

GESTIONE E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON SEPSI GRAVE/SHOCK SETTICO

Redazione:	Verifica:	Approvazione:
<i>Dr. Paolo Chiarandini SOC Anestesia e Rianimazione</i>	<i>Dr.ssa M.G. Costa Dott.ssa M. Lugano Dott. L. Vetrugno Dott. L. Spagnesi Dott. N. Langiano SOC Anestesia e Rianimazione</i>	<i>Il Direttore SOC Anestesia e Rianimazione Prof. Giorgio Della Rocca</i>
<i>Firma</i>	<i>Firma</i>	<i>Firma</i>

Documento precedente	Versione attuale	Data	Descrizione della modifica
Versione interna alla struttura del 2010	02	02/05/2013	<i>Nuovo formato aziendale del documento.</i>

Parola chiave 1	Parola chiave 2	Parola chiave 3
Valutazione e cura del paziente	Sepsi	Shock settico

INDICE

1	Scopo e campo di applicazione.....	3
2	Destinatari.....	3
3	Contenuti.....	3
3.1	Diagnosi.....	3
3.2	Identificazione dell'agente causale e "source control"	4
3.3	Monitoraggio e stabilizzazione emodinamica (allegato 4).....	5
3.4	Terapia di supporto.....	5
4	Responsabilità.....	8
5	Terminologie e abbreviazioni	8
6	Riferimenti normativi e bibliografici	8
7	Allegati	8

1 Scopo e campo di applicazione

La procedura ha come scopo quello di fornire il razionale per la diagnosi, il monitoraggio ed il trattamento del paziente con sepsi grave/shock settico che sia ricoverato in Terapia Intensiva, secondo le ultime linee guida pubblicate e la revisione della letteratura, e secondo le procedure e protocolli aziendali in uso.¹

La presente procedura si applica a tutti i pazienti con sepsi grave/shock settico e che abbiano i requisiti per il ricovero in Terapia Intensiva (vedi criteri di ammissione in T.I.).

2 Destinatari

Il documento è destinato al personale medico (anestesisti rianimatori, specializzandi in anestesia e medici frequentatori) afferenti alla Clinica di Anestesia, oltre che al personale infermieristico che opera presso la Clinica.

3 Contenuti

La sepsi è una delle patologie più frequenti in ambito ospedaliero. Quando coinvolge la funzione di diversi organi o apparati (sepsi grave/shock settico) è gravata da un'alta mortalità. Negli ultimi anni, con l'aumento delle conoscenze della fisiopatologia alla base di questa sindrome, e delle opzioni terapeutiche che si sono rivelate efficaci, diverse società scientifiche (ESICM, SCCM) hanno elaborato delle linee guida di trattamento che hanno lo scopo di evidenziare, con la metodologia dell'evidence based medicine (EBM), quelli che sono gli aspetti diagnostici e terapeutici più significativi e meglio provati.

Queste linee guida vanno però poi adattate alle modalità operative, logistiche e di risorse disponibili nelle varie realtà cliniche che si trovano ad operare in ambiti e contesti diversi.

Le decisioni cliniche sui pazienti affetti da sepsi grave/shock settico vengono prese quindi tenendo in considerazione una molteplicità di fattori come la letteratura pubblicata, le risorse disponibili, le peculiarità che ogni singolo caso presenta, ed un processo di confronto/integrazione tra i vari professionisti coinvolti. Questo protocollo (esemplificato dalla flow-chart presente nell'Allegato 1), non intende essere esaustivo di tutte le componenti menzionate, ma fungere da strumento di razionalizzazione del percorso clinico di questi pazienti.

