

STRATEGII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN SEPSISUL CUTANAT

DIAGNOSTIC AND TREATMENT STRATEGIES IN CUTANEOUS SEPSIS

ADRIANA-IONELA PĂTRAȘCU*,**, DOINIȚA TEMELIE-OLINICI*,**, DAN VÂȚĂ*,**, IOANA-ALINA HALIP**, MĂDĂLINA FLORINA HÂNCU*, TEONA-ANDREEA ASAVEI*, ALINA PĂDURE-COSTIN*, TEONA IOANA URZICĂ*, MĂRIOARA PUHA, LAURA GHEUCĂ- SOLOVĂSTRU*,**

Rezumat

Incidența crescută a disfuncției de organ și rata ridicată a mortalității prin sepsis, fac necesară și benefică detectarea precoce a sepsisului cutanat, pentru inițierea precoce a tratamentului adecvat, încă din primele ore, de la stabilirea diagnosticului. Sepsisul cutanat este o disfuncție clinică ce amenință viața, datorită alterării răspunsului organismului la infecție și antrenează în managementul său, o colaborare multidisciplinară, în care manifestările cutanate reprezintă triggerul dezechilibrelor organelor interne. Orice infecție cutanată, bacteriană, virală, fungică sau parazitară, poate declanșa sepsis, însă cele mai întâlnite în practica dermatologică sunt cele bacteriene, precum celulita, erizipelul, ulcerele trofice, din stadiile avansate ale insuficienței venoase cronice, dermatozele buloase cu denudări tegumentare extinse (pemfigus, pemfigoid, sdr. Steavens Johnson), eritrodermiile, vasculopatiile etc. Germenii implicați frecvent sunt: *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, specii ale genului *Streptococcus* și *Enterococcus*. Pentru aprecierea severității, evoluției și prognosticului se folosesc anumiți markeri serologici, însă nu există markeri standard, unanim acceptați în diagnosticul precoce al sepsisului. Metodele de diagnostic de rutină din practica medicală sunt utile, dar nu prezintă sensibilitate și specificitate ridicate. În ultimii ani, s-au studiat intens proteina C reactivă (CRP), procalcitonina (PCT), presepsina (sCD14-ST), proadrenomodulina (Pro-

Summary

The increased incidence of organ dysfunction and the high mortality rate due to sepsis, make it necessary and beneficial to detect early cutaneous sepsis, for the early initiation of appropriate treatment, from the first hours, from the diagnosis. Cutaneous sepsis is a life-threatening clinical dysfunction, due to the alteration of the body's response to infection and involves in its management, a multidisciplinary collaboration, in which skin manifestations are the trigger for imbalances of internal organs. Any skin infection, bacterial, viral, fungal or parasitic, can trigger sepsis, but the most common in dermatological practice are bacterial, such as cellulitis, erysipelas, trophic ulcers from the advanced stages of chronic venous insufficiency, bullous dermatoses with cutaneous denudations (pemphigus, pemphigoid, Steavens Johnson syndrome), erythroderma, vasculopathy, etc. The germs frequently involved are: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, species of the genus *Streptococcus* and *Enterococcus*. For assessing the severity, evolution and prognosis, certain serological markers are used, but there are no standard markers, unanimously accepted in the early diagnosis of sepsis. Routine diagnostic methods from the medical practice are useful, but they do not have high sensitivity and specificity. In recent years, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), presepsin (sCD14-ST), proadrenomodulin (Pro-ADM) and

* Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf Spiridon”, Iași, Clinica Dermatovenerologie.
The County Emergency Clinical Hospital “St. Spiridon” Iași.

** Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr T. Popa”, Iași.
Department of Dermatology, University of Medicine and Pharmacy “Gr. T. Popa” Iași.

ADM) și citokinele proinflamatorii. Managementul sepsisului cutanat, ca urgență medicală, presupune o abordare multidisciplinară, urmărindu-se evoluția și eventualele complicații, în funcție de severitatea disfuncției de organ, pe toată durata spitalizării pacientului. Posibilitatea de dozare a noilor biomarkeri inflamatori urgencează instituirea terapiei antimicrobiene, contribuind semnificativ la îmbunătățirea prognosticului și reducerii mortalității.

Cuvinte cheie: sepsis, biomarkeri inflamatori, prognostic, citokine proinflamatorii.

