

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 1 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

REGIONE PIEMONTE- ASL 4

OSPEDALE TORINO NORD EMERGENZA – SAN GIOVANNI BOSCO

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO DELLA SEPSI

ELABORAZIONE
S.C. TERAPIA INTENSIVA

VERIFICA
Prof. MARTIN LANGER

VALIDAZIONE
S. S. UFFICIO QUALITA'

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 2 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

INDICE

<u>INDICE.....</u>	<u>2</u>
<u>ABBREVIAZIONI.....</u>	<u>4</u>
<u>INTRODUZIONE.....</u>	<u>5</u>
<u>GRADI DI EVIDENZA.....</u>	<u>6</u>
<u>DEFINIZIONI.....</u>	<u>7</u>
<u>EZIOLOGIA.....</u>	<u>10</u>
<u>APPROCCIO CLINICO AL PAZIENTE CON SEPSI.....</u>	<u>11</u>
<u>APPROCCIO DIAGNOSTICO</u>	<u>12</u>
<u>MONITORAGGIO PAZIENTE SETTICO.....</u>	<u>16</u>
<u>CRITERI DI RICOVERO.....</u>	<u>17</u>
<u>ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA DELLA SEPSI.....</u>	<u>18</u>
<u>CONSIDERAZIONI GENERALI.....</u>	<u>18</u>
<u>PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA5.....</u>	<u>19</u>
1. ORIGINE DELLA SEPSI INDETERMINATA IN PAZIENTI NON NEUTROPENICI.....	19
2. TOSSICODIPENDENTI.....	19
3. SEPSI CON ORIGINE BILIARE.....	20
4. SEPSI CON ORIGINE DALL'ADDOME.....	20
5. SEPSI CON ORIGINE DAL TRATTO URINARIO.....	20
6. SPLENECTOMIZZATI	21
7. ORIGINE DELLA SEPSI INDETERMINATA NEI PAZIENTI NEUTROPENICI.....	21
8. TERAPIA EMPIRICA DELL' ENDOCARDITE INFETTIVA.....	22
9. MENINGITE.....	22
<u>DURATA PREVISTA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLA SEPSI.....</u>	<u>23</u>
<u>FLOW-CHART TRATTAMENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO NEL PAZIENTE NON NEUTROPENICO.....</u>	<u>24</u>
<u>SUPPORTO EMODINAMICO.....</u>	<u>25</u>
<u>ALTRI PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI.....</u>	<u>27</u>
<u>VALUTAZIONE POST-IMPLEMENTAZIONE.....</u>	<u>31</u>
<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>	<u>32</u>
<u>NOTE GENERALI.....</u>	<u>34</u>
<u>ACYCLOVIR.....</u>	<u>35</u>
<u>AMFOTERICINA B.....</u>	<u>35</u>
<u>AMIKACINA.....</u>	<u>35</u>
<u>AMPICILLINA.....</u>	<u>36</u>
<u>AMPICILLINA/SULBACTAM.....</u>	<u>36</u>
<u>CEFEPIME.....</u>	<u>38</u>
<u>CEFOTAXIME.....</u>	<u>38</u>

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 3 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

<u>CEFTAZIDIME.....</u>	<u>38</u>
<u>CEFTRIAZONE.....</u>	<u>39</u>
<u>CIPROFLOXACINA.....</u>	<u>39</u>
<u>FLUCONAZOLO.....</u>	<u>39</u>
<u>GENTAMICINA.....</u>	<u>40</u>
<u>IMIPENEM/CILASTATINA.....</u>	<u>40</u>
<u>LEVOFLOXACINA.....</u>	<u>40</u>
<u>MEROPENEM.....</u>	<u>41</u>
<u>METRONIDAZOLO.....</u>	<u>41</u>
<u>OXACILLINA.....</u>	<u>41</u>
<u>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM.....</u>	<u>41</u>
<u>RIFAMPICINA.....</u>	<u>42</u>
<u>TEICOPLANINA.....</u>	<u>42</u>
<u>TICARCILLINA/ACIDO CLAVULANICO.....</u>	<u>42</u>
<u>VANCOMICINA.....</u>	<u>43</u>
<i><u>SCHEDE POSOLOGICHE DELLE AMINE.....</u></i>	<i><u>44</u></i>
<u>DOPAMINA.....</u>	<u>44</u>
<u>NORADRENALINA.....</u>	<u>45</u>
<u>DOBUTAMINA.....</u>	<u>46</u>

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 4 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

ABBREVIAZIONI

ASA	Acido Acetilsalicilico
ATIII	Antitrombina III
BAL	Bronchoalveolar Lavage
CVC	Catetere venoso centrale
ECG	Elettrocardiogramma
EGA	Emogasanalisi
ev	Endovena
GCS	Glascow Coma Scale
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICU	Intensive Care Unit
K ⁺	Potassio
LMWH	Low Molecular Weight Heparin (eparina a basso peso molecolare)
MAP	Mean Arterial Pressure
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MOF	Multiple Organ Failure
Na ⁺	Sodio
PAD	Pressione arteriosa diastolica
PAO	Pressione arteriosa omerale
PAS	Pressione arteriosa sistolica
PCR	Proteina C reattiva
PCT	Procalcitonina
PEG	Gastrostomia per-endoscopica
PTC	Procalcitonina
PVC	Pressione Venosa Centrale
Rx	Radiografia
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SvO ₂	Saturazione di ossigeno venoso misto
TAO	Terapia anticoagulante orale
TC	Tomografia computerizzata
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alfa

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 5 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

INTRODUZIONE

DIMENSIONI E CARATTERISTICHE DEL PROBLEMA

Negli Stati Uniti la sepsi è oggi responsabile di oltre 100.000 morti l'anno. L'incidenza della sepsi severa e shock settico è aumentata negli ultimi 15 anni, raggiungendo attualmente i 300.000-500.000 casi/anno; circa i 2/3 dei casi si verificano in pazienti ospedalizzati per altre patologie. La tendenza all'aumento anche a livello europeo è da riferirsi all'invecchiamento della popolazione, all'aumentata sopravvivenza di pazienti con malattie croniche, neoplasie e infezioni da HIV; vi contribuiscono anche l'estendersi di trattamenti antibiotici, immunosoppressori (steroidi), cateteri, dispositivi meccanici permanenti e ventilazione meccanica¹.

Il tasso di mortalità per la sepsi severa e lo shock settico rimane molto alto in numerosi centri, a livelli oggi inaccettabili. Come per tutte le emergenze (vedi infarto del miocardio o stroke cerebrale), la rapidità e l'appropriatezza del trattamento specifico delle prime ore influenza grandemente il risultato finale².

SCOPO DELLE PRESENTI LINEE GUIDA

Obiettivi principali delle presenti linee-guida sono quelli di un precoce riconoscimento della sepsi nei suoi diversi stadi, congrua stratificazione del rischio e locazione adeguata del paziente a seconda della gravità, adeguato iter diagnostico e tempestivo trattamento specifico, nell'ambito del Presidio Ospedaliero San Giovanni Bosco.

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO

- Terapia Intensiva-Rianimazione: dott. Sergio Livigni (Coordinatore), dott.ssa Mariella Maio
- Anatomia Patologica: dott.ssa Donata Bellis
- Dipartimento Chirurgico: dott. Alberto Tapparo
- Dipartimento Medico: dott.ssa Valentina Calefato
- Infettivologia: dott. Pietro Caramello
- Laboratorio analisi: dott. Andrea De Bernochi, dott.ssa Lucilla Pizzo
- Medicina d'Urgenza: dott.ssa Marcella Converso
- Nefrologia: dott. Bruno Basolo, dott. Marco Pozzato
- Pronto Soccorso: dott. Paolo Franzese
- Radiologia: dott. Roberto Marangoni
- Servizio di dietologia: dott. Andrea Pezzana
-

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI COORDINAMENTO AZIENDALE

Dott.ssa Alessandra D'Alfonso, dott. Gaspare Montegrosso, dott. Franco Aprà

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI VALUTAZIONE

Il gruppo di valutazione sarà costituito dalle strutture dell'Ufficio Qualità dell'ASL4.

REVISIONE ESTERNA

Le linee guida sono state sottoposte a revisione da parte di esperti esterni all'ASL4:

- Rianimatore: Prof Martin Langer, direttore S.C. Anestesia Rianimazione, IRCCS San Matteo Pavia
- Infettivologo: dott. Alberto Biglino, direttore S.C. Malattie Infettive, Ospedale di Asti


ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 6 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

GRADI DI EVIDENZA

Tra le numerose classificazioni di gradi di evidenza esistenti in letteratura, abbiamo scelto quelli proposti dal Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), seguendo il criterio della chiarezza e della facilità di applicazione.

Livello di evidenza	Tipo di evidenza	Grado di raccomandazione
Ia	Meta-analisi di trials randomizzati e controllati	A
Ib	Almeno uno studio randomizzato e controllato a conferma	A
IIa	Uno studio a supporto, ben disegnato e controllato ma senza randomizzazione	B
IIb	Almeno uno studio ben disegnato	B
III	Almeno uno studio ben disegnato non sperimentale descrittivo (ad esempio studi comparativi, studi di correlazione, ecc.)	B
IV	Reports di esperti, opinioni e/o esperienze riferite da autorità scientifiche	C

Poiché queste linee-guida sono specificamente dedicate all'attività clinica nell'Ospedale San Giovanni Bosco, si è ritenuto necessario individuare alcune raccomandazioni, comunque validate dalla letteratura scientifica, che hanno particolare rilevanza nella realtà locale. Tali raccomandazioni vengono classificate con grado di evidenza L.