3.1 Diagnosi

Nonostante siano passati più di 20 anni dalla prima definizione (1992, ACCP)², la diagnosi di sepsi grave e shock settico rimane poco definibile in modo oggettivo e/o con univoci criteri clinici/laboratoristici, ma si basa sulla presenza di segni e sintomi che assumono validità e concretezza in un "giudizio" clinico basato sulla osservazione ed integrazione dei dati del paziente. Se la presenza dell'infezione (documentata o fortemente sospetta) rimane il presupposto per la diagnosi, la presenza e la definizione della/delle disfunzioni d'organo non riesce ancora ad essere univocamente determinata. Pertanto si rimanda alla tabella (criteri diagnostici della sepsi) per un elenco dei segni/sintomi che possono/devono essere presenti, ma che di per sé non sono

sufficientemente sensibili/specifici per essere criteri diagnostici univoci per la diagnosi di sepsi. (Allegati 2 e 3). Dati recenti hanno poi dimostrato come vi sia anche una componente genetica associata allo sviluppo ed alla gravità della sindrome. Seppur di grande importanza, al momento questi dati rimangono legati ad un ambito di ricerca e non hanno trovato una applicazione clinica.

Su un dato però la letteratura e gli esperti concordano, e cioè l'importanza della precocità della diagnosi e quindi una corretta terapia eziologica e di supporto. Questa precocità si riflette sulla morbilità e sulla mortalità della sindrome.

Pertanto lo sforzo di arrivare ad una diagnosi basata sia su criteri clinici che laboratoristici/strumentali (radiologico) deve essere massimale e condotto nel più breve tempo possibile.

Attualmente non esiste un marker biologico con una adeguata sensibilità e specificità per individuare i pazienti settici né tanto meno per definirne la gravità. Negli ultimi anni diversi lavori hanno preso in considerazione l'utilizzo della procalcitonina (PCT) ematica. Pur dimostrando una specificità e sensibilità migliore rispetto alla tradizionale PCR, non si può considerare al momento un biomarker affidabile e sicuro. Pertanto non si consiglia un dosaggio routinario nei pazienti settici (che pertanto continuano ad essere monitorati con la PCR), ma il solo utilizzo in caso di dubbio clinico e nel quale sia da confermare o meno il sospetto di una SIRS vs Sepsis (vedi protocollo aziendale sulla PCT).

3.2 Identificazione dell'agente causale e "source control"

Come già detto, non esiste sepsi senza infezione, ed una terapia antinfettiva appropriata rimane fondamentale nel determinare l'outcome della patologia.

La ricerca dell'agente causale deve essere perseguita con la ricerca colturale eseguita su campioni biologici sospetti prelevati dal paziente (emoculture, colture di drenaggi, tracheoaspirati, ecc). Questa ricerca andrebbe eseguita prima della somministrazione di agenti antiinfettivi o il più lontano possibile dalla loro somministrazione, al fine di massimizzare la probabilità di positivizzazione e minimizzando i falsi negativi, e pesando il rischio/beneficio di un falso negativo a fronte di un ritardo terapeutico. Particolare cura andrà inoltre posta sulla fase preanalitica dei campioni raccolti da inviare alla SOC di microbiologia (prelievo, conservazione ed invio dei campioni).

Qualora, caso assai frequente, si debba comunque iniziare una terapia antinfettiva "empirica", questa dovrà essere condotta seguendo il concetto della "escalation therapy" (seguita da una "de-escalation therapy" il più rapida possibile), secondo i protocolli aziendali presenti, con il supporto dei colleghi infettivologi ove indicato, e nell'ottica di una gestione del "farmaco" basata sulla necessità del migliore rapporto rischio/beneficio economico e di risorse.

Insieme alla terapia antiinfettiva, un ruolo fondamentale lo riveste il concetto del "source control". La bonifica del sito infettivo, specialmente in caso di raccolte ascessuali o intracavitari (intra-peritoneali, intrapleuriche, ecc), non può essere rimandata o non eseguita, pena la failure terapeutica.

3.3 Monitoraggio e stabilizzazione emodinamica (allegato 4)

Il danno d'organo associato alla sepsi è caratteristico della sindrome clinica definita come sepsi grave, mentre il coinvolgimento del sistema cardiocircolatorio di quello definito come shock settico. Questo danno funzionale non è direttamente attribuibile all'effetto patogeno dell'agente infettivo, ma risulta secondario all'interazione tra questo ed il sistema immunitario ed alla risposta che questo sviluppa contro l'agente causale.