Intrat în redacție: 16.08.2021

Acceptat: 17.09.2021

proinflammatory cytokines have been extensively studied. The management of cutaneous sepsis, as a medical emergency, involves a multidisciplinary approach, following the evolution and possible complications, depending on the severity of organ dysfunction, throughout the entire patient's hospitalization. The possibility of dosing the new inflammatory biomarkers urges the establishment of antimicrobial therapy, significantly contributing to the improvement of the prognosis and reduces mortality.

Key words: sepsis, inflammatory biomarkers, prognosis, proinflammatory cytokines.

Received: 16.08.2021

Accepted: 17.09.2021

Introducere

Afecțiunile dermatologice, prin diversitatea semnelor și simptomelor pe care le prezintă, necesită uneori intervenție promptă pentru asigurarea suportului vital de bază, ceea ce arată că urgențele dermatologice constituie o continuare provocare de diagnostic, tratament și prognostic în practica actuală. Sepsisul cutanat constituie o problemă de actualitate în cercetarea internațională deoarece este o disfuncție clinică dinamică, ce amenință viața, prin alterarea răspunsului organismului la infecție [1]. Antrenează în managementul acestuia o colaborare multidisciplinară, în care manifestările cutanate reprezintă *trigger*-ul dezechilibrelor organelor interne.

Majoritatea cazurilor de sepsis apar în afara spitalelor, iar pacienții se prezintă în serviciile de de urgență cu semne și simptome variate, ceea ce determină uneori dificultăți în diagnosticarea bolii. Noile criterii de septicemie și antibioterapia precoce au reprezentat focusul de cercetare și dezbateri, din ultimii ani [2].

Material și metodă

Orice tip de infecție cutanată-bacteriană, virală sau fungică-poate cauza sepsis, însă cele mai frecvente sunt infecțiile bacteriene. La nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, infecțiile bacteriene pot genera sepsis prin declanșarea unei cascade complexe de perturbări ale mai multor organe și sisteme, cu insuficiența funcțională a acestora [3]. Cele mai întâlnite în practica dermatologică sunt celulitele, erizipelul, ulcerele trofice din stadiile avansate ale

Introduction

Dermatological diseases, due to the diversity of signs and symptoms they present, sometimes require prompt intervention to ensure basic life support, which shows that dermatological emergencies are a continuous challenge of diagnosis, treatment and prognosis in current practice. Skin sepsis is a topical issue in international research because it is a dynamic, life-threatening clinical dysfunction which threatens life by altering the body's response to the infection [1]. It trains in its management a multidisciplinary approach, in which the cutaneous manifestations represent the trigger factor of the imbalances of the internal organs.

Most of the sepsis cases occurs outside hospitals, and the affected patients come to the Emergency Department with various signs and symptoms, which sometimes causes difficulties in diagnosing this disease. The new criteria for sepsis and early antibiotic therapy have been the focus of research and debate in recent years [2].

Material and Method

Any type of skin bacterial infection, viral or fungal, can cause sepsis, but the most common are bacterial infections. In the skin and subcutaneous cellular tissue, bacterial infections can generate sepsis by triggering a complex cascade of disorders of several organs and systems, with their functional insufficiency [3]. The most common in dermatological practice are cellulite, erysipelas, trophic ulcers in the advanced stages of chronic venous insufficiency,

insuficienței venoase cronice, dermatozele buloase (pemfigus, pemfigoid) cu denudări tegumentare extinse, iar germenii implicați sunt reprezentați adesea de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, specii ale genului *Streptococcus*, *Enterococcus* [4].

Conform statisticilor, rata mortalității prin sepsis, în 2012 era de 41% în Europa și 28,3% în Statele Unite [5]. Incidența crescută a disfuncției de organ și rata de mortalitate ridicată, fac necesară și benefică detectarea precoce a sepsisului, pentru inițierea rapidă a unui tratament sistemic agresiv, încă din primele ore de la stabilirea diagnosticului [6,7].

Progresele realizate în ultimele decenii în înțelegerea fiziopatologiei sepsisului au evidențiat că manifestările acestuia nu mai pot fi atribuite doar agentului infecțios și răspunsului imun pe care îl generează, ci și modificărilor parametrilor coagulării, imunosupresiei și disfuncției de organ [8]. Totodată, cunoașterea și monitorizarea markerilor evolutivi și prognostici sunt elemente cheie în managementul actual al sepsisului. Recunoașterea precoce a semnelor și simptomelor sepsisului și a șocului septic, dar și coroborarea investigațiilor biochimice și microbiologice au ca scop o intervenție rapidă și eficientă, cu scăderea semnificativă a morbidității și mortalității [9].