Inoltre ci è parso importante sottolineare il problema di classificare le raccomandazioni indipendentemente dal grado di evidenza. Tra quelle proposte (American Heart Association/American College of Cardiology, SPREAD, SIGN) abbiamo scelto di adottare la strategia del SIGN, indicando le raccomandazioni di buona pratica clinica (**good practice points**) con il simbolo 

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 7 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

DEFINIZIONI

La sepsi è la risposta infiammatoria dell'organismo ad un insulto infettivo. La sepsi si manifesta con gradi successivi di gravità crescente, che sono manifestazione della stessa malattia che porta dalla risposta tramite mediatori endogeni all'insulto iniziale infettivo fino alla disfunzione e/o insufficienza d'organo. La sepsi rimane una delle cause principali di morte in unità di terapia intensiva anche a causa dell'incremento dei trattamenti aggressivi che prolungano la degenza nei reparti intensivi. La necessità di dare delle definizioni ai vari gradi di gravità è nata con la distinzione in stadi del processo infettivo. Le definizioni più attuali rimangono quelle raggiunte dalla Consensus Conference of the American College of Chest Physicians and The Society of Critical Care Medicine (Chicago 1991)^{3,16} che propose la sostituzione delle classi allora riconosciute (batteriemia, sepsi, sepsi severa, shock settico e MOF) con una terminologia più agile e di più facile applicazione:

1. Infezione

Presenza di microrganismi in sedi normalmente sterili, accompagnata di solito, ma non necessariamente, da una risposta infiammatoria dell'ospite.

2. Batteriemia

Presenza di batteri nel sangue

3. Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)

Sindrome sistemica secondaria a una risposta dell'organismo a diverse possibili cause (infezioni, ustioni estese, pancreatite acuta, politrauma, altro), clinicamente definibile dalla presenza di **due o più dei seguenti parametri**:

3.1. temperatura corporea $> 38^{\circ}$ o $< 36^{\circ}$

3.2. frequenza cardiaca > 90 /minuto

3.3. frequenza respiratoria > 20 atti/minuto, o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg

3.4. leucocitosi con leucociti $> 12.000/\text{mm}^3$ o leucopenia con < 4.000 leucociti/ mm^3 o percentuale di forme immature alla formula leucocitaria $> 10\%$

4. Sepsì

Risposta sistemica alla presenza di infezione (SIRS secondaria a infezione)

5. Sepsì grave

Sepsì associata a disfunzione d'organo, ipoperfusione.

Tra i segni di ipoperfusione possono essere inclusi, ma non come criteri esclusivi, oliguria, acidosi lattica, alterazioni dello stato di coscienza.

Con la definizione disfunzione d'organo si intende una condizione dinamica ed evolutiva, tale per cui l'omeostasi dell'organismo non può essere mantenuta senza terapia. In caso di sepsi la disfunzione d'organo (MODS) è detta primaria in quanto correlata a effetti delle endotossine batteriche; in caso di SIRS da altre cause si parla di MODS secondaria, correlata all'aumentato livello di TNF- α , interleuchina 1 e altre citochine. L'evoluzione è analoga, con tendenza a progressione - in assenza di terapia - verso la sindrome MOF.

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 8 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

6. Shock settico

Sepsi con ipotensione nonostante un adeguata terapia reidratante, insieme con alterazioni della perfusione tissutale che si possono manifestare - ma non come criteri esclusivi - con acidosi lattica, oliguria, alterazioni dello stato di coscienza.

ATTENZIONE: la presenza di ipotensione refrattaria è sempre indice di un quadro clinico molto grave che deve essere trattato in Terapia Intensiva (anche senza necessità di supporto ventilatorio invasivo)

SEPSI, SEPSI SEVERA e SHOCK SETTICO costituiscono diversi steps dello stesso processo patologico; le alterazione dei parametri vitali, degli esami di laboratorio e i segni di ipoperfusione sono responsabili del progressivo incremento del rischio di mortalità.

Per quanto riguarda l'incidenza rimangono sicuramente maggiori i dati relativi alle prime due classi. Alcuni studi sono stati condotti sulla epidemiologia anche se con criteri differenti e con i seguenti risultati:

Tabella 1. Risultati di studi epidemiologici sull'incidenza dei vari stadi della sepsi

<i>Referenza bibliografica</i>	<i>Reparto</i>	<i>Momento di osservazione</i>	<i>SIRS</i>	<i>SEPSI</i>	<i>SEPSI grave</i>	<i>Shock settico</i>
Rangel-Frausto	ICU	Periodo di studio	68%	26%	18%	4%
Pittet et al.	ICU chirurgica	Periodo di studio	93%	49%	16%	7%
Salvo et al.	ICU generale	Ricovero	52%	5%	2%	3%
Saez-Llorens	ICU Pediatrica	Sospetta infezione	-	21%	61%	18%
Proulx et al.	ICU Pediatrica	Periodo di studio	82 %	23%	4%	2%
Jones-Lowes	Corsia di Medicina	Momento dell'emocultura	55%	16%	5%	3%
Muckart-Bagwanjee	ICU chirurgica	Prime 24 ore	88%	14%	14%	20%
Bossink et al.	Corsia di Medicina	Esordio della febbre	95%	44%	-	-

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 9 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Tabella 2. Mortalità nei diversi stadi della sepsi

<i>Referenza bibliografica</i>	<i>SIRS (%)</i>	<i>SEPSI (%)</i>	<i>SEPSI grave (%)</i>	<i>Shock settico (%)</i>
Rangel-Frausto	7	16	20	46
Pittet et al.	6	0	35	58
Salvo et al.	27	36	52	82
Saez-Llorens	-	16	40	62
Jones-Lowes	23	-	38	56
Muckart-Bagwanjee	8	10	18	53
Bossink et al.	6	13	-	-

Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score¹⁵

Per valutare l'insufficienza d'organo è necessario basarsi su metodi oggettivi e riproducibili. In queste linee guida proponiamo il Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score in considerazione della sua semplicità di applicazione nella pratica clinica.

Tabella 3. Parametri per la valutazione del SOFA score

<i>Sistema</i>	<i>Punteggio</i>				
	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200 con supporto respiratorio	≤100 con supporto respiratorio
Coagulativo N° piastrine (x10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Epatico Bilirubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascolare Ipotensione (MAP mmHg) Amine (µg/Kg/min)	No ipotensione	MAP < 70	Dopamina ≤5 o dobutamina	Dopamina > 5 Oppure Noradrenalina ≤ 0,1 Oppure Adrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 oppure Noradrenalina > 0,1 Oppure Adrenalina > 0,1
Nervoso centrale GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Nefrourologico Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5
Output urinario (ml/die)				< 500	<200

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 10 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Eziologia

1. Agenti più frequentemente in causa

- 1.1. Batteri Gram positivi 34%: *Stafilococcus aureus*, *Stafilococco coagulasi-negativo*,
Enterococchi, *Pneumococchi*
- 1.2. Batteri Gram negativi 42% : *Enterobacteriacee* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*),
Pseudomonas aeruginosa
- 1.3. Infezioni batteriche miste 14%
- 1.4. Funghi 5%: *Candida spp*
- 1.5. Anaerobi 2%

2. Siti di infezione più frequentemente in causa

- 2.1. Polmone 36%
- 2.2. Cavità addominale 19%
- 2.3. Sangue 20%
- 2.4. Tratto urinario 13%
- 2.5. Cute e tessuti molli 7%
- 2.6. Altri siti 5%

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 11 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

APPROCCIO CLINICO AL PAZIENTE CON SEPSI

1. LE SEGUENTI CONDIZIONI RICHIEDONO OSSERVAZIONE PROLUNGATA ACCERTAMENTI, TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PRECOCE ED EVENTUALMENTE RICOVERO OSPEDALIERO:

- 1.1. viaggio recente, soprattutto in regioni con malaria endemica
- 1.2. paziente con brividi
- 1.3. paziente con febbre >39°C
- 1.4. ipertermia e rash, soprattutto se emorragico
- 1.5. età estreme
- 1.6. pazienti immunodepressi
- 1.7. sintomi neurologici: comprese anche lievi alterazioni della coscienza che possono essere il segno più precoce dello stato settico
- 1.8. disidratazione
- 1.9. evidente preoccupazione dei familiari
- 1.10. difficoltà nel sottoporsi a successivi controlli clinici
- 1.11. quadro clinico inusuale o grave (paziente "settico")

2. FATTORI DA RICERCARE NELLA RACCOLTA DELL'ANAMNESI

- 2.1. recenti interventi chirurgici
- 2.2. trapianto di organo
- 2.3. chemioterapia con citostatici e/o immunosoppressori
- 2.4. politrauma
- 2.5. terapia steroidea e altre cause di riduzione delle difese immunitarie (HIV, difetti congeniti, recenti malattie virali con immunodepressione transitoria ecc...)
- 2.6. impianto di protesi (valvolari, vascolari, ortopediche, ecc.)
- 2.7. splenectomia
- 2.8. sintomatologia recente: dolore localizzato in sede addominale o pelvica, cefalea, eritema cutaneo ecc.
- 2.9. recenti viaggi
- 2.10. sintomi di accompagnamento alla febbre
- 2.11. assunzione di antibiotici e/o antipiretici e altri farmaci
- 2.12. patologie associate

Attenzione: nel paziente immunodepresso possono mancare i segni tipici di interessamento d'organo, compresa la rigidità nucale nelle meningiti, in quanto la risposta infiammatoria è blanda o inibita

3. SI DEVONO DISTINGUERE DUE POPOLAZIONI TRA I PAZIENTI IN BASE ALLA GRAVITÀ DELLA SINTOMATOLOGIA:

- 3.1. pazienti con sepsi**
- 3.2. pazienti con sepsi grave o shock settico**

Attenzione: L'atteggiamento clinico diventa più aggressivo in caso di sepsi grave o shock settico, nei pazienti immunodepressi e in alcune particolari sedi di infezione (meningite, fascite)

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 12 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

APPROCCIO DIAGNOSTICO

1. INDAGINI DI BASE IN PRONTO SOCCORSO O ALL'ESORDIO (SE GIA' RICOVERATO)

(Grado di raccomandazione L)

- 1.1. Emocromo con formula
- 1.2. Funzione renale ed elettroliti, esami di funzionalità epatica e di colestasi, coagulazione
- 1.3. Esame urine
- 1.4. Saturimetria ed eventuale emogasanalisi e lattati
- 1.5. Rx torace
- 1.6. Ecografia indirizzata dal sospetto clinico
- 1.7. TC torace e/o addominale nel paziente settico ricoverato per altri motivi in cui è poco sensibile la radiologia tradizionale
- 1.8. TC con mezzo di contrasto dell'addome nel caso di sospetto clinico
- 1.9. Non esistono esami radiologici specifici in urgenza

2. ESAMI MICROBIOLOGICI

Prelevare per analisi batteriologica e colturale un campione di materiale da ogni sospetto sito di infezione possibilmente prima della somministrazione del trattamento antibiotico. Convocare il reperibile del laboratorio in caso di sospetta meningite o malaria.

