



AZIENDA OSPEDALIERA DELLA PROVINCIA DI PAVIA

Sede Legale: Viale Repubblica, 34 - 27100 PAVIA

Tel. 0382 530596 - Telefax 0382 531174

www.ospedali.pavia.it

PDTA: GESTIONE DELLA SEPSI GRAVE, IDENTIFICAZIONE E TRATTAMENTO PRECOCE

Rev.	n°	Descrizione modifica	Firma	Data
Rev. n° 0				Dicembre 2013
Rev. n° 1				Marzo 2014
Preparato: GAD sepsi		Controllato: RISK MANAGER	Verificato e approvato: CIO	

Gruppo di Lavoro

Mirko Bernini
Carolina Bona
Livio Carnevale
Andrea Casarini
Claudia Casarini
Anna Levati
Lucio Liberato
Mariangela Lodi
Antonella Macchi
Cristoforo Noto
Lucia Pacchiarini
Giuseppina Pontello
Deborah Ratti
Franca Schepis
Cinzia Vaccaroli
Luigina Zambianchi

Sommario

1. SCOPO	4
2. CAMPO D'APPLICAZIONE	4
3. INTRODUZIONE.....	4
4. DEFINIZIONE DI SIRS - SEPSI – SEPSI SEVERA – SHOCK SETTICO	4
4.A SIRS	4
4.B SEPSI.....	5
4.C SEPSI GRAVE	5
4.D SHOCK SETTICO	5
5. BUNDLE RESUSCITATIVI.....	6
6. INDICATORI	6
7. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	7
7.A INDIVIDUAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE SETTICO.....	7
7.B PERCORSO DEL PAZIENTE SETTICO IN PS-DEA.....	7
<u>7.b.1 TRIAGE</u>	7
<u>7.b.2 PRESA IN CARICO</u>	7
<u>7.b.3 RICOVERO</u>	8
7.C PERCORSO DEL PAZIENTE SETTICO IN REPARTO DI DEGENZA	8
7.D FLUSSO OPERATIVO (SBAR)	8
8. BIOCHIMICA ED ESAMI COLTURALI	9
LATTATI	9
9. BIOIMMAGINI.....	10
10. DIURESI.....	10
11. OSSIGENOTERAPIA.....	10
12. ANTIBIOTICOTERAPIA.....	10
13. TERAPIA INFUSIONALE.....	12
14. TRATTAMENTO CON VASOPRESSORI.....	12
15. EMODERIVATI.....	12
16. ERADICAZIONE DEL FOCOLAIO	12
17. STEROIDI.....	13
18. MONITORAGGIO DEL PAZIENTE SETTICO	13
19. BIBLIOGRAFIA	14

1. SCOPO

Ridurre la mortalità per sepsi grave e shock settico attraverso l'attivazione di idonei percorsi diagnostici e terapeutici, sulla base delle raccomandazioni fornite dalla Linee Guida internazionali ed in linea con gli obiettivi sanitari di Regione Lombardia.

2. CAMPO D'APPLICAZIONE

Le Unità Operative mediche e chirurgiche e le aree critiche di Pronto Soccorso e Rianimazione degli Ospedali aziendali.

3. INTRODUZIONE

Sepsi, sepsi grave e shock settico rappresentano un continuum di patologia gravata da elevatissima mortalità in Italia del 52% nella sepsi grave e dell'81% nello shock settico, significativamente influenzata dalla tempestività del trattamento (aumento del 7,6% per ogni ora di ritardo nella somministrazione della terapia antibiotica). Pertanto, analogamente al politrauma, all'infarto miocardico e allo stroke, la tempestività e l'appropriatezza delle terapie somministrate nelle prime ore dall'insorgenza della sepsi ne influenzano fortemente l'esito.

Di fronte a dati epidemiologici così importanti, nel 2002 è stata lanciata la "Surviving Sepsis Campaign" (SSC) con l'obiettivo di ridurre del 25% la mortalità per sepsi entro il primo decennio degli anni 2000. La campagna si è sviluppata in tre fasi successive:

- presentazione del progetto e stimolo al cambiamento culturale,
- sviluppo di linee guida basate sull'evidenza per il trattamento della sepsi grave e dello shock settico,
- implementazione delle raccomandazioni delle Linee Guida elaborate.

La revisione dell'anno 2012 ha portato alla definizione dei "bundle" resuscitativi ovvero dell'insieme degli interventi diagnostici e terapeutici da attuare nelle prime ore della gestione del paziente settico.

