

## PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

### **GESTIONE SEPSI GRAVE, IDENTIFICAZIONE E TRATTAMENTO DELLE PRIME 6 ORE ("RESUSCITATION BUNDLE")**

**PDTA - 05**  
Rev. 0 del 15/11/2013



Certificato N° 9122 AOLS

Data applicazione	Redazione	Verifica	Approvazione
15.11.2013	Gruppo di lavoro	Dr. S. Guzzetti Dr. G. Rizzardini Dr.ssa Saporetti	Dr. E. Goggi




## STATO DELLE REVISIONI

Rev n°	Data	Descrizione modifica	Redazione	Verifica	Approvazione
00	15.11.2013	Prima emissione	Gruppo di lavoro	Dr. S. Guzzetti Dr. G. Rizzardini Dr.ssa Saporetti	Dr. E. Goggi

Gruppo di lavoro: Dott. M. Arquati, Dott.ssa A. Bellotto, Dott. A. Castelli, Dott.ssa P. Cellerino, Dott. M. Coen, Dott. M. Fasan, Dott. F. Franzetti, Dott. S. Guzzetti, Dott. M. Munari, Sig.ra A. Nicolini, Dott.ssa S. Rimoldi, Dott.ssa G. Saporetti, Dott. P. Villa.

## INDICE

1. PREMESSA
2. OGGETTO E SCOPO
3. CAMPO DI APPLICAZIONE
4. RIFERIMENTI NORMATIVI / DOCUMENTI DI RIFERIMENTO
5. RESPONSABILITA'
6. DEFINIZIONI / ACRONIMI
7. EPIDEMIOLOGIA
8. EZIOPATOGENESI
9. MODALITA' OPERATIVE
  - 9.1 Diagnosi
  - 9.2 Terapia
10. ALLEGATI

 <p><b>Ospedale Luigi Sacco</b> AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO</p>  <p>Regione Lombardia</p>	<p><b>U.O. QUALITA', RISCHIO CLINICO E ACCREDITAMENTO</b></p>	 <p>Certif. N° 9122 AOLS</p>
	<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDТА)</b></p>	<p><b>PDТА -01</b> Rev. 0 del 15.11.2013 3/24</p>

## 1. PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDТА) è uno strumento di "Clinical Governance" che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in cura del cittadino che presenta problemi di salute.

Il PDТА consente inoltre di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili conducendo, attraverso la misura delle attività e degli esiti, al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

La sepsi severa è una patologia con elevata incidenza e mortalità (5 volte superiore a quella dello stroke e 6-10 volte a quella dell'IMA), annoverata tra le principali cause di morbidità e mortalità ospedaliere. Questi fattori, associati alla sua rapida evolutività la rendono un'emergenza medica.

Al fine di omogeneizzare e migliorare l'aspetto diagnostico-terapeutico, punto chiave per modificare l'impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con sepsi severa, l' European Society of Intensive Care Medicine durante il congresso di Barcellona del 2002, ha dato inizio a una collaborazione internazionale, la Surviving Sepsis Campaign (SSC), a cui partecipano 11 società accademiche.

Uno dei risultati ottenuti da questo progetto è stata la sistematica adozione di Linee guida di trattamento, pubblicate nel 2004 e successivamente riviste nel 2008 e nel 2012, con l'obiettivo principale di ridurre la mortalità per sepsi severa e shock settico di almeno 1/3 in una decade (fine 2009).

L'analisi dei circa 15000 casi presi in esame dal 2005 al 2008 ha evidenziato come a fronte di una compliance quasi triplicata nella fase riempitiva e quasi raddoppiata nella globalità del trattamento (ma ancora sub ottimale), la mortalità ospedaliere in termini assoluti ha subito una riduzione del 5.4% in due anni. (Levy MM, 2010)

Dall'analisi della letteratura è emerso come sia il mancato o inadeguato riconoscimento precoce della sepsi, sia la non tempestiva attuazione di un trattamento appropriato sono fattori di insuccesso nell'approccio al paziente settico, al contrario i due elementi chiave per una buona riuscita sono:

- la formazione, per portare a conoscenza dei clinici i contenuti delle raccomandazioni,
- lo studio dell'organizzazione, per eliminare gli ostacoli che rendono difficile o impossibile l'implementazione delle linee guida.

Obiettivi della terapia sono:

- Ø Trattamento dell'ipoperfusione e dell'ipossia tissutale
- Ø Trattamento dell'agente patogeno

La chiave del trattamento consiste nell'adesione ai Surviving Sepsis Campaign Care Bundles.

Per bundles si intendono una serie di elementi di cura evidence-based che, se attuati insieme, permettono un outcome migliore, rispetto a quello che si otterrebbe se ogni singolo elemento venisse attuato da solo.

**SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN BUNDLES**

DA COMPLETARE ENTRO 3 ORE:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Misurare i lattati</li> <li>2. emocolture prima della somministrazione degli antibiotici</li> <li>3. antibiotico-terapia</li> <li>4. somministrare 30 ml/kg di cristalloidi in caso di ipotensione o lattati &gt; 4 mmol/l</li> </ol>
DA COMPLETARE ENTRO 6 ORE:	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. utilizzare vasopressori (per ipotensione non responsiva al carico volemico) al fine di mantenere una pressione media (MAP) <math>\geq 65</math> mm Hg</li> <li>6. in caso di ipotensione nonostante carico volemico, o lattati iniziali <math>\geq 4</math> mmol/L (36 mg/dL):             <ul style="list-style-type: none"> <li>-misurare la pressione venosa centrale (CVP)*</li> <li>-misurare la saturazione dell'ossigeno venosa centrale (ScvO<sub>2</sub>)*</li> </ul> </li> <li>7. rimisurare i lattati *</li> </ol>
*target: PVC > 8 mmHg; ScvO <sub>2</sub> of $\geq 70\%$ , normalizzazione dei lattati.	

Le linee guida della SSC offrono una esauriente panoramica del trattamento medico dei pazienti con sepsi grave-shock settico, ma sono relativamente poco dettagliate sull'aspetto assistenziale-infermieristico, che è invece essenziale per il miglior esito di questi pazienti. Per questo la federazione mondiale degli infermieri di area critica (World federation of critica care nurses) ha creato un gruppo internazionale di studio per definire gli aspetti infermieristici delle Linee guida basate sull'evidenza clinica.

Le conoscenze e le competenze tecniche del personale infermieristico sono infatti indispensabili per:

- identificare i pazienti che presentano segni e sintomi di sepsi o peggiorano a causa di una forma settica di nuova insorgenza, non solo durante le fasi di triage ma anche e soprattutto durante la degenza;
- rilevare le alterazioni dei parametri vitali che possono portare alla diagnosi e monitorizzarli nel tempo;
- inviare in modo tempestivo gli esami di laboratorio;
- garantire adeguato trattamento ai pazienti con sepsi conclamata.

## 2. OGGETTO E SCOPO

Il presente PDTA si propone di stimolare e potenziare le iniziative presenti nella realtà ospedaliera, standardizzando il livello di risposta sul piano clinico e organizzativo nella gestione della sepsi grave.

## 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento trova applicazione nelle U.O. coinvolte nella diagnosi, terapia e assistenza dei pazienti con sepsi severa.

#### 4. RIFERIMENTI NORMATIVI / DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

DDG n°7517 del 5 agosto 2013 "strategie integrate per ridurre la mortalità ospedaliera associata a sepsi grave"
Dellinger, Levy et al "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe sepsis and Septic Shock: 2012". Society of Critical Care Medicine (02/2013) vol. 41 (2)
Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. (January 2008). "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008". Intensive Care Med 34 (1): 17-60
Altken LM, Williams G., Harvey M. et al. "Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines" Crit Care Med. 2011 Jul;39(7):1800-18.
Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Critical Care Med 2003; 31:1250
Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 345 (19): 1368-1377, 8 Nov 2001.

#### 5. RESPONSABILITA'

Responsabili dell'applicazione del presente percorso diagnostico terapeutico assistenziale sono tutti gli operatori delle U.O. coinvolte, in base alle proprie competenze.

Il Direttore ed il Coordinatore di ciascuna U.O. sono responsabili della verifica dell'applicazione del PDTA.

#### 6. DEFINIZIONI /ACRONIMI

Infezione e sepsi non sono sinonimi. Mentre la prima consiste nella presenza e moltiplicazione di microrganismi che invadendo i tessuti provocano una reazione immunitaria locale, la sepsi, intesa in linea generale, è, invece, una sindrome che nasce, cresce e si aggrava assumendo definizioni diverse per i suoi diversi stadi:

- SIRS
- SEPSI
- SEPSI SEVERA
- SHOCK SETTICO



Tale approccio per l'identificazione del paziente settico presentava in passato questa sindrome come se le sue caratteristiche e la sua severità procedessero lungo una dimensione lineare:

SIRS → sepsi → sepsi grave → shock settico.

Questo è utile da un punto di vista didattico, ma nella clinica è necessario domandarsi se ci si trova di fronte ad un paziente settico e potenzialmente con prognosi rapidamente in peggioramento, non solo se le prime evidenze sono quelle di una SIRS, ma anche se sono quelle di una infezione o di una disfunzione d'organo. La sepsi, infatti, può palesarsi alla prima valutazione con segni e/o sintomi di un danno d'organo (in presenza di sospetta o certa infezione), in assenza criteri di SIRS.