Se da un punto di vista fisiopatologico, ancora non vi sono, se non a livello sperimentale, conoscenze e opzioni terapeutiche per intervenire in questa fase (modulazione risposta infiammatoria, o modulazione dei mediatori infiammatori), quasi sempre associata a questa fase vi è una ipoperfusione degli organi/apparati interessati. Questo diventa ancora più importante nei casi di shock settico, che per definizione coinvolgono l'intera integrità degli apparati trattandosi di una ipoperfusione generalizzata.

Questa ipoperfusione si traduce in un aggravamento del danno immunomediato, che diventa ancora più importante con il passare del tempo.

Vi è concordanza in letteratura nell'importanza di identificare precocemente e quindi trattare tempestivamente questa ipoperfusione. La risoluzione precoce di questa ipoperfusione con il debito di ossigeno che questa comportava era alla base dei risultati raggiunti da Rivers e coll. con l'"*early goal directed protocol*" nei pazienti settici.³ A distanza di anni dalla sua pubblicazione, questo tipo di approccio ha mantenuto la sua importanza nella rianimazione precoce del paziente settico, ed è entrato nella composizione delle bundles proposte dalle linee guida internazionali. Queste bundles sono un insieme di trattamenti e/o dati che effettuati entro le prime ore dalla diagnosi di sepsi grave/shock settico si sono dimostrate in grado di migliorare l'outcome di questi malati e che associate risultano in un effetto maggiore rispetto all'esecuzione delle singole misure. Le bundles si dividono in due classi che hanno una priorità di esecuzione temporale diversa (3 e 6 ore). Sebbene per l'anestesista rianimatore che deve "gestire" il paziente in Terapia Intensiva rivestano un ruolo secondario in quanto solitamente già vengono effettuate nell'ambito di uno "standard rianimatorio", mantengono la loro importanza soprattutto nell'ottica di motivare tutto il personale di reparto a scopi terapeutici comuni ed a uniformare la gestione di questa tipologia di pazienti.

Per quanto riguarda il monitoraggio emodinamico suggerito in questi pazienti, esso va adattato sulla gravità delle condizioni cliniche, considerando un approccio che preveda una invasività da relazionare alla severità del caso, ricordando che comunque il paziente che viene ammesso in T.I. a causa di questa sindrome presenta di per sé una gravità alta. La valutazione ecocardiografica (sia transtoracica, sia transesofagea) ha ormai raggiunto una buona diffusione anche nella capacità di interpretazione diagnostica, da parte di tutto il personale medico afferente. Tuttavia, va ricordato che questo tipo di approccio, mandatorio all'inizio per la sua bassa invasività e costi, raramente è in grado di permettere un trattamento emodinamico mirato al raggiungimento di una ottimizzazione del trasporto di ossigeno (questi pazienti si presentano con quadri emodinamici di alte gittate e di relativa ipovolemia e quindi di ancor più difficile interpretazione del dato ecografico). Pertanto si consiglia comunque, il precoce monitoraggio del flusso cardiaco

con metodiche che permettano un approccio emodinamico “early goal” condiviso. Per quanto riguarda il tipo di fluido da somministrare si rimanda al protocollo apposito.

3.4 Terapia di supporto

La terapia di supporto specifica del paziente settico, da intendersi come aggiuntiva alla terapia causale infettiva ed al “source control”, è andata incontro a diverse modifiche negli ultimi anni. Alcuni dei capisaldi considerati ad “alta evidenza” come gli steroidi e l’utilizzo della Proteina C attivata (Xigris), non hanno dimostrato una sufficiente efficacia e sono stati quindi ridimensionati od abbandonati. Altri sono stati confermati, ed altri ancora sono tuttora sottoposti a verifiche cliniche. Di alcuni di questi, vedi controllo stretto della glicemia, l’utilizzo in questo protocollo tiene in considerazione anche il grado di implementazione raggiunto nella pratica clinica e la scarsa evidenza di effetti collaterali significativi.