4. DEFINIZIONE DI SIRS - SEPSI – SEPSI SEVERA – SHOCK SETTICO

Nel 1992 la Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians (ACCP) e della Society of Critical Care Medicine (SCCM) introdusse il concetto di **sindrome infiammatoria reattiva sistemica (SIRS)** designando con questo termine il complesso di segni e sintomi provocati da una attivazione della risposta infiammatoria sistemica ad un insulto aspecifico (ustioni, traumi, infezioni, pancreatiti ecc.).

4.a SIRS

È dimostrato che il riconoscimento della SIRS ha un valore predittivo positivo, nonostante la bassa specificità, nella precoce identificazione del paziente a rischio di sepsi. La SIRS viene definita dalla presenza di 2 o più dei seguenti criteri:

- TC >38,3 °C o < 36 °C
- Frequenza cardiaca > 90 b/p/m
- Frequenza respiratoria > 20 a/r/m o PaCO₂ < 32 mmHg
- GB >12000 o < 4000/mcL (o > 10% di forme immature)

4.b SEPSI

È definita sepsi la risposta infiammatoria sistemica evocata da un'infezione, certa (fonte di infezione identificata) o presunta. Con infezione si intende un processo patologico causato dall'invasione di tessuto o fluido o cavità corporea, normalmente sterili, da parte di microrganismi patogeni o potenzialmente tali.

Ragionare sulla possibile fonte d'infezione è uno step importante per l'identificazione del paziente settico a livello di triage.

Spesso i sintomi del paziente possono condurre alla probabile fonte d'infezione, che può localizzarsi in:

- alte vie respiratorie (faringodinia, tosse), che rappresentano l'origine del 26% delle febbri osservate in PS;
- basse vie respiratorie (tosse, dolore toracico, dispnea), che rappresentano l'origine del 23% delle febbri osservate in PS;
- apparato gastrointestinale (vomito e/o nausea, dolore epigastrico e/o addominale, diarrea, stipsi ostinata), che rappresenta l'origine del 10% delle febbri osservate in PS;
- apparato urinario (stranguria, disuria, ematuria, dolore addominale/dorso-lombare, ritenzione urinaria acuta, portatore di CV), che rappresenta l'origine dell' 8% delle febbri osservate in PS;
- cute e tessuti molli (tumefazioni del sottocute, arrossamento della cute localizzato, ferite suppuranti), che rappresentano l'origine del 5% delle febbri in osservate PS;
- sistema nervoso centrale (cefalea, rigidità nucale, sopore /stato confusionale).

4.c SEPSI GRAVE

L' associazione di sepsi con alterazione dei valori emodinamici del paziente consente, già al triage, di individuare una **SEPSI GRAVE**. Questa viene definita, nell'ultima Surviving Sepsis Campaign 2012, come sepsi inducente ipoperfusione tissutale o disfunzione d'organo, con una delle seguenti caratteristiche correlabili all'infezione:

variabili di immediato riscontro:

- ipotensione, definita come PAS <90 mmHg o PAM <70 mmHg o PAS ridotta di oltre 40 mmHg nell'adulto,
- glicemia >140 mg/dl
- lattati > 3 mmol/L,
- PaO₂/FiO₂ < 250 in assenza di danno polmonare o < 200 in caso di polmonite come infezione,

variabili successive:

- creatinina > 2 mg/dl
- diuresi < 0,5 ml/Kg/h per oltre 2 ore nonostante il reintegro adeguato di fluidi
- bilirubina > 4 mg/dl
- PLT < 100 x 10⁹/L
- INR > 1,5
- PCR > 1 ng/dl
- procalcitonina > 2 ng/dl.

Come è ben comprensibile, ad eccezione di poche variabili, non è possibile identificare a livello di triage una sepsi grave, essendo necessari valori di laboratorio che richiedono una loro tempistica di refertazione. Per tale motivo è stato introdotto come indice correlabile alla gravità della sepsi lo **Shock Index (SI)** definito come rapporto tra la frequenza cardiaca / pressione arteriosa sistolica (FC / PAS). Valori > 0,7 risultano essere un buon predittore positivo per sepsi grave, mentre risulta un ottimo predittore se il cut-off viene incrementato ad 1.

4.d SHOCK SETTICO

Quando il reintegro di fluidi nella sepsi grave non è sufficiente a ripristinare valori pressori adeguati, allora si parla di **SHOCK SETTICO**, che è caratterizzato da PAS < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg o da una riduzione della PAS < 40 mmHg rispetto ai valori basali del paziente oppure il rilievo di lattati ≥ 4 mmol/l con PAS e PAM nel range di norma (**shock criptico**).

5. BUNDLE RESUSCITATIVI

I fattori in grado di influenzare la prognosi dei pazienti con sepsi grave sono:

- la tempestività della diagnosi,
- la tempestività dell'intervento diagnostico terapeutico, in particolare il precoce inizio della terapia antibiotica,
- l'adeguatezza degli interventi secondo le indicazioni delle Linee Guida della SSC.