Per tale motivo nelle ultime linee guida della SSC 2012 questo approccio lineare è stato abbandonato e la **SEPSI** viene pertanto definita come *"la presenza, probabile o documentata, di una infezione, associata ad una manifestazione sistemica dell'infezione"*.

**INFEZIONE, DOCUMENTATA O SOSPETTA ,CON ALCUNE DELLE SEGUENTI**

Variabili generali	Febbre > 38.3 °c Ipoteremia (temperatura interna < 36°C) FC > 90 batt/min Tachipnea Alterazione della coscienza Edemi o bilancio liquidi positivo (>20 ml/Kg nelle 24h) Iperglicemia in assenza di diabete (>140 mg/dl o 7.7 mmol/L)
Variabili infiammatorie	Leucocitosi (GB >12.000) Leucopenia (GB < 4000) GB normali con >10% di forme immature Incremento PCR > 2 SD su valori normali Incremento Procalcitonina > 2 SD su valori normale
Variabili emodinamiche	Ipotensione (PAS < 90mmHg o PAM < 70mmHg o riduzione della PAS basale di >40mmHg)
Variabili legate alla disfunzione d'organo	Ipossiemia (PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> < 300) Oliguria (diuresi < 0,5ml/Kg/h per almeno 2 h nonostante adeguato riempimento volemico) incremento creatinina > 0.5 mg/dl o 44.2 mmol/L dal basale coagulazione alterata (INR > 1,5 o aPTT > 60sec) assenza della motilità intestinale trombocitopenia (PTL < 100.000) iperbilirubinemia (bilirubina > 4mg/dl o 70 mmol/L)
Variabili legate alla perfusione tissutale	iperlattacidemia (lattati > 1mmol/L) decremento del "Refill" capillare (> 2 sec)

La SEPSI SEVERA è definita, invece, come "una sepsi associata a una disfunzione d'organo sepsi-indotta o una ipoperfusione tissutale".

Per fare diagnosi di sepsi severa la disfunzione d'organo non deve essere preesistente e non deve riguardare l'organo fonte del processo settico.

**DISFUNZIONI D'ORGANO DOVUTE ALLA SEPSI**

Ipotensione sepsi indotta

Iperlatticidemia

bilirubina > 2mg/dl o 34.2mmol/L

creatinina > 2 mg/dl o 176,8mmol/L

danno polmonare acuto con PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> < 250 in assenza di fonte infettiva a partenza polmonare

Danno polmonare acuto con PaO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> < 200 in presenza di fonte infettiva a partenza polmonare

Oliguria (diuresi < 0,5ml/Kg/h per almeno 2 h nonostante adeguato riempimento volemico)

PTL < 100.000

INR > 1,5

Si parla di **SHOCK SETTICO** propriamente detto quando si ha uno stato di ipotensione sepsi-indotta persistente (PAS < 90 mmHg o PAM < 70mmHg o riduzione della PAS > 40 mmHg dai valori basali) nonostante adeguato riempimento volemico.

Si ha ipoperfusione tissutale sepsi indotta quando il paziente presenta:

- lattati > 4 mmol/l con PAM /PAS normale
- oliguria
- ipotensione

**ACRONIMI**

<b>PDTA</b>	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
<b>U.O.</b>	Unità operativa
<b>PS</b>	Pronto Soccorso
<b>TI</b>	Terapia Intensiva
<b>ALI</b>	Acute Lung Injury; danno polmonare acuto
<b>VolMin</b>	volume minuto; volume di citochina secreta da vari tipi di cellule del sistema immunitario tra cui macrofagi, monociti, cellule dendritiche, fibroblasti e cellule endoteliali gas che entra ed esce dai polmoni in un minuto
<b>APACHE</b>	Chronic Health Evaluation; score Acute Physiology And di valutazione dell'alterazione dei parametri fisiologici e delle condizioni di salute
<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress Syndrome; sindrome da di stress respiratorio Acuto
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure; ventilazione meccanica a pressione positiva continua
<b>EGDT</b>	Early Goal Directed Therapy; terapia precoce diretta verso l'obiettivo, approccio sistematico alla rianimazione, valicato nel trattamento della sepsi grave e dello shock settico
<b>IL1</b>	interleuchina 1
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	pressione parziale della CO <sub>2</sub>
<b>PAF</b>	fattore di attivazione delle piastrine; espleta la sua azione favorendo gli altri mediatori in tutte le fasi dell'infiammazione
<b>PAM</b>	pressione arteriosa media
<b>PEEP</b>	Positive End Expiratory Pressure; pressione positiva presente nelle vie aeree a fine espirazione
<b>Pflex</b>	Lower inflection point of the pressure volume curve; punto inferiore di flessione della curva respiratoria
<b>PSV</b>	ventilazione a supporto di pressione; metodica di ventilazione in cui ogni atto respiratorio riceve un supporto pressorio

<b>PVC</b>	pressione venosa centrale
<b>SCVO2</b>	saturazione di ossigeno nella vena cava superiore
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome; sindrome di risposta infiammatoria sistemica
<b>SOFA</b>	Sepsis-Related Organ Failure; score che descrive quantitativamente il grado di disfunzione/insufficienza d'organo
<b>SSC</b>	Surviving Sepsis Campaign
<b>SVO2</b>	saturazione venosa centrale di O2
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor; fattore di necrosi tumorale, citochina coinvolta nell'infiammazione sistemica, membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione nella fase infiammatoria acuta

## 7. EPIDEMIOLOGIA

Sebbene sia un dato di fatto che la sepsi sia un evento ad elevata mortalità ed incidenza (per di più in aumento), le stime di quest'ultima variano considerevolmente in ragione del metodo utilizzato per la stima.

Martin et al. (2003) negli Stati Uniti, basandosi sulle diagnosi di malattia riportate sulla scheda di dimissione di tutti i pazienti ospedalizzati, hanno stimato una incidenza di sepsi (con o senza insufficienza d'organo) pari a 0,8‰ nel 1979 con un incremento progressivo fino ad arrivare al 2,4 ‰ nel 2000. In Norvegia, Flaatten (2004) ha stimato l' 1,5 ‰.

Alcuni autori hanno stimato invece l'incidenza di sepsi e sepsi grave in terapia intensiva: l'incidenza di sepsi è pari a 110 per 1.000 ricoverati in uno studio olandese (*van Gestel et al., 2004*), 132 in uno studio italiano (*Malacarne et al., 2004*); l'incidenza di sepsi grave e shock settico è pari a 120/1.000 in uno studio australiano (*Finfer et al., 2004*), 146 in uno francese (*Brun-Buisson et al., 2004*) e 74 in quello italiano.

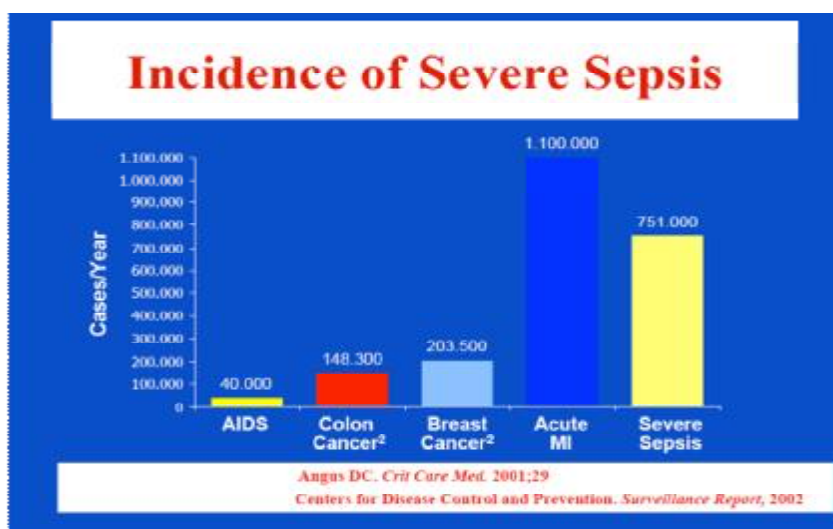
La sepsi rappresenta inoltre una delle cause più frequenti di ricovero in terapia intensiva (*Moss, Martin, 2004*).

Solo in Italia la sepsi severa e lo shock settico rappresentano il 20-25% ricoveri in TI (*GivTI 2010*).

In Gran Bretagna la sepsi severa consuma circa il 50% delle risorse dell'area critica e i pazienti settici occupano circa il 46% dei giorni/letto in TI.