2.1. Emocolture

Vedi allegato n° 1: protocollo redatto dal Laboratorio Analisi

La comparsa di febbre segue di 30'-90' l'immissione di microorganismi nel torrente circolatorio pertanto un'emocoltura prelevata al picco febbrile potrebbe risultare negativa. Le emocolture prelevate con temperatura corporea in ascesa hanno maggiore probabilità di risultare positive.

(Grado di raccomandazione: B) 

2.2. Colturale da CVC

Vedi allegato n° 2: protocollo redatto dal Comitato Infezioni Ospedaliere

2.3. Urocoltura

- 2.3.1. da mitto intermedio
- 2.3.2. da catetere a permanenza
- 2.3.3. in pazienti portatori di ureterocutaneostomia e/o pielostomia, rimuovere sacchetto, clampare distalmente la punta del catetere per alcuni minuti e poi prelevare l'urina direttamente dal catetere.

2.4. Coprocoltura e ricerca antigene del *Clostridium difficile*

2.5. Escreato ed eventuale BAL

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 13 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

2.6. Colturali su liquidi cavitari

2.7. Tamponi auricolare, uretrale

2.8. Liquor se sospetto di meningite

Sebbene la meningite in quanto tale possa essere diagnosticata con la rachicentesi anche dopo la somministrazione di antibiotici (il profilo citochimico del liquor non si modifica per ore, la coltura del liquor può ugualmente risultare positiva, le emocolture eseguite prima dell'antibiotico risultano positive nel 50-60% dei casi, la ricerca di antigeni nel liquor può risultare positiva), è bene rammentare che essa è una malattia potenzialmente mortale per la quale una terapia inappropriata o appropriata ma iniziata con ritardo, può risultare fatale: quindi è fondamentale disporre di una colorazione Gram in tempi rapidi. E' giustificabile somministrare la terapia antibiotica empirica senza rachicentesi solo in 2 casi:

- presenza di papilledema e/o deficit neurologici focali (oftalmoplegia esclusa)→ praticare emocolture e quindi antibiotico terapia empirica→ TC cranio: se assenti lesioni occupanti spazio→rachicentesi
- impossibilità ad eseguire rachicentesi entro 2 ore

(Grado di raccomandazione C)

2.9. Materiale drenato da raccolte, ascessi, empiemi

Drenare tutte le raccolte superficiali e profonde eventualmente sotto controllo radiologico

Attenzione: la coltura microbiologica dovrebbe essere fatta sempre per ogni materiale aspirato in cui si sospetta una infezione

3. ESAMI CITOLOGICI ED ISTOLOGICI

Vedi allegato n° 3: protocollo della diagnosi anatomo-patologica delle malattie infettive

Vedi allegato n° 4: protocollo sulle prestazioni della S.C. di Anatomia Patologica

3.1. Diagnosi citologica

- 3.1.1. BAL (sensibilità e specificità dell'80%)
- 3.1.2. Broncoaspirati
- 3.1.3. Escreati
- 3.1.4. Agobiopsia con ago sottile
- 3.1.5. Liquor
- 3.1.6. Pus
- 3.1.7. Versamenti

Attenzione:

- *Il BAL assume un ruolo primario nell'escludere una infezione nei soggetti immunodepressi*
- *In pazienti con HIV in fase avanzata e con sospetto di Pneumocystis jiroveci (carinii) l'unica metodica diagnostica attendibile è quella dell'esame diretto del liquido di broncolavaggio*
- *Il Pneumocystis jiroveci (carinii) è facilmente identificabile. E' da tenere conto però che un BAL negativo non esclude una infezione dal momento che è possibile una paucità*

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 14 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

del Pneumocystis nei pazienti con trattamento immunosoppressivo o fortemente immunosoppressi

- *I campioni di BAL ottenuti dai pazienti immunocompromessi dovrebbero essere inviati contemporaneamente sia in microbiologia che in anatomia patologica per essere esaminati da un citopatologo per escludere la malignità*

3.2. Diagnosi istologica

- 3.2.1. su biopsie
- 3.2.2. su pezzi operatori
- 3.2.3. su materiale autoptico

Attenzione: La biopsia transbronchiale

- *può essere eseguita se non vi sono problemi coagulativi o con la ventilazione meccanica*
- *E' una possibilità' diagnostica nelle infezioni micotiche polmonari.*
- *La biopsia transbronchiale o a cielo aperto è da considerarsi valida nei casi di polmoniti nosocomiali dovute ad agenti opportunisti.*
- *La profilassi antimicrobica della biopsia transbronchiale in immunodepressi non previene la infezione da Pseudomonas.*

3.3. Risultati

- 3.3.1. I vantaggi della diagnosi citologica sono la sua semplicità e il basso costo con un alto rapporto costo/beneficio. Importante anche la rapidità della diagnosi, potendo essere fatta in poche ore.
- 3.3.2. Interpretazione dei risultati: tutti i risultati clinici anamnestici e di laboratorio dovrebbero essere valutati con cura. La presenza del CMV non sempre indica una infezione clinicamente rilevante. In caso di infezioni di batteri e funghi il clinico deve decidere se si tratta di una vera infezione che dovrebbe essere trattata o di una colonizzazione.

3.3.2.1. Infezione probabile

E' necessaria una stretta collaborazione con il clinico (evidenza clinica), il laboratorista (presenza nel sangue dell'agente infettante) e con la documentazione della causalità' dell'evento.

3.3.2.2. Infezione certa

Identificazione certa dei microrganismi anche con l'uso di più' tecniche speciali e concordanza tra i dati clinico-strumentali, laboratoristici

3.3.2.3. Compatibile con una infezione di tipo virale

Quando si identificano degli effetti citopatici ma non si è nelle condizioni di poter confermare la diagnosi cito-istologica con tecniche speciali, o non c'è concordanza con il dato clinico-anamnestico

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 15 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

3.3.2.4. Infezione virale sicura

Quando sia il criterio morfologico sia quello di identificazione dell'agente eziologico con più' di una tecnica viene confermato. Importante in questi casi la biopsia polmonare per l'accertamento dell'eziologia delle polmoniti.

1. SIEROLOGIA

Nei pazienti appartenenti al gruppo sepsi grave/ shock settico è necessario richiedere in regime di routine e non di urgenza le indagini sierologiche a completamento della diagnosi. Nei pazienti che si presentano con focolaio polmonare evidente o con una sintomatologia respiratoria caratteristica rispondente ai criteri di identificazione delle polmoniti comunitarie severe secondo i criteri suggeriti dall'American Thoracic Society (**bibliografia**) è necessario richiedere in base al sospetto diagnostico (si rimanda comunque alle specifiche linee guida sulla polmonite):

- 1.1. Antigeni urinari della *Legionella* (è indispensabile eseguire l'esame in tutti i casi sospetti)
- 1.2. Antigeni urinari del *Pneumococco* (da ripristinare)
- 1.3. Ricerca anticorpi anti: *Mycoplasma*, *Chlamydia* (*pneumofila e psittaci*), *Legionella*, *Rickettsiae*, Virus pneumotropi.
- 1.4. Ricerca viremia e antigene precoce nelle sospette infezioni da Citomegalovirus nel paziente immunocompromesso
- 1.5. Ricerca su BAL (eseguito se possibile in modo protetto) di: *Legionella*, *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*).

Attenzione:

*Gli esami sierologici vanno ripetuti **dopo dieci giorni** o comunque ogniqualvolta il quadro infettivo abbia un **peggioramento**.*

*Nei pazienti immunocompromessi **NON accontentarsi** della ricerca di anticorpi su siero ma richiedere sempre al laboratorio ricerca con biologia molecolare (Polymerase Chain Reaction-PCR) su altri campioni sia di siero sia di altri liquidi organici (es. in caso di infezione polmonare biologia molecolare su broncoaspirato o su BAL con ricerca dei comuni patogeni sopra elencati).*

2. CONCLUSIONI

Le indagini sierologiche e microbiologiche andrebbero eseguite il più precocemente possibile e, se possibile, prima dell'inizio della terapia antibiotica, in particolar modo le emocolture.

L'utilità della diagnosi eziologica deriva sia dalla impossibilità di coprire l'ampio spettro di patogeni con una terapia antibiotica empirica sia dalla dimostrazione che il precoce riconoscimento del patogeno comporta spesso una variazione della terapia iniziale e influenza significativamente la mortalità¹¹.

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 16 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

MONITORAGGIO PAZIENTE SETTICO

1. PAZIENTE AFFETTI DA SEPSI

1.1. monitoraggio frequente dei seguenti parametri

1.1.1. pressione arteriosa .