Il fattore tempo gioca quindi un ruolo determinante nel decorso della sepsi e nell'efficacia del trattamento. Analogamente ad altre patologie, si è posta quindi l'attenzione sull'insieme degli interventi diagnostici e terapeutici da attuare nella prima ora di arrivo in ospedale nel paziente con diagnosi sospetta di sepsi (**Golden Hour**), racchiusi nella definizione di "**Sepsis Six**":

- ossigenoterapia,
- misura dei lattati,
- prelievi per esami colturali (indispensabile l'emocoltura),
- infusione di liquidi,
- antibioticoterapia,
- monitoraggio della diuresi.

6. INDICATORI

Nelle Tabelle 1, 2 e 3 sono riportati gli indicatori per la verifica dell'applicazione del PDTA

Tab 1 Indicatori di attività

	Indicatore	Strumento di rilevazione	Cadenza di rilevazione	Responsabilità della rilevazione	Valore atteso
1	n° pz con sepsi grave/shock settico n° pz ricoverati in AO	SDO	Semestrale	Gruppo Operativo CIO	NA*

Tab 2 Indicatori di processo

	Indicatore	Strumento di rilevazione	Cadenza di rilevazione	Responsabilità della rilevazione	Valore atteso
1	n° pz con sepsi grave/shock settico segnalati n° pz con sepsi grave/shock	SDO e scheda di segnalazione	Semestrale	Gruppo Operativo CIO e GAD Sepsis	> 70%
2	n° pz con sepsi grave/shock settico trattati con Sepsis Six n° pz con sepsi grave/shock	SDO e documentazione sanitaria	Semestrale	Gruppo Operativo CIO e GAD Sepsis	> 70%

Tab 3 Indicatori di esito

	Indicatore	Strumento di rilevazione	Cadenza di rilevazione	Responsabilità della rilevazione	Valore atteso
1	n° pz con sepsi grave/shock settico deceduti n° pz con sepsi grave/shock	SDO	Semestrale	Gruppo Operativo CIO	NA*

* NA = non applicabile

7. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

7.a INDIVIDUAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE SETTICO

Il Pronto Soccorso accoglie circa il 50% dei casi di sepsi. In questi casi, il passaggio iniziale consiste nell'assegnazione del codice di priorità da parte dell'infermiere triagista. Il restante 50% dei casi di sepsi si manifesta in pazienti già ricoverati, spesso come complicanza di manovre medico-chirurgiche e terapie, e può essere favorito dal substrato delle caratteristiche del paziente, immunodepressione ed età avanzata. Il riconoscimento della patologia compete sia all'infermiere (ad esempio nella rilevazione dei parametri vitali) che al medico e viene pertanto richiesto all'equipe infermieristica e medica, sia in Pronto Soccorso che in reparto di degenza, di individuare sintomi e segni chiave utilizzando strumenti di facile e rapida applicazione.

7.b PERCORSO DEL PAZIENTE SETTICO IN PS-DEA

7.b.1 TRIAGE

- **Motivo dell'arrivo:** la sintomatologia del paziente deve richiamare l'attenzione su possibili focolai d'infezione
- **Anamnesi:** prestare attenzione a riferite infezioni in atto ed eventuali fattori di rischio che possono aumentare il rischio di evoluzione clinica sfavorevole (età, immunodepressione, splenectomia, residenza in RSA, recente ospedalizzazione, recente terapia antibiotica, comorbidità quali neoplasie, DM, pregressa ischemia cerebrale, cirrosi epatica)
- **Parametri vitali:** temperatura corporea esterna, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria

Se sono presenti almeno 2 parametri alterati (SIRS) associati a sospetta infezione d'organo →

codice giallo per sepsi

Se si associano: PAS < 90 mmHg o Shock Index > 1 o PAS nei limiti ma con riduzione superiore ai 40 mmHg nella rivalutazione o rispetto a valori pressori noti → **codice rosso per sepsi grave.**

7.b.2 PRESA IN CARICO

In considerazione della bassa specificità della definizione SIRS è necessario applicare una scala che permetta di discriminare la gravità del quadro clinico. La più utilizzata è la MEWS (Modified Early Warning Score), che aggiunge la valutazione dello stato di coscienza e la PAS ai quattro parametri precedenti ed è riportata nella Tab 4.

Tab 4

	3	2	1	0	1	2	3
AVPU	-	-	-	A	V	P	-
FR	-	<9	-	9-14	15-20	>21	>30
FC	-	<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
PAS	<70	71-80	81-100	101-199	-	>200	-
T°C	-	<35	-	35-38,4	-	>38,5	-

In caso di negatività dei parametri SIRS, in presenza di un valore MEWS superiore a 2 si procede nello screening per infezione d'organo.