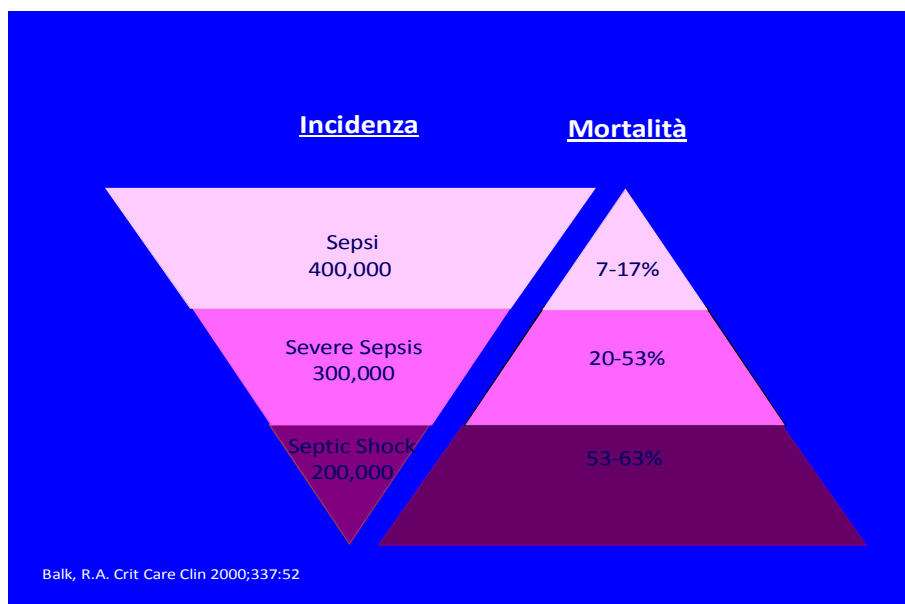
Il numero di casi di sepsi severa è destinato a crescere dell'1,5% all'anno a partire dall'attuale incidenza annuale di 3 casi ogni 1.000 abitanti (*Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ*).

L' incremento è principalmente dovuto al sempre maggiore ricorso a procedure invasive, all' aumento di pazienti anziani e di individui ad alto rischio come i pazienti neoplastici, con patologie croniche debilitanti e HIV positivi, alla maggiore indicazione alla terapia immunosoppressiva nonché alla maggiore sensibilizzazione al "problema sepsi" con conseguente affinamento diagnostico (*Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. 2001*).

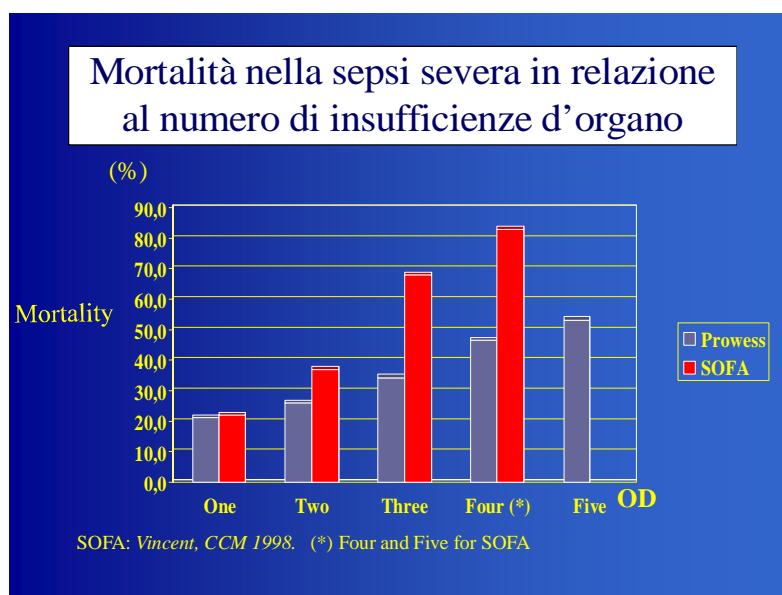




La piramide dell'incidenza e la piramide della mortalità sono rovesciate e speculari l'una all'altra, cioè la sepsi è più frequente dello shock settico ma la sua mortalità è inferiore. Di fatto solo una minoranza di casi di sepsi evolve in shock settico ma questi sono i casi gravati da mortalità maggiore.



La prognosi peggiora in rapporto al numero dei danni d'organo nei pazienti con sepsi severa.



## 8. EZIOPATOGENESI

I pilastri su cui si basa la sepsi sono:

- Ø l'infiammazione mediata dalle citochine
- Ø l'attivazione fuori controllo della coagulazione.

Entrambi gli eventi sono innescati dal microrganismo responsabile della sepsi e conducono al danno endoteliale.

L'alterazione del microcircolo ha come conseguenza l' ipoperfusione tissutale, la sofferenza cellulare e infine il danno mitocondriale, ne consegue la perdita di funzionalità a livello dell' organo ipoperfuso.

Queste osservazioni hanno condotto allo sviluppo di un nuovo paradigma della fisiopatologia della sepsi che considera la perdita dell'omeostasi come il circolo vizioso dell'infiammazione e della coagulazione. In ogni fase del ciclo, processi di auto amplificazione contribuiscono ad accelerare le anomalie della coagulazione, l'infiammazione e il danno endoteliale.

Le manifestazioni cliniche variano in funzione dell'organo in cui si verifica ipoperfusione.

Partendo dalla priorità "A", il paziente con sepsi grave può presentare delle generiche alterazioni del sensorio (dall'agitazione al coma). Alla base di ciò ci possono essere diversi fattori:

- 1) ipossia
- 2) difetti della microcircolazione cerebrale
- 3) ipotensione sistemica
- 4) presenza di sanguinamento intracranico secondario a coagulopatie
- 5) stato infiammatorio-infettivo a carico del sistema nervoso centrale determinato dalla tempesta di citochine con distruzione della barriera emato-encefalica.

In ambito di priorità "B" invece si può avere uno stato ipossico dovuto a diversi fattori:

- 1) impegno alveolare per presenza di essudato laddove dovrebbe esserci dei gas determinato dall'attivazione dei neutrofili con successivo danno endoteliale e presenza di essudato
- 2) riduzione del surfattante (ed ulteriore impegno alveolare)
- 3) evoluzione fibrotica secondaria all'infezione

Clinicamente si arriva allo stato di edema polmonare (in questo contesto lesionale, ma potenzialmente anche cardiogenico).

In ambito di priorità "C" l'insufficienza cardiaca può essere secondaria a:

- 1) depressione contrattile per presenza di TNF
- 2) ipovolemia (assoluta o relativa).
- 3) Eccesso di produzione di NO con conseguente riduzione dei recettori per le amine
- 4) Deficit della vasopressina e del cortisolo

Il risultato è comunque uno stato ipotensivo (o di inadeguato flusso, come vedremo oltre).

Sempre in ambito di priorità "C" l'insufficienza renale riconosce soprattutto cause circolatorie:

- 1) maldistribuzione dei flussi distrettuali
- 2) presenza di microtrombi
- 3) endotelina e NO
- 4) ipovolemia con attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
- 5) bassa portata cardiaca.

Da un punto di vista clinico, il segnale è dato dall'oligo-anuria.

Le possibili alterazioni gastroenteriche sono diverse, ma quelle che maggiormente impattano sulla clinica sono le alterazioni epatiche che sono causate da:

- 1) ischemia dell'organo o dell'intestino per bassa portata
- 2) gestione dell'eme in sanguinamento digestivo.

Da un punto di vista laboratoristico possiamo avere aumento degli indici di necrosi o riduzione degli indici di sintesi epatica. Da un punto di vista clinico, si assiste alla possibile comparsa di ittero per disfunzione epatocitaria più che per ostruzione delle vie biliari.

In corso di sepsi grave, la coagulopatia si svolge sia sul versante trombogenico (microtrombi e difetto di riempimento dei vasi) sia sul versante emorragico (consumo e sanguinamento).

## 9. MODALITA' OPERATIVE

### 9.1 Diagnosi

La prognosi della sepsi grave e dello shock settico è "tempo-dipendente", quindi ne modificano l'evoluzione:

- una precoce identificazione
- un tempestivo trattamento

Infatti la maggior parte dei pazienti (76%) sviluppa i criteri per sepsi severa lo stesso giorno in cui ha i criteri per sepsi o sviluppa i criteri per shock settico lo stesso giorno di quelli per sepsi severa (49%). Nel resto dei pazienti la progressione da sepsi a sepsi severa a shock settico avviene nell'arco di 1 giorno per ciascun passaggio.

Da un punto di vista metodologico è importante ricercare una sepsi in tutti i pazienti con segni di ipoperfusione e ricercare segni di ipoperfusione e di danno d'organo in tutti i pazienti con un' infezione.

