) versamento pleurico omogeneo e iperecogeno. Fonte: Sweeney, Daniel A., and Brandon M. Wiley. "Integrated multiorgan bedside ultrasound for the diagnosis and management of sepsis and septic shock." *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 42. No. 05. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021.

3.2.2 Infezioni addominali e genitourinarie

L’addome rappresenta una sorgente settica complessa, nella quale l’esame obiettivo può risultare poco affidabile. In questo contesto, la POCUS consente una valutazione rapida di condizioni potenzialmente gravi. [144]

Nella **colecistite acuta**, i principali reperti ecografici comprendono: ispessimento della parete della colecisti, presenza di liquido pericolecistico e segno di Murphy ecografico. L’ecografia rappresenta la metodica di prima scelta per la valutazione della patologia biliare. [83, 141]

Per quanto riguarda le **patologie intestinali**, la POCUS può evidenziare segni suggestivi di appendicite, quali la presenza di una struttura non comprimibile con diametro superiore a 6 mm, oppure di diverticolite, caratterizzata da ispessimento della parete intestinale e alterazioni del grasso periviscerale. Tuttavia, la sensibilità diagnostica di questa tecnica in sede addominale è variabile e dipende fortemente dall’esperienza dell’operatore. [144, 141]

In caso di sospetta **perforazione** viscerale, la POCUS può evidenziare segni indiretti di pneumoperitoneo, quali artefatti da riverberazione e accentuazione della linea peritoneale. Tuttavia, la metodica presenta sensibilità variabile, rendendo spesso necessario il ricorso ad

indagini di secondo livello come la TC, che rimane il *gold standard* per questa diagnosi. [139]

Nello studio dell'apparato urinario, la presenza di **idronefrosi**, identificabile tramite POCUS, rappresenta un elemento chiave per identificare un'urosepsi ostruttiva. In tali casi, la dimostrazione di infezione associata a ostruzione costituisce un'indicazione a decompressione urgente delle vie urinarie con stent ureterale o nefrostomia. La POCUS può inoltre evidenziare altre condizioni quali ascessi renali o malfunzionamento del catetere vescicale. [83]

3.2.3 Infezioni dei tessuti molli e apparato muscoloscheletrico

La POCUS rappresenta uno strumento particolarmente utile nella diagnosi differenziale tra infezioni dei tessuti molli, consentendo di distinguere condizioni benigne da quadri potenzialmente letali.

Nella **cellulite**, l'ecografia evidenzia tipicamente un pattern a "cobblestoning", dovuto all'edema del tessuto sottocutaneo.

L'**ascesso** si presenta come una raccolta fluida ipoecogena, con margini irregolari e contenuto eterogeneo, talora caratterizzato da movimento interno alla compressione (*swirl sign*). La sensibilità diagnostica della POCUS per l'ascesso è elevata, fino a circa il 97%. [83, 139]

La **fascite necrotizzante** rappresenta una condizione emergente e potenzialmente fatale. I reperti ecografici possono includere presenza di gas nei tessuti molli (artefatti iperecogeni con ombre acustiche), fluido lungo le fasce profonde e ispessimento fasciale. Tuttavia, la diagnosi definitiva rimane clinica e chirurgica e l'ecografia non deve ritardare l'intervento in caso di forte sospetto. [83]

Nel contesto muscoloscheletrico, la POCUS consente inoltre di identificare versamenti articolari, un reperto fondamentale nel sospetto di **artrite settica** [139]. L'ecografia non solo conferma la presenza del liquido, ma permette l'esecuzione di un'artrocentesi eco-guidata, garantendo la conferma diagnostica tramite analisi del liquido sinoviale e il contemporaneo trattamento evacuativo. [145, 141]

3.2.4 Focolai meno comuni

In assenza di una fonte infettiva evidente, la POCUS può contribuire all'identificazione di focolai meno comuni.

Nel sospetto di **endocardite infettiva**, la FoCUS può evidenziare reperti suggestivi, ma presenta sensibilità limitata: l'ecocardiografia transesofagea rappresenta il gold standard diagnostico.

La **tromboflebite settica** può essere identificata mediante ecografia vascolare, che evidenzia la presenza di trombi in vene non comprimibili, talora associati a dispositivi intravascolari o infezioni locali. Un esempio clinico rilevante è la sindrome di Lemierre, caratterizzata da trombosi della vena giugulare interna. [139]

Considerazioni conclusive

In sintesi, L'impiego della POCUS nella ricerca del focolaio infettivo consente una valutazione rapida, multimodale e bedside del paziente settico, migliorando la tempestività diagnostica e facilitando l'attuazione di strategie terapeutiche mirate. Inoltre, può ridurre la necessità di indagini radiologiche di secondo livello, spesso difficili da eseguire nei pazienti critici. Tuttavia, la metodica rimane fortemente operatore-dipendente e deve essere sempre integrata con i dati clinici e laboratoristici, al fine di garantire un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico del paziente.

Capitolo 4 – Lo studio clinico

4.1 Introduzione, obiettivi ed endpoint

In seguito a quanto discusso nei precedenti capitoli, è stato condotto uno studio clinico con l'obiettivo di investigare il ruolo del qSOFA score e della valutazione ecografica della vena cava inferiore nella stratificazione precoce del paziente febbrile in Pronto Soccorso.

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio erano:

- valutare la capacità prognostica del qSOFA score nei pazienti con sospetto di sepsi;
- valutare il potenziale ruolo dell'ecografia della vena cava inferiore come strumento prognostico e di supporto decisionale nei pazienti con sospetto di sepsi.

Questi obiettivi sono stati studiati attraverso:

- l'analisi di associazione tra qSOFA score e sviluppo di outcome sfavorevole, considerando anche l'eventuale contributo di lattati e comorbidità;
- l'analisi di associazione tra parametri ecografici della vena cava inferiore (diametri e collassabilità) e lo sviluppo di outcome sfavorevole;
- la correlazione tra parametri ecografici della vena cava inferiore con score e biomarcatori già validati (SOFA, qSOFA e lattati), oltre che con altri parametri fisiologici.

Endpoint dello studio

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dal verificarsi di un outcome sfavorevole, definito dalla presenza di almeno uno dei seguenti eventi avversi:

- decesso intraospedaliero;
- decesso a 30 giorni dalla dimissione;
- necessità di ricovero in area medica critica o rianimazione;
- necessità di somministrare vasopressori.

I pazienti che non hanno sviluppato alcun evento avverso sono stati classificati come aventi outcome favorevole.

4.2 Materiali e metodi

Lo studio, di tipo osservazionale prospettico, è stato condotto presso il Pronto Soccorso del Policlinico Universitario San Martino di Genova per un periodo di circa 4 mesi, tra novembre 2025 e il febbraio 2026.

I pazienti che accedevano in Pronto Soccorso con sospetto clinico di infezione o sepsi venivano valutati secondo i seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

- **Criteri di inclusione:**
 - a. temperatura corporea $\geq 37,5^{\circ}$ C, rilevata entro sei ore dall'ingresso in PS;
 - b. età ≥ 18 anni.

- **Criteri di esclusione:**
 - a. età < 18 anni;
 - b. paziente politraumatizzato;
 - c. gravidanza.

I pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione e non presentavano criteri di esclusione, risultavano eleggibili. Dopo la presentazione dell'informativa dei pazienti (*Allegato n.1*) ed eventuali elucidazioni da parte dei ricercatori, è stato ottenuto il consenso informato in forma scritta (*Allegato n.2*). Ad ogni paziente è stato assegnato un codice identificativo, evitando l'utilizzo di dati sensibili.

Raccolta dati

Il paziente veniva visitato e venivano eseguiti esami ematici e strumentali. La scheda raccolta dati è visionabile in *Allegato n.3* e raccoglieva i seguenti dati:

- sesso e data di nascita;

- parametri vitali: temperatura auricolare, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione O₂, frequenza respiratoria;

- esami di laboratorio: emocromo, creatinina, bilirubina, proteina C reattiva, procalcitonina, INR;
- emogasanalisi venosa o arteriosa, a seconda della disponibilità;
- Glasgow Coma Scale;
- calcolo del SOFA score;
- calcolo del qSOFA score;
- segnalazione di eventuali comorbidità tra le seguenti: immunodepressione, malattia neoplastica in atto, diabete mellito, broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO), insufficienza renale cronica;
- valutazione ecografica della vena cava inferiore (diametro espiratorio, diametro inspiratorio, indice di collassabilità) a circa 3 cm dall'ingresso in atrio destro. L'esame è stato eseguito da operatori adeguatamente formati.

Successivamente veniva seguita l'evoluzione clinica del paziente durante il ricovero e fino a 30 giorni dalla dimissione, tramite software di gestione clinica dei pazienti (Strikethrough e OneSys), al fine di raccogliere ulteriori dati:

- sviluppo di eventi avversi
 - decesso intraospedaliero;
 - decesso a 30 giorni dalla dimissione;
 - ricovero in reparto ad alta intensità di cura (area medica critica o terapia intensiva);
 - necessità di vasopressori;
- outcome sfavorevole, definito dalla presenza di almeno uno degli eventi avversi sopraelencati;
- dimissione diretta dal PS;
- diagnosi alla dimissione dal PS;

- diagnosi alla dimissione dal reparto di ricovero;
- durata complessiva in giorni della degenza ospedaliera;
- invio di emocolture e/o indagini sierologiche con relativo risultato;
- terapia antibiotica somministrata in PS;
- ripresentazione in PS a 30 giorni;
- localizzazione dell'infezione contratta.

Per facilitare la gestione e archiviazione dei dati, la scheda raccolta dati è stata digitalizzata sulla piattaforma REDCap.

Calcoli e analisi statistiche

La pressione arteriosa media (PAM) è stata calcolata come segue:

$$PAM = \frac{PAS + 2PAD}{3}$$

La collassabilità della vena cava inferiore (VCI) è stata calcolata come segue:

$$\text{Collassabilità VCI} = \frac{\text{diametro espiratorio} - \text{diametro inspiratorio}}{\text{diametro espiratorio}}$$

L'analisi dei dati è stata condotta con il software statistico Stata.

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione, mediana, range interquartile (IQR 25°-75°) e intervallo (minimo-massimo). Le variabili categoriali sono state espresse come frequenze assolute e percentuali.

Per lo studio dell'associazione tra le variabili categoriali sono stati utilizzati il test Chi-Quadro o il test esatto di Fisher, quando appropriato. Il secondo è stato preferito al Chi-Quadro nei casi in cui le frequenze attese risultassero < 5 . La significatività statistica è stata fissata a $p < 0,05$. Inoltre, sono stati calcolati l'Odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%)

L'associazione tra variabili continue (singoli parametri del qSOFA) e outcome clinico, sono state valutate mediante regressione logistica binaria. La significatività statistica dei

coefficienti di correlazione è stata calcolata mediante test di Wald. La significatività statistica è stata fissata a $p < 0,05$.

La correlazione tra parametri ecografici e score clinici, biomarcatori è stata valutata tramite coefficiente di correlazione di Spearman.

Ove appropriato, sono stati calcolati gli indicatori di accuratezza statistica:

$$\text{Sensibilità} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Specificità} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$\text{Valore predittivo positivo (VPP)} = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$\text{Valore predittivo negativo (VPN)} = \frac{VN}{VN + FN}$$

$$\text{Accuratezza} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

[146]

Inoltre, per valutare la capacità discriminativa dei modelli analizzati, è stata eseguita l'analisi ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e calcolata l'Area Sotto la Curva (AUC) con relativo intervallo di confidenza al 95%. Sono state comparate le ROC dei diversi modelli per valutare eventuali differenze statisticamente significative. La significatività statistica è stata fissata a $p < 0,05$.

4.3 Risultati

4.3.1 Statistica descrittiva

a. Caratteristiche del campione

Nel presente studio sono stati arruolati 135 pazienti febbrili entro 6 ore dall'accesso in Pronto Soccorso. Il campione mostra una distribuzione di genere omogenea con 70 (51,9%) soggetti di sesso maschile e 65 (48,1%) di sesso femminile. L'età media riscontrata è pari a 64,8 anni, con una deviazione standard di 20,3 anni, evidenziando un campione prevalentemente anziano, ma con ampia variabilità.

Complessivamente il campione presenta un quadro di stabilità emodinamica dato da valori adeguati di pressione arteriosa sistolica ($126,1 \pm 21,8$ mmHg) e diastolica ($72,2 \pm 13,0$ mmHg). Tuttavia, il quadro era accompagnato da scompenso respiratorio testimoniato da tachipnea ($22,3 \pm 5,0$ atti/min).