Nei pazienti con sepsi certa o presunta vanno effettuati i seguenti interventi:

- a. esecuzione dell'esame obiettivo (compreso GCS) e raccolta dell' anamnesi per l'individuazione della fonte infettiva probabile o certa,
 - b. rivalutazione dei parametri vitali e calcolo dello Shock Index,
 - c. **ossigenoterapia** in modo da mantenere una $SO_2 > 94\%$
 - d. emogasanalisi arteriosa (possibilmente in aria ambiente), con particolare attenzione a pH, **lattati**, PaO_2/FiO_2 ,
 - e. esami ematochimici (emocromo con formula leucocitaria, elettroliti, funzionalità renale/epatica e pancreatica, coagulazione, D-Dimero, fibrinogeno, proteina C reattiva, procalcitonina)
 - f. **emocoltura aerobi/anaerobi** (2 set a distanza di almeno 10 minuti)
 - g. eventuali ulteriori esami microbiologici sulla base del sospetto diagnostico
 - h. **riempimento volemico** attraverso infusione di cristalloidi
 - i. **terapia antibiotica empirica** (vedi protocollo aziendale)
 - j. eventuale terapia con farmaci inotropi
 - k. cateterismo vescicale per il **monitoraggio della diuresi** oraria
 - l. esami strumentali: ECG, Rx torace, eventuale TC in base alla sospetta localizzazione infettiva
- In **grassetto** i sei **bundle resuscitativi** da effettuare entro la **PRIMA ORA** dall'accesso in Pronto Soccorso del paziente con sepsi grave

7.b.3 RICOVERO

Il ricovero è ovviamente indispensabile nella sepsi grave e nello shock settico ed il paziente deve essere tempestivamente ricoverato , almeno per le prime 24-48 ore, in una terapia intensiva. È più complesso l'iter decisionale per il ricovero nella sepsi non complicata, in quanto richiede la valutazione individuale del paziente in base alle condizioni cliniche di arrivo e post trattamento, alle eventuali comorbidità, alla possibilità di assistenza a domicilio. Sebbene la letteratura ritenga utile un breve periodo in terapia intensiva anche nei casi di sepsi non complicate che richiedono il ricovero, si ritiene che, nell'ambito della nostra organizzazione sanitaria, il paziente, con adeguato monitoraggio, possa accedere al reparto internistico di competenza.

7.c PERCORSO DEL PAZIENTE SETTICO IN REPARTO DI DEGENZA

Quanto sopra descritto in termini di attività diagnostiche e terapeutiche in PS deve essere attuato, con identica tempistica, anche nelle UU.OO. nel caso di paziente con sepsi.

7.d FLUSSO OPERATIVO (SBAR)

Se in tutti gli ambiti della attività sanitaria è fondamentale una buona comunicazione fra gli operatori, nella sepsi è particolarmente utile e raccomandata, perché in questi pazienti è indispensabile un lavoro di squadra multidisciplinare e multiprofessionale dei tanti operatori che devono essere coinvolti nel management clinico. Uno strumento molto utile per rendere efficace la comunicazione è il flusso operativo SBAR, che è l'acronimo di Situation, Background, Assessment, Recommendations. SBAR è uno strumento per la sicurezza dei pazienti che definisce i requisiti minimi della comunicazione efficace in situazioni critiche ovvero in grado di guidare l'operatore a descrivere la situazione come è nel momento attuale (**Situation**), come è iniziata (**Background**), identificando cosa è accaduto ed eventuali problemi (**Assessment**) e definendo cosa sia utile fare per prevenire e/o trattare (**Recommendations**). Sulla base del continuum della sepsi, riportato nella fig 1, è stato adattato lo SBAR ai casi di sospetta sepsi .

Fig 1



Nella Tab 5 sono riportati gli steps dello SBAR idonei alla identificazione tempestiva della sepsi grave.

Tab 5

Situation	si informa che il paziente in oggetto è risultato positivo allo screening per Sepsis
Background	1) SIRS positiva o MEWS >2 (descrivere i segni rilevati)
	2) sospetta o accertata infezione (descrivere segni, sintomi e/o documentazione clinica)
Assessment	riporta i parametri vitali e la saturazione
Recommendation	1) comunica la necessità di visita e valutazione del paziente per confermare il sospetto di quadro clinico settico
	2) chiede l'assenso all'effettuazione di esami ematochimici/ batteriologici
	3) chiede, in caso di ipotensione, di iniziare una terapia infusiva ev con 30 ml /kg di cristalloidi in bolo

L'operatore sanitario, al termine della raccolta dei dati clinici e anamnestici, deve essere quindi in grado di identificare o sospettare un caso di sepsi e di contattare il Medico referente per fornire informazioni sulla valutazione clinica effettuata.