Il riconoscimento precoce ha bisogno di tre elementi indispensabili:

- 1) cercare uno o più indici di sospetto. Essi vanno ricercati nell'esame obiettivo, e negli esami di laboratorio tra quelli disponibili, al fine di individuare i sospetti clinici di infezione

CLINICA	LABORATORIO
alterazione stato di coscienza, cefalea con rigor nucale	PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> <300, SaO <sub>2</sub> <90% in AA
Dispnea, tosse produttiva, dolore pleurico	Lattati>2mmol/L
dolore addominale, diarrea, vomito, distensione addominale, Ittero	bilirubina >2mg/dl;
disuria, dolore al fianco, urine torbide, Oliguria con output urinario < 0,5ml/kg/h per 2 h	INR >1,5 o aPTT>60sec; PTL <100.000
otodinia e faringodinia	ScvO <sub>2</sub> < 70%
dolore localizzato con o senza segni di flogosi a cute ed articolazioni	incremento creatinina> 0.5 mg/dl dal basale;
Petecchie	
Ipotensione e tachicardia(PAS<90mmHg o PAM<65mmHg o riduzione della PAS basale di >40mmHg)	
Ipo-perfusione, "Refill" capillare > 2 sec, Estremità fredde, cute mazzata o al contrario cute rossa e sudata	

Sia nell'anamnesi, al fine di individuare i soggetti considerati maggiormente a rischio:

- anziani
- pazienti con importanti copatologie come le insufficienze renali terminali o cardiache terminali
- nefropatici
- pazienti immunocompromessi o in terapia steroidea
- epatopatici
- neoplastici
- pazienti in lunga degenza

- pazienti malnutriti
- presenza di possibili fonti infettive (accessi invasivi, cateteri a permanenza, ustioni)

2) iniziare a monitorizzare i parametri proprio nei pazienti che presentano indici di sospetto già al momento del ricovero

3) chiedersi sempre se sono presenti danno d'organo ad insorgenza acuta o segnali di iniziale ipoperfusione, attraverso la clinica e gli esami di laboratorio

## 9.2 Terapia

### 9.2.1 APPROCCIO INIZIALE O BUNDLE 1° ORA

Prendendo spunto da esperienze internazionali si è deciso di applicare, in ambito locale, nella gestione precoce della sepsi severa un protocollo semplificato noto con il nome di **SEPSIS SIX**.

Questa serie di step diagnostici e terapeutici devono essere messi in atto nel più breve tempo possibile, dal momento in cui viene posto il sospetto clinico, e completate **entro un'ora**.

THE SEPSIS SIX	
<u>STEP DIAGNOSTICI</u>	<u>STEP TERAPEUTICI</u>
DIURESI	OSSIGENO
EMOCOLTURE	ANTIBIOTICO
LATTATI	RESUSCITAZIONE VOLEMICA

#### A. STEP TERAPEUTICI

##### 1) OSSIGENO

E' necessario somministrare O2 tramite la ventimask in modo da portare la SatO2 >92-94%.

La maschera di Venturi, differentemente da altre forme di somministrazione dei gas, permette di conoscere l'effettiva frazione di ossigeno inspirata.

Valutare la necessità di un supporto ventilatorio in caso di segni e sintomi di distress respiratorio.

Il calcolo del rapporto tra PaO2 e frazione di ossigeno inspirata (FiO2) costituisce un parametro utile per la valutazione del grado di compromissione respiratoria del paziente.

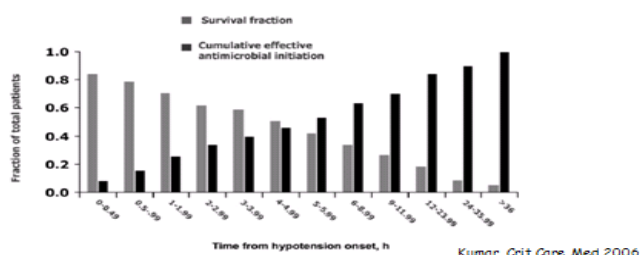
Un rapporto P/F > 300 indica una compliance ventilatoria adeguata.

##### 2) ANTIBIOTICO

L'avvio della terapia antibiotica empirica endovenosa deve essere effettuata il più presto possibile e comunque entro 1 ora (grade 1C)

### Il Timing della tx

- Se il paziente è critico sì, **SUBITO**
- Ogni ora di ritardo dopo la prima ora aumenta la mortalità del 7,6%



Come dimostra il grafico la mortalità aumenta drasticamente se viene ritardato l'antibiotico.

Gli antibiotici utilizzati sono quelli ad ampio spettro, considerando il sito di presunta infezione (grado 1B) e la situazione microbiologica locale in termini di prevalenza, tipologia di paziente e resistenza agli ATB.

	I SCELTA	II SCELTA	ALLERGIA	FR MRSA	FR ESBL+	FR MRSA/ESBL+
SEPSI SEVERA di ndd	TAZ +/- VAN	LEV + GEN +/- VAN	LEV + GEN +/- VAN	+ VAN	MER +/- VAN	MER + VAN
ADDOMINALE/ VIE BILIARI	TAZ	FQ o CTX + MTZ	CIP + MTZ	+ VAN	MER	MER + VAN
GINECOLOGICA	CLI + GEN	TAZ + DOX	-	-	-	-
URINARIA	TAZ	CIP	CIP	-	MER	-
POLMONARE	CFX + AZI	LEV	LEV	+ VAN	TAZ o MER + LEV	TAZ o MER + LEV + VAN
TESSUTI MOLLI NON SEVERA	AM/CLAV	CFX	LEV	+ VAN	TAZ o MER	TAZ o MER + VAN
TESSUTI MOLLI SEVERA	TAZ + CLI	MER + CLI	LEV + CLI	+ VAN	MER + CLI	MER + VAN + CLI

Coen, Fasan, Franzetti, Az. Osp. Luigi Sacco, Milano, 2012

#### Legenda

AM/CLAV	Amoxicillina/clavulanico	FQ	Fluorchinolone
AG	Amino glicoside	LEV	Levofloxacin
AZI	Azitromicina	MER	Meropenem
CFX	Ceftriaxone	MTZ	Metrodinazolo
CLI	Clindamicina	TAZ	Piperacillina/tazobactam
DOX	doxiciclina	VAN	vancomicina
CTX	cefotaxime	GEN	gentamicina

Per i dosaggi consigliati si rimanda all'allegato 1 (MA 01).

La presenza di almeno uno dei sottoindicati fattori di rischio è indicativa per infezione da germi produttori di ESBL (ESBL+):

- Precedente terapia con chinolonico o beta-lattamici negli ultimi tre mesi
- > di 3 cicli di antibiotico nell'ultimo anno (soprattutto conchinolonico o beta-lattamici)
- Precedente isolamento di ceppi produttori di ESBL nel paziente o in contatti stretti
- Provenienza da HCF con csi noti di ESBL+

Fattori di rischio per infezione da MRSA/MRSE sono:

- Portatore di device invasivi
- Precedente isolamento di MRSA/MRSE
- Presenza di materiale protesico impiantato negli ultimi 24 mesi
- Ospedalizzazione, interventi chirurgici o dialisi negli ultimi 12 mesi

La terapia dovrebbe sempre essere rivalutata sulla base dei dati microbiologici e clinici dopo 24 ore dal suo inizio, allo scopo di impiegare antibiotici a spettro meno ampio per limitare lo sviluppo di resistenze, per ridurre la tossicità e per minimizzare i costi (grade 1B).

In ogni caso la terapia deve essere rivalutata entro 3–5 giorni (grade 2 B).

La durata del trattamento dovrebbe essere in media di 7-10 giorni e dovrebbe essere guidata dalla risposta clinica del malato.

Terapie più lunghe sono indicate ( grade 2C) solo in caso di:

- Lenta risposta del paziente
- Foci infettive non drenabili
- Batteriemie di S.Aureus
- Pazienti neutropenici o immunodepressi

In caso di accertata infezione di origine virale, la terapia antivirale deve essere iniziata al più presto possibile (grade 2C).

### 3) RESUSCITAZIONE VOLEMICA

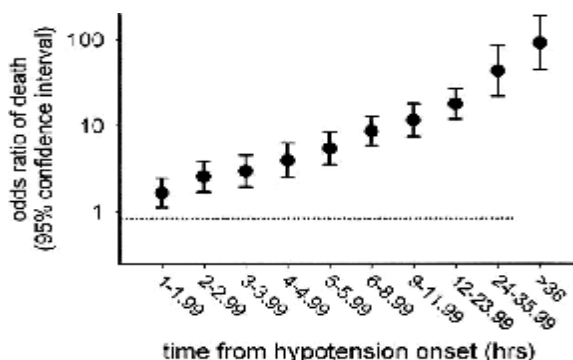
In presenza di quadro di sepsi severa l'intervento fondamentale è il reintegro volêmico o fluidchallenge o resuscitazione iniziale.

Con tale termine si intende una grande espansione volêmica attraverso la somministrazione di liquidi in un ristretto periodo di tempo, continuando a monitorare il paziente.

Lo scopo principale è quello di ottimizzazione la portata cardiaca (CO) per migliorare il trasporto di ossigeno (=DO<sub>2</sub>). Infatti il trasporto di ossigeno è il prodotto del contenuto arterioso di ossigeno e della portata cardiaca (CO) e, quindi, in assenza di anemia significativa il trasporto dipende fundamentalmente dalla CO.

L'ossigeno viene poi estratto in periferia per mantenere un metabolismo cellulare aerobio. Poiché in corso di sepsi le principali alterazioni emodinamiche sono l'ipovolemia, la depressione della funzione miocardica e le alterazioni del microcircolo, si assiste, in questi pazienti, ad una riduzione della CO con successiva riduzione del DO<sub>2</sub> e, conseguentemente, anche dell'estrazione di ossigeno con successiva ipossia tissutale e disfunzione d'organo.