Parametro	Valore medio \pm deviazione standard	Mediana (IQR)	Intervallo (minimo–massimo)
Età (anni)	64,8 \pm 20,3	71,8 (50–81)	18–97
SpO ₂ (%)	95,2 \pm 4,3	97 (94–98)	77–100
FiO ₂ (%)	23,0 \pm 5,7	21 (21–21)	21–50
P/F	376,2 \pm 121,9	458 (283–476,2)	102–509
PAS (mmHg)	126,1 \pm 21,8	125 (110–140)	70–190
PAD (mmHg)	72,2 \pm 13,0	71 (62–80)	29–100
MAP (mmHg)	90,0 \pm 14,3	90 (80–103)	43,0–120,3
Bilirubina (mg/dL)	1,06 \pm 1,67	0,72 (0,51–1,08)	0,19–8,35
Piastrine (Ux10 ³ /μL)	232,5 \pm 103,5	214,5 (173–277)	11–730
Creatinina (mg/dL)	1,20 \pm 1,09	0,94 (0,7–1,21)	0,4–7,7
Lattati (mmol/L)	1,56 \pm 1,47	1,2 (0,8–1,6)	0,5–8,9
GCS (punti)	14,8 \pm 0,8	15 (15–15)	8–15
FR (atti/min)	22,3 \pm 5,0	20 (19–24)	16–44
FC (bpm)	96,7 \pm 19,9	95 (80,5–110)	50–154
PCR (mg/L)	102,7 \pm 129,4	62,9 (19,3–152)	3,0–400,0
SOFA (punti)	1,5 \pm 1,7	1 (0–2)	0–8
TC (°C)	38,4 \pm 0,7	38,2 (37,9–38,9)	37,5–40,2

Tabella 1: Caratteristiche del campione. SpO₂ = saturazione periferica di ossigeno, FiO₂ = frazione inspirata di ossigeno, P/F = PiO₂/FiO₂, PAS = pressione arteriosa sistolica, PAD = pressione arteriosa diastolica, MAP = pressione arteriosa media, GCS = Glasgow Coma Scale, FR = frequenza respiratoria, FC = frequenza cardiaca, PCR = proteina C reattiva, TC = temperatura corporea.

Per quanto riguarda la PCR il valore medio è stato 102,7 mg/L (\pm 129,4) e solo 12 pazienti su 135 presentavano valori normali di PCR (<5 mg/L), indicativo della forte componente infiammatoria sistemica che caratterizzava il campione. Le caratteristiche del campione sono riportate nella Tabella 1.

b. Comorbidità

Per quanto riguarda le comorbidità, è stata valutata all'ingresso del paziente la presenza di immunodepressione/immunosoppressione, malattia neoplastica, eventi cardiovascolari pregressi (ictus o sindrome coronarica acuta), diabete mellito e BPCO. Il *Grafico 1* riporta la frequenza percentuale delle patologie citate.

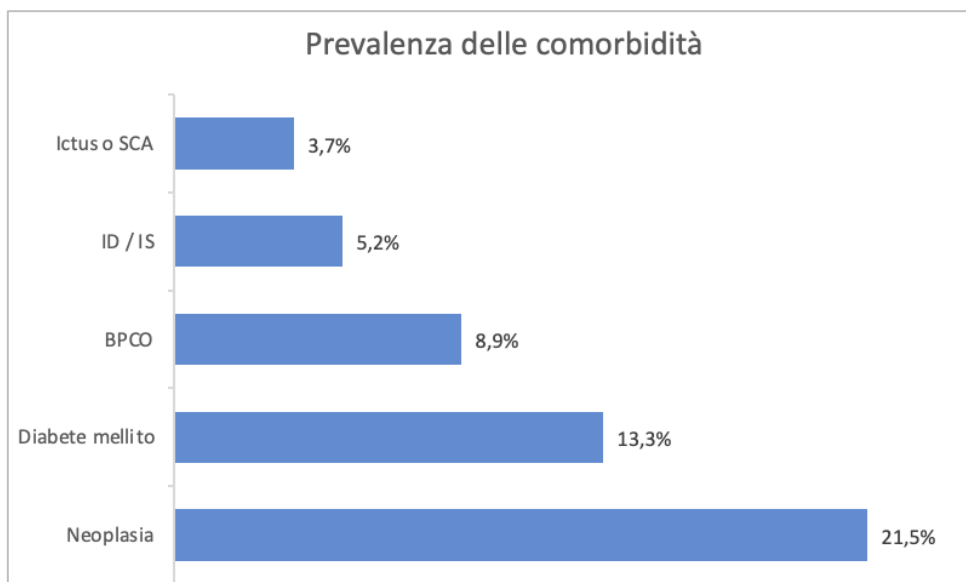


Grafico 1: Prevalenza percentuale delle principali comorbidità e patologie croniche nel campione. Ciascuna barra rappresenta esclusivamente la prevalenza della specifica condizione patologica. SCA = sindrome coronarica acuta, ID = immunodepressione, IS = immunosoppressione, BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva.

c. Localizzazione del focolaio infettivo

Per quanto riguarda la localizzazione dell'infezione, l'apparato respiratorio rappresenta la sede più coinvolta, interessando il 39,2% dei pazienti. Seguono le infezioni a carico del distretto addominale (16,3%) e dell'apparato urinario (15,6%). Infine, l'incidenza di casi di sepsi a focolaio non identificato è stata del 22,2% nella nostra casistica.

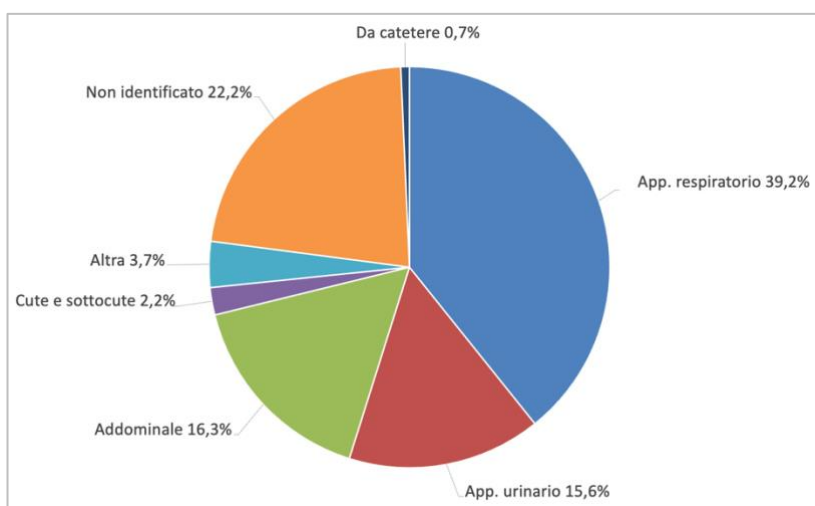


Grafico 2: Localizzazione dell'infezione all'interno della popolazione.

d. qSOFA score

Per quanto riguarda il qSOFA, il 45,2% dei pazienti presentavano una frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min, il 12,6% presentavano $GCS \leq 14$ e il 12,6% presentavano una pressione arteriosa media ≤ 100 mmHg. Il *Grafico 3* rappresenta la percentuale di pazienti risultati positivi ai singoli parametri del qSOFA score.

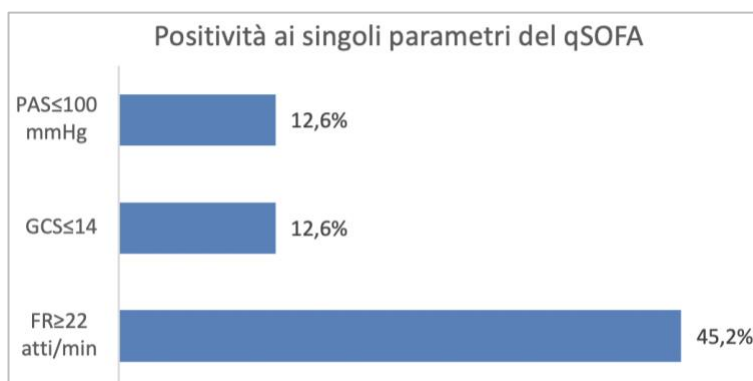


Grafico 3: Percentuale dei pazienti positivi ai singoli parametri del qSOFA score. FR = frequenza respiratoria (atti/min), GCS = Glasgow Coma Scale, PAS = pressione arteriosa sistolica (mmHg).

Successivamente è stato valutato il punteggio totale di qSOFA di ogni paziente. Ad ogni parametro positivo viene attribuito un punteggio di 1, sommando i parametri positivi si ottiene il punteggio qSOFA, valore compreso tra 0 e 3 (es. PAS = 90, GCS = 15, FR = 22 corrisponde a $1 + 0 + 1 = 2$).

Il 44,7% dei pazienti presentava un punteggio di 0; 41,6% un punteggio di 1; 11,4% un punteggio di 2; 2,3% un punteggio di 3. Questi risultati sono presentati dal *Grafico 4*.

Per quanto riguarda invece la positività al qSOFA, essa è definita per un punteggio ≥ 2 , ed è stata riscontrata nel 13,7% dei pazienti. Nel restante 86,3% risultava invece negativo (*Grafico 5*).

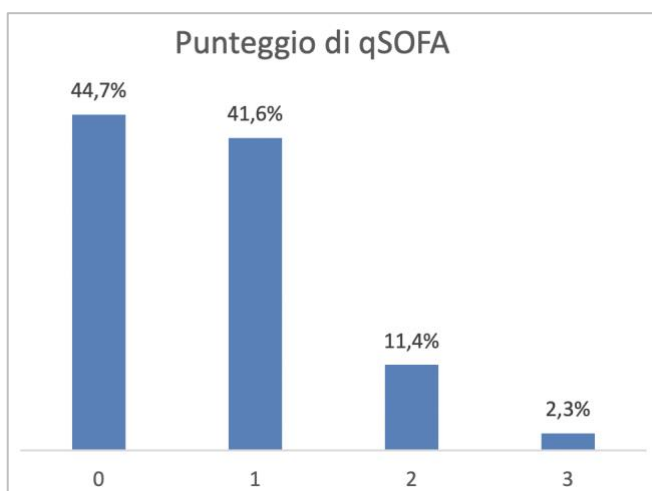


Grafico 4: Percentuale dei pazienti in base al punteggio qSOFA.

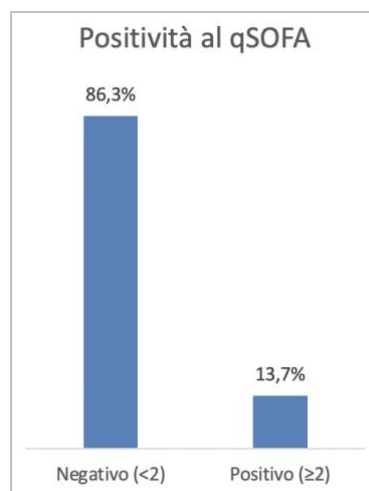


Grafico 5: Percentuale di pazienti con qSOFA negativo (< 2) e positivo (≥ 2).

e. Valutazione ecografica della vena cava inferiore

Un sottogruppo di 63 pazienti (46,7%) del totale è stato sottoposto a POCUS della vena cava inferiore, a 3 cm dall'ingresso in atrio destro. In 4 pazienti, l'esame non è stato fattibile a causa di limitazioni anatomiche o di una finestra acustica inadeguata. Per i pazienti valutabili, i dati ottenuti sono riportati nella *Tabella 2*.

Parametro ecografico VCI	Media \pm deviazione standard	Mediana (IQR)	Intervallo (minimo–massimo)
Diam. inspiratorio (mm)	11,2 \pm 4,6	10,5 (9,2–14,2)	0,4–21,5
Diam. espiratorio (mm)	17,9 \pm 5,2	18,0 (16,0–20,9)	1,6–29,0
Collassabilità (%)	38,7 \pm 15,4	36 (27,3–49,8)	8,9–97,3

Tabella 2: Valutazione ecografica della vena cava inferiore su 59 pazienti. VCI = vena cava inferiore.

f. Eventi avversi e outcome

Per quanto riguarda l'esito dei pazienti, sono stati valutati gli eventi avversi sopraggiunti durante il periodo di osservazione. Gli eventi considerati sono: decesso intraospedaliero, decesso a 30 giorni dalla dimissione, ricovero in area medica critica o rianimazione e necessità di utilizzare vasopressori. Sulla base di tali parametri, l'outcome di ogni paziente è stato definito come favorevole (assenza di eventi avversi) o sfavorevole (almeno un evento avverso).

L'incidenza di outcome sfavorevole nel campione esaminato è stata di 11,1%, pari a 15 pazienti. È importante sottolineare che alcuni pazienti hanno sviluppato più di un evento avverso, motivo per cui uno stesso paziente potrebbe essere conteggiato in una o più barre degli eventi avversi (*Grafico 6*).

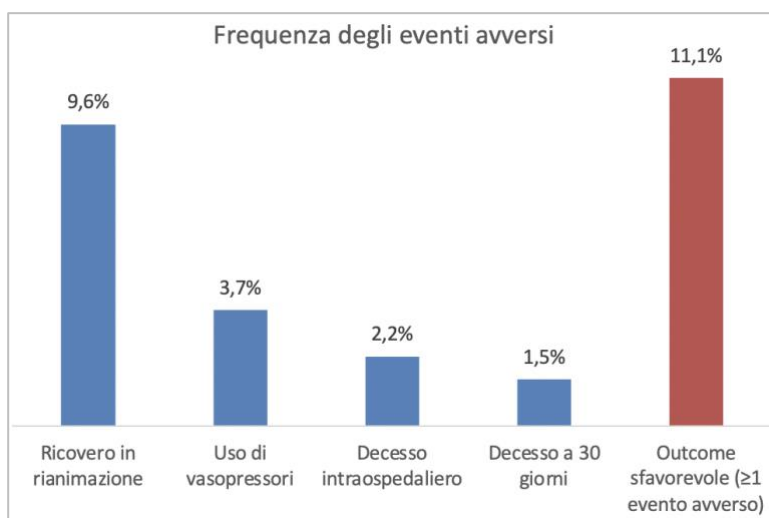


Grafico 6: Frequenza percentuale dei singoli eventi avversi registrati nel campione e frequenza complessiva di outcome sfavorevole.

4.3.2 Statistica inferenziale

a. Caratteristiche del campione vs outcome

La *Tabella 3* riporta i principali parametri fisiologici e dati laboratoristici dei pazienti, divisi in base all'outcome.