Si raccomanda di compilare la check list allegata (all 1) dal titolo **STRUMENTO DI SCREENING PER LA SEPSIS GRAVE** al fine di avere uno strumento condiviso per l'inquadramento rapido del paziente con sepsi e di inserire detta scheda nella cartella clinica del paziente.

8. Biochimica ed esami colturali

I segni clinici di sepsi devono essere integrati dagli esami ematochimici e strumentali per identificare tempestivamente uno stato settico, guidare il trattamento e monitorare l'andamento clinico del paziente. In particolare è fondamentale eseguire precocemente il controllo dei **lattati (SEPSIS SIX)** per definire il livello di gravità del quadro clinico e per individuare il prima possibile lo stato di "shock criptico" ovvero la situazione nella quale il rialzo dei lattati dimostra una condizione di ipoperfusione tissutale con i parametri cardiovascolari ancora stabili. Nella Tab 6 sono riportati gli esami di laboratorio che si possono riscontrare alterati in corso di sepsi con i relativi valori anomali.

Tab 6

EMOCROMO	Leucocitosi WBC > 12.000 mcl Leucopenia WBC < 4000 mcl Trombocitopenia PLT < 100.000 mcl
GLICEMIA	Iperglicemia (> 140 mg/dl) in assenza di diabete
COAGULAZIONE	Coagulopatia INR >1.5 o aPTT > 60 sec
CREATININA	Incremento > 0,5 mg/dl
BILIRUBINA	Iperbilirubinemia bilirubina > 4 mg /dl
AST	Valori superiori a 76 U/l
ALT	Valori superiori a 62 U/l
PCR	Valori superiori a 1 ng/dl
PROCALCITONINA	Maggiore di 2 ng/dl
LATTATI	Iperlattacidemia > 2 mmol/l nella sepsi, > 3 mmol/l nella sepsi severa, > 4 mmol/l nello shock criptico

Ricordando che i controlli devono essere eseguiti entro un'ora dal sospetto di sepsi, si segnala che nell'allegato 2 vengono riportate le indicazioni per l'esecuzione ed invio degli esami ematochimici utili nel paziente settico.

L'apporto della microbiologia al trattamento efficace della sepsi è fondamentale in quanto permette la diagnosi di sepsi e la definizione della fonte di infezione. In particolare l'emocoltura è un elemento diagnostico fondamentale per la sepsi e per il trattamento antibiotico, che dopo una prima fase indispensabile a livello empirico, deve diventare mirata all'agente infettivo che ha provocato la sepsi.

Ricordando che il prelievo per l'**emocoltura (SEPSIS SIX)** deve essere eseguito, possibilmente prima della terapia antibiotica, entro un'ora dal sospetto di sepsi, si segnala che nell'allegato 2 vengono riportate le indicazioni principali sul prelievo ed invio del materiale per l'emocoltura e per ulteriori esami di appoggio alla diagnosi.

9. Bioimmagini

L'esecuzione delle indagini strumentali e radiologiche è molto utile per individuare la fonte di infezione per poi procedere, ove vi sia indicazione, alla eradicazione della fonte stessa (vedi par. 15). Nell'ottica di eseguire i sei bundle resuscitativi entro la prima ora dal sospetto di sepsi, è lasciata al clinico la scelta di quale esame effettuare, ricordando il ruolo di rilievo svolto dalle tecniche ecografiche che richiedono tempi ridotti e possono essere effettuate anche al letto del paziente.

Le principali indicazioni per la diagnostica strumentale nella sepsi sono contenute nella Tab 7.

Tab 7

Modalità	Principali indicazioni
Radiografia	Torace: polmone, pleura, mediastino Addome: calcolosi renale
Ecografia	Addome/pelvi: biliare, renale, ascessi ginecologici Torace : raccolte pleuriche
TAC	Addome/pelvi : intestino, retroperitoneo Postoperatorio Torace : ascessi polmonari, mediastino Testa : ascessi cerebrali ed extradurali, seni nasali e paranasali, mastoide
RMN	Cervello : uguali indicazioni della TAC Colonna : ascessi extradurali, discite Ossa : osteomielite
Medicina nucleare	Leucociti marcati : fonti di infezione ignote PET con gallio : febbre di origine ignota

10. Diuresi

Il controllo della **diuresi (SEPSIS SIX)** è uno strumento utile nel monitoraggio del paziente settico, in quanto una diuresi oraria $< 0.5 \text{ ml /kg}$ è indice di una perfusione renale insufficiente ed indicativa della necessità di un maggior apporto di liquidi e di una eventuale correzione dei livelli pressori. Nei casi di sepsi grave e shock settico è necessario posizionare il catetere vescicale ed eseguire il controllo della diuresi oraria; nei casi di oliguria marcata è raccomandato l'utilizzo dell'urinometro che permette agli operatori sanitari di rilevare anche modeste quantità di urina. Per l'inserimento e la gestione del catetere vescicale vedi il protocollo aziendale.