La durata dell'ipotensione prima dell'inizio di una corretta terapia antibiotica condiziona la sopravvivenza nello shock settico come illustrato di seguito. (Kumar A et al 2006)



Il riempimento volêmico è secondario a diversi fattori:

- 1) il peso: si deve considerare che persone di peso non uniforme hanno bisogno di quantità diverse di liquidi perché diverso è il loro volume di distribuzione.

- 2) Tipo di liquidi: la resuscitazione volemica prevede un riempimento importante del paziente, da effettuarsi esclusivamente con i cristalloidi (grade 1B); è suggerito l'uso di albumina nel caso in cui i pazienti richiedano quantità notevoli di cristalloidi (grade 2C); è abolito l'utilizzo di HAES con PM >200DA e grado di sostituzione >0.4 (grade 1B)

Nel caso in cui il paziente sia **IPOTENSO** con lattati >4 mmol/l la resuscitazione iniziale deve avvenire con almeno 20 ml/Kg cristalloidi con boli da 500 ml alla volta in un ora fino ad arrivare a 30 ml/kg (grade 1C), da effettuarsi in un tempo di 3 ore, come da SSC bundle.

Nel caso in cui il paziente sia **NORMOTESO**, viene effettuato un bolo singolo di 500ml di cristalloidi.

È opportuno valutare la risposta/effetti collaterali secondaria ad ogni bolo e quindi i parametri quali FC, PAM, "refill" capillare, diuresi, frequenza e meccanica respiratoria, comparsa di ortopnea, linee B (Eco lung) ecc..., tenendo conto che nelle fasi settiche si ha un aumento della permeabilità polmonare.

La causa della tachicardia nei pazienti settici è spesso multifattoriale. Tuttavia, la diminuzione della frequenza cardiaca in seguito alla fluidoterapia è un buon marker dell'adeguatezza del riempimento volemico.

Massima attenzione va posta ai pazienti **cardiopatici**, dove verranno infusi volumi minori e la somministrazione verrà guidata da parametri più specifici e con monitoraggio più frequente. In questi casi sarebbe da incoraggiare l'utilizzo dell'ECOFASST per valutare la vena cava e la situazione polmonare.

La somministrazione di forti quantità di liquidi non è dipendente dalla presenza di un accesso venoso centrale. La tabella sottostante evidenzia come sia sufficiente un accesso venoso periferico ben funzionante.

CVP	ml/min
14 G (arancio)	175
16 G (grigio)	100
18 G (verde)	80

## B. STEP DIAGNOSTICI

### 1) DIURESI

La diuresi è una misura diretta della filtrazione glomerulare (GFR) e, nelle prime fasi della sepsi in assenza di danno renale, è un buon indice di valutazione della CO, della volemia e della perfusione in quanto la GFR è direttamente proporzionale alla CO.

La diuresi va monitorizzata su base oraria tenendo come target il valore:

$$> 0.5 \text{ ml/kg/h}$$

La cateterizzazione può essere necessaria ma non è obbligatoria.

### 2) EMOCOLTURE e prelievi di materiale biologico

Per emocoltura si intende una coltura di un campione di sangue ottenuto da una singola venipuntura, indipendentemente dal numero di flaconi o provette in cui il campione viene inoculato.

In genere viene richiesto il prelievo di un set di emocolture, ossia di una coppia di flaconi inoculati con un campione di sangue ottenuto da un singolo prelievo.

Il set per emocolture comprende:

1. Flacone per batteri aerobi
2. Flacone per batteri anaerobi

Per i bambini è previsto un flacone unico ( tappo giallo).



BacT/Alert

L'esecuzione delle emocolture è ormai una pratica consolidata, oggetto anche di una linea guida internazionale, redatta da una delle più note istituzioni che si occupano di standard di laboratorio (CLSI).

Le linee guida riguardano ogni aspetto dell'esecuzione dell'emocoltura dalla parte preanalitica alla parte analitica, evidenziando limiti delle metodiche standard ed eventuali alternative utili per sopperire ad alcuni di questi limiti:

- n Prelievo e Trasporto
  - i Timing
  - i Numero
  - i Volume di sangue
  - i Tipo di flaconi
    - n Aerobi, Anaerobi
  - i Disinfezione della cute
    - n Prevenzione delle contaminazioni
  - i Modalità di prelievo
- n Metodi e Procedure
  - i Fattori critici per l'isolamento di batteri
  - i Metodi per emocolture
  - i Emocolture per funghi
  - i Emocolture per micobatteri
  - i Situazioni speciali (Ricerca della *Brucella*; ricerca batterica su materiali biologici diversi da sangue)
- n Modalità di refertazione emocolture
  - i Inserimento del preliminare di positività (microscopico diretto mediante colorazione di Gram)
  - i Inserimento del risultato preliminare negativo dell'emocoltura a 72 ore
  - i Refertazione definitiva a 5 giorni

Alcune importanti considerazioni vanno fatte in relazione al prelievo e al trasporto del campione.

- Mentre il volume di sangue prelevato (tra 10 e 20 ml) costituisce il fattore fondamentale per la sensibilità del test e mentre il numero di contaminazioni ne definisce la specificità, non ha nessun fondamento la pratica di distanziare il prelievo di diversi set di emocolture: costituisce anzi un aggravio di tempo infermieristico. Quindi, poiché non si ha nessuna differenza tra prelievi simultanei e intervallati, è sufficiente prelevare simultaneamente, al momento della febbre, non meno di due emocolture (2 set) da siti venosi differenti (p.es. *braccio dx* e *braccio sin*) (Li J et al. 1994)

I prelievi intervallati sono indicati solo in caso sia necessario documentare una batteriemia continua, come in caso di infezioni da cateteri endovascolari o sospetta endocardite (con ECO negativa o dubbia), dove verranno eseguiti coppie di prelievi a 30'-60' di distanza tra loro.

- Il prelievo per emocolture va eseguito sempre:
  - o Su brivido
  - o Per TC > 38.5°C
  - o Per TC < 36°C



- Prima della somministrazione dell'antibiotico è essenziale l'esecuzione di almeno 2 set di emocolture (grade 1C):
  - $\geq 1$  per via percutanea
  - 1 da ogni accesso vascolare in sito da più di 48h
- Poiché è stato dimostrato che volume da 20 a 40 mL offrono + 19% di positività, mentre volume da 40 a 60 mL solo + 10% di positività, al fine di evitare anemie nosocomiali sono qui indicate le quantità di sangue per prelievo:

	Aerobio	Anaerobio
<b>Adulti</b>	10 - 20 mL	10 - 20 mL
<b>Bambini &lt; 1 kg</b>	2-5 mL (0.5 mL minimo)	N/A (solo Aerobio)
<b>Bambini 1-2 kg</b>	1.5-2.0 mL	1.5-2.0mL
<b>Bambini 2.2-13 kg</b>	5-7 mL divisi equamente	
<b>Bambini 14-37 kg</b>	5 mL	5 mL
<b>Bambini &gt; 37 kg</b>	10 - 20 mL	10 - 20 mL
<b>Prelievo difficoltoso</b>	0.5 mL minimo (se si prelevano >5 mL, ripartirli in 2 flaconi)	

Per evitare volumi sbagliati di prelievo ( oltre 30 mL) contrassegnare la bottiglia con una tacca in corrispondenza del volume massimo consentito ( 20mL)

- Devono essere prelevati sempre entrambi i flaconi in quanto la coppia Aero/Anaero individua più batteri ( $p = 0.002$ ), più cocchi Gram-positivi ( $p = 0.03$ ), più *S. aureus* ( $p = 0.05$ ), *Enterobacteriaceae* ( $p = 0.02$ ) ed anaerobi ( $p = 0.01$ ).  
Non è necessario richiedere la ricerca di miceti dal momento che vengono indagati comunque su ogni flacone positivo.
- La disinfezione della cute deve essere eseguita con Clorexidina Gluconato o Iodio-Povidone tenendo conto che l'azione del disinfettante è tempo-dipendente e si deve attendere che questo asciughi:
  - Iodoforià 1.5 – 2 minuti
  - Clorexidina Gluconatoà 30 secondi

L'applicazione è circolare verso l'esterno (5-6 cm)

Evitare di toccare il flacone nel punto di inserzione del raccordo del butterfly una volta rimosso il tappo di protezione ( in caso contrario, disinfettare con clorexidina 0.5% e mai con Iodofori in quanto danneggiano la membrana del flacone ).

Qualora si dovesse ricorrere al CVC come punto di prelievo, disinfettare con clorexidina 0,5% su garze sterili.

- Per la sede del prelievo sono da preferire le vene e non le arterie in quanto il prelievo arterioso ha minor frequenza di positività. I cateteri intravascolari (e port) hanno maggiore frequenza di contaminazioni e il loro utilizzo per un prelievo deve sempre essere associato ad uno venoso. Non è più necessario eliminare l'eparina residua con il "flushing" o il prelievo dei primi 3 mL di sangue (Everts RJ et 2004).  
Non si devono utilizzare siringhe ma sistemi a trasferimento diretto del sangue dalla vena al flacone di emocoltura (tipo Vacutainer).
- I tempi macchina di individuazione dei principali batteri sono in media inferiori alle 24 ore. Tuttavia questo si verifica in condizioni ideali di laboratorio. Nella realtà di tutti i giorni molte variabili intervengono ad inficiare il dato di laboratorio e queste sono soprattutto tutte quelle variabili che aumentano il tempo di ingresso dei flaconi negli analizzatori per emocolture.