I pazienti che hanno sviluppato outcome sfavorevole erano mediamente più anziani rispetto a quelli con outcome favorevole ($77,4 \pm 11,6$ vs $63,3 \pm 20,7$ anni). Il genere non ha influito in modo significativo sull'outcome: tra i pazienti con outcome sfavorevole, il 46,7% era di sesso maschile e il 53,3% era di sesso femminile. L'analisi di associazione non ha mostrato relazione statisticamente significativa tra sesso e outcome ($p = 0,670$).

	Outcome favorevole		Outcome sfavorevole	
	Media \pm deviazione standard	Mediana (IQR)	Media \pm deviazione standard	Mediana (IQR)
Età (anni)	63,3 \pm 20,7	69,3 (47,5–79,8)	77,4 \pm 11,6	81 (73–86)
SpO₂ (%)	95,4 \pm 4,1	97 (94–98)	93,4 \pm 5,8	95,5 (88–98)
FiO₂ (%)	22,5 \pm 5,0	21 (21–21)	27,0 \pm 8,7	21 (21–28)
P/F	393,0 \pm 115,1	471,4 (321,4–476,2)	250,8 \pm 99,1	241 (149–309)
PAS (mmHg)	127,8 \pm 20,9	128 (110–142)	111,7 \pm 25,1	110,5 (90–125)
PAD (mmHg)	73,8 \pm 11,8	73 (64–80)	59,1 \pm 16,0	59,5 (55–73)
MAP (mmHg)	91,6 \pm 13,0	91 (80–103)	76,6 \pm 18,0	76,5 (69,7–84)
Bilirubina (mg/dL)	1,09 \pm 1,77	0,72 (0,49–1,09)	0,79 \pm 0,29	0,81 (0,54–0,91)
Piastrine (Ux10³/μL)	232,8 \pm 104,1	215 (174–283)	229,9 \pm 102,0	211 (171–269)
Creatinina (mg/dL)	1,17 \pm 1,11	0,92 (0,7–1,13)	1,46 \pm 0,93	1,3 (0,9–1,5)
Lattati (mmol/L)	1,36 \pm 0,98	1,2 (0,8–1,5)	3,1 \pm 3,0	1,5 (1,1–6,6)
GCS (punti)	14,9 \pm 0,3	15 (15–15)	13,8 \pm 1,82	14 (14–15)
FR (atti/min)	21,9 \pm 4,6	20 (19 ÷ 24)	25,5 \pm 6,5	24 (20–26)
FC (bpm)	96,0 \pm 18,4	95 (80–107)	102,9 \pm 30,0	99,5 (85–120)
PCR (mg/L)	92,2 \pm 90,8	62 (17,7–150)	191,4 \pm 293,0	135 (19,3–187)
SOFA (punti)	1,3 \pm 1,5	1 (0–2)	3,3 \pm 2,1	3 (2–4)
TC (°C)	38,3 \pm 0,7	38,1 (37,9–40,2)	38,4 \pm 0,54	38,5 (38–39)

Tabella 3: Principali parametri fisiologici e dati laboratoristici dei pazienti, divisi in base all'outcome. I dati sono espressi come media \pm deviazione standard o, qualora la distribuzione fosse asimmetrica, come mediana e range interquartile (IQR). SpO₂ = saturazione periferica di ossigeno, FpO₂ = frazione inspirata di ossigeno, P/F = PiO₂/FiO₂, PAS = pressione arteriosa sistolica, PAD = pressione arteriosa diastolica, MAP = pressione arteriosa media, GCS = Glasgow Coma Scale, FR = frequenza respiratoria, FC = frequenza cardiaca, PCR = proteina C reattiva, TC = temperatura corporea.

Dal punto di vista emodinamico e respiratorio i pazienti con outcome sfavorevole sono risultati più compromessi, con valori più bassi di SpO₂ ($93,4 \pm 5,8$ vs $95,4 \pm 4,1\%$), rapporto P/F ($250,8 \pm 99,1$ vs $393,0 \pm 115,1$) e pressione arteriosa media ($76,6 \pm 18,0$ vs $91,6 \pm 13,0$ mmHg), associati a una frequenza respiratoria più elevata ($25,5 \pm 6,5$ vs $21,9 \pm 4,6$ atti/min).

Anche gli indici di disfunzione d'organo, perfusione e infiammazione, tra cui creatinina, lattati, PCR e SOFA, sono risultati mediamente maggiori nei pazienti con esito sfavorevole.

Piastrine e temperatura corporea risultano sovrapponibili tra i due gruppi. La bilirubina media risulta lievemente maggiore nei pazienti con outcome favorevole.

b. qSOFA e outcome

In seguito, è stata analizzata l'associazione tra punteggio qSOFA e outcome clinico. I pazienti con outcome favorevole presentavano positività al qSOFA (≥ 2) nel 7,6% dei casi, mentre quelli con outcome sfavorevole risultavano positivi nel 64,3% dei casi, evidenziando una netta differenza nella distribuzione tra i due gruppi (*Grafico 7*).

L'Odds Ratio (OR) ottenuto è pari a 21,80 (IC 95%: 6,04–78,65), suggerendo che un paziente positivo al qSOFA presentava odds di sviluppare eventi avversi di circa 22 volte superiore rispetto a chi aveva uno score negativo. L'associazione è risultata statisticamente significativa, con $p < 0,001$.

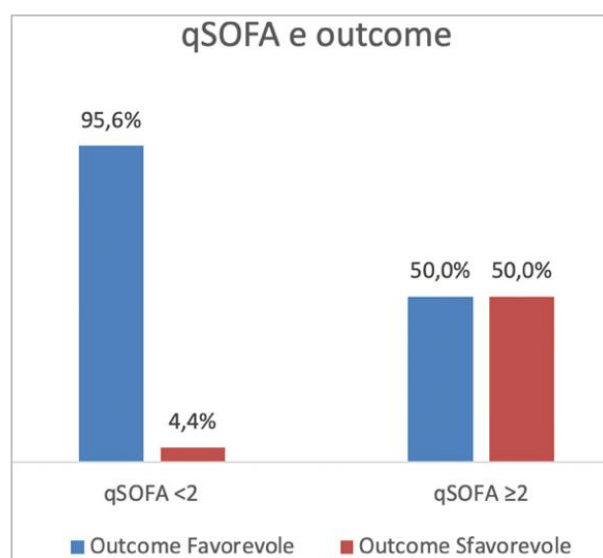


Grafico 7: Outcome favorevole o sfavorevole in relazione alla positività (≥ 2) o negatività (<2) del qSOFA.

Per completare l'analisi, sono stati calcolati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN). Il cut-off qSOFA ≥ 2 ha mostrato una specificità del 92,4%. Di contro, la sensibilità del 64,3% indica che circa un terzo dei pazienti che hanno avuto eventi avversi non sono stati identificati dal test. Infine, il VPP è risultato del 50,0% e il VPN del 95,6%.

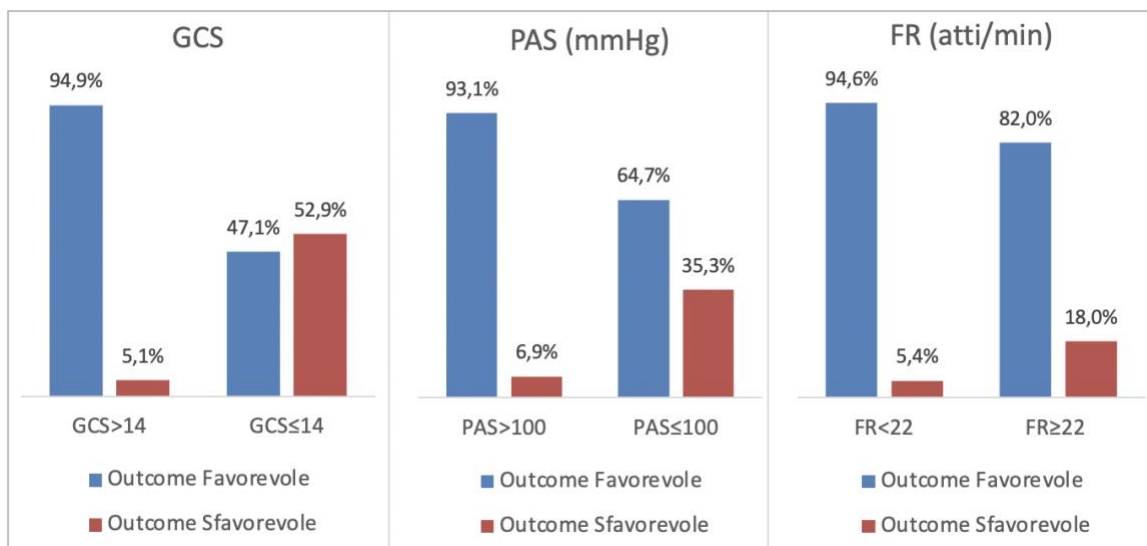
c. Singoli parametri del qSOFA e outcome

Per valutare il contributo dei singoli parametri dello score nel determinare la prognosi, è stata indagata l'associazione di ciascun parametro con lo sviluppo di outcome sfavorevole. Per completezza, sono stati considerati i 3 parametri, analizzandoli prima come variabili

dicotomiche (secondo i cut-off standardizzati) e successivamente interpretandole come variabili continue.

c.1 Analisi dei parametri del qSOFA come variabili dicotomiche, secondo i cut-off convenzionali

I grafici sottostanti mostrano la prevalenza di outcome favorevole e sfavorevole a seconda che il singolo parametro del qSOFA fosse positivo o negativo.



Grafici 8 a – 8 b – 8 c: Prevalenza percentuale di outcome favorevole e sfavorevole a seconda che il singolo parametro del qSOFA risultasse positivo o negativo.

Glasgow Coma Scale (GCS): tra i pazienti che si presentavano indenni dal punto di vista neurologico (GCS > 14), la quasi totalità dei pazienti (94,9%) hanno avuto un esito favorevole, lo sviluppo di eventi avversi era invece un'evenienza marginale, coinvolgendo solo il 5,1% di questa categoria. Al contrario, tra i pazienti con alterazione dello stato di coscienza (GCS ≤ 14), il 52,9% è andato incontro ad outcome sfavorevole. La differenza tra i due gruppi riflette il valore discriminativo di questo parametro nel predire la prognosi.

L'Odds ratio calcolato è 20,81 (IC 95%: 5,64–76,96; $p < 0,001$), un GCS ≤ 14 aumenta di circa 20 volte le odds di eventi avversi.

Pressione Arteriosa Sistolica (PAS): la PAS ha mostrato un andamento simile. Una PAS > 100 mmHg si associava a decorso clinico favorevole nel 93,1% dei pazienti, mentre il 6,9% è andato incontro a complicazioni. Tra i pazienti che presentavano PAS ≤ 100 mmHg, sono sopraggiunti eventi avversi nel 35,3% dei casi. Un quadro di ipotensione sistolica è quindi risultato associato a rischio maggiore.

L'Odds ratio è risultato di 7,36 (IC 95%: 2,00–27,06; $p = 0,003$), questo significa che una $PAS \leq 100$ mmHg aumenta la probabilità relativa di sviluppare eventi avversi di oltre 7 volte.

Frequenza Respiratoria (FR): una ventilazione normale ($FR < 22$ atti/min) è associata a esito favorevole nel 94,6% dei casi, mentre in caso tachipnea ($FR \geq 22$ atti/min) il 18,0% dei soggetti sviluppano eventi avversi. Sebbene la tachipnea aumenti di circa 3 volte la probabilità di complicanze, tra i pazienti tachipnoici prevale comunque l'outcome favorevole (82,0%).

L'Odds ratio calcolato è 3,85 (IC 95%: 1,16–12,78; $p = 0,027$), confermando che la tachipnea ≥ 22 atti/min aumenta di più di 3 volte la probabilità relativa di esito avverso. Tuttavia, questo marcatore è il meno specifico (58,3%), indicativo del fatto che la frequenza respiratoria aumenta molto facilmente nel contesto di Pronto Soccorso.

Al fine di confrontare la performance dei singoli parametri, sono stati calcolati i valori di Odds ratio, p -value e gli indici di performance diagnostica: sensibilità, specificità, VPP, VPN e accuratezza. Tali caratteristiche sono riassunte nella *Tabella 4*.

Parametro	Odds ratio (IC 95%)	p -value	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Accuratezza
GCS≤ 14	20,81 (5,64–76,96)	<0,001	60,0%	93,3%	52,9%	94,9%	89,6%
PAS≤ 100 mmHg	7,36 (2,00–27,06)	0,003	42,9%	90,8%	35,3%	93,1%	85,7%
FR≥ 22 atti/min	3,85 (1,16–12,78)	0,027	73,3%	58,3%	18,6%	94,6%	60,0%
qSOFA ≥ 2	21,80 (6,04–78,65)	<0,001	64,3%	92,4%	50,0%	95,6%	89,4%

Tabella 4: Indicatori di accuratezza prognostica e analisi di associazione tra positività ai singoli parametri o al qSOFA e outcome clinico. GCS = Glasgow Coma Scale, PAS = pressione arteriosa sistolica, FR = frequenza respiratoria.