A. Controllo stretto della glicemia. Vedi protocollo specifico. Rimane un significativo dibattito anche a distanza di anni, sull’efficacia del controllo glicemico stretto, del target di glicemia da tenere e sul rischio di episodi di ipoglicemia. Considerando che il controllo della glicemia mediante infusione continua di insulina é ormai diventato uno standard terapeutico infermieristico e la bassa incidenza di episodi di ipoglicemia riscontrati, si ritiene di mantenere questo approccio terapeutico che comunque non prevede il raggiungimento di valori glicemici così “stretti”.

B. Emocomponenti. Le ultime linee guida mantengono come livello di emoglobina minimo per la somministrazione di emazie concentrate, in pazienti senza problematiche di cardiopatia ischemica, il valore di 7 g/dl.

Tuttavia nel lavoro sulla ScvO₂, uno degli elementi che sono risultati significativamente diversi nei due gruppi di pazienti trattati, è stata proprio la quantità di unità di emazie somministrate (raggiunti valori di Hct ben superiori al limite suggerito). Questo pone delle ovvie perplessità sulla effettiva validità di tale limite. Va comunque ricordato che il limite di 7 g/dl non prende in considerazione la valutazione o meno di un parametro di consumo di ossigeno come la SvcO₂. Pertanto l’indicazione è di tenere valido questo trigger se non disponibile il valore di ScvO₂ (ovviamente non nel paziente cardiopatico), e di valutare l’effettiva necessità di superamento del limite (sia verso l’alto che verso il basso), nel caso sia disponibile il dato dell’effettivo rapporto tra consumo e delivery di ossigeno (SvcO₂). Per quanto riguarda gli altri emocomponenti, va ricordato che uno dei meccanismi fisiopatologici alla base del danno d’organo nella sepsi è la formazione e deposizione di microtrombi che limitano la perfusione dell’organo. E’ pertanto sconsigliato nel paziente settico somministrare agenti procoagulanti come il plasma anche nel caso di alterazione dei parametri coagulativi, se non in caso di sanguinamenti non controllabili. Nel caso dell’Antitrombina (AT), che per anni e con alcune deboli evidenze in letteratura sembrava avere qualche effetto positivo nei pazienti settici, le ultime linee guida ne sconsigliano l’utilizzo, anche nell’ottica dell’ottenimento di un dato di normalità.

Tuttavia, prendendo in considerazione lo stato procoagulativo di questi pazienti e recenti dati bibliografici, si è convenuto che una normalizzazione del valore ematico possa essere presa in considerazione dopo discussione del singolo caso.

C. **Steroidi.** Le ultime linee non prevedono l'utilizzo di steroidi nei casi di sepsi grave e se si riesce ad ottenere una stabilizzazione del quadro di shock con terapia fluidica e/o aminica, ma solo nei casi di shock "non responder". In questi ultimi, viene suggerito il dosaggio di 200 mg/die di idrocortisone e possibilmente in infusione continua. Non viene inoltre più suggerita l'esecuzione del test con l'ACTH per evidenziare i potenziali beneficiari del trattamento (in ambito di shock settico).

D. **Ventilazione protettiva.** La sepsi è una delle cause riconosciute di ARDS. Nel caso vi sia quindi lo sviluppo di questa sindrome respiratoria in un paziente settico, questo va trattato dal punto di vista ventilatorio in accordo con le evidenze scientifiche sull'argomento (ventilazione protettiva) a cui si rimanda.

E. **Emofiltrazione.** L'insufficienza renale acuta è una delle disfunzioni d'organo più frequentemente associate alla sepsi grave/shock settico. Di conseguenza frequentemente si rende necessario ricorrere all'utilizzo di tecniche di emofiltrazione/dialisi continua o intermittente, sebbene a tutt'oggi non vi sia significativa evidenza dell'efficacia di una metodica verso l'altra, se non nei casi di instabilità emodinamica, così come dell'utilizzo di alti vs bassi flussi. Tuttavia l'utilizzo di tecniche emofiltrative continue è diventato di corrente utilizzo e di gestione routinaria nella Clinica. Pertanto appare razionale utilizzare l'emofiltrazione continua come primo approccio al paziente in sepsi grave/shock settico, lasciando l'eventuale utilizzo di tecniche intermittenti alla stabilizzazione del quadro clinico. Per quanto riguarda l'utilizzo di alti vs bassi flussi, si rimanda alla discussione del singolo caso. (vedi protocollo emofiltrazione). Stesso dicasi per l'utilizzo di tecniche emofiltrative con adsorbenti (ex toramixina) che vanno riservate a casi particolari.