Pentru aprecierea severității, evoluției și prognosticului se folosesc anumiți markeri serologici, însă nu există markeri standard, unanim acceptați în diagnosticul precoce al sepsisului. Un biomarker ideal, care să poată fi folosit în urgență, trebuie să aibă o bună acuratețe, reproductibilitate, valoare predictivă (diagnostic), să permită detectarea pacienților cu risc pentru complicații (prognostic), să aibă specificitate și sensibilitate crescute, să aprecieze eficacitatea terapiei și să fie accesibil (preț mic) [10]. Dezvoltarea scorurilor, cum ar fi APACHE-II și evaluarea secvențială a insuficienței organice (SOFA), au furnizat instrumente clinice simple, dar utile în evaluarea și prognosticul sepsisului [5,11].

Metodele de diagnostic de rutină, din practica medicală sunt utile, dar nu prezintă sensibilitate și specificitate ridicate. În ultimii ani, s-au studiat intens proteina C reactivă (CRP),

bullous dermatoses (pemphigus, pemphigoid) with extensive skin denudation, and the germs involved are often represented by *Staphylococcus aureus*, very resistant (MRSA), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, species of the genus *Streptococcus* and *Enterococcus* [4].

According to statistics, the mortality rate from sepsis in 2012 was 41% in Europe and 28.3% in the United States [5]. The high incidence of organ dysfunction and the high mortality rate make it necessary and beneficial to detect early sepsis, for the rapid initiation of an aggressive systemic treatment, from the first hours after diagnosis [6, 7].

Advances in the last decades in understanding the pathophysiology of sepsis have shown that its manifestations can no longer be attributed only to the infectious agent and the immune response that it generates, but also to changes in the parameters of coagulation, immunosuppression and organ dysfunction [8]. At the same time, knowledge and monitoring of evolutionary and prognostic markers are key elements in the current management of sepsis. Early recognition of the signs and symptoms of sepsis and septic shock, but also the corroboration of biochemical and microbiological investigations aims a rapid and effective intervention, with a significant decrease in morbidity and mortality [9].

For assessing the severity, evolution and prognosis, certain serological markers are used, but there are no standard markers, unanimously accepted in the early diagnosis of sepsis. An ideal biomarker, which can be used in an emergency, must have good accuracy, reproducibility, predictive value (diagnosis), to allow the detection of patients at risk for complications (prognosis), to have a high specificity and sensitivity, to appreciate the effectiveness of therapy and to be affordable (low price) [10]. The development of scores, such as APACHE-II and the sequential assessment of organic insufficiency (SOFA), provided simple but useful clinical tools in the assessment and prognosis of sepsis [5, 11].

Routine diagnostic methods in medical practice are useful, but do not have high sensitivity and specificity. In recent years, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), presepsin (sCD14-ST), proadrenomodulin (Pro-

procalcitonina (PCT), presepsina (sCD14-ST), proadrenomodulina (Pro-ADM) și citokinele proinflamatorii [12].

Proteina C reactivă (CRP), denumită după capacitatea de a precipita polizaharidul C din structura *Streptococcus pneumoniae*, este un marker pentru inflamația sistemică și distrucția tisulară. Este sintetizată de hepatocite, dar și de celulele musculare netede, macrofage, celulele endoteliale, limfocite și adipocite. Sinteza hepatică este controlată de interleukina-6 (IL-6). CRP prezintă niveluri serice crescute în infecții, dar și în boli neinfecțioase, cum ar fi boli autoimune, reumatice, sindroame coronariene acute, tumori maligne, după traume sau intervenții chirurgicale. Sensibilitatea CRP în diagnosticarea infecțiilor acute are valori cuprinse între 30% și 97,2%, iar specificitatea între 75% și 100%. Principalele dezavantaje ale CRP sunt: lipsa de specificitate în diagnosticul infecțiilor bacteriene, sensibilitatea redusă, precum și faptul că nu permite diferențierea între sepsis și răspunsul inflamator sistemic (SIRS) de etiologie neinfecțioasă. Având o specificitate ridicată, dar sensibilitate scăzută, CRP este utilizată pentru valoarea sa predictivă negativă [13].