La tachipnea ($FR \geq 22$ atti/min) è il marcatore più sensibile (73,3%) e presenta una buona significatività statistica ($p = 0,027$), ma un basso VPP (18,6%) e una bassa accuratezza (60,0%). Il GCS mostra una minore sensibilità (60,0%) ma un'ottima significatività statistica ($p < 0,001$) e il VPP maggiore (52,9%) tra i tre parametri. Anche l'accuratezza è ottima (89,6%). Nonostante abbia una minore sensibilità (60,0%), un'alterazione della coscienza si traduce in esito sfavorevole in oltre la metà dei pazienti, rendendolo l'elemento predittivo più forte dei tre. La specificità, invece, risulta elevata per GCS (93,3%) e PAS (90,8%), mentre per la FR è 58,3%. Il VPN è omogeneo ed elevato per tutti i parametri, il VPP risulta piuttosto basso per tutti i parametri.

c.2 Analisi dei parametri del qSOFA come variabili continue

Nonostante l'utilità clinica di cut-off precisi, è stato ritenuto interessante approfondire le analisi valutando la capacità prognostica dei parametri del qSOFA quando considerati come variabili continue. Questo permette di valutare con maggiore risoluzione l'effetto di piccoli cambiamenti dei parametri in questione, preservando informazioni che vengono perse utilizzando dei cut-off precisi. È stata fatta un'analisi di regressione logistica multivariata includendo i tre parametri del qSOFA, i risultati sono riportati nella *Tabella 5* e nel *Grafico 9*.

Parametro	Odds ratio (IC 95%)	p-value
GCS	0,10 (0,03–0,33)	<0,001
PAS (mmHg)	0,95 (0,91–0,99)	0,008
FR (atti/min)	1,17 (1,04–1,31)	0,010

Tabella 5: Analisi di associazione tra i singoli parametri del qSOFA interpretati come variabili continue e outcome clinico. GCS = Glasgow Coma Scale, PAS = pressione arteriosa sistolica, FR = frequenza respiratoria.

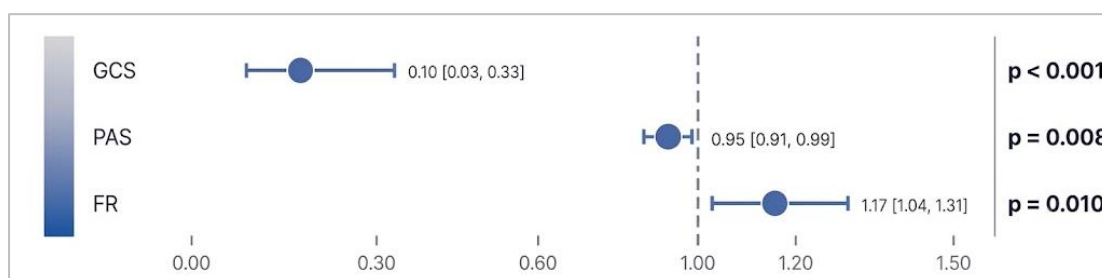


Grafico 9: Forest-plot comparativo dei tre parametri del qSOFA considerati come variabili continue.

Il GCS e la PAS hanno dimostrato effetto protettivo, mentre la frequenza respiratoria è risultata associata a un incremento del rischio.

GCS: la GCS mostra effetto protettivo. L'Odds ratio è di 0,10 (IC 95%: 0,03–0,33; $p < 0,001$), essendo < 1 , la variabile ha un effetto inversamente proporzionale con l'outcome. Per ogni punto sulla scala GCS, le odds di eventi avversi si abbattano del 90,0% ($(1 - OR) \times 100$, siccome le odds si riducono).

Pressione arteriosa sistolica (PAS): la PAS presenta un Odds ratio di 0,95 (IC 95%: 0,91–0,99; $p = 0,008$). All'aumentare della pressione arteriosa sistolica di un singolo mmHg, le odds di complicanze si riducono del 5% ($(1 - OR) \times 100$, siccome le odds si riducono).

Frequenza respiratoria (FR): la FR valutata in continuo mostra un Odds ratio di 1,17 (IC 95%: 1,04–1,31; $p = 0,010$), questo indica che per un aumento di un singolo atto

respiratorio al minuto, le odds di un esito sfavorevole aumentano del 17% e questo effetto è progressivo e cumulativo.

d. Comorbidità, lattati e outcome

In seguito, è stata analizzata l'associazione tra comorbidità e livelli di lattato ematico con lo sviluppo di outcome sfavorevole, per tentare di aumentare il potere predittivo del qSOFA.

d.1 Comorbidità

Per quanto riguarda la storia clinica, è stato indagato se la presenza di almeno una comorbidità tra quelle citate precedentemente (immunodepressione/immunosoppressione, storia di malattia neoplastica, eventi cardiovascolari pregressi, diabete mellito e BPCO) fosse associato ad esiti peggiori.

Nel campione preso in esame, i pazienti comorbidi che hanno sviluppato eventi avversi sono stati il 14,8% (8 su 54), rispetto all'8,6% (7 su 81) tra i pazienti con anamnesi muta per patologie croniche. Tale differenza non si è dimostrata statisticamente significativa, con un valore di $p = 0,278$.

d.2 Lattati

Per analizzare la capacità predittiva dei lattati è stato utilizzato il cut-off di 2 mmol/L comunemente adottato in letteratura, dove valori ≥ 2 mmol/L sono ritenuti alterati.

Tra i pazienti con lattati ≥ 2 mmol/L, l'esito sfavorevole si è verificato nel 9,2% (9 su 98), mentre tra i pazienti con lattati < 2 mmol/L nel 23,8% (5 su 21). L'associazione non ha raggiunto la significatività statistica, con un $p = 0,072$.

e. Analisi comparativa delle curve ROC

Per valutare le capacità dei diversi strumenti prognostici nel predire l'outcome sfavorevole, è stata condotta l'analisi delle curve ROC (Receiver Operating Characteristic). Sono stati comparati sei modelli multivariati: qSOFA, qSOFA + lattati, qSOFA + comorbidità, qSOFA + lattati + comorbidità, SOFA, GCS + FR + PAS.

Tutti i modelli hanno mostrato una buona capacità discriminativa, con valori di Area Sotto la Curva (AUC) sempre superiori a 0,8, compresi tra 0,816 e 0,910. La *Tabella 6* riporta i valori di AUC e i relativi intervalli di confidenza per ogni modello. Il *Grafico 10* confronta le curve ROC dei modelli analizzati.

Modello	AUC	IC 95%
qSOFA	0,880	0,808–0,951
qSOFA + lattato	0,907	0,833–0,980
qSOFA + comorbidità	0,893	0,822–0,963
qSOFA + lattato + comorbidità	0,907	0,833–0,981
SOFA	0,816	0,714–0,917
GCS + PAS + FR	0,910	0,842–0,979

Tabella 6: Valori di AUC per ciascun modello analizzato.

Il modello basato su qSOFA ha mostrato un'AUC di 0,880 (IC 95%: 0,808–0,951). Aggiungendo il lattato si è verificato un lieve incremento a 0,907 (IC 95%: 0,833–0,980) e con l'ulteriore aggiunta delle comorbidità l'AUC è rimasta pressoché invariata: 0,907 (IC 95%: 0,833–0,981). Il modello che include i singoli parametri GCS, PAS e FR ha mostrato il valore di AUC più elevato, pari a 0,910 (IC 95%: 0,842–0,979).

Il confronto statistico tra le diverse ROC ha evidenziato che non sono presenti differenze statisticamente significative tra i diversi modelli con un valore di $p = 0,087$.

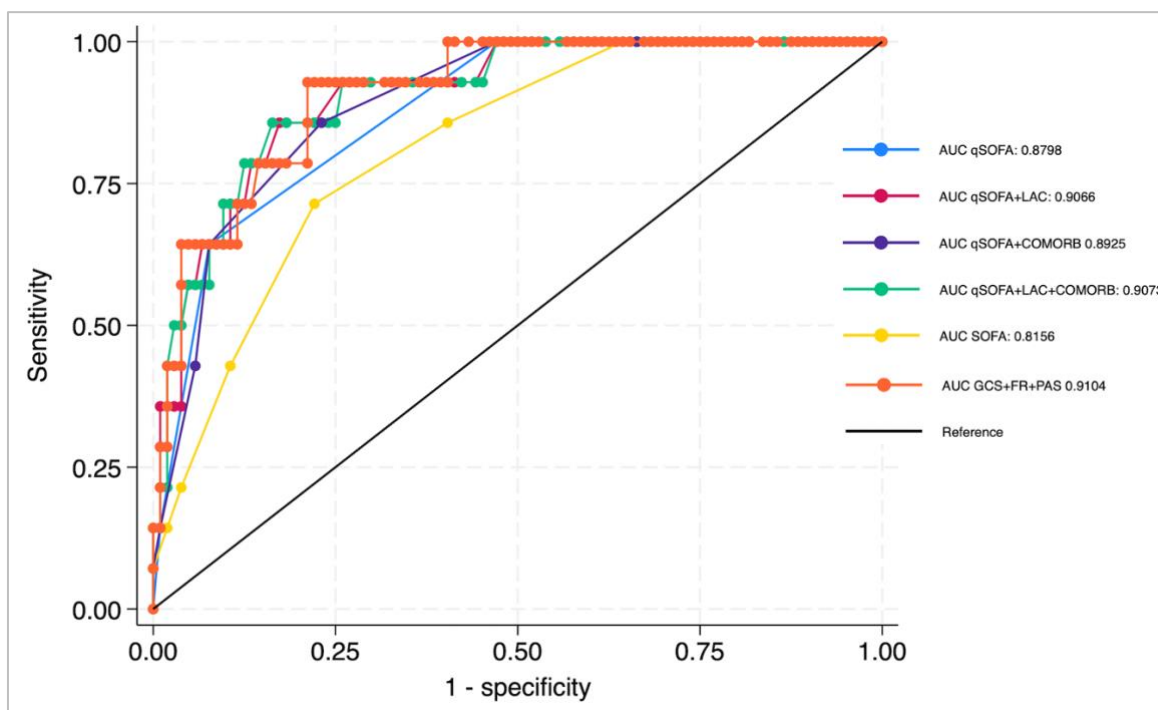


Grafico 10: Comparazione delle curve ROC ottenute dai modelli.

Per valutare se fossero presenti differenze statisticamente significative non emerse dall'analisi complessiva, sono state confrontate a coppie le AUC delle ROC dei seguenti modelli:

- qSOFA e qSOFA + lattati
- qSOFA e qSOFA + lattati + comorbidità
- qSOFA e GCS + PAS + FR
- qSOFA e SOFA
- SOFA e qSOFA + lattati
- SOFA e GCS + PAS + FR

I risultati ottenuti sono riportati nella *Tabella 7*. Anche per l'analisi a coppie, non è emersa differenza statisticamente significativa tra i modelli, ad eccezione per il confronto tra i modelli SOFA e GCS + PAS + FR, con un valore di $p = 0,008$.

Modelli	<i>p-value</i>
qSOFA e qSOFA + lattati	0,376
qSOFA e qSOFA + lattati + comorbidità	0,228
qSOFA e GCS + PAS + FR	0,121
qSOFA e SOFA	0,335
SOFA e qSOFA + lattati	0,124
SOFA e GCS + PAS + FR	0,008

Tabella 7: Confronto a coppie tra le AUC delle curve ROC dei modelli studiati.

f. POCUS della vena cava inferiore

f.1 Vena cava inferiore e outcome

Successivamente, è stato valutato il potenziale valore prognostico della POCUS della vena cava inferiore. Sono stati misurati: diametro massimo (espiratorio), diametro minimo (inspiratorio) e collassabilità. Tra i pazienti sottoposti a POCUS (N = 63), in 4 casi non è stato possibile visualizzare la vena cava inferiore per inadeguatezza della finestra acustica, mentre tra quelli visualizzabili, solo un paziente ha sviluppato outcome sfavorevole.

I dati mostrano che nessuno dei parametri ha una correlazione statisticamente significativa con l'esito clinico del paziente (*Tabella 8*). Inoltre, i valori di ρ (ρ) sono in tutti indicativi di correlazioni molto deboli.

Parametro ecografico	ρ	<i>p-value</i>
Diametro in espirazione (massimo)	-0,135	0,406
Diametro in inspirazione (minimo)	-0,143	0,373
Collassabilità	0,069	0,695

Tabella 8: Analisi di associazione tra parametri ecografici della VCI e outcome clinico. VCI = vena cava inferiore.

f.2 Vena cava inferiore e marcatori prognostici

Per valutare se i parametri della vena cava inferiore potessero quantomeno riflettere la gravità generale del paziente, è stata fatta un'analisi di associazione di questi parametri con altri punteggi clinici (SOFA e qSOFA) e con il livello di lattati ematici. Anche in questo caso, non risulta nessuna associazione statisticamente significativa (*Tabella 9*).

Parametro ecografico	SOFA		qSOFA		Lattati	
	ρ	<i>p-value</i>	ρ	<i>p-value</i>	ρ	<i>p-value</i>
Diam. in espirazione (massimo)	-0,160	0,229	0,068	0,612	-0,109	0,437
Diam. in inspirazione (minimo)	-0,086	0,522	-0,002	0,990	-0,111	0,426
Collassabilità	0,066	0,624	0,061	0,646	0,049	0,727

Tabella 9: Analisi di associazione tra parametri ecografici della VCI e SOFA, qSOFA, lattati.

f.3 Vena cava inferiore e parametri fisiologici

Analogamente, non sono state riscontrate associazioni statisticamente significative tra i parametri della vena cava inferiore e i principali parametri fisiologici: frequenza respiratoria, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica e frequenza cardiaca. È stata anche ricercata un'associazione con la creatinina, risultata non statisticamente significativa. Tuttavia, è stata osservata una correlazione debole e positiva tra collassabilità della vena cava inferiore e GCS, risultata statisticamente significativa ($\rho = 0,226$; $p = 0,016$).