Attenzione: Bisogna valutare la MAP, piuttosto che la diastolica e la sistolica ($MAP = PAD + (PAS - PAD) / 3$ ovvero pressione diastolica più un terzo della pressione differenziale)(valori normali: 65-90 mmHg)

1.1.2. frequenza cardiaca

1.1.3. ECG 12 derivazioni

1.1.4. frequenza respiratoria e saturimetria

1.1.5. temperatura corporea ogni 12 ore (con misurazione timpanica)

1.1.6. stato di coscienza (GCS ogni 12 ore)

1.1.7. diuresi giornaliera

1.2. monitorizzare ogni 24 ore

1.2.1. emocromo

1.2.2. funzionalità renale ed epatica

1.2.3. EGA arterioso + lattati

1.3. monitorizzare ogni 2-3 giorni

1.3.1. esame completo delle urine

1.3.2. PCR

2. PAZIENTE CON SEPSI GRAVE-SHOCK SETTICO

2.1. monitoraggio frequente dei seguenti parametri

2.1.1. pressione arteriosa con via arteriosa. Bisogna valutare la MAP.

2.1.2. frequenza cardiaca con monitor

2.1.3. ECG 12 derivazioni

2.1.4. frequenza respiratoria e saturimetria

2.1.5. temperatura corporea ogni 4 ore

2.1.6. stato di coscienza (GCS ogni 4 ore)

2.1.7. diuresi oraria (valori normali >30ml/h)

2.1.8. PVC (valori normali 6-12 cmH₂O) con catetere venoso centrale

2.1.9. pressione di incuneamento polmonare mediante catetere di Swan-Ganz

Attenzione: la misurazione della pressione di incuneamento polmonare (con catetere di Swan-Ganz), è indicata nei seguenti casi:

- shock o pre-shock che non risponda prontamente ad un'adeguata somministrazione di liquidi
- edema polmonare acuto che non risponda ad interventi adeguati o complicato da ipotensione sistemica o shock/pre-shock
- come mezzo diagnostico per risolvere qualsiasi incertezza circa l'origine cardiogena o non cardiogena dell'edema polmonare

2.1.10. Saturazione di O₂ di sangue venoso misto SvO₂ (valori normali ≥70%)

- da catetere di Swan-Ganz
- da catetere venoso centrale

Attenzione: SvO₂ è un'indice accurato di perfusione globale e riflette la riduzione dell'output cardiaco (dopo aver corretto l'ipossia e l'anemia); è pertanto utile nel monitoraggio della risposta alla terapia (SvO₂ <70% indica grave riduzione della

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 17 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

perfusione); se non disponibile catetere di Swan-Ganz si può misurare la saturazione di O₂ venosa mediante catetere venoso centrale (campione di sangue atrio destro o cava superiore).

2.2. monitorizzare ogni 12-24 ore

- 2.2.1. emocromo
- 2.2.2. coagulazione, D-Dimero
- 2.2.3. funzionalità renale ed epatica
- 2.2.4. EGA arterioso con lattati (patologico se > 2 mEq/l)
- 2.2.5. esame completo delle urine
- 2.2.6. PCR

***Attenzione:** livelli di PCR e PCT (non disponibile nel nostro Ospedale al momento) correlano bene con il grado di risposta infiammatoria e sono di particolare utilità nel monitoraggio della risposta al trattamento. La PCT correla maggiormente con la severità della sepsi e con la mortalità; PCR è risultata essere superiore alla temperatura corporea e alla neutrofilia nella diagnosi di sepsi da batteri. L'andamento dei valori della PCR riflettono l'andamento clinico della sepsi. Valori di lattati persistentemente elevati hanno valore prognostico negativo nello shock settico. Sono un indice attendibile di perfusione tissutale e utili nel monitoraggio della risposta alla terapia con fluidi*

CRITERI DI RICOVERO

(Grado di raccomandazione: L)

1. Pronto Soccorso

1.1. **Sepsi:** alcuni pazienti possono essere dimessi in assenza di grave compromissione.

***Attenzione:** ad esclusione della polmonite non esistono comunque score di gravità validati per sepsi di altre origini. Tuttavia anche gli score di gravità della polmonite non indicano il livello di gravità al di sotto del quale si può non ricoverare il paziente*

2. Medicina o reparto di degenza (per quelli già ospedalizzati)

2.1. Sepsi

3. Medicina d'Urgenza

3.1. Sepsi grave

4. Rianimazione:

4.1. Shock settico

4.2. **Insufficienza respiratoria** con gli stessi criteri già visti in altre linee guida: tutti quei pazienti che nonostante la terapia medica, l'ossigenoterapia e la ventilazione meccanica non invasiva siano ottimali, presentino:

- 4.2.1. compromissione neurologica
- 4.2.2. esaurimento dei muscoli respiratori, manifestata dalla presenza di respiro paradossale e/o frequenza respiratoria > 40/min
- 4.2.3. aumento progressivo della PaCO₂ nonostante la terapia
- 4.2.4. Ipossia (rapporto PO₂/FiO₂ <200).

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 18 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA DELLA SEPSI

CONSIDERAZIONI GENERALI

1. La terapia antimicrobica rimane il cardine della terapia della sepsi

2. La **precoce somministrazione di antibiotici** (entro 6 ore) appropriati **riduce la mortalità** dei pazienti con:
 - 2.1. sepsi da Gram –
(Grado di raccomandazione: B¹⁰)
 - 2.2. sepsi da Gram +
(Grado di raccomandazione: C¹⁰)
 - 2.3. sepsi da candida
(Grado di raccomandazione: B¹⁰)

3. Con l'avvento di nuovi antibiotici (penicilline ad ampio spettro, cefalosporine di III o IV generazione, carbapenemici) non è più necessaria l'associazione di β -lattamico e aminoglicoside. Pertanto:

<ol style="list-style-type: none"> 3.1. Carbapenemici hanno la stessa efficacia dell'associazione di β-lattamico e aminoglicoside nella terapia empirica della sepsi. <i>(Grado di raccomandazione: A¹⁰)</i> 🧠 3.2. Cefalosporine di III o IV generazione hanno uguale efficacia dell'associazione di β-lattamico e aminoglicoside nella terapia empirica della sepsi. <i>(Grado di raccomandazione: B¹⁰)</i> 🧠

4. **Gli aminoglicosidi** vanno somministrati in un'unica dose giornaliera (identica efficacia e ridotta tossicità) ad eccezione dell'endocardite batterica in cui la somministrazione va refratta.
(Grado di raccomandazione: ?)

5. **L'uso indiscriminato di glicopeptidi** in pazienti con presunta sepsi da Gram + deve essere **evitato**; i glicopeptidi devono essere usati solo in pazienti gravi con infezioni nosocomiali correlate a catetere, a protesi valvolari, vascolari ed ortopediche o in centri dove è documentata predominanza di stafilococchi meticillina-resistenti.
(Grado di raccomandazione: C¹⁰)

6. Gli **antifungini (fluconazolo)** non devono essere usati nella terapia empirica della sepsi in pazienti immunocompetenti. Se ne consiglia l'uso nei pazienti con sepsi a rischio per candidemie quali:
 - 6.1. Sepsis da CVC che siano stati sottoposti a nutrizione parenterale e/o terapia antibiotica prolungata
 - 6.2. Nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici addominali (stomaco, pancreas, duodeno) con deiscenza della ferita
(Grado di raccomandazione: C¹⁰)

7. Il **fluconazolo risulta essere ugualmente efficace** ma molto meno tossico **dell'amfotericina B** nel trattamento dei pazienti con candidemia. Tuttavia non è efficace nei confronti della *Candida cinsei (kruzei)* e necessita di dosaggi elevati nella infezione da *Candida glabrata*.
(Grado di raccomandazione: A¹⁰)

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 19 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Attenzione: la scelta dell'antibiotico dipende dalla sede dell'infezione e dalle caratteristiche del paziente.

PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA⁵

1. ORIGINE DELLA SEPSI INDETERMINATA IN PAZIENTI NON NEUTROPENICI

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
IMIPENEM 500 mg x 4 ev	CEFTRIAZONE 2 g x 2 ev Oppure CEFOTAXIME 2 g x 4 ev Oppure TICARCILLINA/CLAVULANATO 3,2 g x 4 ev Oppure PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4,5 g x 3 ev + GENTAMICINA 2 mg/kg (dose di carico) + 3,4 mg/Kg oppure AMIKACINA 15 mg/kg ev

1.1. Germi interessati: cocchi Gram +, bacilli aerobi Gram –

1.2. aggiungere **VANCOMICINA** 500 mg x 4 ev o meglio in infusione continua 2 g/24 ore o **TEICOPLANINA** 400 mg x 2 ev (dose di carico) poi 600 mg/die **solo** se si teme *Staphylococcus aureus* meticillino resistente. Il dosaggio plasmatico del farmaco va monitorato ogni 48-72 ore per valutare l'efficacia e la tossicità

2. TOSSICODIPENDENTI

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
OXACILLINA 3 g x 4 ev + GENTAMICINA 2 mg/kg (dose di carico) poi 3.4 mg/kg /die*	VANCOMICINA 500 mg x 4 ev o meglio in infusione continua 2 g/24 ore Oppure TEICOPLANINA dose di carico 400mg x 2 poi 600 mg/die + GENTAMICINA 2 mg/kg (dose di carico) + 3,4 mg/Kg Oppure AMIKACINA 15 mg/kg ev

2.1. Germi interessati: *Staphylococcus aureus*

2.2. *bisogna escludere l'endocardite, perché in questo caso l'aminoglicoside va fatto in dosi refratte

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 20 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

3. SEPSI CON ORIGINE BILIARE

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4,5g x 3 ev	CEFTRIAZONE 2g x 2 ev + METRONIDAZOLO 500 mg x 4 ev

3.1. Germi interessati: Enterococchi, Gram- aerobi

4. SEPSI CON ORIGINE DALL'ADDOME

4.1. Peritonite lieve/moderata

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5 g x 3 ev	CIPROFLOXACINA 400 mg x 2 ev + METRONIDAZOLO 500 mg x 4

4.2. Peritonite grave

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
IMIPENEM 500 mg x 4 ev	AMPICILLINA/SULBACTAM 3 g x 4 ev + METRONIDAZOLO 500 mg x 4 ev + GENTAMICINA 2 mg/kg (dose di carico) + 3,4 mg/Kg oppure AMIKACINA 15 mg/kg ev

4.2.1. Germi interessati: *Enterobacteriacee*, *Bacterioides spp*, *Enterococchi*, *Pseudomonas aeruginosa*. Nel caso di deiscenza di anastomosi chirurgiche soprattutto se ileali è obbligatorio associare l'antifungino.