Procalcitonina (PCT) este utilizată ca biomarker al sepsisului, atât pentru diagnostic, cât și pentru aprecierea evoluției și prognosticului, deoarece crește rapid în primele ore de la stimularea infecțioasă și scade semnificativ sub antibioterapie adecvată [14]. Este un precursor al calcitoninei (hormon reglator în homeostazia calciului), produs de hepatocite și macrofage, ca răspuns la factori cum ar fi: infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale. Studiile sugerează că nivelul procalcitoninei este un indicator practic pentru diagnosticul precoce al sepsisului, dar trebuie corelat și cu alți parametri clinici [15,16]. De asemenea, se corelează cu gradul de extindere și severitate a infecțiilor bacteriene. Nivelurile serice crescute au fost asociate cu o rată de mortalitate crescută și corelate cu diferite scoruri clinice de severitate: SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) și SAPS (Simplified Acute Physiology Score) [17]. Ca marker al infecției, sensibilitatea și specificitatea sunt de 75-100% [13].

ADM) and proinflammatory cytokines have been intensively studied [12].

C-reactive protein (CRP), named after the ability to precipitate polysaccharide C from the structure of *Streptococcus pneumoniae*, is a marker for systemic inflammation and tissue destruction. It is synthesized by hepatocytes, but also by smooth muscle cells, macrophages, endothelial cells, lymphocytes and adipocytes. Hepatic synthesis is controlled by interleukin-6 (IL-6). CRP has elevated serum levels in infections, but also in non-infectious diseases, such as autoimmune diseases, rheumatism, acute coronary syndromes, malignant tumors, after trauma or surgeries. The CRP sensitivity in the diagnosis of acute infections has values between 30% and 97.2%, and the specificity is between 75% and 100%. The main disadvantages of CRP are: lack of specificity in the diagnosis of bacterial infections, low sensitivity, and the fact that it does not allow the differentiation between sepsis and systemic inflammatory response (SIRS) of non-infectious etiology. With high specificity but low sensitivity, CRP is used for its negative predictive value [13].

Procalcitonin (PCT) is used as a biomarker of sepsis, both for diagnosis and for assessing the evolution and prognosis, because it increases rapidly in the first hours after infectious stimulation and decreases significantly under appropriate antibiotic therapy [14]. It is a precursor of calcitonin (regulatory hormone in calcium homeostasis), produced by hepatocytes and macrophages, in response to factors such as: infections, trauma, surgeries. Studies suggest that procalcitonin level is a practical indicator for early diagnosis of sepsis, but should be correlated with other clinical parameters [15, 16]. It also correlates with the extent and severity of bacterial infections. Elevated serum levels were associated with an increased mortality rate and correlated with various clinical severity scores: SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) and SAPS (Simplified Acute Physiology Score). [17]. As a marker of infection, sensitivity and specificity are 75-100% [13].

Presepsin (sCD14-ST) is another early indicator of infections in the body [18].

Presepsina (sCD14-ST), este un alt indicator precoce al infecțiilor din organism [18].

Secreția de presepsină este considerată un stimul al fagocitozei monocitelor. Prin urmare, presepsina este detectabilă și la persoanele, fără infecție. Conceptul pentru presepsină presupune ca nivelurile sale să fie măsurabile la indivizii noninfecțioși, să crească în etapele inițiale ale infecțiilor bacteriene, fiind considerate un indicator al celulelor efectoare ale imunității înăscute, activate ca răspuns la acțiunea agenților patogeni invazivi [19]. Potrivit studiilor curente, nivelul de presepsină este un indicator adecvat pentru monitorizarea eficienței antibioterapiei, astfel s-au constatat scăderi ale nivelului de presepsină, începând cu ziua a 7-a de tratament cu antibiotice adecvate, la pacienți cu hemoculturi pozitive [20,21].

Alți noi biomarkeri analizați au fost: **proadrenomedulina** (Pro-ADM) diferențiază sepsisul de reacția inflamatorie sistemică ne-infecțioasă și împreună PCT cresc probabilitatea de diagnostic, comparativ cu determinarea individuală a fiecărui marker [22].