Parametro ecografico	FR	FC	PAS	PAD	Creatinina	GCS
Diam. in espirazione (massimo)	$\rho = 0,087$ $p = 0,512$	$\rho = -0,074$ $p = 0,579$	$\rho = -0,050$ $p = 0,707$	$\rho = 0,136$ $p = 0,304$	$\rho = 0,017$ $p = 0,904$	$\rho = -0,146$ $p = 0,362$
Diam. in inspirazione (minimo)	$\rho = 0,043$ $p = 0,749$	$\rho = -0,048$ $p = 0,716$	$\rho = -0,017$ $p = 0,900$	$\rho = 0,029$ $p = 0,828$	$\rho = -0,049$ $p = 0,715$	$\rho = -0,218$ $p = 0,051$
Collassabilità	$\rho = 0,007$ $p = 0,959$	$\rho = -0,001$ $p = 0,993$	$\rho = -0,072$ $p = 0,585$	$\rho = -0,002$ $p = 0,987$	$\rho = 0,085$ $p = 0,527$	$\rho = 0,226$ $p = 0,016$

Tabella 10: Analisi di associazione tra parametri ecografici della VCI e FR, FC, PAS, PAD, creatinina, GCS. VCI = vena cava inferiore, FR = frequenza respiratoria, FC = frequenza cardiaca, PAS = pressione arteriosa sistolica, PAD = pressione arteriosa diastolica, GCS = Glasgow Coma Scale.

f.4 Coerenza fisiologica delle misure ecografiche

Le misure ecografiche mostrano una forte coerenza interna, fisiologica (*Tabella 11*). Il diametro inspirazione e quello in espirazione risultano fortemente e positivamente correlati, in modo statisticamente significativo ($\rho = 0,716$; $p < 0,001$).

La collassabilità presenta forte correlazione inversa col diametro inspiratorio ($\rho = -0,783$; $p < 0,001$), mentre col diametro espiratorio si osserva una debole correlazione negativa, non statisticamente significativa ($\rho = -0,227$; $p = 0,087$).

Parametri	ρ	p-value
Diam. in espirazione con diam. inspirazione	0,716	<0,001
Diam. in espirazione con collassabilità	-0,227	0,087
Diam. in inspirazione con collassabilità	-0,783	<0,001

Tabella 11: Analisi di associazione interna tra i parametri ecografici della vena cava inferiore.

4.4 Discussione

a. Caratteristiche generali del campione

I risultati mostrano che i pazienti che hanno sviluppato outcome sfavorevole sono mediamente più anziani, spiegabile dal fatto che l'età avanzata è associata a maggiore fragilità e peggiore risposta ad uno stress infettivo.

La distribuzione per sesso non ha dimostrato differenze statisticamente significative, suggerendo che il genere non rappresenta un determinante nella popolazione studiata.

Dal punto di vista clinico, i pazienti con outcome sfavorevole presentavano peggior compenso respiratorio, con riduzione della saturazione e del rapporto P/F e incremento della frequenza respiratoria. Inoltre, la pressione arteriosa media era mediamente più bassa. Questi risultati sono compatibili con una condizione di maggior gravità e possibile evoluzione verso sepsi o shock settico.

Anche i marker di disfunzione d'organo e infiammazione (creatinina, bilirubina, lattati e PCR) sono risultati maggiormente alterati nei pazienti con outcome sfavorevole, supportando il ruolo di questi marcatori come indicatori di gravità. Tuttavia, è stata osservata un'ampia variabilità, suggerendo eterogeneità all'interno del campione, spiegabile anche dalla multifattorialità delle condizioni dei pazienti.

I valori di piastrine e temperatura corporea suggeriscono che questi parametri presi singolarmente abbiano una scarsa capacità discriminativa. Per quanto riguarda la temperatura, questa è indice aspecifico di infiammazione, e quindi è possibile che risultasse elevata anche in pazienti che hanno avuto esito favorevole.

b. Localizzazione dell'infezione

La distribuzione evidenziata nel nostro campione è allineata con l'epidemiologia globale. Secondo i dati di letteratura, infatti, gran parte dei casi (41,8% nei maschi, 35,8% nelle femmine, vs 39,2% nel campione) originano dall'apparato respiratorio. Anche i dati relativi alle infezioni genito-urinarie sono sovrapponibili, attestandosi al 14,2% (10,3% nei maschi e 18% nelle femmine) comparabile con il 15,6% riscontrato nel nostro campione. Al contrario, le infezioni a partenza addominale si sono rivelate più frequenti nel campione analizzato (16,3%) rispetto a quanto riportato in letteratura (8,6% e 8,1% per uomini e donne

rispettivamente). Infine, l'incidenza di casi di sepsi a focolaio non identificato è sovrapponibile ai dati di letteratura, con un 22,2% nella nostra casistica, rispetto al 20,5% documentato in letteratura. [7]

c. qSOFA

c.1 qSOFA e outcome

L'analisi di associazione tra positività al qSOFA (≥ 2) e outcome sfavorevole ha dimostrato un'ottima significatività statistica ($p < 0,001$) e un Odds ratio elevato (OR = 21,8; IC 95%: 6,0–79,0), indice del fatto che un paziente che positivo al qSOFA presentava odds di sviluppare eventi avversi di circa 22 volte superiore rispetto a chi aveva uno score negativo.

Tuttavia, lo score ha dimostrato bassa sensibilità (50,0%) e specificità elevata (95,6%). Questo significa che, nel campione analizzato, il qSOFA tende a positivizzarsi quando il paziente è già severamente compromesso, confermando il ruolo dello score come strumento di stratificazione del rischio, piuttosto che di screening precoce nei pazienti ancora compensati.

c.2 Singoli parametri del qSOFA e outcome

Analizzando singolarmente i parametri del qSOFA e sono state rilevate caratteristiche disomogenee.

Glasgow Coma Scale (GCS): nel campione esaminato, il GCS si è dimostrato il parametro più performante dei tre, sia quando analizzato come variabile dicotomica (< 14 o ≥ 14) che come variabile continua.

Questo è coerente dal punto di vista fisiopatologico: la compromissione neurologica è una delle prime manifestazioni degli stati di instabilità emodinamica a causa dell'ipoperfusione cerebrale. In realtà, il GCS può risultare alterato anche prima che compaia una franca ipotensione. Infatti, lo stato di coscienza non risente solo dell'ipoperfusione cerebrale, bensì è sensibile a molteplici fattori associati alla sepsi: citochine infiammatorie, febbre elevata, disturbi metabolici, ipossiemia. Tali fattori contribuiscono allo sviluppo della *Sepsis-Associated Encephalopathy* (SAE), una condizione che può presentarsi già nelle fasi precoci di un'infezione sistemica, quando il paziente è ancora stabile dal punto di vista emodinamico. Questo potrebbe spiegare la migliore capacità prognostica del GCS rispetto alla PAS nel nostro campione. [147]

Inoltre, analizzando il GCS come variabile continua, è risultato che per ogni punto guadagnato sulla scala, le odds di eventi avversi si riducono di circa 90% (OR = 0,099; IC 95%: 0,03–0,33; $p < 0,001$). Questo suggerisce che anche variazioni lievi dello stato di coscienza, non intercettate da una scala discreta come il GCS, potrebbero avere significato prognostico.

Il GCS rimane uno strumento pratico e di facile applicazione in Pronto Soccorso. Tuttavia, considerando la sua natura discreta e la sua bassa risoluzione, sarebbero utili altri strumenti in grado di distinguere variazioni più sottili dello stato di coscienza.

Pressione arteriosa sistolica (PAS): anche la PAS mostra un'associazione statisticamente significativa, ma meno forte rispetto al GCS. Questo suggerisce che l'ipotensione sistolica correla con l'instabilità emodinamica, nonostante sia meno sensibile rispetto al GCS.

L'associazione meno forte è spiegabile dal fatto che, soprattutto nelle fasi iniziali, la pressione sistolica può non riflettere la gravità clinica, a causa dei meccanismi di compenso messi in atto dall'organismo. Tale fenomeno è maggiormente evidente nei soggetti giovani, in cui l'attivazione del sistema simpatico e la vasocostrizione periferica sono più efficaci e possono mantenere, almeno momentaneamente, una pressione sistolica adeguata nonostante la gravità clinica. Al contrario, il GCS può risultare alterato anche prima che compaia una franca ipotensione.

Frequenza respiratoria (FR): la FR è risultata il parametro più sensibile ma meno specifico. Questo suggerisce che la tachipnea è frequentemente riscontrabile in Pronto Soccorso, indipendentemente dallo stato di scompenso. Infatti, la frequenza respiratoria è influenzata da molteplici fattori, non necessariamente correlati con la sepsi o lo shock, per esempio la febbre stessa, il dolore, l'ansia associata al contesto ospedaliero.

Sebbene la tachipnea possa essere un parametro di screening per identificare precocemente pazienti a maggior rischio, la sua bassa specificità ne limita l'accuratezza prognostica quando considerata singolarmente.

Considerazioni finali

I dati riportati confermano che nessuno dei tre parametri preso singolarmente raggiunge un ottimale equilibrio tra sensibilità e specificità, giustificando la natura multiparametrica del punteggio qSOFA. Tuttavia, anche per il qSOFA la sensibilità

rimane estremamente bassa, permettendo di identificare solo il 50% dei pazienti che svilupperanno eventi avversi.

L'incongruenza tra sensibilità moderate e VPN molto elevati conferma i risultati di letteratura ed è influenzata dalla bassa prevalenza dell'outcome sfavorevole nel campione (11,1%).

c.3 Analisi ROC

Dalle analisi risulta che l'aggiunta di comorbidità e lattati al modello del qSOFA determina un lieve incremento dell'AUC. Dal punto di vista clinico questa differenza suggerisce l'importanza di non affidarsi solo al qSOFA, ma di integrarlo con dati anamnestici e di funzione metabolica. Tuttavia, confrontando le ROC la differenza non risulta statisticamente significativa ($p = 0,087$), nonostante il valore di p si avvicini alla soglia di 0,05.

Anche confrontando le ROC a coppie, non sono risultate differenze statisticamente significativa tra le AUC, suggerendo che, nel campione analizzato, l'aggiunta di queste variabili non ha determinato un miglioramento statisticamente dimostrabile della capacità discriminativa del qSOFA.

L'unica differenza statisticamente significativa è emersa comparando il modello GCS + PAS + FR e il modello SOFA, con una migliore performance del primo (AUC di 0,919 vs 0,834). Questo risultato può apparire controintuitivo, in quanto il SOFA è considerato il *gold standard* per il monitoraggio della disfunzione d'organo. Tuttavia, nel presente studio il SOFA è stato calcolato poco dopo l'accesso in Pronto Soccorso, e non in contesto di Terapia Intensiva con misurazioni seriate ogni 24 ore. La tempistica è risultata determinante, perché il SOFA valuta la disfunzione d'organo, che può non essere evidente nelle fasi iniziali. Al contrario, i parametri GCS, PAS e FR riflettono più precocemente la gravità del paziente.

Inoltre, è interessante notare come il modello con maggiore capacità discriminativa in assoluto sia GCS + PAS + FR, che valuta le tre variabili del qSOFA in modo continuo, invece che secondo i cut-off convenzionali. Sebbene non sia stata osservata differenza significativa tra le ROC, tranne che con il SOFA, questo dato suggerisce che semplificare variabili cliniche continue in categorie basate soglie prestabilite potrebbe

semplificare eccessivamente l'informazione, rendendola poco rappresentativa della condizione clinica del paziente.

d. POCUS della vena cava inferiore

I parametri ecografici della vena cava inferiore non hanno mostrato associazioni statisticamente significative con lo sviluppo di outcome sfavorevole.

Il fatto che solo un paziente abbia sviluppato eventi avversi, associato alla bassa numerosità del sottogruppo sottoposto ad ecografia, ha reso difficile valutare in modo affidabile la relazione tra i parametri ecografici e l'outcome. Non è quindi stato possibile trarre conclusioni definitive: è possibile che associazioni realmente presenti non siano state rilevate, così come è possibile che le variabili non siano associate.

Per vedere se i parametri ecografici potessero quantomeno riflettere l'andamento generale del paziente e quindi potenzialmente guidare la terapia, è stata analizzata l'associazione con score clinici, lattati e altri parametri misurati. Nuovamente, non sono state rilevate associazioni statisticamente significative, ad eccezione per il GCS che ha mostrato una debole correlazione positiva e statisticamente significativa con l'indice di collassabilità ($\rho = 0,226$; $p = 0,016$). La correlazione è molto debole e probabilmente influenzata da variabili confondenti. All'aumentare del GCS, la collassabilità aumenta. Questo dato, seppur controintuitivo è plausibile dal punto di vista fisiopatologico. Infatti, la collassabilità è influenzata dallo stato emodinamico, ma risente anche fortemente della dinamica respiratoria. I pazienti con GCS alto ventilano in modo più efficace, con una maggiore variazione di pressioni intratoraciche e maggior ritorno venoso al cuore durante l'inspirazione, di conseguenza la collassabilità della vena cava risulta maggiore. Al contrario, nei pazienti con GCS basso il drive respiratorio è ridotto (alterazione neurologica, encefalopatia associata alla sepsi, farmaci), gli atti respiratori sono meno profondi, le variazioni della pressione intratoracica sono minori e di conseguenza la collassabilità della vena cava può risultare inferiore.