5. SEPSI CON ORIGINE DAL TRATTO URINARIO

5.1. Pielonefrite acuta non complicata

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
CEFTRIAZONE 2-4 g ev x 14 giorni	IMIPENEM 500 mg x 4 ev

5.1.1. Germi: *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas spp*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*.

5.1.2. Ospedalizzare se:

- febbre elevata (TC > 38.5) o leucocitosi marcata
- vomito/ disidratazione
- sepsi

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 21 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

- assenza di miglioramento con la terapia antibiotica iniziata in ospedale o a domicilio
 - gravidanza
- 5.1.3. Tutti i pazienti devono essere inviati all'ambulatorio di nefrologia

5.2. Pielonefrite acuta in gravidanza

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
CEFTRIAZONE 2-4 g ev x 14 giorni	AMOXICILLINA/CLAVULANATO 2.2 g x 3 ev x 14 giorni

5.2.1. Utilizzabili tutte le penicilline esclusa la ticarcillina

5.2.2. Ospedalizzare sempre

5.3. Pielonefrite acuta complicata

5.3.1. Si tratta di pazienti con anomalie urologiche, con catetere vescicale, con diabete o di sesso maschile

5.3.2. Ospedalizzare sempre

5.3.3. Trattare per almeno 3 settimane (nell'uomo 4 settimane)

5.3.4. La terapia è la stessa della pielonefrite non complicata (vedi sopra)

6. SPLENECTOMIZZATI

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
CEFOTAXIME 2 g x 4 ev Oppure CEFTRIAZONE 2 g x 2 ev	LEVOFLOXACINA 500 mg x 2 ev (solo nei paziente con allergia alle cefalosporine)

6.1. Germi interessati: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *meningococchi*, *Capnocytophaga*

6.2. Esclusi i casi di polmonite lobare alle cui linee-guida si rimanda.

6.3. **Bisogna assolutamente considerare lo stato immunologico del paziente soprattutto in relazione allo stato vaccinale.**

7. ORIGINE DELLA SEPSI INDETERMINATA NEI PAZIENTI NEUTROPENICI

<i>Prima Scelta</i>	<i>Alternativi</i>
	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4,5 g x 3 ev + GENTAMICINA 2 mg/kg (dose di carico) + 3,4 mg/Kg Oppure AMIKACINA 15 mg/kg ev Oppure CEFEPIME 2 gr x 3 ev

7.1. Germi interessati: bacilli aerobi Gram- (compreso *Pseudomonas aeruginosa*), *Staphylococcus aureus*, miceti (candida, aspergillo), *Streptococcus viridans* ed altri

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 22 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

7.2. A questo schema vanno aggiunti a seconda delle caratteristiche:

- 7.2.1. **VANCOMICINA** se sospetta infezione da CVC, danno delle mucose da chemioterapia, somministrazione profilattica di fluorochinolone, colonizzazione nota con *S. aureus* resistenti alla meticillina, *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina, emocolture positive per Gram+, ipotensione
- 7.2.2. **AMINOGLUCOSIDE** se infezione documentata da Gram-
- 7.2.3. **ANTIFUNGINO** se neutropenia prolungata o febbre persistente (nell'aspergillosi utilizzare l'amfotericina B)

8. TERAPIA EMPIRICA DELL' ENDOCARDITE INFETTIVA

8.1. Su valvole native

<i>Prima scelta</i>	<i>Alternativi</i>
AMPICILLINA 3 gr x 4 ev per 4-6 settimane + OXACILLINA* 3 g x 4 ev per 4-6 settimane + GENTAMICINA 1,1 mg/Kg x 3 ev per 2 settimane	VANCOMICINA 500 mg x 4 ev o meglio in infusione continua 2 g/24 ore per 4 settimane + GENTAMICINA 1,1 mg/Kg x 3/die ev per 2 settimane
*solo in caso di forte sospetto di infezione da <i>St. aureus</i>	

8.1.1. Germi: *Streptococcus viridans* 30-40%, altri *Streptococchi* 15%-25%, *Enterococchi* 5-18%, *Stafilococcus spp* 20-35%

8.2. Su valvole protesiche

<i>Prima scelta</i>
VANCOMICINA 1 g x 2/die ev per 6 settimane + RIFAMPICINA 600 mg/die ev per 1 settimana poi 600 mg/die per os per 5 settimane + GENTAMICINA 1,1 mg/Kg x3/die ev x 14 giorni

8.2.1. Germi interessati

- endocardite precoce (< 2 mesi dall'intervento): *Staphilococcus epidermidis*, *Staphilococcus aureus*, raramente *Enterobacteriacee*, difteroidi, funghi
- endocardite tardiva (> 2 mesi dall'intervento): *Staphilococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococchi*, *Staphilococcus aureus*

9. MENINGITE

9.1. Con >1000 elementi neutrofilari nel liquor

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 23 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

<i>Prima scelta</i>	<i>Alternative</i>
CEFTRIAXONE 2 g x 2/die ev + AMPICILLINA 3 g x 4/die ev	VANCOMICINA 500 mg x 4 ev o meglio in infusione continua 2 g/24 ore + MEROPENEM 2 g x 3

9.2. Con < 1000 elementi neutrofilici nel liquor

<i>Prima scelta</i>
AMPICILLINA 3 g x 4/die ev + ACICLOVIR 10 mg/kg x 3 ev

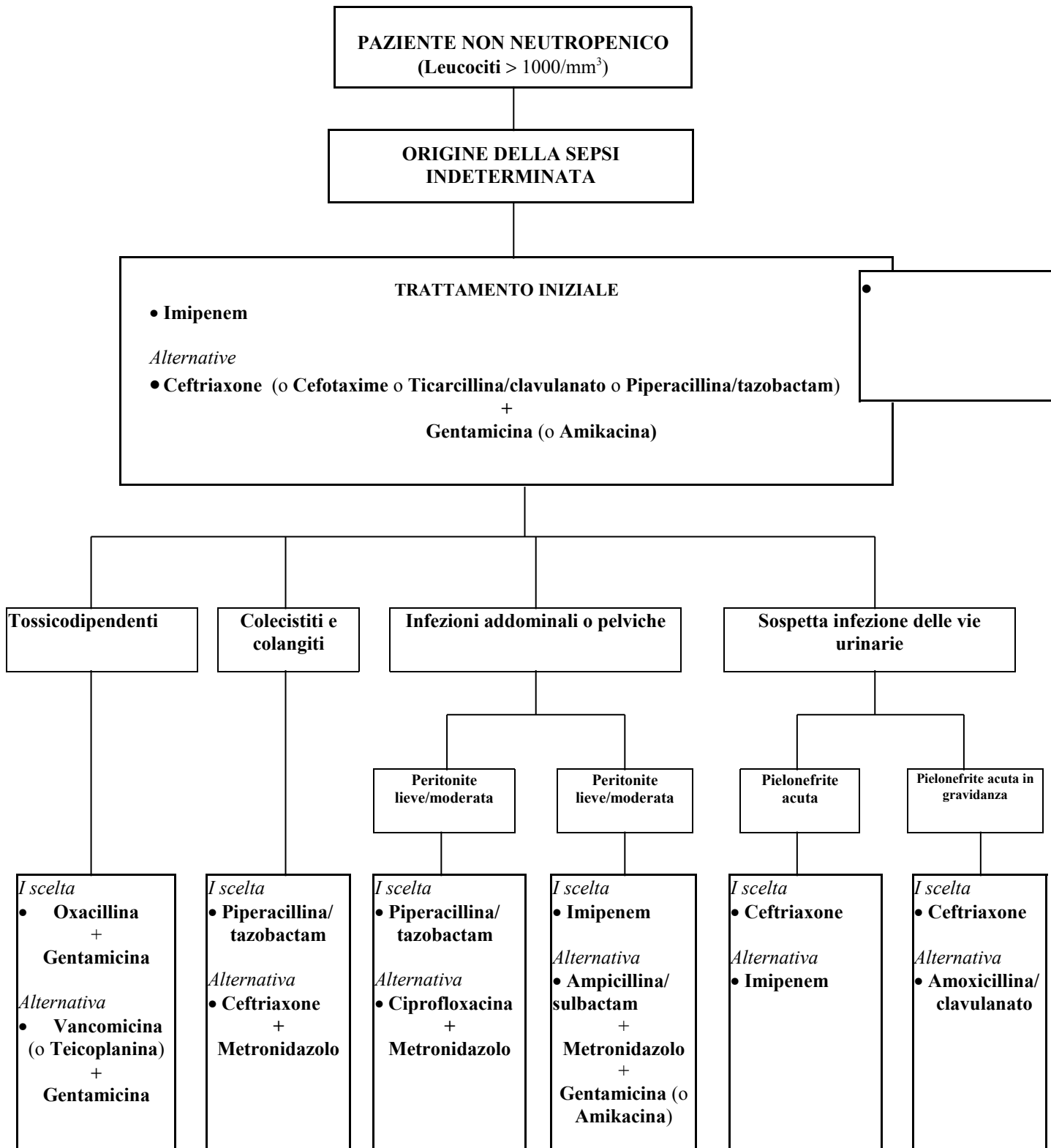
DURATA PREVISTA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLA SEPSI

Almeno 7-10 giorni in tutti i pazienti e comunque va valutata sulla base dell'andamento clinico del singolo caso.