11. Ossigenoterapia

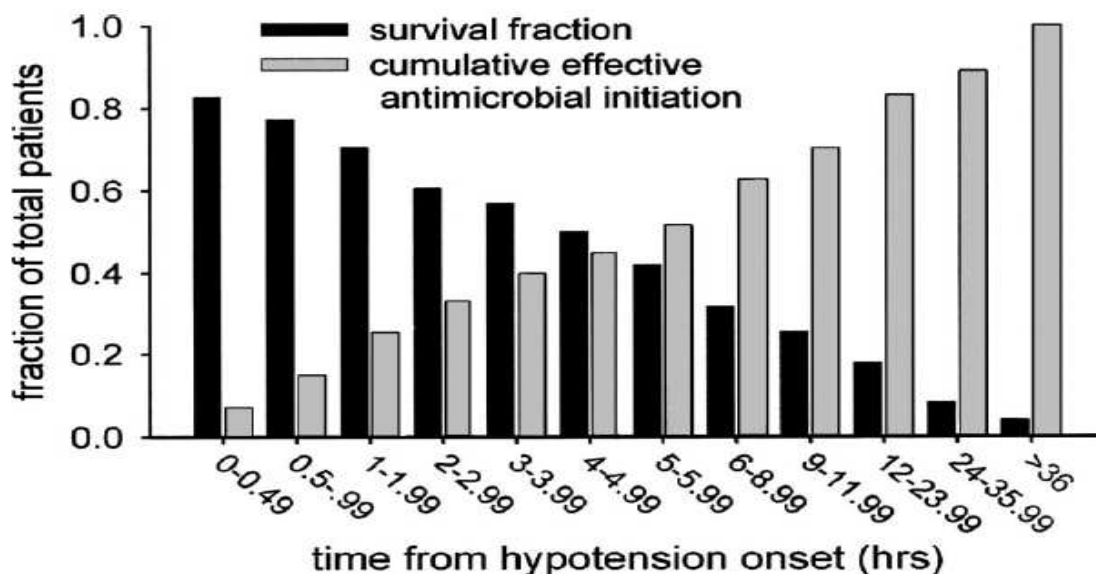
La fisiopatologia della sepsi grave è caratterizzata da una diminuita disponibilità ai tessuti di ossigeno a causa di: alterazioni della perfusione, aumentata permeabilità a livello capillare, diminuzione del trasporto, dovuto all'ipovolemia da perdite e da ridistribuzioni del flusso, depressione del miocardio e disfunzioni cellulari a livello mitocondriale.

Per sopperire ai possibili danni, è raccomandato l'impiego della **ossigenoterapia (SEPSIS SIX)** entro la prima ora facendo respirare il paziente in Ventimask con l'obiettivo di portare la $\text{SpO}_2 > 94\%$. È raccomandato valutare il paziente in modo accurato e continuativo in quanto da un lato, in particolari casi (ad es. BPCO), la somministrazione di O_2 può causare depressione respiratoria e dall'altro è necessario identificare, in caso di sintomi e segni di distress respiratorio, i pazienti che necessitano di un supporto ventilatorio.

12. Antibioticoterapia

Il rationale della tempestività dell'**antibioticoterapia (SEPSIS SIX)**, entro la prima ora dal riconoscimento di sepsi e dopo il prelievo dell'emocoltura e di eventuali altri esami colturali, è legato alla dimostrazione (fig 2) che ogni ora di ritardo, dalla insorgenza di instabilità pressoria, comporta una drastica diminuzione della sopravvivenza. Si noti che superate le dieci ore di ritardo la sopravvivenza scende sotto il 20% con valori analoghi ad un inizio di terapia dopo le 36 ore.

Fig. 2



La terapia antibiotica deve basarsi su criteri clinici (presunta fonte di infezione) ed epidemiologici locali e prevede l'utilizzo di uno o più antibiotici ad ampio spettro attivi nei confronti di batteri aerobi ed anaerobi e/o funghi. Fondamentali, oltre alla tempestività di somministrazione, il corretto dosaggio di attacco e di mantenimento e la scelta dell'antibiotico idoneo a raggiungere il sito di infezione. Nella Tab 8 sono riportati gli antibiotici raccomandati nei casi di sepsi grave o shock settico.