Inoltre, è da considerare l'impatto della terapia infusione sulle misure ecografiche. La somministrazione di fluidi determina un aumento del volume intravascolare e una diminuzione della collassabilità della vena cava. Di conseguenza, le misure rilevate potrebbero non riflettere accuratamente lo stato emodinamico dei pazienti. Tuttavia, una ricostruzione precisa delle quantità e tempistiche della terapia infusione risulta difficoltosa in Pronto Soccorso e tentativo di includere tale variabile avrebbe portato a un elevato rischio

di misclassificazione e dati incompleti, senza apportare un reale beneficio. Di conseguenza la variabilità della fluidoterapia nel campione può essere interpretata come caratteristica intrinseca del setting, piuttosto che un vero e proprio limite del disegno dello studio.

Per concludere, nel campione analizzato, non è stato possibile definire associazioni significative tra i parametri ecografici della vena cava e l'outcome clinico o altri parametri analizzati. Questo è in parte influenzato dalla bassa numerosità del campione. Nonostante questo, è importante sottolineare che i dati relativi ai diametri della vena cava hanno un'ottima coerenza interna fisiologica, a dimostrazione che le misure sono state tecnicamente affidabili, riducendo le possibilità che i risultati siano stati influenzati da errori di acquisizione. Questo lascia spazio a ulteriori indagini su campioni più ampi, in quanto anche in un contesto di emergenza-urgenza la qualità delle rilevazioni ecografiche è risultata adeguata.

e. Limiti dello studio

Lo studio è influenzato da alcuni limiti metodologici. In primo luogo, si tratta di uno studio monocentrico, rendendo i risultati meno generalizzabili. Un ulteriore limite è dato dai criteri di selezione dei pazienti, tra i quali era inclusa la febbre (temperatura corporea $\geq 37,5^{\circ}$ C). Questo potrebbe aver causato un bias di selezione, poiché nei pazienti anziani la comparsa di febbre può essere attenuata a causa dell'immunosenescenza.

Inoltre, la numerosità del campione è contenuta e l'outcome sfavorevole si è verificato in soli 15 pazienti (11,1%), configurandolo come evento relativamente raro.

Anche il sottogruppo sottoposto a POCUS è molto ristretto, composto da 63 pazienti di cui 4 non valutabili, riducendo ulteriormente il gruppo a 59 pazienti. Inoltre, tra i 59 solo 1 ha sviluppato outcome sfavorevole, rendendo difficile ottenere associazioni statistiche con l'outcome. Per cui non si può escludere che siano presenti associazioni significative che non sono state rilevabili.

Per quanto riguarda la POCUS, è da considerare anche la grande variabilità di questa tecnica, che dipende da molteplici fattori: esperienza dell'operatore, variabilità tra osservatori differenti, qualità della finestra acustica, tempistica di esecuzione rispetto alle manovre rianimatorie (influenza della fluidoterapia).

4.5 Conclusioni

Nel campione analizzato, il qSOFA si è confermato un predittore prognostico efficace per l'identificazione dei pazienti a rischio di eventi avversi in Pronto Soccorso. Lo score ha mostrato elevata specificità, ma sensibilità limitata, confermandosi come uno strumento di stratificazione del rischio piuttosto che di screening precoce.

Analizzando i singoli i parametri, il GCS ha mostrato la migliore capacità prognostica, mentre la tachipnea è risultata il più sensibile ma il meno specifico.

All'analisi ROC, il qSOFA ha dimostrato buona capacità discriminativa e l'aggiunta di lattati e comorbidità ha portato a un lieve incremento dell'AUC, tuttavia, tale differenza non è risultata statisticamente significativa. Nonostante ciò, i risultati suggeriscono che l'integrazione con dati anamnestici e di funzione metabolica possa contribuire ad una valutazione clinica più completa.

Il modello basato su GCS, pressione arteriosa sistolica e frequenza respiratoria considerate come variabili continue, anziché dicotomiche secondo i cut-off del qSOFA, ha dimostrato la migliore capacità discriminativa, pur senza differenze statisticamente significative rispetto alle ROC degli altri modelli. Tuttavia, questo dato suggerisce che la dicotomizzazione di variabili cliniche continue secondo soglie prestabilite potrebbe semplificare eccessivamente l'informazione, rendendola poco rappresentativa della condizione clinica del paziente.

Nel complesso, i dati confermano l'utilità del qSOFA come strumento rapido di stratificazione del rischio, evidenziando al contempo il valore informativo delle singole componenti che lo compongono.

I parametri ecografici della vena cava inferiore non hanno mostrato correlazioni statisticamente significative con outcome clinico, score prognostici o parametri fisiologici, ad eccezione di una debole correlazione tra indice di collassabilità e GCS. Tuttavia, la ridotta numerosità del sottogruppo e la bassa incidenza di eventi avversi, non permettono di escludere un potenziale ruolo prognostico dei parametri ecografici.

In conclusione, ulteriori studi prospettici multicentrici, condotti su casistiche più ampie e con maggior incidenza di eventi avversi, sono necessari per definire il possibile contributo dei parametri ecografici ed eventuali parametri aggiuntivi al qSOFA nella stratificazione del rischio nel paziente con sospetta sepsi in Pronto Soccorso.

Bibliografia

- [1] Loscalzo, Joseph, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill, 2022.
- [2] Singer, Mervyn, et al. "The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)." *JAMA*, vol. 315, no. 8, 23 Feb. 2016, p. 801.
- [3] O'Brien, James M., et al. "Sepsis." *The American Journal of Medicine*, vol. 120, no. 12, Dec. 2007, pp. 1012–1022, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.035>.
- [4] Gray, Authia P., et al. "Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis." *The Lancet Global Health* 13.12 (2025): e2013–e2026.
- [5] "Rapporto Osservasalute 2025." Osservatorio Sulla Salute, osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2025.
- [6] Seymour, Christopher W., et al. "Severe sepsis in pre-hospital emergency care." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 12, 15 Dec. 2012, pp. 1264–1271, <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0713oc>.
- [7] Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010; 303:2495–503; PMID:20571016; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.851>.
- [8] Padkin A, Goldfrad C, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31:2332–8; PMID:14501964; <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000085141.75513.2B>.
- [9] Mayr, Florian B., Sachin Yende, and Derek C. Angus. "Epidemiology of severe sepsis." *Virulence* 5.1 (2014): 4–11.
- [10] Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al.; units., EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care. *JAMA* 2009; 302:2323–9; PMID:19952319; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1754>.
- [11] Friedman, Gilberto, et al. "Has the mortality of septic shock changed with time?" *Critical Care Medicine*, vol. 26, no. 12, Dec. 1998, pp. 2078–2086, <https://doi.org/10.1097/00003246-199812000-00045>.
- [12] Reacher MH, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ* 2000; 320:213–6; PMID:10642227; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.320.7229.213>.
- [13] Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:309–16; PMID:15241074; <http://dx.doi.org/10.1097/01.qco.0000136927.29802.68>.
- [14] Peres-Bota D, et al. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect* 2003; 47:307–16; PMID:14556755; [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(03\)00100-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(03)00100-2).
- [15] Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2004; 32:1510–26; PMID:15241096; <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000129973.13104.2D>.
- [16] Rangel-Frausto MS. The epidemiology of bacterial sepsis. [vii.]. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:299–312, vii; PMID:10340168; [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70076-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70076-3).
- [17] Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:410–5; PMID:17167351; <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000253405.17038.43>.
- [18] Castro RA, Angus DC, Hong SY, Lee C, Weissfeld LA, Clermont G, Rosengart MR. Light and the outcome of the critically ill: an observational cohort study. *Crit Care* 2012; 16:R132; PMID:22827924; <http://dx.doi.org/10.1186/cc11437>.
- [19] Almalki, W.H. The Sepsis Induced Defective Aggravation of Immune Cells: A Translational Science Underlying Chemo-Biological Interactions from Altered Bioenergetics and/or Cellular Metabolism to Organ Dysfunction. *Mol. Cell. Biochem.* 2021, 476, 2337–2344.
- [20] Jarczak, Dominik, et al. "Sepsis—pathophysiology and therapeutic concepts." *Frontiers in Medicine*, vol. 8, 14 May 2021, <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>.
- [21] Cárdenas-Calderón, Camila, et al. "Development of an implantable three-dimensional model of a functional pathogenic multispecies biofilm to study infected wounds." *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1, 17 Dec. 2022, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25569-5>.
- [22] Matsumoto, Hisatake, et al. "Enhanced expression of cell-specific surface antigens on endothelial microparticles in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation." *Shock*, vol. 43, no. 5, May 2015, pp. 443–449, <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000331>.
- [23] Vénéreau, Emilie, et al. "Damps from cell death to new life." *Frontiers in Immunology*, vol. 6, 18 Aug. 2015, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00422>.
- [24] Mahla, Ranjeet Singh. "Sweeten pamps: Role of sugar complexed pamps in innate immunity and vaccine biology." *Frontiers in Immunology*, vol. 4, 2013, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00248>.
- [25] "Pattern recognition receptors as potential drug targets in inflammatory disorders." *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 2020, pp. 65–109, <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.09.001>.
- [26] Qian, Cheng, et al. "Innate signaling in the inflammatory immune disorders." *Cytokine & Growth Factor Reviews*, vol. 25, no. 6, Dec. 2014, pp. 731–738, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.06.003>.
- [27] Schulte, Wibke, et al. "Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view." *Mediators of Inflammation*, vol. 2013, 2013, pp. 1–16, <https://doi.org/10.1155/2013/165974>.
- [28] Cristofaro, Patricia, and Steven M Opal. "The toll-like receptors and their role in Septic Shock." *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 7, no. 5, 2003, pp. 603–612, <https://doi.org/10.1517/eott.7.5.603.22528>.
- [29] Rosales, Carlos, et al. "Neutrophils: Their role in innate and adaptive immunity 2017." *Journal of Immunology Research*, vol. 2017, 2017, pp. 1–2, <https://doi.org/10.1155/2017/9748345>.
- [30] McDonald, Braedon, et al. "Neutrophil extracellular traps (nets) promote disseminated intravascular coagulation in sepsis." *The Journal of Immunology*, vol. 196, no. 1 Supplement, 1 May 2016, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.196.suppl.60.8>.
- [31] Ten Cate, Hugo. "Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis." *Critical Care Medicine*, vol. 28, no. Supplement, Sept. 2000, <https://doi.org/10.1097/00003246-200009001-00003>.
- [32] Theofilis, Panagiotis, et al. "Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction." *Biomedicines*, vol. 9, no. 7, 6 July 2021, p. 781, <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>.
- [33] Maneta, Eleni, et al. "Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis." *Frontiers in Immunology*, vol. 14, 4 Apr. 2023, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144229>.