(Grado di raccomandazione C²) 

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEE GUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 24 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

FLOW-CHART TRATTAMENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO NEL PAZIENTE NON NEUTROPENICO



ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 25 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

SUPPORTO EMODINAMICO

Nello shock settico la normalizzazione del quadro emodinamico è **necessario** per mantenere un'adeguata perfusione tissutale e normalizzare il metabolismo cellulare. Tale normalizzazione deve essere raggiunta rispettando alcune priorità:

1. Normalizzazione della PVC (valori normali tra 8-12 mmHg) attraverso l'infusione di liquidi

1.1. Il **primo step del supporto emodinamico** nello shock è costituito dalla infusione di liquidi.

(Grado di raccomandazione: B²) 

1.2. I fluidi da soli possono essere sufficienti a risolvere l'ipotensione e ristabilire la stabilità emodinamica.

1.3. Cristalloidi (Ringer o Fisiologica 0.9%) o Colloidi (Emagel, albumina): hanno uguale efficacia nel ristabilire il compenso emodinamico,

(Grado di raccomandazione: B²)

1.4. ma tenere presente che:

1.4.1. sono necessarie dosi da 2 a 4 volte maggiori di cristalloidi rispetto ai colloidi (**6-10 l/24h di cristalloidi, 2-4 l/24h colloidi**)

1.4.2. i colloidi sono più costosi

1.4.3. è dubbia l'utilità dell'albumina nella terapia di supporto dello shock

(Grado di raccomandazione: B¹⁰)

2. Normalizzazione della MAP (valori normali 65-90 mmHg) con l'impiego di agenti vasoattivi

2.1. Noradrenalina o Dopamina in caso di MAP inferiore a 65 mmHg

2.2. Vasodilatatori (nitrati o nitroprussiato) in caso di MAP maggiore di 90 mmHg

(Grado di raccomandazione: C¹⁰)

Attenzione: iniziare terapia con amine vasoattive **SOLO** dopo il fallimento di un'adeguata infusione di liquidi

(Grado di raccomandazione: A^{10,2}) 

3. Normalizzazione della saturazione di sangue venoso misto (SVO₂) (valore normale ≥ 70%)

3.1. Trasfusione di sangue:

3.1.1. Per raggiungere un ematocrito ≥30%

3.1.2. è raccomandato mantenere valori di Hb tra i 7 e i 9 g/dl nella sepsi severa

(Grado di raccomandazione: A²)

3.1.3. sono necessari valori maggiori in caso di coronaropatia nota o desumibile dall'ECG, acuta emorragia in atto o lattacidosi

(Grado di raccomandazione: A²)

3.2. Impiego degli agenti inotropi in pazienti con basso output cardiaco nonostante l'adeguato apporto di liquidi.

3.2.1. Dobutamina anche in associazione con vasopressori in caso di ipotensione

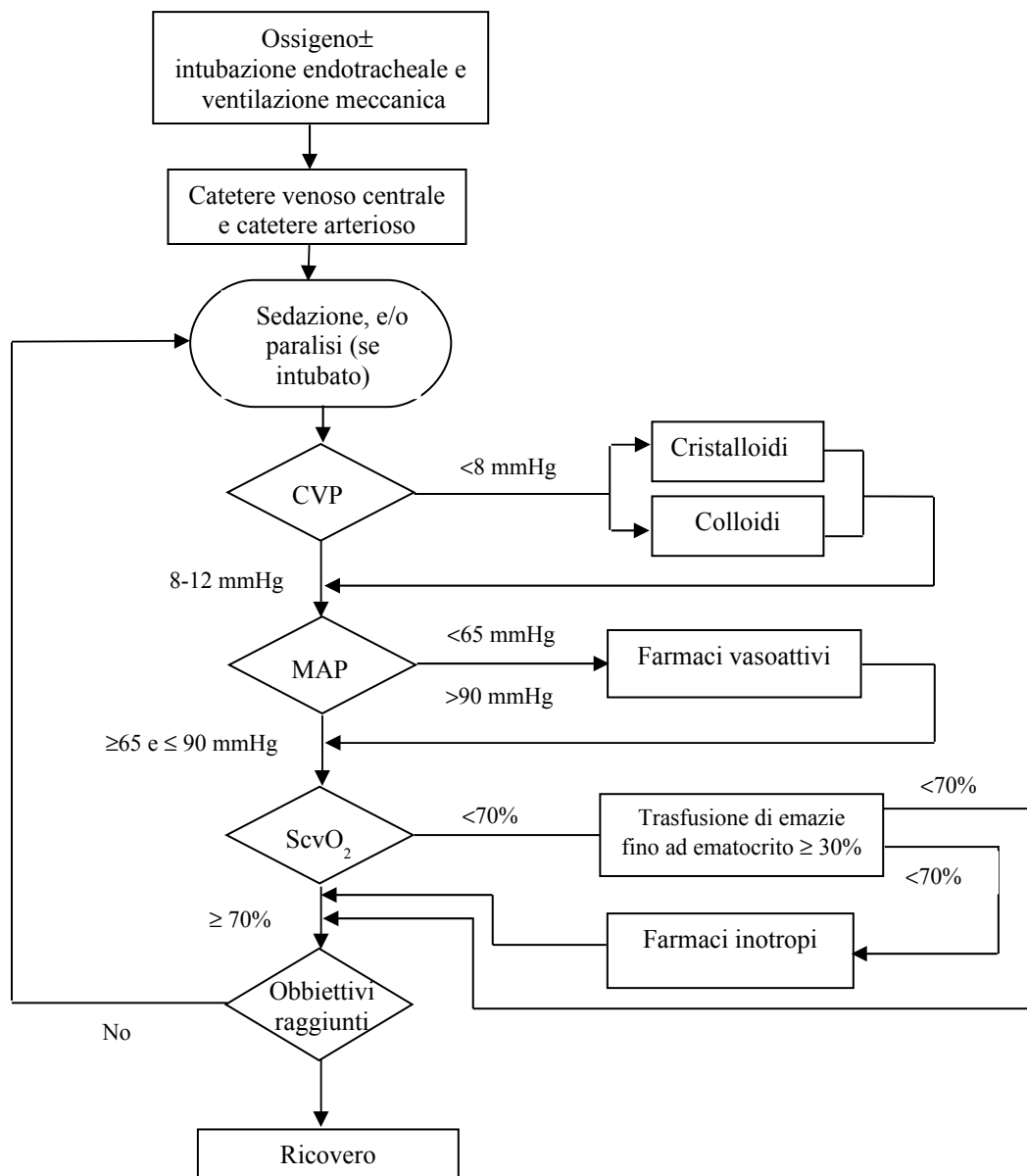
(Grado di raccomandazione: C²)

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 26 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Figura n.1. Flow-chart di trattamento emodinamico precoce del paziente settico¹¹

Legenda:

interventi obbligati ○ interventi opzionali



ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 27 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

ALTRI PROVVEDIMENTI TERAPEUTICI

1. Mantenimento dello stato euglicemico

Si fa riferimento alle linee guida sul trattamento dei diabetici, tenendo presente che il target di glicemia è $\leq 150\text{mg/dl}$.

(Grado di raccomandazione B²)

2. Bicarbonato di sodio

2.1. Indicazione: presenza di acidosi metabolica con $\text{pH} < 7,15$ e $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mEq/l}$

2.2. La quantità di bicarbonato di sodio da perfondere, si può calcolare con una formula che tiene conto del deficit di bicarbonati:

$$\text{NaHCO}_3 \text{ deficit} = (\text{HCO}_3^- \text{ desiderato} - \text{HCO}_3^- \text{ attuale}) \times 0,4 \times \text{peso}_{\text{corporeo}}$$

va somministrato il 50 % della dose calcolata.

(Grado di raccomandazione: B²)

2.3. Nel nostro ospedale si trovano preparazioni di soluzioni saline per infusione contenenti bicarbonato di sodio al 5% o fiale di NaHCO_3 8,4% 10 ml.

3. Corticosteroidi

3.1. sconsigliato l'uso di alte dosi ($>300 \text{ mg/die}$) per breve periodo (1-2 giorni)

(Grado di raccomandazione: A^{2,10})

3.2. può essere indicato nello shock settico con evidenza di insufficienza surrenalica al test all'ACTH. Vanno impiegati bassi dosaggi (idrocortisone 200-300mg/die in dosi refratte) per 7 giorni

(Grado di raccomandazione: C²)

4. Profilassi antitrombotica

4.1. migliora l'outcome del paziente con sepsi

4.2. uguale efficacia di eparina in infusione continua e LMWH

4.3. se vi è controindicazione assoluta all'uso di anticoagulante è indicata la compressione meccanica intermittente

(Grado di raccomandazione: A²)

5. Supporto nutrizionale

5.1. migliora l'outcome del paziente

(Grado di raccomandazione: C²)

5.2. la nutrizione **enterale è di scelta** perché riduce l'incidenza di ulcere da stress, protegge la mucosa gastro-intestinale e ha costi minori

(Grado di raccomandazione: B²)

5.3. se controindicata la nutrizione enterale (ischemia mesenterica, ostruzione meccanica intestinale, intolleranza del paziente a lungo termine), considerare la nutrizione parenterale.