Receptorul solubil al plasminogenului de tip urokinază (suPAR) prezintă niveluri plasmatiche crescute la pacienții în stare critică, fiind un bun indicator în evaluarea severității și riscului de mortalitate. Secreția de multiple citokine proinflamatorii se corelează, de asemenea cu severitatea și mortalitatea cazurilor de sepsis și indică faptul că procesul de inflamație necontrolată a început. Cele mai implicate citokine, asociate fazei precoce a inflamației sunt interleukinele IL-1 β , IL-6 și factorul de necroză tumoral (TNF- α) [13].

Hemopexina (HPX), parametru biochimic, încadrat de unii autori în categoria reactanților de faza acută, are valori crescute în cadrul sindromului de răspuns inflamator sistemic [23]. Valoarea HPX se corelează invers proporțional cu severitatea bolii, o concentrație mare a acesteia la internare, fiind asociată cu un prognostic favorabil al pacienților cu sepsis [24].

Studii recente au concluzionat că *biomarkerii sentinelă*, reprezentați de asocierea dintre IL-6, PCT și **receptorul solubil de declanșare exprimat pe celulele mioeloid-1 (sTREM-1)**, rămân predictorii precoce ai sepsisului, înainte ca simptomatologia să se instaleze. Cei trei factori

Presepsin secretion is considered a stimulus of monocyte phagocytosis. Therefore, presepsin is also detectable in people without infection. The concept for presepsin requires that its levels be measurable in non-infectious individuals, to increase in the initial stages of bacterial infections, being considered an indicator of innate immune effector cells, activated in response to the action of invasive pathogens [19]. According to current studies, the level of presepsin is an adequate indicator for monitoring the effectiveness of antibiotic therapy, so there were decreases in the level of presepsin, starting with the 7th day of treatment with appropriate antibiotics, in patients with positive blood cultures [20, 21].

Other new biomarkers analyzed were: proadrenomedulin (Pro-ADM) differentiates sepsis from non-infectious systemic inflammatory reaction and together PCT increases the probability of diagnosis, in comparison with the individual determination of each marker [22].

The soluble urokinase-like plasminogen receptor (suPAR) shows elevated plasma levels in critically ill patients, being a good indicator in assessing the severity and risk of mortality. The secretion of multiple proinflammatory cytokines also correlates with the severity and mortality of sepsis and indicates that the process of uncontrolled inflammation has begun. The most involved cytokines associated with the early phase of inflammation are the interleukins IL-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF- α) [13].

Hemopexin (HPX), a biochemical parameter, included by some authors in the category of acute phase reactants, has high values in the systemic inflammatory response syndrome [23]. If the HPX value is higher the severity of the disease is decreased, a high concentration of it at hospitalization, being associated with a favorable prognosis of patients with sepsis [24].

Recent studies have concluded that sentinel biomarkers, represented by the association between IL-6, PCT and soluble trigger receptor expressed on myeloid-1 cells (sTREM-1), remain early predictors of sepsis, before that symptoms set in. The three factors are specific to different aspects of the inflammatory process. Thus PCT is a general marker of inflammation, sTREM-1 is released by myeloid cells, being specific to the

sunt specifici pentru aspecte diferite ale procesului inflamator. Astfel PCT este un marker general al inflamației, sTREM-1 este eliberat de celulele mieloide, fiind specific procesului chemotactic, implicat în lupta antibacteriană, iar IL-6 face parte din cascada citokinelor proinflamatorii [25]. Niciunul dintre markerii menționați, dozat individual, nu are specificitate și sensibilitate de 100%, pentru diagnosticul precoce al sepsisului, însă dozarea combinată a cel puțin doi indicatori, mai ales din rândul markerilor *santinelă*, sporește semnificativ acuratețea diagnosticului [26].

Dezvoltarea și aplicarea nanotehnologiei oferă oportunități în gestionarea pacienților cu boală critică cu sepsis, fiind utilă în combaterea infecțiilor microbiene, inclusiv a agenților patogeni rezistenți. [27].

