

**Infezioni Sistemiche**  
**Infezioni per apparato**  
**Infezioni in gravidanza**  
**Infezioni nell'ospite Immunocompromesso**

INFEZIONI OSPEDALIERE

Principi di Diagnostica Microbiologica

**Principi di Profilassi e Terapia Antinfettiva**

Slide 11/2008

**Surviving Sepsis Campaign**

**WORLD SEPSIS DAY**  
September 13

stop sepsis  
save lives

**Infezioni Sistemiche (SEPSI)**

There are approximately **20,000** deaths per day from sepsis worldwide.

EVERY MINUTE, ABOUT **14** PEOPLE DIE FROM SEPSIS

Globally, an estimated **18 million** cases of sepsis occur each year.

Sepsis is the **9** most expensive condition in U.S. hospitals, costing an average of **\$15.4 billion** nationwide each year.

Sepsis causes more deaths per year than prostate cancer + breast cancer + HIV/AIDS combined.

Sepsis is the **11** cause of death in U.S. non-coronary ICUs.

Each hour of delay in initiation of effective antimicrobials can increase mortality rates by **7.6%**.

**Sepsis**

Quello che avviene realmente!

1. Sources of infection

2. Bacteria enter blood

3. Leaking blood vessels

4. Organ dysfunction

DEATH

- Donna di 35 anni febbre 38°C
- Brivido scuotente
- Dolore lombare
- Urine torbide
- Non risposta ad antibiotici
- Ingresso in Clinica

**Infezione Vie Urinarie**

**SEPSI**

Febbre (40° C)  
 Leucocitosi  
 PCR=35 U/ml  
 PCT=47 U/ml

Uomo di 44, anni 58  
 Febbre da 10 gg  
 Lesioni purpuriche torace e tronco, mani e piedi  
 Epatomegalia, milza nei limiti  
 Emocolture negative

**Rickettsiosi**

**• COSA SAPEVAMO FINO A POCO TEMPO FA?**

Infection → SIRS → Sepsis → Severe sepsis → Septic shock

Figure 1. Sepsis shock represents the end of the spectrum of mounting inflammation and host response to a broad (U.S. infection). An overlap is usually observed during the different steps of the cascade of events leading to the manifestations of septic shock.

**• COSA SAPEVAMO FINO A POCO TEMPO FA?**

- Sepsi:** SIRS provocata da microrganismi; rappresenta la risposta sistemica dell'organismo all'infezione
- Sepsi grave:** sepsi associata a disfunzione d'organo, ipoperfusione o ipotensione
- Shock settico:** sepsi nel momento in cui il compenso emodinamico è soprafatto: ipotensione, ipotermia, acidosi, oliguria, alterazioni dello stato mentale
- MODS:** Sindrome da Disfunzione d'Organo; presenza di alterazioni della funzione di vari organi che richiede interventi terapeutici correttivi

1991 ACCP/SCCM Consensus Conference Committee  
 Chest 1992; 101: 1644-55

Society of  
Critical Care Medicine  
The Intensive Care Professionals

DEFINITIONS FOR SEPSIS AND ORGAN FAILURE AND  
GUIDELINES FOR THE USE OF ANTIBIOTIC THERAPY IN  
SEPSIS

THE AMERICAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE  
DEFINITIONS FOR SEPSIS AND ORGAN FAILURE AND  
GUIDELINES FOR THE USE OF ANTIBIOTIC THERAPY IN  
SEPSIS

FEBRUARY 2016, THE EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE  
CARE MEDICINE PUBLISHED NEW CONSENSUS DEFINITIONS  
OF SEPSIS AND RELATED CLINICAL CRITERIA  
(2016)

**The most important changes were:**

SEPSIS CONSENSUS 2015/2016

- The terms **SIRS** and **SEVERE SEPSIS** were eliminated
- Sepsis** is now defined as **"Life-Threatening Organ Dysfunction caused by a Dysregulated Host Response to Infection"**
- Organ dysfunction** is newly defined in terms of a **"Change In Baseline SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score and quick SOFA that involves infected patients for (a) Altered mental status, (b) Respiratory rate > 22 per minute, and (c) Systolic hypotension < 100 mm Hg"**.
- Septic shock** is defined as the subset of patients with particularly severe "Circulatory, Cellular, and Metabolic abnormalities associated with a higher risk of death than sepsis alone".

**Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (SOFA) Score**

| System                                                 | 0                        | 1                        | 2                        | 3                                                 | 4                                                 |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Respiratory: Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mmHg | >400 (Pao <sub>2</sub> ) | <400 (Pao <sub>2</sub> ) | <300 (Pao <sub>2</sub> ) | <200 (Pao <sub>2</sub> ) with respiratory support | <100 (Pao <sub>2</sub> ) with respiratory support |
| Coagulation: INR                                       | <1.5                     | >1.5                     | >2.0                     | >3.0                                              | >4.0                                              |
| Urine Output: mL/d                                     | >400                     | <400                     | <200                     | <100                                              | <50                                               |
| Catecholamine Doses: µg/kg/min for at least 1hr        | <2                       | >2                       | >4                       | >6                                                | >8                                                |

Un punteggio SOFA ≥ 2 riflette un rischio complessivo di mortalità di **circa il 10%** in una popolazione ospedaliera generale con sospetta infezione.

Il punteggio SOFA di base può essere uguale a zero in pazienti senza disfunzione dell'organo preesistente.

**Quick SOFA**

ALTERED MENTAL STATUS

FAST RESPIRATORY RATE

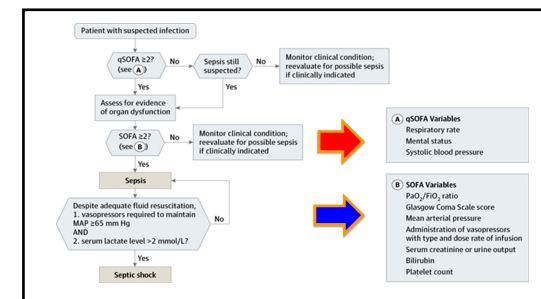
LOW BLOOD PRESSURE

Si utilizzano tre criteri:  
Bassa pressione sanguigna  
Elevata frequenza respiratoria  
Stato di coscienza (scala coma Glasgow <15).

- Frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min
- Alterazione dello stato di coscienza
- Pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg

**Sapevamo che:**

| Category                                       | Definition                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PREVIOUS DEFINITIONS                           |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| SIRS (systemic inflammatory response syndrome) | Two of the following:<br>• Temperature >38°C or <36°C<br>• Heart rate >90 beats/min<br>• Respiratory rate >20 breaths/min or arterial carbon dioxide pressure <32 mm Hg<br>• White blood cell count >12 × 10 <sup>9</sup> /L or <4 × 10 <sup>9</sup> /L |
| Sepsis                                         | SIRS with infection (presumed or proven)                                                                                                                                                                                                                |
| Severe sepsis                                  | Sepsis with evidence of acute organ dysfunction (hypotension, lactic acidosis, reduced urine output, reduced Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ratio, raised creatinine or bilirubin, thrombocytopenia, raised international normalized ratio)         |
| Septic shock                                   | Sepsis with persistent hypotension after fluid resuscitation                                                                                                                                                                                            |
| REVISED DEFINITIONS                            |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sepsis                                         | Life threatening organ dysfunction* caused by a dysregulated host response to infection                                                                                                                                                                 |
| Septic shock                                   | Sepsis and vasopressor therapy needed to increase mean arterial pressure to ≥65 mm Hg and lactate to >2 mmol/L, despite adequate fluid resuscitation                                                                                                    |



**Cosa Dobbiamo Sapere**

1. Nuove definizioni di SEPSI

2. Etiopatogenesi

3. Clinica

4. Principi Diagnostici e terapeutici

**ALCUNI (VECCHI) CONCETTI DI BASE RESTANO (1)**

**BATTERIEMIA**

Saltuario e transitorio passaggio di germi nel torrente circolatorio non accompagnato da segni o sintomi clinici e di solito priva di conseguenze

**Batteriemia**

Generalmente è di breve durata (da 30 minuti a 1 h dopo l'episodio causale)

- Attività ordinaria
- Procedure odontoiatriche o mediche
- Alcune infezioni batteriche
- Iniezione di sostanze stupefacenti a scopo ricreativo



**PLACCA MICROBICA ORALE**

• 500 differenti specie batteriche

• virus

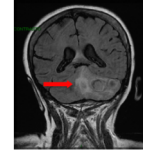
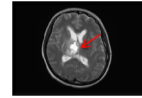
**Periodontal pathogens**