(Grado di raccomandazione: C²)

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 28 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Tabella 4. Equazioni per la stima del dispendio energetico

FORMULA HARRIS BENEDICT (H-B) stima il Dispendio energetico basale (BEE):

$$\text{Uomini} = 66.6 + [13.75 \times \text{peso attuale (kg)}] + [5 \times \text{altezza (cm)}] - [6.75 \times \text{età (anni)}]$$

$$\text{Donne} = 655 + [9.56 \times \text{peso attuale (kg)}] + [1.85 \times \text{altezza (cm)}] - [4.67 \times \text{età (anni)}]$$

$$\text{Bambini} = 22.1 + [31.05 \times \text{peso attuale (kg)}] + [1.165 \times \text{altezza (cm)}]$$

FORMULA HARRIS BENEDICT (H-B) + FATTORI DI CORREZIONE PER PATOLOGIA O ATTIVITÀ stima il dispendio di energia a riposo (REE)

Fattori di stress	
Malnutrizione	1.00
Chirurgia elettiva	1.10
Chirurgia complicata	1.25
Trauma o sepsi	1.25-1.50

Fattori di attività	
Riposo assoluto	1.00
Allettato sveglia	1.10
Deambulante	1.25-1.50

Si suggerisce di scegliere un fattore di correzione di uno solo dei due gruppi

DISPENDIO ENERGETICO TOTALE (TEE)

Attività fisica + azione dinamico-specifica (ADS) dei nutrienti + temperatura (C°)

Misurato con calorimetria indiretta

Tabella 5. Fabbisogni calorico-proteici in corso di nutrizione artificiale

Fabbisogno	Calorie (Kcal/kg/die)	Proteine (g AA/kg/die)	Azotati (g N/kg/die)
Normale	20	1	0.16
Aumentato	25-30	1.2-1.8	0.2-0.3
Elevato	30-35	2-2.5	0.3-0.4

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 29 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Tabella 6. Apporto di calorie non proteiche ed azoto in presenza di patologie d'organo

Insufficienza d'organo	Calorie (Kcal/kg/die)	Proteine (g AA/kg/die)	Azotati (g N/kg/die)
Nessuna	20-35	1-2.5	0.16-0.35
Renale acuta	20-35	0.6-1.2	0.05-0.15
Epatica	20-35	0.8-1.5	0.05-0.15
Cardiocircolatoria	10-25	1-2.5	0.16-0.35
Respiratoria	10-25	1-2.5	0.16-0.35

6. Profilassi ulcere da stress

- 6.1. migliora l'outcome del paziente
- 6.2. nei pazienti in ventilazione meccanica prolungata, ipotesi e/o con coagulopatia è raccomandata
- 6.3. antiH2 antagonisti sono più efficaci del sucralfato. Non vi sono per ora studi sugli inibitori di pompa protonica confrontati con la ranitidina e simili.

(Grado di raccomandazione: A²)

7. Uso dei fattori di crescita nei pazienti neutropenici

La somministrazione di G-CSF e di GM-CSF non è raccomandabile routinariamente nei pazienti con neutropenia febbrile.

L'uso di questi agenti è indicato nei seguenti casi di febbre in paziente neutropenico:

- 7.1. Grave neutropenia (conta dei neutrofili < 100/ μ L)
- 7.2. Polmoniti
- 7.3. Ipotensivi
- 7.4. Severa cellulite o sinusite
- 7.5. Infezione fungina sistemica
- 7.6. MODS secondaria a sepsi

Sono da considerare anche nei paziente che permangono severamente neutropenici in presenza di infezione documentata che non risponde ad una appropriata terapia antibiotica.

Quando usati i fattori di crescita possono essere interrotti quando la conta dei neutrofili si sia stabilizzata intorno a 1000/mm³.

(Grado di raccomandazione: A¹⁴)

8. Proteina C attivata umana ricombinante

8.1. E' raccomandata nei pazienti ad alto rischio di morte (MOFs, shock settico, ARDS in corso di sepsi)

8.2. Controindicazione assoluta nei soggetti con documentato o potenziale rischio emorragico:

- 8.2.1. sanguinamento attivo interno
- 8.2.2. recente (nei precedenti 3 mesi) stroke emorragico
- 8.2.3. recente (nei precedenti 2 mesi) intervento neurochirurgico o severo trauma cranico

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 30 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

- 8.2.4. trauma con aumentato rischio di sanguinamento potenzialmente fatale
- 8.2.5. presenza di catetere epidurale
- 8.2.6. presenza di una massa cerebrale o evidenza di erniazione

(Grado di raccomandazione B²)

8.3. L'uso è limitato esclusivamente ai pazienti ricoverati in terapia intensiva (Rianimazione)

(Grado di raccomandazione L)

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 31 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

IMPLEMENTAZIONE

1. Identificazione di **opinion leader** nelle singole Unità Operative

2. Organizzazione di periodici incontri multiprofessionali d'informazione e aggiornamento utilizzando il metodo dei **piccoli gruppi**

3. Uso di **promemoria** (reminders) relativi alle procedure diagnostico-terapeutiche che devono essere presenti nelle cartelle cliniche medico-infermieristiche

4. Applicazione delle linee guida come requisito da inserire come obiettivi correlati all'attribuzione di risultato.

VALUTAZIONE POST-IMPLEMENTAZIONE

Verrà valutato il consumo di antibiotici in base ai dati forniti dalla farmacia

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 32 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

BIBLIOGRAFIA

1. Munford RS. Sepsis e shock settico. In: Harrison. Principi di Medicina Interna, quindicesima edizione 2002 Ed. McGraw-Hill
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2004; 32:858-873
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992; 20:864-874 e *Chest* 1992; 101: 1644-1655
4. Mandell, Douglas and Bennett's, Principles and Practice of Infectious Diseases Fifth edition - 2000
5. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, The Sanford guide to antimicrobial therapy 2003
6. P. Wheeler, G. R. Bernard. Treating patients with severe sepsis. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 207-214
7. N. P. O'Grady et al. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26: 1042-1059
8. W.T. Hughes et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Guidelines from the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 551-573
9. Task force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Critical care medicine* 1999; 27: 639-660
10. The international sepsis forum. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2001; 27: S1-S134
11. Rivers E et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine* 2001; vol 345: 1368-1377.
12. Salmaan K et al. Recombinant Human Activated Protein C, Drotrecogin alfa (activated): a novel therapy for severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2001; 21(11): 1389-1402

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 33 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

13. Campbell CG et al for the Committee of the Assembly on Microbiology. Tuberculosis and pulmonary infections. Hospital acquired pneumonia in adults: diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153: 1711-1725).
14. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 3558-3585.
15. Vincent JL, Moreno R et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1996; 22: 707-710.
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*. 2003; 29:530-538 e *Critic Care Med*. 2003, 31:1250-1256.

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 34 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

SCHEDE POSOLOGICHE DEGLI ANTIBIOTICI

NOTE GENERALI

- *La dose media si intende per un paziente di kg 70 circa ed è quella che è stata indicata nelle linee guida secondo i diversi quadri clinici.*
- In caso di insufficienza renale i farmaci escreti per via urinaria necessitano di una correzione in base alla clearance creatinica
- Può essere approssimativamente stimata con la formula (di Cockroft e Gault):

$$\frac{\text{peso corporeo (kg)} \times (140 - \text{età in anni})}{72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}}$$

uomo: 100% del valore calcolato

donna: 85% del valore calcolato

- Va monitorizzata la terapia con il dosaggio plasmatico del farmaco nel caso dei seguenti antibiotici:
 - teicoplanina
 - vancomicina
 - aminoglicosidi

Tali dosaggi non vengono effettuati presso il nostro laboratorio e vanno inviati al Laboratorio Baldi e Riberi dell'Ospedale Molinette

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 35 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

ACYCLOVIR

Nome commerciale: Zovirax, Aciclovir ed altri

Formulazione: fiale 250 mg ev

Dose media: 10 mg/kg ogni 8 ore

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-50	10 mg/kg ogni 12 ore
<10	2,5 mg/kg ogni 24 ore

AMFOTERICINA B

Nome commerciale: Fungizone, Abelcet (amfotericina B in complessi lipidici), Ambisone (amfotericina B in complessi lipidici)

Formulazione: Fungizone fiale da 50 mg, Abelcet fiale da 100 mg, Ambisone fiale 50 mg.

Dose media:

1. **Fungizone:** iniziare con 0,75 mg/kg /die. Nei casi più gravi si può salire fino a 1,5 mg/Kg/die. Infusione ev lenta in 2-6 h preceduta da dose saggio alla prima somministrazione

Attenzione:

- sono frequenti fenomeni reattivi quali febbre, brividi, nausea cefalea e malessere soprattutto con le prime dosi; eventualmente somministrare prima dell'infusione antiistaminici.
- è frequente un'alterazione della funzione renale che però è di norma reversibile con l'interruzione della terapia
- spesso si associa ipopotassiemia per cui è necessaria integrazione potassica

1. **Abelcet e Ambisone:** da usare in pazienti con insufficienza renale o con danno renale da fungizone o in pazienti con controindicazioni al fungizone. Dose media 3 mg/kg/die aumentabile fino a 5 mg/kg/die in base alla gravità e alla risposta del paziente.