În abordarea urgentă a sepsisului cu punct de plecare cutanat, pe lângă acești indicatori serologici mai sus menționați trebuie, să se țină cont și de factorii de risc care influențează negativ prognosticul:

- vârsta: pacienții cu vârsta peste 65 ani și sugarii ≤ 1 an sunt grupele vulnerabile, datorită sistemului imunitar deprimat sau incomplet dezvoltat pentru a acționa adecvat invaziei bacteriene;
- comorbiditățile: cardiace, oncologice, renale sau orice altă condiție medicală, ce compromite imunitatea și scade capacitatea organismului de a se apăra (diabet, SIDA, transplant, medicamente imunosupresoare, hipoalbuminemia);
- dispozitive invazive: catetere venoase periferice sau centrale, sonde urinare, ventilație mecanică;
- rezistența la antibiotic: poate favoriza apariția sepsisului (ex. infecții cu MRSA, E coli, enterococi) [28].

Scorul de severitate SOFA, bazat pe șase scoruri diferite, câte unul pentru fiecare dintre sistemele respirator, cardiovascular, hepatic, renal, cerebral și de coagulare, marcate de la 0 la 4 reflectă agravarea disfuncției organelor [29]. Sistemul de evaluare APACHE II prezintă 3 domenii: fiziologie acută, evaluarea cronică a sănătății și vârsta. Primul domeniu se referă la modificările acute, din primele 24 ore de la internare, ale unor parametri fiziologici precum:

chemotactic process, involved in antibacterial control, and IL-6 is part of the cascade of proinflammatory cytokines [25]. None of the mentioned markers, dosed individually, has 100% specificity and sensitivity for the early diagnosis of sepsis, but the combined dosing of at least two indicators, especially among sentinel markers, significantly increases the accuracy of the diagnosis [26].

The development and application of nanotechnology offers opportunities in the management of patients with critical illness with sepsis, being useful in microbial infections treatment, including resistant pathogens. [27].

In the urgent approach to sepsis with cutaneous starting point, in addition to the above-mentioned serological indicators, the risk factors that negatively influence the prognosis must also be taken into consideration:

- age: patients over 65 years of age and infants ≤ 1 year are vulnerable groups, due to the depressed or incomplete developed immune system to act adequately to bacterial invasion;
- comorbidities: cardiac, oncological, renal or any other medical condition, which compromises immunity and decreases the body's ability to defend itself (diabetes, AIDS, transplantation, immunosuppressive drugs, hypoalbuminemia);
- invasive devices: peripheral or central venous catheters, urinary catheters, mechanical ventilation;
- antibiotic resistance: may promote sepsis (e.g. MRSA infections, E coli, enterococi) [28].

The SOFA severity score, based on six different scores, one for each of the respiratory, cardiovascular, hepatic, renal, cerebral and coagulation systems, marked from 0 to 4 reflects the aggravation of organ dysfunction [29]. The APACHE II assessment system presents 3 areas: acute physiology, chronic health assessment and age. The first field refers to the acute changes, from the first 24 hours after hospitalization, of some physiological parameters such as: oxygenation (SaO₂), rectal temperature, average blood pressure, blood pH, heart rate, respiratory rate, electrolytes (Na, K), creatinine, hematocrit, leukocytes and Glasgow score (GSC). The second

oxigenarea (SaO₂), temperatura rectală, presiunea arterială medie, pH-ul arterial, frecvența cardiacă, respiratorie, electroliții (Na, K), creatinina, hematocrit, leucocite și scorul Glasgow (GSC). Cel de-al doilea domeniu se referă la evaluarea comorbidităților, care contribuie cu un procent de 7% la mortalitate [30].

Diagnosticarea sepsisului în faze incipiente este esențială pentru îmbunătățirea calității vieții și reducerea mortalității [31,32].

Tratamentul sepsisului este multifactorial și include resuscitare timpurie, suport ventilator adecvat, agenți vasopresori, steroizi, anticoagulante, antiinflamatoare și controlul glicemiei [33,34]. În alegerea schemei terapeutice, se ține cont de poarta de intrare a infecției și de germenii potențial implicați, de vârsta și comorbiditățile pacientului. De cele mai multe ori, se administrează un antibiotic empiric, cu spectru larg, cu bună penetrabilitate tisulară, cu posibilitatea trecerii ulterioare, la o antibioticoterapie cu spectru restrâns, conform antibiogramei [35].

Există peste 170 biomarkeri, însă niciunul nu are sensibilitate și specificitate suficientă, pentru a fi utilizat în mod curent în practica clinică. De aceea, utilizarea combinată a doi sau mai mulți biomarkeri este mai eficientă, decât a unui singur parametru biochimic [36].