*Microaerophilic species*

*Actinobacillus actinomycetemcomitans,*  
*Campylobacter rectus, and Eikenella corrodens)*

*Anaerobic species (Porphyromonas gingivalis,*  
*Bacteroides forsythus, Treponema denticola,*

*Prevotella intermedia, Fusobacterium*  
*nucleatum, Eubacterium, and spirochetes*



**ALCUNI (VECCHI)  
CONCETTI DI BASE RESTANO ANCHE PER LA**

**SEPSI (2)**

- Infezione batterica generalizzata
- Carattere persistente e ripetuto delle gittate batteriche a partenza di un focolaio infettivo localizzato che può essere clinicamente inapparente.

**Evoluzione in funzione del:  
Patogeno e Risposta individuale**



**La Sepsì è un Fenomeno Evolutivo che può avere Esito Mortale**

**1. SEPSI DA "FOCOLAI CLASSICI"**

Polmoniti  
Endocarditi  
Meningiti  
Osteomieliti

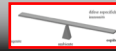
Infezioni da:

- CVC
- Cutanee
- Addominali e IVU
- Sito chirurgico

**2. SEPSI DA AGENTI PARTICOLARI**

**Febbre tifoide, Brucellosi, Rickettsiosi,  
Bartonellosi, Listeriosi, Lyme, Lepto-  
spiro, Micosi sistemiche, ecc**

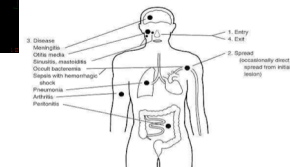
Normale

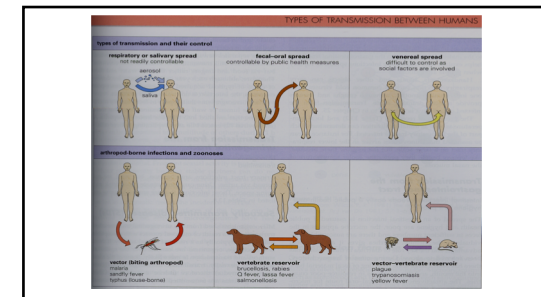
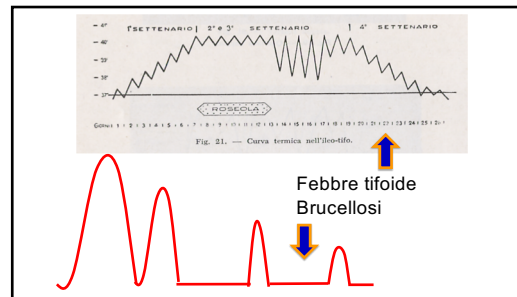
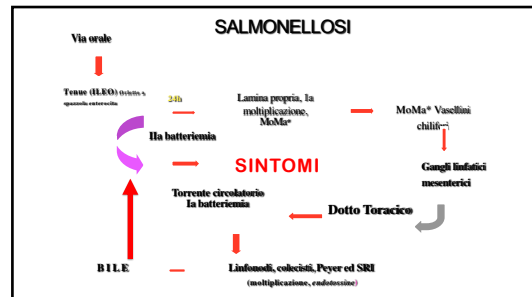