AMIKACINA

Nome commerciale: BB-K8, Pierami ed altri

Formulazione: fiale da 500 mg

Dose media: 15 mg/kg ogni 24 ore in unica somministrazione ad eccezione dell'endocardite batterica in cui vanno praticate due somministrazioni con metà dose

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 36 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
60-80	12 mg/kg/24 ore
40-60	7,5 mg/kg/24 ore
30-40	4 mg/kg/24 ore
20-30	7,5 mg/kg/48 ore
10-20	4 mg/kg/48 ore
<10	3 mg/kg/48 ore

AMOXICILLINA/CLAVULANATO

Nome commerciale: Augmentin

Formulazione: fiale da 2,2 g pari a 2 g di amoxicillina

Dose media: 2,2 g ogni 8 ore

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-30	0,6 g ogni 12 ore
<10	0,6 g ogni 24 ore

AMPICILLINA

Nome commerciale: Ampicillina, Amplital, Ampliplux ed altri

Formulazione: fiale da 1 g

Dose media: 3 g ogni 6 ore

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
<10	3 g ogni 12/24 ore

AMPICILLINA/SULBACTAM

Nome commerciale: Unasyn

Formulazione: fiale da 1,5 g pari a 1 g di ampicillina

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 37 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Dose media: 3 g ogni 6 ore

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 38 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-50	3 g ogni 8 ore
<10	3 g ogni 24 ore

CEFEPIME

Nome commerciale: Maxipime, Cepimex

Formulazione: fiale 1 – 2 g ev

Dose media: 2 gr ogni 8 ore

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-50	2 g ogni 12 ore
< 10	1 g ogni 24 ore

CEFOTAXIME

Nome commerciale: Zariviz, Claforan

Formulazione: fiale da 1 g e 2 g

Dose media: 2 g ogni 6 ore (secondo la gravità clinica)

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-50	2 g ogni 12 ore
<10	2 g ogni 24 ore

CEFTAZIDIME

Nome commerciale: Glazidim

Formulazione: fiale da 1 g e 2 g

Dose media: 2 g (30-50 mg/kg) ogni 8 ore. Non superare 6 g/die

Dosaggio nell'insufficienza renale:

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 39 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-50	2 g ogni 24 ore
<10	2g ogni 48 ore

CEFTRIAZONE

Nome commerciale: Rocefin

Formulazione: fiale da 2 g ev

Dose media: 2 g ogni 12 ore. Non superare i 4 g al giorno

Attenzione: Non sono in genere necessari aggiustamenti posologici in caso di insufficienza renale o epatica; tuttavia in caso di pazienti emodializzati o con gravissima compromissione della funzione epatica sarebbe preferibile dosare il livello plasmatico di farmaco.

CIPROFLOXACINA

Nome commerciale: Ciproxin

Formulazione: fiale da 200 mg

Dose media: 400 mg ogni 12 ore ev

Dosaggio nell'insufficienza renale:

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-50	300 mg ogni 12 ore
<10	200 mg ogni 12 ore

FLUCONAZOLO

Nome commerciale: Diflucan

Formulazione: fiale da 100mg

Dose media: 400-800 mg ogni 24 ore a seconda della gravità e della risposta del paziente

Attenzione: il fluconazolo non è efficace nei confronti della Candida cinsei, mentre nelle infezioni da Candida glabrata sono necessari dosaggi elevati (800mg/die).

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 40 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Dosaggio nell'insufficienza renale:

Clearance creatinina ml/min	Dose
<50	50% della dose

GENTAMICINA

Nome commerciale: Gentamen

Formulazione: fiale da 10 mg – 80 mg

Dose media: 240 mg ogni 24 ore (80 mg ogni 8 ore nell'endocardite batterica)

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
50-90	75%
10-50	50%
<10	25%

IMIPENEM/CILASTATINA

Nome commerciale: Tienam, Imipen

Formulazione: fiale da 500/500 mg

Dose media: 500 mg ogni 6 ore. Non superare i 4 g/die o la dose di 50 mg/kg/die

Dosaggio in caso di insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-50	500 mg ogni 8 ore
<10	250 mg ogni 12 ore

LEVOFLOXACINA

Nome commerciale: Levoxacin

Formulazione: fiale da 500 mg

Dose media: 500 mg ogni 12 ore

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 41 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Dosaggio nell'insufficienza renale:

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
50-20	250 mg ogni 12 ore
19-10	125 mg ogni 12 ore
<10	125 mg ogni 24 ore

MEROPENEM

Nome commerciale: Merrem

Formulazione: fiale da 1000 mg

Dose media: 2 g ogni 8 ore

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
26-50	2 g ogni 12 ore
<i>10-25</i>	1 g ogni 12 ore
<10	1 g ogni 24 ore

Nei pazienti con insufficienza epatica non è necessaria alcuna riduzione di dosaggio

METRONIDAZOLO

Nome commerciale: Deflamon, Metronidazolo

Formulazione: fiale da 500 mg per infusione in fleboclisi

Dose media: 500 mg ogni 6 ore in infusione di 1 ora

OXACILLINA

Nome commerciale: Penstapho

Formulazione: fiale da 1g, 500 mg, 250 mg ev

Dose media: 3 g ogni 6 ore.

PIPERACILLINA/TAZOBACTAM

Nome commerciale: Tazocin

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 42 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Formulazione: fiale da 2,25 g equivalenti a 2 g di piperacillina

Dose media: 4,5 g ogni 8 ore

Dosaggio nell'insufficienza renale:

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
20-40	4,5 g ogni 8 ore
<20	4,5 g ogni 12 ore

RIFAMPICINA

Nome commerciale: Rifadin

Formulazione: fiale da 600 mg

Dose media: 600 mg ogni 24 ore

TEICOPLANINA

Nome commerciale: Targosid, Teicomid

Formulazione: fiale da 200 mg

Dose media: primo giorno 800 mg ogni 12 ore; successivamente 600 mg ogni 24 ore

Dosaggio nell'insufficienza renale:

L'aggiustamento va effettuato dopo 4 giorni di terapia a dosaggi pieni

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
40-60	50% oppure ogni 48 ore
<40	30% oppure ogni 72 ore

TICARCILLINA/ACIDO CLAVULANICO

Nome commerciale: Timentin

Formulazione: fiale da 3,2 g pari a 3 g di ticarcillina e 200 mg di acido clavulanico

Dose media: 3,2 g ogni 4-6 ore a seconda della gravità

Dosaggio nell'insufficienza renale

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 43 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
30-60	3,2 gr ogni 8 h
10-30	3,2 gr ogni 12 h
<10	3,2 gr ogni 24h

VANCOMICINA

Nome commerciale: Vancocina

Formulazione: fiale da 500 e 1000 mg

Dose media: 500 mg x 4 ev o meglio in infusione continua 2 g/24 ore (infondere in 60')

Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance creatinina (ml/min)	Dose
10-50	1 g ogni 24-96 ore
< 10	1 g ogni 4-7 giorni

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 44 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

SCHEDE POSOLOGICHE DELLE AMINE

DOPAMINA

Nomi commerciali: Revivan

Formulazione: fiale da 200 mg

Meccanismo d'azione:

- 1-5 µg /kg/min si ha un effetto dopaminergico con azione natriuretica e redistribuzione del circolo splancnico
- 5-10µg/kg/min si ha un effetto β con aumento dell'inotropismo cardiaco

Attenzione. La dopamina aumenta il lavoro cardiaco senza aumentare il flusso coronarico.

- >10 µg/Kg/min effetto α₁ con vasocostrizione periferica

Controindicazioni:

- allergia al bisolfito (eccipiente)
- feocromocitoma

Effetti collaterali:

- aritmie sopraventricolari e ventricolari
- cefalea
- nausea e vomito
- dispnea
- gangrena delle estremità

Dosaggio:

- **va**
somministrata con pompa infusionale
- diluizione:
400 mg (2 fiale) in 500 ml di glucosata 5% o fisiologica secondo il seguente schema

Peso	Velocità d'infusione ml/ora			
	2µg/Kg/min	5µg/kg/min	10 µg/Kg/min	15 µg/kg/min
50	7,5	20	40	60
55	8	21	42	63
60	9	22	44	66
65	10	24	48	72
70	11	26	52	78
75	11	28	56	84
80	12	30	60	90
85	13	32	64	96
90	14	34	68	102

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 45 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

NORADRENALINA

Nomi commerciali: Noradrenalina tartrato

Formulazione: fiale da 2mg/1 ml

Meccanismo d'azione:

- potente vasocostrittore (effetto α_1)
- non induce tachicardia e non interferisce con l'asse ipofisi-ipotalamo
- nonostante possa indurre vasocostrizione mesenterica e renale, gli studi clinici hanno dimostrato che aumenta la gettata cardiaca, il flusso renale e la diuresi

Controindicazioni:

- non dovrebbe essere usata in pazienti ipovolemici
- bisogna fare attenzione nei pazienti con cardiopatia ischemica perché può aumentare il consumo di ossigeno del miocardio

Effetti collaterali:

- lo stravasamento nei tessuti superficiali può provocare necrosi ischemica (che può essere trattata con una infiltrazione di 5-10 ml di fentolamina diluita in 10-15 ml di soluzione fisiologica)

Dosaggio:

- **va somministrata con pompa infusionale**
- diluizione: 2 fiale (4 mg) in 250 ml di glucosata 5% (o di fisiologica). Non somministrare soluzioni alcaline (bicarbonato) nello accesso venoso perché inattivano il farmaco.
- si inizia con 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{min}$ e si titola sulla pressione del paziente, fino a raggiungere 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ nei casi di ipotensione refrattaria

Dose somministrata $\mu\text{g}/\text{min}$	Velocità d'infusione (ml/ora)
1	4
2,5	10
5	20
7,5	30
10	40
12,5	50
15	60

ASL 4 -Torino P.O. San Giovanni Bosco		LINEEGUIDA SEPSI	Data emissione	15/12/03
N° documento P03/01	Pagina 46 di 46		Revisione n°	0
			Data revisione	-----

DOBUTAMINA

Nomi commerciali: Dobutrex ed altri

Formulazione: fiale da 250 mg

Meccanismo d'azione:

- stimola i recettori β_1 aumentando l' inotropismo cardiaco
- ha un minor effetto tachicardizzante e proaritmico rispetto ad altre amine vasoattive
- ha un trascurabile effetto β_2 e α stimolante

Controindicazioni:

- allergia al bisolfito (eccipiente)
- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Effetti collaterali:

- aritmie sopraventricolari e ventricolari
- cefalea
- nausea e vomito
- tremore
- ipopotassiemia

Dosaggio:

- **somministrata con pompa infusionale** **va**
- **250 cc di fisiologica o glucosata 5%** 1 fiala in

Dose somministrata $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Velocità d'infusione $\text{ml}/\text{kg}/\text{ora}$	Velocità d'infusione per paziente di 70 kg ml/ora
2,5	0,15	10
5	0,3	21
7,5	0,45	31
10	0,6	42
12,5	0,75	52
15	0,9	63