Concluzii

Cunoscându-se rolul biomarkerilor inflamatori din sepsis, se poate ameliora semnificativ calitatea vieții pacientului, numai dacă se intervine precoce cu agenți antimicrobieni cu spectru larg. Corelația acestor factori cu severitatea semnelor clinice subliniază importanța stabilirii diagnosticului de sepsis, în fazele inițiale. Posibilitatea de dozare a noilor biomarkeri inflamatori urgentează instituirea terapiei antimicrobiene, contribuind la îmbunătățirea prognosticului și reducerii mortalității.

Managementul sepsisului cutanat, ca urgență medicală, presupune o abordare multidisciplinară, urmărindu-se evoluția și eventualele complicații, în funcție de severitatea disfuncției de organ, pe toată durata spitalizării pacientului. Posibilitatea de dozare a noilor biomarkeri inflamatori urgentează instituirea terapiei antimicrobiene, contribuind semnificativ la îmbunătățirea prognosticului și reducerii mortalității.

field concerns the assessment of comorbidities, which contribute with 7% to mortality [30].

Diagnosis of early-stage sepsis is essential for improving quality of life and reducing mortality [31, 32].

The treatment of sepsis is complex and includes early resuscitation, adequate ventilatory support, vasopressors agents, steroids, anticoagulants, anti-inflammatory drugs and glycemic control [33, 34]. In choosing the treatment schema, the gateway to the infection and the potentially involved germs, the age and comorbidities of the patient are taken into consideration. Most of the times, an empirical antibiotic is administered, with a wide spectrum, with good tissue penetrability, with the possibility of subsequent transition to a restricted antibiotic therapy, according to the antibiogram [35].

There are over 170 biomarkers, but none of them has sufficient sensitivity and specificity to be commonly used in clinical practice. Therefore, the combined use of two or more biomarkers is more efficient than a single biochemical parameter [36].

Conclusions

Knowing the role of inflammatory biomarkers in sepsis, it can significantly improve the patient's quality of life, only with early intervention with broad-spectrum antimicrobial agents. The correlation of these factors with the severity of clinical signs emphasizes the importance of diagnosing sepsis in the early stages. The possibility of dosing of new inflammatory biomarkers accelerates the establishment of antimicrobial therapy, contributing to improved the prognosis and reducing mortality.

The management of cutaneous sepsis, as a medical emergency, involves a multidisciplinary approach, following the evolution and possible complications, depending on the severity of organ dysfunction, throughout the entire patient's hospitalization. The possibility of dosing the new inflammatory biomarkers urges the establishment of antimicrobial therapy, significantly contributing to the improvement of the prognosis and reduces mortality.