Tab 8

	TERAPIA	ALTERNATIVA
Polmonite	Ceftriaxone 2 gr ogni 24 ore + Azitromicina 500 mg ogni 24 ore	Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore
Meningite	Ceftriaxone 2 gr ogni 12 ore + Desametazone 0,15 mg/kg ogni 6 ore per 2-4 giorni (+ Ampicillina 2 g ogni 4 ore se età >50 anni)	Meropenem 2 gr ogni 8 ore + Vancomicina 500 mg ogni 6 ore + Desametazone 0,15 mg/g ogni 6 ore
Vie urinarie	Piperacillina/Tazobactam 4,5 gr ogni 8 ore + Gentamicina 3 mg/kg ogni 24 ore	Imipenem (Meropenem) 500 mg ogni 6 ore se ESBL + sospetto
Addome	Imipenem (Meropenem) 500 mg ogni 6 ore	Piperacillina 4 gr ogni 6 ore + Tigeciclina 100 mg poi 50 mg ogni 12 ore
Origine indeterminata	Imipenem (Meropenem) 500 mg ogni 6 ore + Vancomicina 1 gr, poi 500 mg ogni 12 ore	

Per una trattazione completa della terapia antibiotica empirica con le indicazioni per singola fonte di infezione si rinvia al protocollo della terapia antibiotica empirica pubblicato su Intranet nella sezione: [Area Qualità -> Percorso del paziente -> Cura del paziente.](#)

A distanza di 24-72 ore è necessario rivalutare collegialmente il paziente per decidere se proseguire o modificare la terapia antibiotica sulla base dei risultati degli esami microbiologici. La presenza di un isolamento microbiologico può consentire la semplificazione della terapia in modo da ridurre effetti collaterali, insorgenza di resistenze e costi eccessivi e non necessari della terapia antibiotica a largo spettro impostata inizialmente.

13. Terapia infusioneale

L'ipovolemia assoluta e/o relativa gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi delle alterazioni della perfusione tissutale. Per tale motivo il **riempimento volemico (SEPSIS SIX)**, entro la prima ora dal riconoscimento di sepsi, con l'infusione rapida, nel caso di paziente normoteso di un bolo di 500 ml di cristalloidi oppure con l'infusione rapida di cristalloidi al dosaggio di 30 ml/kg, in boli successivi di 500 ml, con rivalutazioni periodiche ogni 30 minuti, nel caso di ipotensione arteriosa e/o lattati > 4 mMol/l, è essenziale nel trattamento precoce del paziente con sepsi grave/shock settico. Per valutare la risposta ed eventuali effetti collaterali è opportuno, dopo ogni bolo, controllare la FC, la PAM, il refill capillare, la diuresi, la frequenza e la meccanica respiratoria e considerare l'opportunità del posizionamento di un catetere venoso centrale. Nel caso di pazienti ridotta riserva cardiaca e/o renale è opportuno ridurre la quantità di liquidi, rivalutare il soggetto più frequentemente ed utilizzare i presidi per il monitoraggio emodinamico.

Sulla base dell'evoluzione clinica può essere richiesta una infusione di liquidi sino a 60 ml/kg; ovviamente in questo caso si rende necessario un monitoraggio dei valori emodinamici al fine di raggiungere, entro le sei ore dal trattamento, valori di PVC = 8-12 mmHg, PAM > 65 mmHg e Saturazione Venosa Centrale > 70%.

14. Trattamento con vasopressori

L'utilizzo di vasopressori, principalmente la noradrenalina (NA), è indicata se permangono segni di ipoperfusione tissutale ovvero in presenza di una ipotensione che mette a rischio la vita del paziente (PAD < 40 mmHg) dopo un appropriato rimpiazzo volemico. La NA deve essere utilizzata in pompa siringa con il target di mantenere la MAP > 65 mmHg. Non deve mai essere somministrata in boli, bensì in infusione continua, possibilmente in una via venosa dedicata, con un dosaggio di riferimento pari a 0,1 – 0,5 µg/Kg/min, da modificare sulla base dell'andamento dei parametri emodinamici. La terapia con vasopressori deve essere utilizzata in un paziente con adeguato monitoraggio, comprensivo anche di monitoraggio della pressione arteriosa cruenta e quindi, preferibilmente, in ambiente intensivo.

15. Emoderivati

Al momento attuale non vi sono evidenze definitive e la letteratura riporta che valori di emoglobina compresi fra i 7 e 9 g/dl non comportano un incremento della mortalità.