- [34] Yamamoto, Hideaki, et al. "Mechanism of sepsis." *Journal of Molecular Pathology*, vol. 6, no. 3, 7 Aug. 2025, p. 18, <https://doi.org/10.3390/jmp6030018>.
- [35] Dempfle, Carl-Erik. "Disseminated intravascular coagulation and coagulation disorders." *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 17, no. 2, Apr. 2004, pp. 125–129, <https://doi.org/10.1097/00001503-200404000-00006>.
- [36] Kumar, Sanni, et al. "Free radicals, mitochondrial dysfunction and sepsis-induced organ dysfunction: A mechanistic insight." *Current Pharmaceutical Design*, vol. 30, no. 3, Jan. 2024, pp. 161–168, <https://doi.org/10.2174/0113816128279655231228055842>.
- [37] Hu, Dongxue, et al. "Mitochondrial dysfunction in sepsis: Mechanisms and therapeutic perspectives." *Critical Care*, vol. 28, no. 1, 3 Sept. 2024, <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05069-w>.
- [38] Wu, Yiqi, et al. "Immunotherapy in the context of sepsis-induced immunological dysregulation." *Frontiers in Immunology*, vol. 15, 21 May 2024, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1391395>.
- [39] Luperto, Marta, and Lara Zafrani. "T cell dysregulation in inflammatory diseases in ICU." *Intensive Care Medicine Experimental*, vol. 10, no. 1, 24 Oct. 2022, <https://doi.org/10.1186/s40635-022-00471-6>.
- [40] Appasamy, Pierette M. "Interleukin-7 and lymphopoiesis: Biological and clinical implications." *Cancer Treatment and Research*, 1995, pp. 235–260, https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1241-3_9.
- [41] Cao, Chao, et al. "Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis." *Cell Death & Disease*, vol. 10, no. 10, 14 Oct. 2019, <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2015-1>.
- [42] Kong, Can, et al. "Systemic inflammatory response syndrome is triggered by mitochondrial damage (review)." *Molecular Medicine Reports*, vol. 25, no. 4, 1 Mar. 2022, <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12663>.
- [43] Sygitowicz, Grażyna, and Dariusz Sitkiewicz. "Molecular mechanisms of organ damage in sepsis: An overview." *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 24, no. 6, Nov. 2020, pp. 552–560, <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.09.004>.
- [44] Haskó, G. "Adenosine: A potential mediator of immunosuppression in multiple organ failure." *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 2, no. 4, 1 Aug. 2002, pp. 440–444, [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(02\)00172-8](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(02)00172-8).
- [45] Vieillard-Baron, Antoine, et al. "Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock." *Critical Care Medicine*, vol. 36, no. 6, June 2008, pp. 1701–1706, <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318174db05>.
- [46] Antonucci, Elio, et al. "Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment." *Journal of Critical Care*, vol. 29, no. 4, Aug. 2014, pp. 500–511, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.028>.
- [47] Gofton, Teneille E., and G. Bryan Young. "Sepsis-associated encephalopathy." *Nature Reviews Neurology*, vol. 8, no. 10, 18 Sept. 2012, pp. 557–566, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.183>.
- [48] Sonnevile, Romain, et al. "Understanding brain dysfunction in sepsis." *Annals of Intensive Care*, vol. 3, no. 1, 29 May 2013, <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-15>.
- [49] Kim, Won-Young, and Sang-Bum Hong. "Sepsis and acute respiratory distress syndrome: Recent update." *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, vol. 79, no. 2, 2016, p. 53, <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.2.53>.
- [50] Mikkelsen, Mark E., et al. "The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis." *Shock*, vol. 40, no. 5, Nov. 2013, pp. 375–381, <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3182a64682>.
- [51] Derakhshan, Mahnaz, et al. "Illness severity modifies the association between sepsis and survival in critically ill patients with Acute Kidney Injury." *Clinical and Experimental Nephrology*, 6 Feb. 2026, <https://doi.org/10.1007/s10157-026-02824-x>.
- [52] Honore, Patrick M., et al. "Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: An update." *Annals of Intensive Care*, vol. 5, no. 1, Dec. 2015, <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0095-3>.
- [53] Haak, Bastiaan W, and W Joost Wiersinga. "The role of the gut microbiota in sepsis." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 2, no. 2, Feb. 2017, pp. 135–143, [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30119-4](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30119-4).
- [54] Goyette, Richert E, et al. "Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications." *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 25, no. 06, Dec. 2004, pp. 645–659, <https://doi.org/10.1055/s-2004-860979>.
- [55] Prescott, Hallie C., et al. "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026." *Intensive care medicine* (2026): 1-74.
- [56] «Jaramillo-Bustamante, Juan C., et al. "Sirs o no sir: ¿Es Esa La infección? Una Revisión Crítica de los criterios de definición De Sepsis.» *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, vol. 77, n. 6, <https://doi.org/10.24875/bmhim.20000202.24> Aug. 2020.
- [57] Kaukonen, Kirsi-Maija, et al. "Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis." *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 17, 23 Apr. 2015, pp. 1629–1638, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1415236>.
- [58] Heldwein, et al. "Logistic Organ Dysfunction Score (LODS): A reliable postoperative risk management score also in cardiac surgical patients?" *Journal of Cardiothoracic Surgery*, vol. 6, no. 1, 16 Sept. 2011, <https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-110>.
- [59] Ferreira, Flavio Lopes. "Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients." *JAMA*, vol. 286, no. 14, 10 Oct. 2001, p. 1754, <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>.
- [60] Li, Yonglin, et al. "Prognostic values of Sofa Score, qSOFA score, and LODS score for patients with sepsis." *Annals of Palliative Medicine*, vol. 9, no. 3, May 2020, pp. 1037–1044, <https://doi.org/10.21037/apm-20-984>.
- [61] «Raith, et al. "Prognostic accuracy of the Sofa Score, sirs criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the ICU.» *JAMA*, vol. 317, n. 3, pp. 290, <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>, 17 Jan. 2017.
- [62] «Magallanes, Christian. "Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the Emergency Department.» *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 52, n. 5, pp. 785–786, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.03.035>, May 2017.
- [63] Vol. 1 di %2317, no. 3, 17 Jan. 2017, p. 301, <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20329>, Freund, Yonathan, et al. "Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the Emergency Department." *JAMA*.
- [64] Daniela Accorgi, Elisabetta Altì, Simona Barnini, et al. Lotta Alla Sepsis> Call to Action, www.ars.toscana.it/lotta-alla-sepsi/lottaAllaSepsis_callToAction.
- [65] Evans, Laura, et al. "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021." *Critical care medicine* 49.11 (2021): e1063-e1143.
- [66] Liu, Sijia, et al. "Lactate-enhanced-qSOFA (LqSOFA) score is superior to the other four rapid scoring tools in predicting in-hospital mortality rate of the sepsis patients." *Annals of Translational Medicine* 8.16 (2020): 1013.

- [67] Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: standardizing the assessment of acute illness severity in the NHS. Updated report 2017.
- [68] Ancona, Silvia. "News Nell'emergenza Extraospedaliera: L'efficacia Dello Score." Nurse24.It, 2 July 2019, www.nurse24.it/specializzazioni/ricerca/national-early-warning-score-nelle-emergenze-territoriali.html.
- [69] Accorgi, Daniela. "Sistema Di Allerta Rapido News 2." Nurse24.It, 9 June 2022, www.nurse24.it/studenti/scale-divalutazione/sistema-allerta-rapido-news-2.html.
- [70] Loperfido, Tracy, et al. "L'Applicazione del National Early Warning Score (News) nelle Emergenze Territoriali." Scenario® - Il Nursing Nella Sopravvivenza, vol. 36, no. 1, 17 Apr. 2019, pp. 24–28, https://doi.org/10.4081/scenario.2019.378.
- [71] Delazeri, et al. "Modified early warning score as a predictor of severe adverse events in adult trauma patients: A retrospective cohort study." Revista Gaúcha de Enfermagem, vol. 46, 2025, https://doi.org/10.1590/1983-1447.2025.20250067.en.
- [72] Vannini, Chiara. "Scala Mews: Valutazione Dell'instabilità Clinica Del Paziente." Nurse24.It, 7 Dec. 2016, www.nurse24.it/studenti/risorse-studenti/la-scala-mews-modified-early-warning-score.html.
- [73] «Singhal, et al. "Use of the Modified Early Obstetric Warning System chart as a predictor of peri-partum obstetric morbidity in a rural teaching institute: A two-year cross-sectional study."» *Journal of Family Medicine and Primary Care*, vol. 11, n. 12, pp. 7644-7651, Dec. 2022.
- [74] Fan, Shu-Ling, et al. "Diagnosing sepsis – the role of Laboratory Medicine." *Clinica Chimica Acta*, vol. 460, Sept. 2016, pp. 203–210, https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.07.002.
- [75] Cecconi, Maurizio, et al. "Sepsis and septic shock." *The Lancet*, vol. 392, no. 10141, July 2018, pp. 75–87, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30696-2.
- [76] Plebani, Mario. "Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories?" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 61, no. 9, 6 Feb. 2023, pp. 1540–1545, https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0086.
- [77] Schuetz, Philipp, et al. "Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis." *Clinical infectious diseases* 55.5 (2012): 651-662.
- [78] Ciaccio, Anna Maria, et al. "Monocyte distribution width (MDW) as a biomarker of sepsis: An evidenced-Based Laboratory Medicine Approach." *Clinica Chimica Acta*, vol. 540, Feb. 2023, p. 117214, https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.117214.
- [79] Andrade, Soraya S., Paulo JM Bispo, and Ana C. Gales. "Advances in the microbiological diagnosis of sepsis." *Shock* 30.7 (2008): 41-46.
- [80] Wang, Yuze, et al. "Protein post-translational modifications in sepsis: molecular mechanisms and biomarkers." *Ageing Research Reviews* (2025): 102958.
- [81] Stahl, Ann-Christine, et al. "Contrast-enhanced CT in sepsis: insights from a European Emergency Radiology survey." *European Radiology* (2026): 1-9.
- [82] Torres-Arrese, Marta, Gonzalo García-Casasola, and Rafael Blancas. "Role of point-of-care ultrasound in septic shock." *Medicina Clínica* 166.1 (2026): 107269.
- [83] Tullo, Gianluca, et al. "Ultrasound in sepsis and septic shock—from diagnosis to treatment." *Journal of Clinical Medicine* 12.3 (2023): 1185.
- [84] on Thoracic, Expert Panels, et al. "ACR Appropriateness Criteria® Sepsis." *Journal of the American College of Radiology* 21.6 (2024): S292-S309.
- [85] Winer-Muram, H. T., et al. "Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: diagnostic accuracy of chest radiography." *Radiology* 188.2 (1993): 479-485.
- [86] Barkhausen, J et al. "Impact of CT in patients with sepsis of unknown origin." *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden : 1987) vol. 40,5 (1999): 552-5. doi:10.3109/02841859909175583.
- [87] Pohlan, Julian, et al. "Computed tomography for detection of septic foci: retrospective analysis of patients presenting to the emergency department." *Clinical Imaging* 69 (2021): 223-227.
- [88] Di Serafino, Marco, et al. "Computed tomography imaging of septic shock. Beyond the cause: the "CT hypoperfusion complex". A pictorial essay." *Insights into Imaging* 12.1 (2021): 70.
- [89] Fischbach, Roman. "Drainage in Abscess." *CT-and MR-Guided Interventions in Radiology*. Cham: Springer Nature Switzerland, 2025. 239-256.
- [90] Shime, Nobuaki, et al. "The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2024." *Journal of Intensive Care* 13.1 (2025): 15.
- [91] Winkler, Michiel H., et al. "Diagnostic accuracy of chest radiograph, and when concomitantly studied lung ultrasound, in critically ill patients with respiratory symptoms: a systematic review and meta-analysis." *Critical care medicine* 46.7(2018):e707-e714.
- [92] van den Berk, Inge AH, et al. "The yield of chest X-ray or ultra-low-dose chest-CT in emergency department patients suspected of pulmonary infection without respiratory symptoms or signs." *European Radiology* 33.10 (2023): 7294-7302.
- [93] Cardoso, Lucienne TQ, et al. "Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study." *Critical care* 15.1 (2011): R28.
- [94] Robson, Wayne P., and Ron Daniels. "The Sepsis Six: challenging patients to survive sepsis." *British Journal of Nursing* 17.1 (2008): 16-21.
- [95] Gavelli, Francesco, Luigi Mario Castello, and Gian Carlo Avanzi. "Management of sepsis and septic shock in the emergency department." *Internal and emergency medicine* 16.6 (2021): 1649-1661.
- [96] Minasyan, Hayk. "Oxygen therapy for sepsis and prevention of complications." *Acute and Critical Care* 37.2 (2022): 137-150.
- [97] Panditrao, Minnu M., and Mridul M. Panditrao. "Optimizing oxygen delivery in sepsis: a review." *Adesh University Journal of Medical Sciences & Research* 1.1 (2019): 8-15.
- [98] Westh, Henrik, et al. "Multiplex real-time PCR and blood culture for identification of bloodstream pathogens in patients with suspected sepsis." *Clinical Microbiology and Infection* 15.6 (2009): 544-551.
- [99] Kumar, Anand, et al. "Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock." *Critical care medicine* 34.6 (2006): 1589-1596.
- [100] Chang, Jonathan L., Jeffrey C. Pearson, and Chanu Rhee. "Early empirical use of broad-spectrum antibiotics in sepsis." *Current Infectious Disease Reports* 24.6 (2022): 77-87.
- [101] Klompas, Michael, Thierry Calandra, and Mervyn Singer. "Antibiotics for sepsis—finding the equilibrium." *Jama* 320.14 (2018): 1433-1434.
- [102] Guo, Ying, et al. "De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis." *Heart & Lung* 45.5 (2016): 454-459.
- [103] Lee, Jeong Eun, et al. "Epidemiology and risk factors of fungal pathogens in sepsis: a prospective nationwide multicenter cohort study." *BMC Infectious Diseases* 25.1 (2025): 331.
- [104] Reitz, Katherine M., et al. "Association between time to source control in sepsis and 90-day mortality." *JAMA surgery* 157.9 (2022): 817-826.