- Una volta eseguiti i prelievi, i flaconi vanno Identificati con un unico codice a barre per set di emocoltura, consegnati immediatamente al laboratorio o conservati in frigorifero a 4°C se prelevato in orari di chiusura del Laboratorio; togliere dal frigo e posizionare i flaconi negli armadi appositi poco prima dell'orario di ritiro campioni.  
Una conservazione non adeguata o un ritardo nella consegna determinano in incremento notevole di falsi negativi ed abbattano significativamente la probabilità di avere emocolture positive.




Il modo di rilevare la crescita batterica nei flaconi oggi in commercio è basato su una membrana, posta alla base dei flaconi, sensibile alle variazioni di anidride carbonica. Dal momento del suo ingresso nello strumento ogni flacone viene esposto, al tempo zero e poi ogni quindici minuti, ad un fascio di luce emesso da un LED. Il fascio di luce viene rifratto dal fondo del flacone con una angolazione che dipende, nel caso del sistema colorimetrico dal colore del fondo del flacone. La luce rifratta viene registrata da un fotodiiodo. Via via che i batteri si sviluppano nel flacone, producono CO<sub>2</sub> e questa modifica il colore del sensore sul fondo. Il fascio di luce verrà rifratto in modo differente e il fotodiiodo rileverà la modifica dell'angolo di rifrazione segnalando la positività del flacone. Poiché ciò che viene registrato è il cambiamento dell'angolo di rifrazione, l'immissione nello strumento di un flacone con una crescita batterica elevatissima già in atto non determinerà nessun cambiamento nell'angolo di rifrazione rispetto al valore iniziale e, di conseguenza, un flacone altamente positivo non verrà rilevato dallo strumento. Per questa ragione è fondamentale che i flaconi di emocolture possano essere posti negli strumenti in tempi minimi.

- Un punto importante per l'impatto sulla gestione clinica del paziente è la disponibilità del risultato della colorazione di Gram eseguita dal laboratorio sui flaconi che risultano positivi. Questo è infatti il solo momento in cui il dato di laboratorio influenza in modo significativo la terapia antibiotica in corso. Esistono dati di letteratura che riguardano l'incremento di mortalità che si accompagna a periodi di mancata segnalazione del gram di una emocoltura positiva.  
Il laboratorio pertanto segnala la positività di un'emocoltura inserendo nel sistema informatico il preliminare del microscopico diretto eseguito sul flacone identificato come positivo dallo strumento; inoltre l'assenza di crescita batterica a 72 ore dall'inserimento del flacone nell'incubatore viene segnalata come preliminare negatività, confermata a 5 giorni.  
Il protocollo per la ricerca della Brucella prevede l'incubazione del flacone per 21 giorni (specificare pertanto il tipo di indagine microbiologica da eseguire)

Nonostante l'importanza che rivestono le emocolture, vi sono alcune considerazioni in merito. Primo fra tutti la non assoluta predittività in alcune patologie, come evidenzia la tabella sottostante. Infatti, alcuni quadri, anche clinicamente gravi, non sempre si accompagnano a presenza di microrganismi nel sangue.

**Frequenza di Positività di Emocolture da Pazienti Adulti con Differenti Infezioni**

Cellulite acuta	2%
Infezione del piede diabetico/vascolare	10%
Malattia febbrile acuta in neutropenico	20%
Pielonefrite	20%
Polmonite acquisita in comunità	30%
Meningite batterica acuta	50%
Osteomielite acuta	50%
Cellulite necrotizzante	80%
Endocardite batterica	95%
Tromboflebite batterica suppurativa acuta	100%

 <p><b>Ospedale Luigi Sacco</b> AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO</p>  <p>Regione Lombardia</p>	<p><b>U.O. QUALITA', RISCHIO CLINICO E ACCREDITAMENTO</b></p>	 <p>Certif. N° 9122 AOLS</p>
<p><b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b></p>		<p>PDTA -01 Rev. 0 del 15.11.2013 19/24</p>

Tutti i prelievi devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia antibiotica, ma se per le emocolture è tassativa la loro esecuzione prima dell'antibiotico, per gli altri esami non è richiesta la stessa inflessibilità. Sarebbe auspicabile eseguirli prima ma se non ritardano la somministrazione di ATB. Quindi, in altre parole, andrebbero eseguiti prima ma se per un qualsiasi motivo la loro esecuzione ritardasse la somministrazione dell'antibiotico, il loro prelievo va posticipato.

Al fine di individuare la fonte settica è necessario eseguire un esame testa/piedi, ispezionando tutti i presidi del paziente e raccogliendo campioni dai siti di sospetta localizzazione del processo infettivo (urine, espettorato e/o broncoaspirato e/o BAL, liquor, liquidi di drenaggio o raccolte, tamponi ferite).

In caso di sospetta infezione urinaria il prelievo di urine deve essere conservato nell'apposito contenitore mantenuto a 4°C per non più di 12 h.

- I Campioni di urine
  - I Consegna immediata in laboratorio
  - I Semina entro 2 ore dalla consegna
- I Conservazione
  - I In frigorifero per 12 ore

In caso di polmonite oltre al prelievo di escreato (Contenitore a 4°C per 12h), è da considerare sempre la ricerca degli Ag urinari per Legionella/Pneumococco.

Per le infezione di cute e tessuti molli le biopsie vanno conservati in contenitore sterile e inviati subito al laboratorio, così come i campioni di pus e lavaggio peritoneale, conservati anch'essi in contenitori sterile in caso di infezione intra-addominale.

E' possibile ricorrere al flacone dell'emocoltura (aerobio/ anaerobio) come device di raccolta di materiali vari (liquido ascitico, pus, drenaggi) in alternativa al contenitore sterile che potrebbe far diminuire la crescita batterica se non opportunamente conservato e/o tempestivamente inviato in Laboratorio . Prelevare almeno 2/3 mL di materiale e specificare opportunamente il diverso materiale biologico da esaminare sia sul flacone che nelle note del sistema informatico.

Per le ferite chiuse si deve provvedere ad una disinfezione della cute (come per emocolture) e si procede poi ad aspirare con ago e siringa. In caso di fallimento si inietta fisiologica sterile sottocute e si ripetere l'aspirazione.

Per le ferite aperte si deve provvedere alla preparazione della sede:

- Curettare e rimuovere le zone superficiali
- Sciacquare con abbondante fisiologica
- Rimuovere la fibrina con bisturi e tamponi o spugne

I campioni di tessuto infetto dovrebbero essere di almeno di 3-4 mm, prelevati dalla base della ferita o dal margini di avanzamento della lesione, evitando le aree necrotiche e la fibrina superficiale. Il trasporto va effettuato in contenitori sterili, evitando che il materiale si essichi ponendo 2/3 mL di fisiologica nel contenitore.

Sono da evitare sempre i tamponi, se si può avere una biopsia o un aspirato.

Il Tampone è il peggior tipo di prelievo in quanto:

- A. Preleva (anche) flora microbica estranea
- B. Trattiene volumi di campione estremamente piccoli (max 150 microlitri)
- C. Difficile staccare batteri o funghi dalle fibre e trasferirli sui terreni

È quindi da utilizzare solo quando non si può prelevare tessuto, solo per ferite davvero clinicamente infette e solo dopo abbondante irrigazione superficiale con fisiologica sterile (non disinfettanti). In caso di ferita asciutta è necessario inumidire i tamponi con fisiologica sterile prima di prelevare e ruotare il tampone almeno 5 volte sulla lesione dove c'è evidenza di infezione.

La diagnostica per immagini può essere utile per confermare la probabile fonte di infezione.

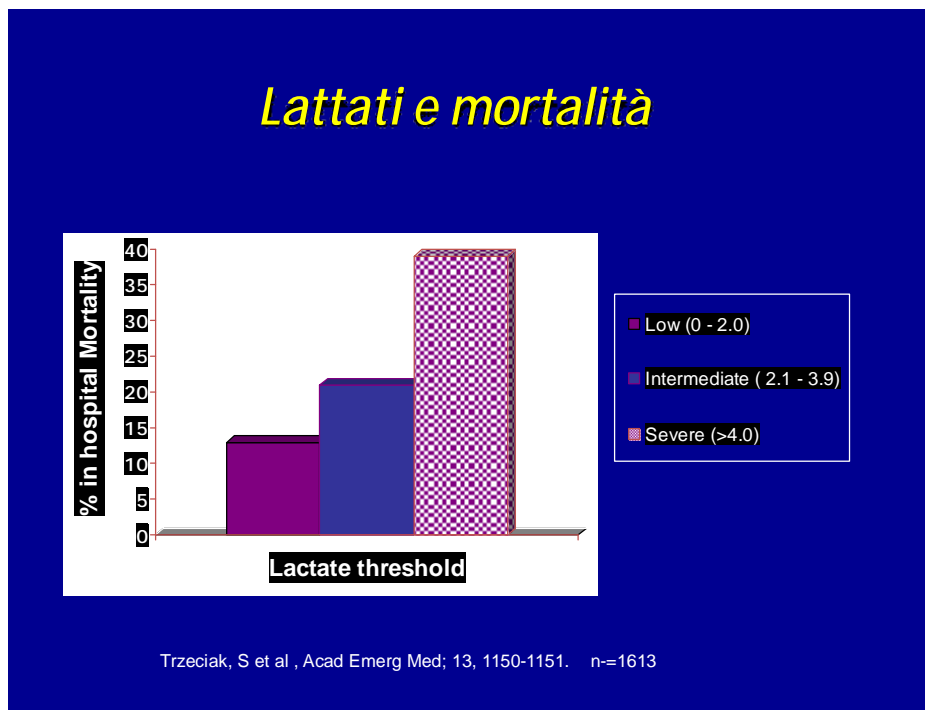
### C. LATTATI

I lattati possono essere considerati un precoce indicatore di ipoperfusione tissutale, in particolare nella sepsi.