Compromesso  
Immunocompromesso



**Sepsì da Focolaio  
noto (polmonite)**

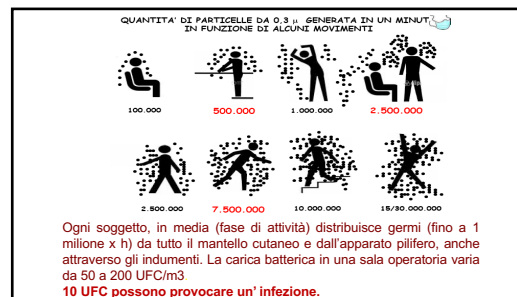


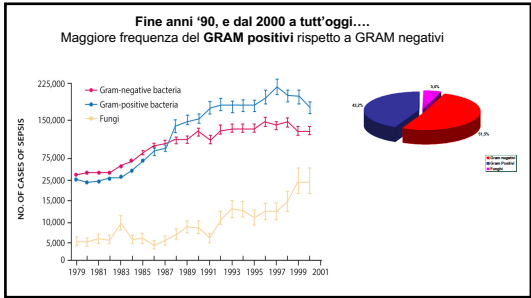
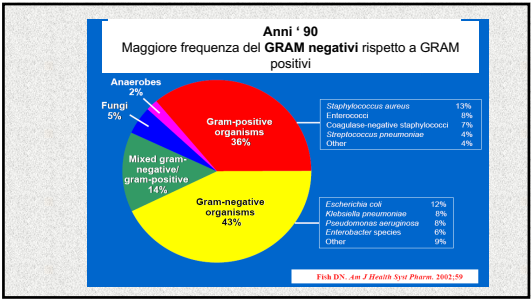
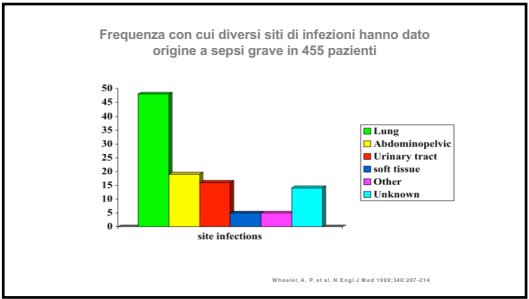
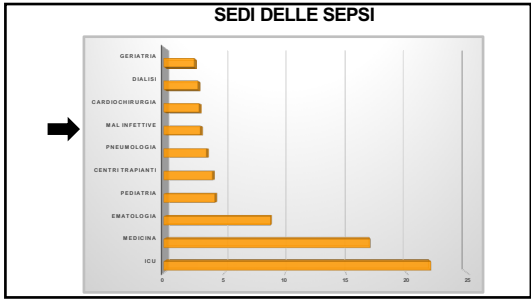


- Infezioni sistemiche da:**
- Lysteria monocytogenes
  - Mycoplasma e Chlamydia (rare)
  - Borrelia burgdorferi
  - Leptospira
  - Salmonella e Brucella
  - HIV

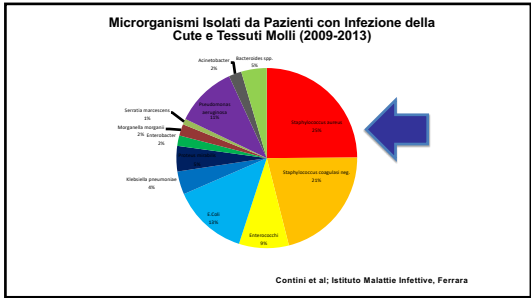
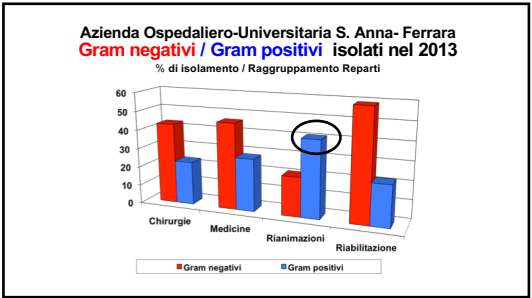
- INFEZIONI SISTEMICHE (SEPSI e SHOCK settico)**
- Etiologia / Epidemiologia**
- Patogenesi**
- Clinica
- Diagnosi
- Terapia
- Prognosi

- SEPSI: CONDIZIONI PREDISPONENTI**
- Neoplasie
  - Trapianti
  - Splenectomia
  - Immunodeficienza (AIDS)
  - Insufficienza renale acuta e cronica
  - Alcolismo e Diabete mellito
  - Malnutrizione
  - Terapie immunosoppressive
  - Portatori cateteri vescicali, CVC, ago-cannule intravenose
  - Uso scorretto di antibiotici
  - Ricovero protratto in ospedale
  - Manovre diagnostiche o terapeutiche invasive
- 