4 Responsabilità

L'applicazione del presente protocollo é responsabilità del medico anestesista-rianimatore di guardia, mentre la conoscenza é di responsabilità del personale medico in formazione (specializzandi, medici frequentatori) e del personale infermieristico, per quanto di competenza.

5 Terminologie e abbreviazioni

Spiegare termini e abbreviazioni non immediatamente note, se usate nel documento...

Sepsi:	Il termine sepsi (dal greco <i>σήψις</i> , "sēpsis", putrefazione) indica una malattia sistemica , la risposta dell'organismo (sotto forma di SIRS , Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica) all'invasione di tessuti, fluidi o cavità corporee normalmente sterili da parte di microrganismi patogeni o potenzialmente patogeni[1]. Le complesse interazioni tra il microrganismo infettante, il sistema immunitario dell'ospite, le risposte infiammatorie e la coagulazione influenzano l'esito nella sepsi.
Sepsi grave:	Sepsi associata ad insufficienza d'organo non direttamente correlata alla causa infettiva
Shock settico	Sepsi associata ad ipotensione necessitante supporto con amine vasoattive od a segni di ipoperfusione generalizzata
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
SCCM	Society of Critical Care Medicine
PCR	Proteina C reattiva
PCT	Procalcitonina
ACTH	Ormone Adrenocorticotropo