Esso, infatti, è il risultato di un metabolismo anaerobio, evento che si ha in corso di ipossia tissutale.

Il dosaggio diventa, quindi, fondamentale in quanto:

- È un indicatore prognostico (> 4 mmol/l = mortalità 40%)
- Strumento fondamentale nella stadiazione della sepsi (distinzione linee guida 2008):  
LAC < 1 mmol/l = valore normale  
LAC > 2 mmol/l = SEPSI SEVERA  
LAC > 4 (in pz normoteso) = ipoperfusione sistemica sepsi indotta
- Strumento di monitoraggio nella fase resuscitativa: una riduzione del lattato indica un miglioramento della perfusione. L'obiettivo del bundle delle 6 ore è la normalizzazione del lattato



#### 9.2.2 BUNDLE DELLE 6 ORE

La rianimazione precoce è mirata al raggiungimento dei seguenti obiettivi entro le prime 6 ore:

1. pressione venosa centrale (PVC) pari a 8-12 mmHg o > di 12 mmHg se paziente in VAM
2. pressione arteriosa media (PAM) maggiore di 65mmHg;
3. diuresi oraria superiore a 0,5 ml/Kg/h-1;
4. saturazione del sangue nella vena cava superiore (ScVO2) ≥ 70%. o saturazione venosa mista d'ossigeno (SvO2) > 65% (grade 1C)

I pazienti con shock settico dovrebbero essere trattati in terapia intensiva, con monitoraggio elettrocardiografico e pressorio continuo e monitoraggio dell'ossigenazione arteriosa attraverso l'incannulazione arteriosa. La valutazione della pressione di riempimento cardiaco può richiedere una cateterizzazione venosa centrale o una cateterizzazione arteriosa polmonare che permette la valutazione della pressione arteriosa nel circolo polmonare, dell'output cardiaco e della saturazione di O2 venosa mista. (Hollenberg et al., 2004). Sono incoraggiati gli strumenti di monitoraggio "dinamico" quali lo Stroke Volume Variation (SVV), il sollevamento degli arti inferiori o Pulse Pressure Variation (PPV), gli indici di volume intravascolare/extravascolare (PICCO).

#### 1. PVC

Il primo target è rappresentato dalla PVC, è quindi necessario il posizionamento di un catetere venoso centrale (o eventualmente di una misura indiretta mediante la valutazione della collassabilità della VCI). Il pz dovrà quindi proseguire con il riempimento volemico sino al raggiungimento del target preposto (PVC compresa fra 8-12mmHg).

La pressione venosa centrale è un valore pressorio misurato a livello della vena cava e corrispondente alla pressione dell'atrio dx, utilizzato impropriamente come indice di volemia. Il target è compreso tra 8-12 mmHg / 5-13 cmH<sub>2</sub>O (1mm/hg = 1,33 cmH<sub>2</sub>O). Una PVC < 4 spesso è sinonimo di ipovolemia. Incrementi o decrementi della PVC danno informazioni sulla tolleranza al carico volemico.

È da sottolineare come la sua misura non è affidabile in presenza di alterazioni della meccanica respiratoria e/o espirio attivo, in presenza di ipertensione polmonare, cuore polmonare e nel paziente ventilato. Nei pazienti ventilati meccanicamente, in considerazione dell'aumento della pressione intratoracica, occorre quindi mantenere valori più alti di pressione venosa centrale (12-15 mmHg). Una considerazione simile deve essere fatta nelle situazioni in cui si registra un aumento della pressione intraaddominale.

La PVC non riflette direttamente il volume intravascolare.

## 2. PAM

Il secondo target è la PAM.

Infatti, poiché al di sotto di una certa pressione arteriosa media si perde l'autoregolazione a livello di alcuni distretti vascolari, la perfusione diventa dipendente, in modo lineare, dalla pressione. Nel caso in cui nonostante l'appropriato reintegro volemico non si riesce a migliorare la pressione arteriosa e la perfusione degli organi, con una PAM < 65 è necessario sostenere il circolo con i vasopressori.

Questa terapia potrebbe essere necessaria anche durante il reintegro volemico, con un'ipovolemia non ancora corretta, per sostenere transitoriamente le funzioni vitali del paziente e per mantenere la perfusione nei casi in cui l'ipotensione diventa rischiosa per la vita stessa del malato.

Il target è quello di mantenere una MAP  $\geq 65$  mm Hg.

Il farmaco di prima scelta è la noradrenalina (grade 1B), con un dosaggio da 0.01ug/kg/min a 0.2 ug/kg/min che andrà utilizzato sia in caso di ipotensione arteriosa nonostante espansione volemica "mirata" (PVC > 8 mmHg), sia in caso di ipotensione arteriosa "life-threatening" (PAD < 40mmHg) in corso di espansione volemica. La norepinefrina aumenta la pressione arteriosa media grazie ai suoi effetti vasocostrittori associati a minime variazioni della frequenza e a un minor aumento della gittata cardiaca rispetto alla dopamina. La norepinefrina è più potente e più efficace della dopamina nel migliorare l'ipotensione del paziente in shock settico.

La dopamina può essere utile ma provoca più facilmente tachicardia e può essere più aritmogena.

L'adrenalina trova utilizzo quando è necessario aggiungere un vasopressore e solo in pazienti selezionati con basso rischio di tachiaritmie e/o bradicardie assolute e relative (grado 2C).

Basse dosi di vasopressina possono essere efficaci nell'aumentare la pressione arteriosa nei soggetti refrattari ad altri vasopressori, sebbene non siano ancora disponibili dati relativi all'outcome di questi malati. A differenza della noradrenalina e della dopamina, la vasopressina è un vasocostrittore diretto, privo di effetti inotropi o cronotropi, e può provocare la diminuzione della portata cardiaca e la riduzione del flusso epato-splanchnico.

La maggior parte dei lavori pubblicati escludono dal trattamento con vasopressina tutti i pazienti con un indice cardiaco < 2 o 2,5 L/min. Il farmaco dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione cardiaca in quanto può diminuire la gittata cardiaca.

Dosi di vasopressina superiori a 0,04 unità/min sono state associate ad ischemia miocardica, diminuzione significativa della portata cardiaca e arresto cardiaco. Se usata negli adulti, essa dovrebbe essere somministrata in infusione continua alla velocità di 0,01-0,04 U/min.

## 3. ScvO<sub>2</sub>

Il terzo target è la saturazione venosa centrale che misura, attraverso un prelievo dalla via distale di un catetere venoso centrale in Atrio dx, la quota di ossigeno rimanente nel sangue venoso dopo il passaggio attraverso i tessuti e riflette l'equilibrio tra il trasporto e il consumo di O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>).

Il valore ottimale è 70% o 65% in caso di SvO<sub>2</sub> (grade 1C).

I principali determinanti della ScvO<sub>2</sub> sono la portata cardiaca, la saturazione periferica, il contenuto di emoglobina e il consumo di ossigeno.

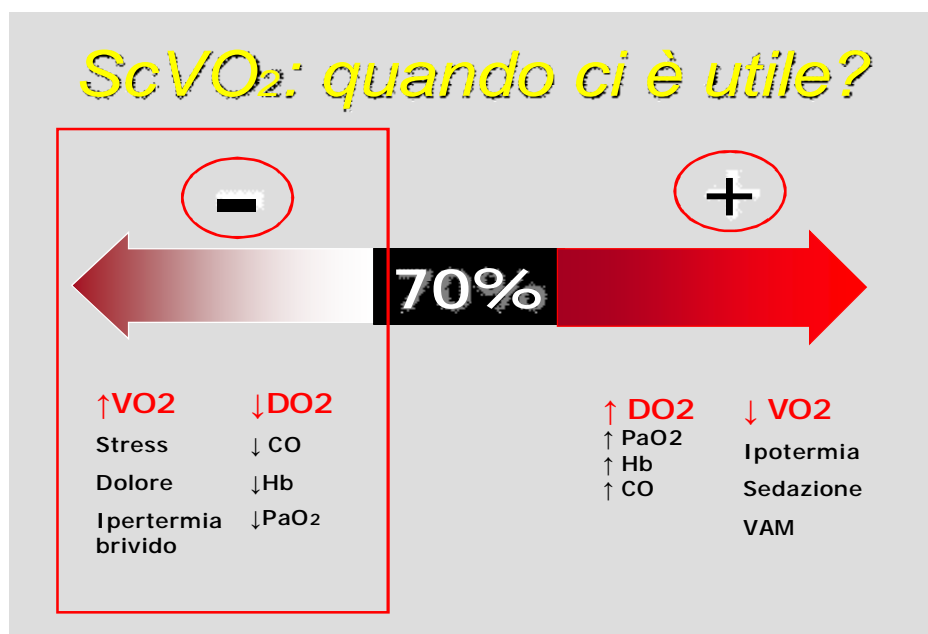
La diminuzione della ScvO<sub>2</sub> è uno dei segni più precoci di peggioramento della perfusione tissutale perchè segnala l'ipossia d'organo prima della comparsa del danno. I pazienti settici, normalmente, hanno una ScvO<sub>2</sub> normale o alta a causa della ridotta estrazione di O<sub>2</sub>. Quindi una ScvO<sub>2</sub> normale o alta non esclude un'ipossia tissutale. Mentre una scvO<sub>2</sub> bassa (<70%) è un importante segno di inadeguato trasporto di ossigeno per rispondere alle richieste dell'organismo.