Bibliografie/Bibliography

1. Singer M, Deutschman C.S, Seymour C.W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definition for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801-810;
2. Husabo G, Nilsen R. M, Solligard E et al. Early diagnosis of sepsis in emergency departments, time to treatment, and association with mortality: an observational study, *PLoS One*, 2020; 15(1); doi: 10.1371/journal.pone.0227652;
3. O' Brien Jr. J.M, Ali N.A, Abraham E. Sepsis. *Am J Med*, 2007; vol.120, no.12, pp.1012-1022; <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.035>;
4. Golan Y. Current treatment options for acute skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 1; 68(Suppl 3): 206-212;
5. Levy M.M, Artigas A, Phillips G.S et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(12): 919-924;
6. Dollin H.H, Papadimos T.J, Stepkowski S, Chen X, Pan Y.K. A novel combination of biomarkers to herald the onset of sepsis prior to the manifestation of symptoms. *Shock*. 2018; 49(4): 364-370;
7. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J*, 2019; Vol. 49, no. 2, pp. 160-170, <http://doi.org/10.1111/imj.14199>;
8. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon A.S. Sepsis: the evolution in definition, pathophysiology and management. *Sage Open Med*. 2019; 7: 2050312119835043.doi: 101177/2050312119835043;
9. Ungureanu V. Bacterial sepsis. First published: 06 noiembrie 2017; Editorial Group: Medichub Media; doi:10.26416/Inf.51.3.2017.1197;
10. Iskandar A, Susianti H, Anshory M, Di Somma S. Biomarkers utility for sepsis patients management. Submitted: October 26th 2017Reviewed:March 1st 2018 Published: November 5th 2018; doi: 10.5772/intechopen.76107;
11. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but with Much Still to Be Done. *JAMA*, 2016; 315(8):757-759;
12. Reichsoellner M, Raggam R. B, Wagner J, Krause R, Hoenigl M. Clinical Evaluation of Multiple Inflammation Biomarkers for Diagnosis and Prognosis for Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Journal of Clinical Microbiology*, 2014; 11:4063-4066;
13. Streanga V, Stanga O. M, Nistor N, Mindru D. E, Ciomaga I.M, Rugina A, Frasinaru O. E. Diagnostic biomarkers in sepsis, 2020; doi:10.26416/Pedi.57.1.2020.3066;
14. Becker K. L, Nylen E. S, White J. C, Muller B, Snider R. H Jr. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis. A Journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2014; 89:1512-1525;
15. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst F. M et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(5): 426-435;
16. Agarwal R, Schwartz D. N. Procalcitonin to Guide Duration of Antimicrobial Therapy in Intensive Care Units: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 53(4):379-387;
17. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. Review article. *BioMed Research International*, 2014; 2014: 547818, doi: 10.1155/2014547818;
18. Sandquist M, Wong H. R. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert RevClinImmunol*, 2014; 10(10): 1349-1356;
19. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T, Claessens Y. E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune reponse marker in sepsis. *Clin.Chim.Acta*, 2015; 450: 97-103;
20. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, Oggioni R, Pasetti G. S, Romero M, Tognoni G. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med*, 2015; 41(1): 12-20;
21. Kim M. H and Choi J. H, Un update on sepsis biomarkers. *Infect Chemother*, 2020; 52(1): 1-18. doi: 10.3947/ic.2020.52.1.1;
22. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional proadrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2013; 51(5): 1059-1067;
23. Philip A. G, Haptoglobin in diagnosis of sepsis. *J Perinatal*, 2012; 32:312;
24. Janz D. R, Bastarache J.A, Sills G, Wickersham N, May A. K, Bernard G.R et al. Association between haptoglobin, hemopexin and mortality in adults with sepsis. *Crit Care*. 2013; 17:1-8;
25. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J. Antimicrob Chemother.*, 2011; 66(Suppl 2):ii 33-40;

26. Da Gomes Cunha D. M, Da Silva G. G, Hamasaki M. Y. New biomarkers of sepsis with clinical relevance, 2018, published: july 1st 2019; doi: 10.5772/intechopen.82156;
27. Pant A, Mackraj I and Govender T. Advances in sepsis diagnosis and management: a paradigm shift towards nanotechnology. *J Biomed Sci*, 2021; 28:6;
28. Roham M, Abbaszadeh A, Momeni M, Mirzae N, Gholami M. Prognostic factors of sepsis rapid progression in patients admitted to Intensive Care Unit. *Annals of Tropical Medicine and public Health*, 2017; 10(6): 1770-1773;
29. Lambden S, Laterre P. F, Levy M. M, Francois B. The SOFA score- development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical Care*, 2019; <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2663-7>;
30. Lakhani J. D, SOFA vs APACHEII as ICU scoring system for sepsis: a dilemma. *Journal of Integrated Health Sciences*, 2015; 3(2): 3-7;
31. Kumar S, Tripathy S, Jyoti A, Singh S. G. Recent advances in biosensors for diagnosis and detection of sepsis: a comprehensive review. *Biosens Bioelectron*, 2019; 124-125:205-15;
32. Limongi D, D'Agostini C, Ciotti M. New sepsis biomarkers. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2016; 6(6):516-9;
33. Alhazzani W, Moller M. H, Arabi Y. M, Loeb M, Gong M. N, Fan E, Sepsis S et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease COVID-19. *Crit Care Med.*, 2019; 2020: E440-69;
34. Rhodes A, Evans L. E, Alhazzani W, Levy M. M, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.*, 2017; 43(3):304-77;
35. Levy M. M, Evans L. E, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med.*, 2018; 46(6):997-1000;
36. Zhou Y, Zheng R, Chen Q, Wang X. Biomarkers for the early diagnosis of sepsis *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2019; 31(3):381-384, doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.026.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Pătrașcu Adriana Ionela
Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf Spiridon”, Iași, Clinica Dermatovenerologie.
e-mail: patrascuai@yahoo.com

Correspondance address: Pătrașcu Adriana Ionela
The County Emergency Clinical Hospital “St. Spiridon” Iași.
e-mail: patrascuai@yahoo.com