La valutazione della sepsi da Gram negativi come percorso integrato infermiere-nefrologo in una Unità di Nefrologia

cap.11

Antonella De Simone[1], Maristella Bergantino[2]

[1] Coordinatrice infermieristica UOC Nefrologia e Dialisi AO Moscati, Avellino, Italia
[2] Infermiera Professionista UOC Nefrologia e Dialisi AO Moscati, Avellino, Italia

Antonella De Simone

INTRODUZIONE

La sepsi è definita come una disfunzione d'organo che mette a rischio la soppravivenza del paziente causata da una risposta disregolata dell'organismo ospite a seguito d'infezione. Durante il processo settico, i livelli di endotossina circolante possono aumentare fino a 1000 volte, anche in assenza di una positività di emocoltura a batteri Gram-negativi. Numerosi studi hanno dimostrato che alti livelli d'endotossine correlano con un'elevata mortalità nei pazienti in sepsi e shock settico. Le endotossine sono componenti della parete cellulare dei batteri Gram negativi e sono costituite da polisaccaridi, proteine e fosfolipidi. Le endotossine hanno profili di azione molto simili tra loro e nell'uomo provocano effetti patologici colpendo l'endotelio con vari gradi di danno, alterando i centri termoregolatori, causando infiammazione sistemica e disfunzione d'organo fino a quadri di grave ipotensione (shock settico) (1). Lo shock settico da Gram negativi si associa a condizioni cliniche più severe e ad outcomes peggiori con livelli crescenti di endotossinemia (2). Appare pertanto utile poter misurare le quantità di endotossina nel sangue in modo semplice, rapido e validato perché la misurazione dei livelli di endotossina aiuta nella stratificazione del rischio e concorre a porre indicazioni più mirate in caso di shock settico endotossina-mediato non responsivo alla terapia tradizionale con l'uso di filtri ricoperti di polimixina B in emoperfusione (3).

Scopo del lavoro è quello di valutare l'utilità di misurare livelli di endotossinemia con test quantitativo Endotoxin Activity Assay (EAA) (4) e la costruzione di un percorso di totale collaborazione professionale infermiere-nefrologo che veda nella figura dell'infermiere professionale addestrato allo scopo direttamente responsabile della esecuzione del test e della misura che consenta al nefrologo di intraprendere decisioni cliniche circa l'uso o meno della metodica emoperfusiva per ridurre i livelli di endotossinemia (3).

MATERIALI E METODI

Nel periodo agosto 2007 – dicembre 2016 presso la UOC di Nefrologia e Dialisi della AO Moscati di Avellino sono state effettuate 315 misurazioni di attività endotossinica su pazienti degenti in Rianimazione, Chirurgia Generale e di Urgenza, Ematologia e Nefrologia. Tale misurazione di EAA è stata eseguita direttamente dal personale infermieristico afferente alla Nefrologia dell'Ospedale Moscati, appositamente addestrato, permettendo una stretta integrazione professionale infermiere-nefrologo.

Tutti i pazienti testati avevano fenomenologia morbosa compatibile con una condizione di sepsi in

ipotesi da Gram negativi. Il quadro clinico era associato a valori elevati di marcatori dell'infiammazione come la Proteina C-reattiva (PCR), la procalcitonina (PCT), ad alterazioni nella conta leucocitaria e del fibrinogeno.

Il kit utilizzato per le determinazioni è stato l'EAA (Endotoxin Activity Assay) della ditta Estor. L'EAA è un test rapido su sangue intero che misura il livello di endotossina attraverso l'attività di ossidazione dei neutrofili dell'ospite. L'immunocomplesso LPS-IgM interagisce con i recettori del complemento dei neutrofili con aumento della attività ossidativa. Lo Zimosan amplifica tale attività ossidativa che viene misurata in chemiluminescenza e registrata da un luminometro. L'entità della respirazione è proporzionale al logaritmo della concentrazione di LPS nel campione. L'EAA quantifica i livelli di endotossina su una scala che va da 0 a 1 ed esprime i valori in percentuale di attività endotossinica (4). L'EAA prevede tre livelli di attività endotossinica (4-5): < 0.40 basso livello di attività e basso rischio di sepsi; 0.40 < EAA< 0.60 medio livello di attività con consiglio di monitorare il paziente; 0.60 alta attività con rischio elevato di sviluppare sepsi severa o shock settico.

Il test è stato eseguito presso la nostra UOC di Nefrologia e Dialisi direttamente dalla Coordinatrice infermieristica o dal personale infermieristico addestrato e prevedeva la ripetizione dell'esame in caso di dubbia interpretazione dei risultati (verificati dallo stesso personale infermieristico) o quando il coefficiente di variazione (CV) avesse superato i valori previsti per l'attendibilità del test.

RISULTATI

Sono stati sottoposti a EAA n° 315 pazienti con sospetta sepsi da Gram negativi, di cui 170 maschi (54%) e 145 femmine (46%). La loro età media era 62 +/- 15 anni.

La Tabella 1 mostra i risultati di EAA in 315 pazienti.