Sono ritenute attendibili le determinazioni della saturazione di ossigeno sia eseguite continuamente sia quelle intermittenti.

Nei pazienti con catetere di Svan-Ganz, la SvO<sub>2</sub> è utilizzabile alla stregua della ScvO<sub>2</sub>. Numerosi studi hanno, però, dimostrato che la SvO<sub>2</sub> tende ad essere minore della ScvO<sub>2</sub> in pazienti con shock ipovolemico, cardiogeno o settico in fase avanzata. Un recente studio in pazienti critici (inclusi pazienti con shock settico) mette in evidenza che una SvO<sub>2</sub> pari al 65% è simile a una ScvO<sub>2</sub> del 70% (Rhodes, Bennet, 2004).

Se entro le prime 6 ore la SvO<sub>2</sub> o la ScvO<sub>2</sub> rimane inferiore al 70% nonostante una ottimale pressione venosa centrale, si devono trasfondere delle emazie concentrate fino ad ottenere un ematocrito >30% e, successivamente, qualora il quadro rimanga immutato, si devono somministrare agenti inotropi (dobutamina) fino a un massimo di 20 µg/Kg/min (grade 1C).

I pazienti ipotesi con sepsi grave potrebbero avere una portata cardiaca bassa, normale o aumentata. Per questo motivo, si raccomanda il trattamento combinato con inotropi (la dobutamina rappresenta l'inotropo di prima scelta per i pazienti con sospetta o accertata bassa portata cardiaca, malgrado normali pressioni di riempimento ventricolare sinistro) e vasopressori, come ad esempio la norepinefrina e la dopamina.



### 9.2.3 TERAPIE DI SUPPORTO

#### a) I BICARBONATI

La terapia con bicarbonati allo scopo di migliorare l'emodinamica o ridurre le richieste di farmaci vasopressori non è raccomandata per il trattamento della lattacidemia indotta dall'ipoperfusione con un pH = o maggiore di 7,15 (grade 2B)

Nonostante un ampio dibattito sull'appropriato trattamento con agenti alcalinizzanti (Cariou et al., 2004), al momento l'approccio migliore al trattamento dell'acidosi metabolica in pazienti con sepsi grave o shock settico rimane quello di correggere le cause sottostanti l'acidosi lattica, per esempio restaurando una minima pressione di perfusione e del livello di ossigenazione utilizzando fluidi, agenti vasopressori,

ventilazione meccanica e sospensione dei farmaci che possono concorrere all'instaurarsi dell'acidosi come:

- Biguanidi
- Farmaci antiretrovirali
- Acetaminofene
- Etanolo
- Propilene glicole
- Nitroprussiato
- Propofol
- Lattulosio
- Linezolid
- Beta-2 agonisti
- Teofillina
- Epinefrina
- Salicilati
- Isoniazide
- Norepinefrina
- Simvastatina
- Acido nalixidixico

(Fall, Szerlip, 2005)

#### **b) GLICEMIA E NUTRIZIONE**

Dopo l'iniziale stabilizzazione dei pazienti in sepsi grave, si dovrebbe iniziare un protocollo glicemico qualora la glicemia superi i 180 mg/dl in due rilevazioni successive (grade 1A) con l'obiettivo di mantenere una glicemia <180 mg/dl, attraverso una strategia che possa prevenire l'iperglicemia, utilizzando l'infusione continua di insulina, piuttosto che un utilizzo sistematico di alte dosi di insulina sui picchi di glicemia. Con questo protocollo la glicemia dovrebbe essere monitorata frequentemente subito dopo l'inizio dell'infusione (ogni 60 minuti) e su base regolare (ogni 4 ore) dal momento che la glicemia si è stabilizzata (grade 1C).

Questa strategia di controllo dovrebbe includere anche un protocollo nutrizionale adattato alle caratteristiche metaboliche di ogni paziente e all'utilizzo preferenziale della nutrizione per via enterale, anche in associazione con quella parenterale o con glucosate. (Cariou et al., 2004).

#### **c) CORTICOSTEROIDI**

I corticosteroidi per via endovenosa (idrocortisone 200 mg/die) somministrati in 3-4 boli/die o in infusione continua sono raccomandati solo nei pazienti in shock settico che richiedono l'infusione di vasopressori per mantenere un'adeguata pressione arteriosa, nonostante un'adeguata fluido terapia (grade 2C).

Non esistono studi che dimostrano che dosi di carico di steroidi migliorino la prognosi dei pazienti in sepsi senza un quadro di shock settico, a meno che il malato non richieda una terapia sostitutiva per la sua storia clinica o per la presenza di un'insufficienza surrenalica: quindi in assenza di shock, i corticosteroidi non dovrebbero essere somministrati per il trattamento della sepsi (grade 1D).

In ogni caso non c'è una specifica controindicazione a continuare la terapia di mantenimento con steroidi o ad impiegare dosi di carico di steroidi se la storia clinica o il quadro endocrino del malato lo richiedono (grade 2D).

I corticosteroidi globalmente non hanno inciso sulla mortalità globale a 28 giorni e sulla mortalità ospedaliera in pazienti con sepsi grave o shock settico. (Annane et al., 2004).

La meta-analisi di un sottogruppo di 5 trial che hanno studiato un iter di trattamento di 5 giorni con basse dosi di corticosteroidi ha evidenziato un impatto dei corticosteroidi sulla mortalità per tutte le cause.

La dose di idrocortisone (o equivalente) usata in questi studi era di 200-300 mg somministrata come bolo endovena o in infusione continua per 5-11 giorni. Le evidenze accumulate da 8 trial uniformemente non supportano l'utilizzo di alte dosi di corticosteroidi somministrate con iter breve in pazienti con sepsi grave e shock settico (Hamrahan et al., 2004).

Non è raccomandabile il test di stimolazione con ormone adrenocorticotropo (ACTH) al fine di individuare i pazienti in shock settico che necessitano idrocortisone (grade 2B).

#### **d) EMODERIVATI**

In assenza di particolari circostanze come l'ischemia miocardica, emorragie acute o anemia grave, la trasfusione con GRC è indicata qualora il valore di Hb sia < 7 g/dl con l'obiettivo di raggiungere un target di 7-9 g/dl (grade 1B).

Non è indicato l'uso dell'eritropoietina nel trattamento dell'anemia nei pazienti settici (grade 1B).

Sono raccomandate trasfusioni di piastrine (grade 2D) in caso di:

- ü piastrine < 10.000/mm<sup>3</sup> in assenza di sanguinamenti evidenti;
- ü piastrine < 20.000/mm<sup>3</sup> in pazienti con rischio di sanguinamento
- ü piastrine ≥ 50.000/mm<sup>3</sup> in previsione di interventi chirurgici o procedure invasive.

#### **e) IMMUNOGLOBULINE E SELENIO**

Non sono indicati l'utilizzo endovenoso di immunoglobuline (grade 2B) e selenio (grade 2 C) nel trattamento dei pazienti settici.

#### **f) DIALISI**

In caso di insufficienza renale acuta nel paziente con sepsi severa è possibile utilizzare sia l'emodialisi intermittente che quella continuativa (grade 2B), anche se la seconda permette un controllo più accurato del bilancio idrico (grade 2D).

### **7 ERADICAZIONE DELLA FONTE**

Gli interventi di eradicazione della fonte settica sono essenziali per la sopravvivenza del paziente e devono essere eseguiti entro 12 h dalla diagnosi (grade 1C).

Gli interventi dovrebbero essere iniziati solo dopo un'adeguata rianimazione ad eccezione dei casi di necrosi infetta dei tessuti molli o ischemia intestinale, dove l'intervento tempestivo o d'emergenza è di particolare importanza.

Nel caso in cui la fonte settica è un accesso intravascolare, deve essere subito rimosso.

### **9. ALLEGATI**

AII. 1 MA 01/PDTA -05 **TERAPIA ANTIBIOTICA**

AII. 2 MA 02/PDTA -05 **MODALITÀ DI PRELIEVO EMOCOLTURE**