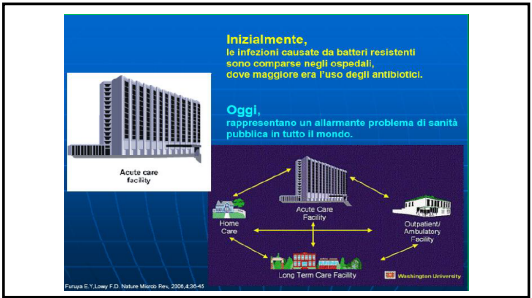


| Organism                   | Western Europe | Eastern Europe | Central/South America | North America | Oceania | Africa | Asia  |
|----------------------------|----------------|----------------|-----------------------|---------------|---------|--------|-------|
| Staphylococcus aureus/MRSA | 20/9           | 22/10          | 19/11                 | 22/18         | 28/9    | 30/20  | 16/10 |
| Staphylococcus epidermidis | 11             | 12             | 9                     | 12            | 8       | 15     | 9     |
| Staphylococcus pneumoniae  | 5              | 5              | 3                     | 4             | 3       | 6      | 2     |
| VSE                        | 9              | 10             | 2                     | 5             | 4       | 0      | 4     |
| VRE                        | 4              | 5              | 2                     | 5             | 5       | 0      | 2     |
| Escherichia coli           | 17             | 15             | 14                    | 14            | 13      | 11     | 17    |
| Enterobacter spp           | 7              | 8              | 9                     | 8             | 3       | 7      | 5     |
| Klebsiella spp             | 10             | 21             | 16                    | 9             | 12      | 19     | 21    |
| Pseudomonas spp            | 17             | 29             | 26                    | 13            | 15      | 15     | 29    |
| Acinetobacter spp          | 6              | 17             | 14                    | 4             | 4       | 15     | 19    |
| ESBL-producing GNR         | 2              | 2              | 3                     | 0             | 0       | 2      | 3     |
| Anaerobes                  | 5              | 3              | 1                     | 8             | 3       | 2      | 3     |
| Candida spp                | 19             | 19             | 13                    | 18            | 13      | 11     | 16    |
| Aspergillus spp            | 2              | 0              | 0                     | 3             | 2       | 0      | 1     |
| Parasites                  | 1              | 1              | 1                     | 1             | 1       | 0      | 1     |



**Rapporto tra fattori di rischio e microrganismi isolati**

|                              |                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BATTERI GRAM-NEGATIVI</b> | Diabete mellito<br>Malattie linfoproliferative<br>Cirrosi epatica<br>Ustioni<br>Procedure invasive (infezioni Nosocomiali)<br>Neutropenia<br>Catetere urinario (infezioni Nosocomiali) |
| <b>BATTERI GRAM-POSITIVI</b> | Diverticolite, perforazione viscerale<br>Cateteri intravascolari (infezioni Nosocomiali)<br>Ustioni<br>Neutropenia<br>Uso di droghe e.v.<br>Neutropenia                                |
| <b>MICETI</b>                | Terapia antibiotica ad ampio spettro                                                                                                                                                   |



**ALERT ORGANISMS**

- ✓ *S. aureus* meticillino-resistente [MRSA]
- ✓ *S. aureus* a resistenza intermedia verso la vancomicina [VISA]
- ✓ *S. aureus* vancomicino-resistente [VRSA]
- ✓ *S. pneumoniae* multiresistente [MDRSP]
- ✓ *Staphylococcus aureus* con resistenza o sensibilità intermedia ai glicopeptidi (GRSA/GISA)
- ✓ *Streptococcus pyogenes*
- ✓ *Enterococcus* vancomicino-resistente [VRE]
- ✓ Altri gram-negativi multiresistenti [MDR-GNB]
- ✓ *E. coli* produttori di beta lattamasi a spettro esteso [ESBL]
- ✓ *Acinetobacter baumannii*

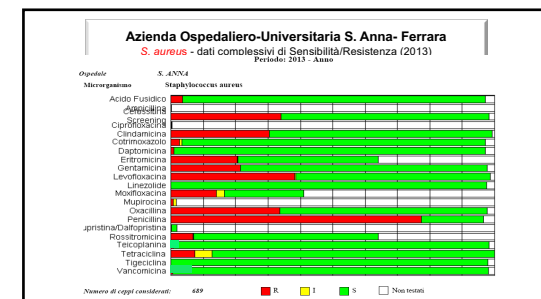
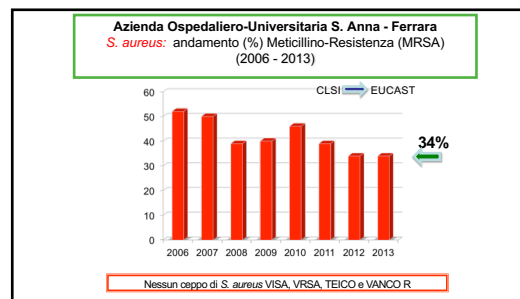
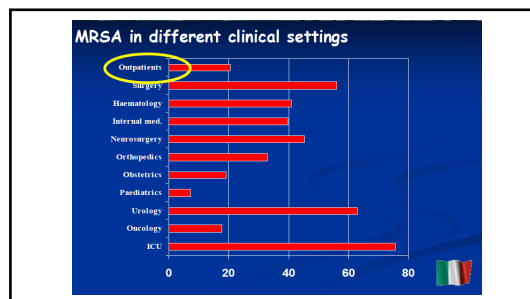
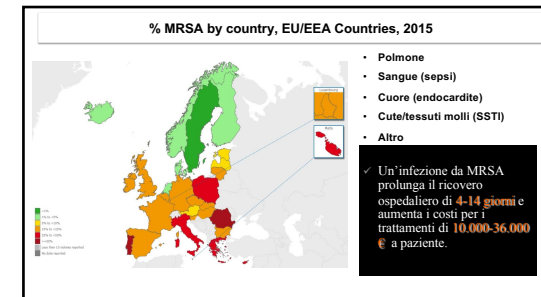
**MRSA**  
Dove si trovano e come si trasmettono?