	<0.40	**0.40-0.60**	**>0.6**
Numero	44	85	186
Percentuale	14	27	59

Tabella 1

Sul totale dei 315 pazienti, il 14% presentava bassa attività endotossinica e basso rischio di sepsi da gram negativi, il 27% un'attività media, e il 59% un'alta attività endotossinica.

Relativamente al focus infettivo il principale è stato quello addominale per il 47% dei pazienti, seguito da quello polmonare ed urinario, mentre per il 27% il sito non è stato individuato e in questo gruppo rientrano i pazienti con trauma, alcuni dializzati e i portatori di devices cardiaci.

Tutti i pazienti con diagnosi di sepsi severa o shock settico venivano trattati con terapia tradizionale e, in caso di mancata risposta, veniva praticata emoperfusione su cartuccia di polimixina; venivano esclusi i pazienti con emorragia nelle 24h precedenti e i granulocitopenici e piastrinoppenici severi (3). La definizione di sepsi veniva effettuata in accordo con i criteri dell'American College of Chest Physicians /Society of Critical Care Medicine (6). Un totale di 80 soggetti del gruppo ad alta attività endotossinica sono stati sottoposti a trattamento emoperfusivo con cartuccia di polimixina B. Di questi, 16 hanno ricevuto un solo trattamento (per decesso o perché non si è ritenuto utile un secondo intervento per le condizioni cliniche).

Il trattamento emoperfusivo veniva avviato in terapia intensiva, l'accesso vascolare era confezionato

a mezzo di catetere venoso a doppio lume, anticoagulazione con eparina non frazionata, durata del trattamento 2h. In caso di necessità di emodialisi veniva preferita la modalità in CRRT. I pazienti sottoposti a trattamento con polimixina B avevano un valore medio di EAA di 0,81% di attività endotossinica. L'attività endotossinica dopo il primo trattamento ha avuto un decremento medio di 0,20% attestandosi su valori medi di 0,61%. Vi era un'ampia variabilità individuale ed in 4 casi nessuna modifica dei livelli di endotossina dopo l'uso della polimixina. I 64 pazienti che hanno subìto il secondo trattamento emoperfusivo hanno ridotto ulteriormente la EAA di 0,18% attestandosi su un valore finale medio di 0,43%.

In associazione con la riduzione dell'EA si è assistito ad un miglioramento dei valori di pressione arteriosa con riduzione della posologia di amine pressorie, miglioramento nella SO_2 e nel rapporto PaO_2/FiO_2, in accordo con quanto osservato nello studio EUPHAS (3).

CONCLUSIONI

L'endotossina, componente della parete cellulare dei batteri Gram negativi, è uno dei principali responsabili della patogenesi dello shock settico e della insufficienza d'organo multipla (MOF).

EAA è l'unico test disponibile per misurare accuratamente l'attività endotossina su sangue intero. Esso permette la valutazione dei livelli di endotossinemia in meno di 30 minuti, è il primo diagnostico ad essere stato utilizzato in un RCT per guidare la selezione dei pazienti destinati a una terapia per il trattamento del paziente in shock settico (3). EAA ha ricevuto la certificazione FDA nel 2003 a seguito dello studio MEDIC (2), dimostrando che elevati livelli di endotossinemia sono correlati con il rischio di sviluppare sepsi e elevata mortalità.

In particolare, lo studio MEDIC (2) ha valutato le implicazioni diagnostiche e prognostiche dell'endotossinemia in 857 pazienti ricoverati in terapia intensiva. L'attività endotossinica è stata misurata con il diagnostico EAA (Endotoxin Activity Assay), i livelli di EA sono stati: <0,40 in 367 pazienti (42,8% del gruppo di studio), compresi tra ≥0,40 e <0,60 in 228 pazienti (26,6% del gruppo di studio) e ≥0,60 in 228 pazienti (26,6% del gruppo di studio).

I livelli di EA sono risultati significativamente più elevati per i pazienti che rispondevano ai criteri di sepsi severa (0,57 ± 0,26 vs. 0,46 ± 0,26 unità, $p < 0,001$) e il rischio di riscontrare sepsi severa correlava con l'aumento dei livelli di EA. Livelli più elevati di EA correlavano significativamente con disfunzione d'organo. Pazienti con alti livelli di endotossinemia registravano mortalità in terapia intensiva e ospedaliera più elevate. Questi dati hanno dimostrato l'utilità del test EAA come strumento di stratificazione del rischio di sepsi e conseguente strategia di gestione del paziente settico. Il test EAA è utile per contribuire ad identificare il tipo di batterio responsabile della sepsi, sia in caso di negatività di risposta, sia nel caso che l'attività endotossinica sia > del 60%. Il test non viene adoperato come screening ma solo in casi mirati in cui vi sia gravità clinica e su chiaro sospetto infettivo che non ha una conferma microbiologica. La negatività colturale può essere dovuta all'uso di antibiotici che bloccano la crescita batterica, alla presenza di microorganismi "difficili", a lento o lentissimo sviluppo o che crescono solo con metodiche specifiche e comunque al mancato rilievo colturale in presenza di sorgente occulta di sepsi. Si tratta di un test che dà risposta rapida e che unitamente ad altri indicatori di gravità di malattia (SOFA score, MOD score) aiuta nelle decisioni di iniziare terapia emoperfusiva con polimixina (3).