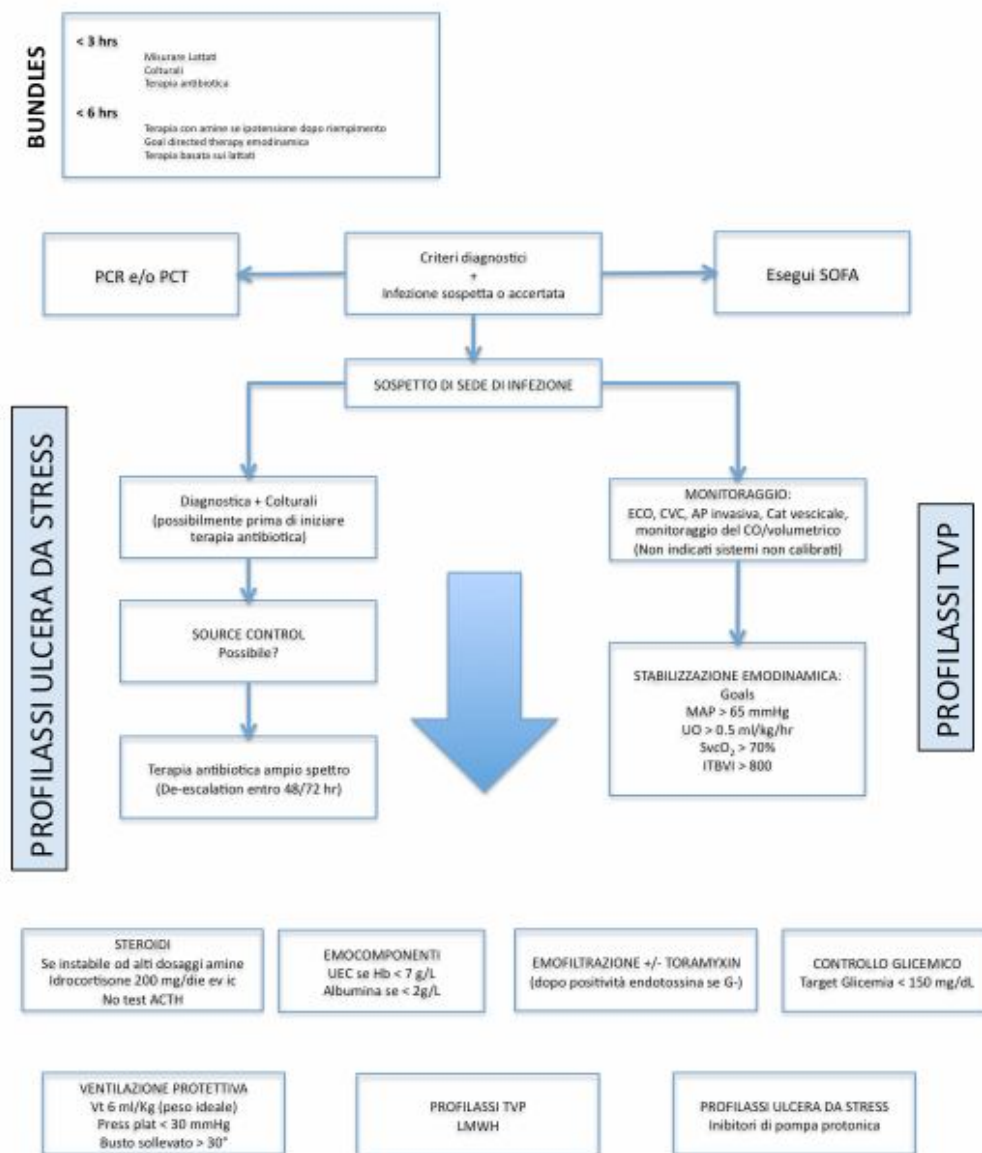
6 Riferimenti normativi e bibliografici

1. DellingerRP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580-637.
2. Members of the American College of Chest Physiscians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-874. Rivers E, Bryant N, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment os severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early Goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.

7 Allegati

Gli allegati sono presentati di seguito nel testo.

Allegato 1: Flow chart



Allegato 2: Criteri diagnostici Sepsi

Infection, documented or suspected, and some of the following:
<p>General variables</p> <ul style="list-style-type: none"> Fever ($> 38.3^{\circ}\text{C}$) Hypothermia (core temperature $< 36^{\circ}\text{C}$) Heart rate $> 90/\text{min}^{-1}$ or more than two SD above the normal value for age Tachypnea Altered mental status Significant edema or positive fluid balance ($> 20\text{ mL/kg}$ over 24 hr) Hyperglycemia (plasma glucose $> 140\text{ mg/dL}$ or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes
<p>Inflammatory variables</p> <ul style="list-style-type: none"> Leukocytosis (WBC count $> 12,000\ \mu\text{L}^{-1}$) Leukopenia (WBC count $< 4000\ \mu\text{L}^{-1}$) Normal WBC count with greater than 10% immature forms Plasma C-reactive protein more than two SD above the normal value Plasma procalcitonin more than two SD above the normal value
<p>Hemodynamic variables</p> <ul style="list-style-type: none"> Arterial hypotension (SBP $< 90\text{ mm Hg}$, MAP $< 70\text{ mm Hg}$, or an SBP decrease $> 40\text{ mm Hg}$ in adults or less than two SD below normal for age)
<p>Organ dysfunction variables</p> <ul style="list-style-type: none"> Arterial hypoxemia ($\text{Pao}_2/\text{FiO}_2 < 300$) Acute oliguria (urine output $< 0.5\text{ mL/kg/hr}$ for at least 2 hrs despite adequate fluid resuscitation) Creatinine increase $> 0.5\text{ mg/dL}$ or $44.2\ \mu\text{mol/L}$ Coagulation abnormalities (INR > 1.5 or aPTT $> 60\text{ s}$) Ileus (absent bowel sounds) Thrombocytopenia (platelet count $< 100,000\ \mu\text{L}^{-1}$) Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $> 4\text{ mg/dL}$ or $70\ \mu\text{mol/L}$)
<p>Tissue perfusion variables</p> <ul style="list-style-type: none"> Hyperlactatemia ($> 1\text{ mmol/L}$) Decreased capillary refill or mottling
<p>WBC – white blood cell; SBP – systolic blood pressure; MAP – mean arterial pressure; INR – international normalized ratio; aPTT – activated partial thromboplastin time.</p> <p>Diagnostic criteria for sepsis in the pediatric population are signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature $> 38.5^{\circ}\text{C}$ or $< 35^{\circ}\text{C}$), tachycardia (may be absent in hypothermic patients), and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, increased serum lactate level, or bounding pulses.</p>