- ✓ In molteplici siti corporei, dei pazienti o dello staff:  
narici anteriori, volto, mani, ascelle, inguine.  
Carrieri: soggetti cronicamente colonizzati a livello di:  
CA-MRSA = cute  
HA-MRSA = narici
- ✓ Su oggetti inanimati e nell'ambiente
- ✓ La via principale di trasmissione è quella da paziente a paziente attraverso le **mani** del personale sanitario, che lo acquisisce dai pazienti direttamente o tramite l'ambiente.

**MRSA**

**Infezioni cliniche**

**Pazienti colonizzati (asintomatici)**



**Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna - S. Giorgio Ferrara**  
**S. aureus** - Dati di Sensibilità/Resistenza  
Anno 2011 - 2013 EUCAST

|                  | 2011    | 2012    | 2013    | 2011       | 2012       | 2013       |
|------------------|---------|---------|---------|------------|------------|------------|
|                  | S. Anna | S. Anna | S. Anna | S. Giorgio | S. Giorgio | S. Giorgio |
| <b>S. aureus</b> |         |         |         |            |            |            |
| <b>MRSA</b>      | 39%     | 34%     | 34%     | 80.9%      | 67%        | 67%        |

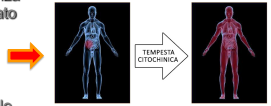
Legend: CLSI, EUCAST, CLSI, EUCAST

**PATOGENESI SEPSI e SHOCK SETTICO**

**COSA SAPEVAMO FINO ALL'ALTRO GIORNO**  
Cioè dal 1992 in poi.....

- Increase the numbers, lifespan, and activation state of innate immune cells
- Increase adhesion molecule and chemokine expression by endothelial cells
- Induce many hepatic acute phase proteins such as complement and fibrinogen
- Cause neutrophils to release extracellular traps (NETs), like pro-coagulant collections of DNA and antimicrobial proteins and enzymes that form a scaffold for platelet activation
- Cause the release (by activated platelets, endothelial cells, and leukocytes) of microparticles—vesicles that bud from the plasma membrane and contain inflammatory, pro-oxidant, and pro-coagulant lipids and proteins including tissue factor, angiotensin-2, and von Willebrand factor multimers
- Upregulate tissue factor expression by blood monocytes. In combination with the release of NETs and microparticles mentioned above, intravascular tissue factor expression results in "immunothrombosis."
- Widespread immunothrombosis can result in DIC, with resultant impaired microvascular function and organ injury

- Infezione batterica generalizzata
- Carattere persistente e ripetuto delle gittate batteriche a partenza di un focolaio infettivo localizzato che può essere clinicamente inapparente.
- Evoluzione in funzione del Patogeno e Risposta individuale
- **RISPOSTA CITOCHINICA (ANTIGENI)**



| COMPONENTI BATTERICI NELLA       | PATOGENESI DELLA SEPSI/SHOCK SETTICO |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Componenti Batterici             | Fonte                                |
| Endotossina (LPS, LOS, Lipide A) | GRAM negativi                        |
| Peptidoglicano                   | Batteri in generale                  |
| Acido lipoteicoico               | GRAM positivi                        |
| Esotossine, Superantigeni        | S. pyogenes, S. aureus, E. coli      |
| Miceti                           |                                      |
| Altro                            |                                      |