Risultati simili ai nostri sono stati ottenuti da Rondinelli e coll (7) che in un periodo di 30 mesi ha effettuato 897 determinazioni in 765 pazienti con il 10% dei pazienti a rischio basso, il 58% a rischio medio e il 32% a rischio alto. La Figura 1 mostra le differenze (percentuale di pazienti con evidente sepsi da Gram negativi) tra i due studi evidenziando come è possibile limitare l'uso del dispositivo ai casi assolutamente necessari.

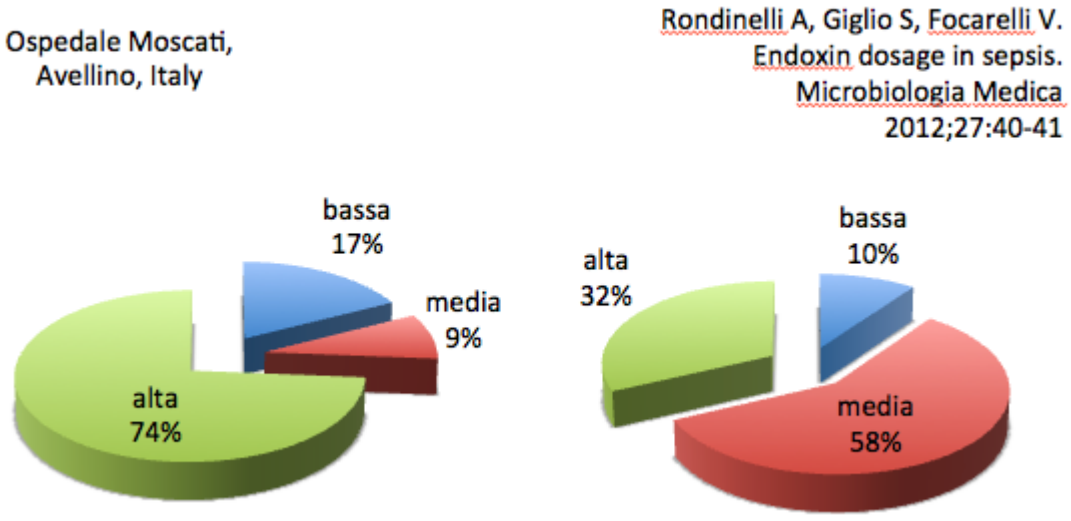

Figura 1 Risultati di EAA nell'Ospedale Moscati confrontati con i risultati di Rondinelli A et al. (ref. n. 7): l'elevata percentuale di pazienti con Alta Probabilità di sepsi da Gram negativi risultati dall'esame nell'ospedale Moscati dimostra che l'integrazione infermiere-nefrologo può migliorare l'obiettivo di un uso adeguato dell'esame.

La nostra esperienza dimostra che è possibile apportare indubbi miglioramenti clinici nel trattamento della sepsi con una maggiore integrazione Infermiere-Nefrologo, grazie alla quale è possibile una diagnosi rapida che permette un corretto ed integrato management della sepsi severa prima della insorgenza di MOF. Inoltre in questo modo è possibile una maggiore offerta sanitaria per il paziente critico: è da sottolineare che l'esame, riducendo il carico di lavoro del nefrologo, è stato eseguito dallo staff infermieristico che poi è anche l'artefice, posta l'indicazione al trattamento dal nefrologo, dell'esecuzione dell'emoperfusione.

BIBLIOGRAFIA

1. Opal SM The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies an the management of severe sepsis. Int J Med Microbiol 2007, 297:365-377
2. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, Opal S, Abraham E, Brett SJ, Smith T, Mehta S, Derzko A: Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: Results of the MEDIC study . J Infect Dis 2004,190:527-53
3. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volata G, Bobbio, Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock. The EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 2009, 301:2445-2452
4. Romaschin AD, Klein DJ, a Marshall JC. Bench-to-bedside review: Clinical experience with the endotoxin activity assay. Crit Care. 2012 Dec 3;16(6):248. doi: 10.1186/cc11495.
5. Wahl HG: Endotoxin activity assay EAA: measurement of endotoxin activity in whole blood by neutrophil chemiluminescence. Inflammation Res 2010, 59, Suppl 1:S161
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101(6): 1644-1655
7. Rondinelli A, Giglio S, Focarelli V et al. Endoxin dosage in sepsis. Microbiologia Medica 2012;27:40-41

Corrispondenza a:
Antonella De Simone
Coordinatrice infermieristica Area Dialitica
UOC Nefrologia e Dialisi AO Moscati,
Avellino, Italia
Tel 0825 203254, Fax 0825 203222
e-mail: antonella.de.simone@tiscali.it