- [105] Levitt, David G., Joseph E. Levitt, and Michael D. Levitt. "Quantitative assessment of blood lactate in shock: measure of hypoxia or beneficial energy source." *BioMed research international* 2020.1 (2020): 2608318.
- [106] Jaynes, Megan P., et al. "Association between chloride content of intravenous fluids and acute kidney injury in critically ill medical patients with sepsis." *Journal of Critical Care* 44 (2018): 363-367.
- [107] Yunos, Nor'azim Mohd, et al. "Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults." *Jama* 308.15 (2012): 1566-1572.
- [108] Vincent, Jean Louis, Daniel De Backer, and Christian J. Wiedermann. "Fluid management in sepsis: the potential beneficial effects of albumin." *Journal of critical care* 35 (2016): 161-167.
- [109] Delaney, Anthony P., et al. "The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis." *Critical care medicine* 39.2 (2011): 386-391.
- [110] Zarychanski, Ryan, et al. "Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis." *Jama* 309.7 (2013): 678-688.
- [111] Seckel, Maureen A., and Thomas Ahrens. "Challenges in sepsis care: new sepsis definitions and fluid resuscitation beyond the central venous pressure." *Critical Care Nursing Clinics* 28.4 (2016): 513-532.
- [112] Peters, Mark J., and Rebecca Shipley. "Clinical Classification of Cold and Warm Shock: Is there a signal in the noise?." *Pediatric Critical Care Medicine* 21.12 (2020): 1085-1087.
- [113] Yamamoto, Ryo, et al. "Urine output and development of acute kidney injury in sepsis: a multicenter observational study." *Journal of Intensive Care Medicine* 40.2 (2025): 191-199.
- [114] Kasugai, Daisuke, Takaya Nakashima, and Tadahiro Goto. "Clinical implications of urine output-based sepsis-associated acute kidney injury." *Intensive Care Medicine* 49.10 (2023): 1263-1265.
- [115] Annane, Djillali, et al. "A global perspective on vasoactive agents in shock." *Intensive care medicine* 44.6 (2018): 833-846.
- [116] Annane, Djillali, et al. "Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial." *The Lancet* 370.9588 (2007): 676-684.
- [117] Hammond, Drayton A., et al. "Efficacy and safety of the early addition of vasopressin to norepinephrine in septic shock." *Journal of intensive care medicine* 34.11-12 (2019): 910-916.
- [118] Antonucci, Elio, et al. "Selepressin in septic shock." *Shock* 57.6 (2022): 172-179.
- [119] Vasu, Tajender S., et al. "Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials." *Journal of Intensive Care Medicine* 27.3 (2012): 172-178.
- [120] Dubin, Arnaldo, and Matías Mugno. "The effects of dobutamine in septic shock: an updated narrative review of clinical and experimental studies." *Medicina* 60.5 (2024): 751.
- [121] Liu, Dong-Hua, et al. "Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis." *Scientific reports* 11.1 (2021): 20333.
- [122] Briegel, Josef et al. "Hydrocortisone in septic shock: all the questions answered?." *Journal of thoracic disease* vol. 10, Suppl 17 (2018): S1962-S1965. doi:10.21037/jtd.2018.04.120.
- [123] Iwashyna, Theodore J., et al. "Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis." *Jama* 304.16 (2010): 1787-1794.
- [124] Goodwin, Andrew J., et al. "Frequency, cost, and risk factors of readmissions among severe sepsis survivors." *Critical care medicine* 43.4 (2015): 738-746.
- [125] Van Der Slikke, Elisabeth C., et al. "Exploring the pathophysiology of post-sepsis syndrome to identify therapeutic opportunities." *EBioMedicine* 61 (2020).
- [126] Annane, Djillali, and Tarek Sharshar. "Cognitive decline after sepsis." *The Lancet Respiratory Medicine* 3.1 (2015): 61-69.
- [127] Parker, Ann M., et al. "Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis." *Critical care medicine* 43.5 (2015): 1121-1129.
- [128] Sachin Yende, Sachin Yende, et al. "Long-term quality of life among survivors of Severe Sepsis: analyses of two international trials." (2016): 1461-1467.
- [129] Devarajan, Prasad, and John Lynn Jefferies. "Progression of chronic kidney disease after acute kidney injury." *Progress in pediatric cardiology* 41 (2016): 33-40.
- [130] Thompson, Kelly J., et al. "Sex differences in sepsis hospitalisations and outcomes in older women and men: A prospective cohort study." *Journal of Infection* 84.6 (2022): 770-776.
- [131] Sakr, Yasser, et al. "The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis." *Critical care* 17.2 (2013): R50.
- [132] Thompson, Kelly J., et al. "Sex differences in sepsis hospitalisations and outcomes in older women and men: A prospective cohort study." *Journal of Infection* 84.6 (2022): 770-776.
- [133] Yeo, Hye Ju, et al. "Obesity paradox and functional outcomes in sepsis: a multicenter prospective study." *Critical Care Medicine* 51.6 (2023): 742-752.
- [134] Gao, Liang, et al. "Association of obesity and mortality in sepsis patients: A meta-analysis from observational evidence." *Heliyon* 9.9 (2023).
- [135] Mostel, Zachary, et al. "Post-sepsis syndrome—an evolving entity that afflicts survivors of sepsis." *Molecular Medicine* 26.1 (2020): 1-14.
- [136] Rhodes, Andrew, et al. "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016." *Intensive care medicine* 43.3 (2017): 304-377.
- [137] Barr, Juliana, et al. "Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit." *Critical care medicine* 41.1 (2013): 263-306.
- [138] Cotton K. NICE CG83 - rehabilitation after critical illness: implementation across a network. *Nurs Crit Care*. 2013;18(1):32-42.
- [139] Sweeney, Daniel A., and Brandon M. Wiley. "Integrated multiorgan bedside ultrasound for the diagnosis and management of sepsis and septic shock." *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 42. No. 05. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021.
- [140] Valeanu, Liana, et al. "Hemodynamic monitoring in sepsis—a conceptual framework of macro-and microcirculatory alterations." *Diagnostics* 11.9 (2021): 1559.
- [141] Verras, Christos, et al. "Point of care ultrasonography for the septic patient in the emergency department: a literature review." *Journal of Clinical Medicine* 12.3 (2023): 1105.
- [142] Sai Saran, P. V., and Saumitra Mishra. "POCUS in Sepsis." *Critical Care Update* 2021 (2021): 192.
- [143] Orso, Daniele, et al. "Accuracy of ultrasonographic measurements of inferior vena cava to determine fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis." *Journal of intensive care medicine* 35.4 (2020): 354-363.
- [144] Cortellaro, Francesca, et al. "Accuracy of point of care ultrasound to identify the source of infection in septic patients: a prospective study." *Internal and emergency medicine* 12.3 (2017): 371-378.

- [145] Polyzogopoulou, Effie, et al. "Point-of-care ultrasound: a multimodal tool for the management of sepsis in the emergency department." *Medicina* 59.6 (2023): 1180.
- [146] Come Valutare UN Test: Sensibilità, Specificità, Accuratezza e Valori Predittivi - Paola Pozzolo, paolapozzolo.it/sensibilita-specificita/ .
- [147] Alalawi, Mohammed Saeed M., et al. "Glasgow Coma Scale in anticipation of sepsis and septic shock." *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 69.6 (2017): 2663-2666.
- [148] Angus, Derek C., and Tom Van der Poll. "Severe sepsis and Septic shock." *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 9, 29 Aug. 2013, pp. 840–851, <https://doi.org/10.1056/nejmra1208623>.
- [149] Fleischmann, Carolin, et al. "Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 193, no. 3, 1 Feb. 2016, pp. 259–272.
- [150] Wu, Yiqi, et al. "Immunotherapy in the context of sepsis-induced immunological dysregulation." *Frontiers in Immunology*, vol. 15, 21 May 2024, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1391395>.
- [151] Kadri, Sameer S., et al. "Estimating ten-year trends in septic shock incidence and mortality in United States academic medical centers using clinical data." *Chest*, vol. 151, no. 2, Feb. 2017, pp. 278–285, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.010>.
- [152] O'driscoll, B. R., et al. "British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings." *BMJ open respiratory research* 4.1 (2017): e000170.
- [153] De Backer, Daniel, et al. "Surviving sepsis campaign research priorities 2023." *Critical care medicine* 52.2 (2024): 268-296.
- [154] Vincent, Jean-Louis et al. "International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units." *JAMA* vol. 302,21 (2009): 2323-9. doi:10.1001/jama.2009.1754.

INFORMAZIONI PER I PARTECIPANTI

INTRODUZIONE

Con il presente documento Le viene chiesto di partecipare ad uno studio scientifico che ci permetterà di approfondire il valore predittivo della febbre come sintomo di esordio dei quadri di sepsi (infezione grave di tutto l'organismo). Per decidere se prendere parte o meno allo studio, è importante che Lei capisca in cosa consiste. Per favore, prenda tutto il tempo a Lei necessario per leggere la seguente informativa e per chiedere informazioni al ricercatore che Le sta chiedendo di essere coinvolto in questo progetto.

QUAL'E' L'OBIETTIVO DI QUESTO STUDIO?

La sepsi indica una condizione in cui l'organismo sviluppa una risposta inadeguata ad un'infezione, e rappresenta un quadro clinico grave e potenzialmente letale, che va identificato e trattato il più precocemente possibile. Non è semplice riconoscere le situazioni infettive che possono sottendere o evolvere in una sepsi. Esistono già degli indicatori che identificano la compromissione dell'organismo di fronte ad una situazione infettiva; ci interessa capire quanto la febbre, parametro rilevabile molto semplicemente nonché sintomo di risposta sistemica ad un'infezione, sia affidabile nel predire il rischio di sepsi associato ad uno di questi "indicatori" chiamato qSOFA (che prende in considerazione l'alterazione della pressione arteriosa, dello stato di coscienza e della frequenza respiratoria).

PERCHE' MI E' STATO CHIESTO DI PARTECIPARE?

Per portare avanti il nostro studio sul valore predittivo della febbre e dell'indicatore qSOFA nello sviluppo di sepsi stiamo raccogliendo i dati di tutte le persone che accedono al Pronto Soccorso presentando febbre (temperatura corporea sopra 37.5°C o sotto 35.5° rilevata ad 1h dall'ingresso). La nostra idea è quella di seguire il decorso clinico dei pazienti febbrili, analizzando caratteristiche anagrafiche, comorbidità, parametri vitali al momento dell'accesso in PS, reparto di destinazione dei pazienti ricoverati ed eventuali complicanze a trenta giorni.

DEVO PARTECIPARE COMUNQUE?

No, la partecipazione a questo studio è del tutto volontaria. Se non vuole che i Suoi dati vengano utilizzati a scopo di ricerca basta non firmare questo documento.

COSA MI SUCCEDERA' SE DECIDO DI PARTECIPARE?

Prima di tutto ci teniamo a specificare che il trattamento medico da lei ricevuto non verrà minimamente influenzato dalla sua partecipazione a questo studio e non ci saranno differenze di gestione con altri pazienti nelle sue stesse condizioni di salute. L'unica differenza sarà legata alla possibilità di utilizzare i dati contenuti nella sua cartella clinica al solo scopo di analizzarli da un punto di vista scientifico.

Inoltre, se deciderà di partecipare, verrà ricontattato telefonicamente a 30 giorni dall'ingresso in PS per farci avere aggiornamenti circa il Suo stato di salute.

Infine ci teniamo a precisare che i suoi dati sensibili non compariranno in alcun modo nel rispetto della legge vigente sulla normativa della privacy.

QUALI SONO I POSSIBILI RISCHI e/o SVANTAGGI SE DECIDESSI DI PARTECIPARE?

Questo è uno studio osservazionale prospettico in cui ci limiteremo ad “osservare” (ovvero raccogliere dati e informazioni) ciò che avviene nel suo organismo in caso di febbre, quindi non subirà trattamenti differenti o riceverà specifici farmaci legati alla sua partecipazione a questo progetto di ricerca.

COSA POTREBBE SUCCEDERE SE CI FOSSE UN PROBLEMA?

Se avesse qualunque tipo di preoccupazione o non Le fossero chiari alcuni aspetti dello studio, non si faccia scrupoli nel chiedere informazioni al team di ricercatori che Le sta proponendo di partecipare allo studio. Se non fosse soddisfatto delle spiegazioni ricevute o se volesse confrontarsi direttamente con il Promotore dello Studio sappia che siamo a sua disposizione per rispondere a qualunque tipo di chiarimento. Infine si ricordi che potrà ritirare la sua adesione anche dopo aver firmato quest'autorizzazione, in tale caso i Suoi dati verranno cancellati dalla nostra banca dati e non utilizzati ai fini di ricerca.

Si senta libero di contattare il Dott. Stefano Sartini tramite e-mail (stefano.sartini@hsanmartino.it) o telefono (+39 3402638397).

Il sottoscritto Prof./Dr.

.....
Cognome

.....
Nome

Dichiaro che il Paziente ha firmato spontaneamente la sua partecipazione allo studio

Dichiaro inoltre di:

- aver fornito al Paziente esaurienti spiegazioni in merito alle finalità dello studio, alle procedure, ai possibili rischi e benefici e alle sue possibili alternative;
- aver verificato che il Paziente abbia sufficientemente compreso le informazioni fornitegli
- aver lasciato al Paziente il tempo necessario e la possibilità di fare domande in merito allo studio
- non aver esercitato alcuna coercizione od influenza indebita nella richiesta del Consenso

Nome per esteso del che ha fornito
le informazioni e
raccolto il consenso informato
medico

___/___/___
Data Ora

Firma

Allegato n.3 – Scheda raccolta dati

SCHEDA RACCOLTA DATI

Codice ID pz: _____ Data e ora accesso PS: _____

Data di nascita: _____ Sesso: F M

CRITERI DI INCLUSIONE:

- febbre (TC>37,5°C)
- età > 18 anni

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- età < 18 anni
- paziente politrauma
- gravidanza

SOFA SCORE:

- PaO2/FiO2: _____
- MAP: _____
- Bilirubina: _____
- Piastrine: _____
- Creatinina: _____
- GCS: _____

pt /24

**PARAMETRI VITALI
INGRESSO:**

- TC: °C
- PA: / mmHg
- FC: bpm
- Sat O2: %
- FR: atti/min

QSOFA SCORE:

- FR> 22 atti/min
- PAS< 100 mmHg
- GCS<14

pt /3

ESAMI LABORATORIO:

EGA venoso:

pH: _____
PCO2: _____ mmHg
HCO3-: _____ mmol/L
LATTATI: _____ mmol/L

GLOBULI BIANCHI: _____ cell/microL
NEUTROFILI: _____
INR: _____
PCR: _____
PROCALCITONINA: _____

COMORBIDITÀ:

- Immunodeficienza/immunosoppressione
- malattia neoplastica
- diabete
- IRC
- BPCO

EVENTI AVVERSI:

- decesso intraospedaliero
- decesso a 30 gg
- ricovero in rianimazione
- uso di vasopressori

VENA CAVA:

- Espirazione: _____ mm
- Inspirazione: _____ mm
- Collassabilità: _____ %

ALTRI DATI CONSIDERATI:

- Dimissione da PS si no
- diagnosi alla dimissione da PS: _____
- Se ricoverato, durata della degenza ospedaliera (in giorni): _____
- diagnosi alla dimissione da REPARTO: _____
- eventuale invio di emocolture e/o indagini sierologiche con relativo risultato si no Referto: _____
- Terapia antibiotica somministrata in PS si no , se SI quale antibiotico: _____
- eventuali ripresentazioni in PS a 30 giorni si no

OUTCOME:

- Dimesso direttamente da PS si no
- Dimesso dopo ricovero ospedaliero si no
- Nuovo accesso in Pronto Soccorso a 30 gg si no
- Decesso a 30gg si no
- Ricovero in rianimazione si no
- Uso di vasopressori si no

Osservazioni: _____