Allegato 3: Criteri diagnostici Sepsis Grave

Severe sepsis definition = sepsis-induced tissue hypoperfusion or organ dysfunction (any of the following thought to be due to the infection)

Sepsis-induced hypotension

Lactate above upper limits laboratory normal

Urine output $< 0.5 \text{ mL/kg/hr}$ for more than 2 hrs despite adequate fluid resuscitation

Acute lung injury with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ in the absence of pneumonia as infection source

Acute lung injury with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ in the presence of pneumonia as infection source

Creatinine $> 2.0 \text{ mg/dL}$ ($176.8 \text{ }\mu\text{mol/L}$)

Bilirubin $> 2 \text{ mg/dL}$ ($34.2 \text{ }\mu\text{mol/L}$)

Platelet count $< 100,000 \text{ }\mu\text{L}$

Coagulopathy (international normalized ratio > 1.5)

Allegato 4: Stabilizzazione emodinamica

GOALS TERAPEUTICI

HR = 65-100 b/min mAP > 65 mmHg

$S_{c}vO_2 > 70\%$

Diuresi > 0.5 ml/Kg/hr

CI > 2 L/min/m²

Lattati = 1-2 mmol/L

ITBVI > 800 ml/m²

Precarico ?

ECOCARDIOGRAFIA

Considera monitoraggio CO
(No dispositivi non calibrati)
 ITBVI < 800 ml/m² (se PiCCO)

Test Fluid Responsiveness (15 min)
 3 ml/Kg Colloide (Albuminata)

Ipotensione?

mAP < 65 mmHg
Rivaluta se pz iperteso (anamnesi)

NORADRENALINA
*Considera Terlipressina
 se NRD > 1 mcg/Kg/min*

Bassa gettata?

CI < 2 L/min/m²
 e/o
 $S_{c}vO_2 < 70\%$

DOBUTAMINA
*Non incrementare dose
 se CI 3.5 – 4 L/min/m²*

Allegato 5: Foglio sinottico paziente settico

	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___
CLINICA/LAB	T MAX 24h precedenti	___	T MAX 24h precedenti	___	T MAX 24h precedenti	___
	WBC (mm ³)	___	WBC (mm ³)	___	WBC (mm ³)	___
	ScvO ₂ (%)	___	ScvO ₂ (%)	___	ScvO ₂ (%)	___
	Lac MAX 24 h precedenti	___	Lac MAX 24 h precedenti	___	Lac MAX 24 h precedenti	___
	PCR	___	PCR	___	PCR	___
	PCT	___	PCT	___	PCT	___
SOFA	Respirat.	___	Respirat.	___	Respirat.	___
	CVS	___	CVS	___	CVS	___
	Bilirub	___	Bilirub	___	Bilirub	___
	INR	___	INR	___	INR	___
	GCS	___	GCS	___	GCS	___
	Renale	___	Renale	___	Renale	___
COLTURALI	EMOCOLTURE	___	EMOCOLTURE	___	EMOCOLTURE	___
	DRENAGGI ADDOMINALI	___	DRENAGGI ADDOMINALI	___	DRENAGGI ADDOMINALI	___
	DRENAGGI TORACICI	___	DRENAGGI TORACICI	___	DRENAGGI TORACICI	___
	CAT VESICALE	___	CAT VESICALE	___	CAT VESICALE	___
	CATETERI VASCOLARI	___	CATETERI VASCOLARI	___	CATETERI VASCOLARI	___
	BRONCOASPI.	___	BRONCOASPI.	___	BRONCOASPI.	___
	BAL	___	BAL	___	BAL	___
	ALTRO	___	ALTRO	___	ALTRO	___
ANTIBIOTICI	___	___	___	___	___	___
	___	___	___	___	___	___
	___	___	___	___	___	___