16. Eradicazione del focolaio

Ogni malato affetto da sepsi severa deve essere studiato per escludere la presenza di una fonte d'infezione eradicabile tramite misure di controllo, quali il drenaggio nel caso di un ascesso o di un'area locale d'infezione, l'asportazione di tessuto necrotico infetto, la rimozione di un presidio potenzialmente infetto o il definitivo controllo di un focolaio infetto fonte continua di contaminazione microbica. Nell'eventualità in cui un focolaio fosse identificato, e giudicato trattabile tramite misure di controllo chirurgiche, queste dovrebbero essere intraprese rapidamente. Nel caso in cui la causa della sepsi severa o dello shock settico fosse un ascesso intra-addominale, una perforazione gastrointestinale o un'ischemia intestinale, le misure di controllo dovrebbero succedersi prontamente alle manovre iniziali di rianimazione e stabilizzazione del paziente. La rapida eradicazione di una fonte di contaminazione microbica è essenziale per la sopravvivenza di un paziente affetto da sepsi grave o da deterioramento acuto di uno stato fisiologico. L'intervento tempestivo o d'emergenza è di particolare importanza per i pazienti con necrosi infetta dei tessuti molli o con ischemia intestinale.

Le strategie chirurgiche comprendono tecniche più aggressive (addome aperto) e metodiche poco o mini invasive, come il drenaggio per cutaneo o il trattamento laparoscopico. Quest'ultima metodica richiede una competenza assai specialistica, mentre ogni chirurgo generale dovrebbe essere in grado di gestire le normali tecniche chirurgiche che prevedono una laparotomia.

La toilette del focolaio settico deve essere accurata e deve prevedere la rimozione dei visceri causa di peritonite (colecistectomia, appendicectomia, resezione di colon, resezione ileale) o la loro riparazione (rafie), il drenaggio di raccolte ascessuali, la rimozione di tessuti non vitali o francamente necrotici, una accurata emostasi per evitare ematomi destinati ad infettarsi, il lavaggio abbondante della cavità. Grande importanza va senz'altro data alla tecnica chirurgica

adottata che mira in queste circostanze a prevenire ulteriori processi settici; così devono essere evitate anastomosi intestinali per l'elevato rischio di deiscenza favorendo invece le esteriorizzazioni. La chiusura della laparotomia è un momento altrettanto importante e va fatto accuratamente per prevenire deiscenze della stessa o infezioni della ferita. L'indicazione più frequente alla riapertura dell'addome operato è rappresentata proprio dalle sepsi intraaddominali.

Poichè i pazienti con complicanze settiche intraaddominali spesso presentano molti fattori di rischio (età avanzata, malnutrizione, alcolismo, epatopatia, cardiopatia, neoplasia) e talora la sepsi viene riconosciuta solo in fase avanzata, va tenuto presente che il reintervento chirurgico costituisce di per se stesso un considerevole rischio di mortalità.

Le raccomandazioni si possono così riassumere:

- 1) riconoscere il più presto possibile un focolaio settico intra-addominale.
- 2) intervenire chirurgicamente il più presto possibile, in ogni caso dopo la stabilizzazione cardio-vascolare del paziente.
- 3) esplorare la cavità addominale, eliminare la causa e tutti i focolai settici e necrotici, drenare le raccolte purulente.
- 4) evitare ulteriori contaminazioni peritoneali favorendo diversioni, esteriorizzazioni e controllando il drenaggio di pus o di fistole.
- 5) lavare accuratamente.
- 6) decomprimere in caso di marcati quadri occlusivi.
- 7) effettuare relaparotomia urgente in caso di sepsi clinica ed evidenza di peritonite, deiscenza, raccolta, ostruzione.
- 8) effettuare trattamenti "aperti" negli ascessi pancreatici multipli dopo pancreatite acuta e nelle gravi peritoniti generalizzate con multipli focolai settici.

Da menzionare infine l'eventualità che se un catetere intravascolare rappresentasse una potenziale sede d'infezione, questo dovrebbe essere rimosso subito dopo avere introdotto un nuovo dispositivo.

I catetere intravascolari sono origine del maggior numero d'infezioni nosocomiali del torrente circolatorio. Quando il paziente sviluppa una sepsi di origine sconosciuta, è razionale lasciare i presidi intravascolari in situ finchè non è stata identificata la causa o la sede della sepsi. Tuttavia, quando il paziente presenta una sepsi severa o uno shock settico d'origine sconosciuta, si dovrebbe vagliare l'ipotesi della rimozione e della sostituzione dell'accesso vascolare come una priorità, anche se il presidio è tunnelizzato o impiantato chirurgicamente.

17. Steroidi

L'uso di steroidi ad alte dosi non è raccomandato nei pazienti con sepsi severa/shock settico, non essendo stato dimostrato, nei trials randomizzati, una riduzione della mortalità, ma anzi un'aumentata incidenza di iperglicemia, ipernatremia e sovrainfezioni. L'uso di steroidi a dosaggio ridotto (200 mg/die di idrocortisone, preferibilmente in infusione continua per un minor effetto iperglicemizzante) può essere preso in considerazione in pazienti emodinamicamente instabili non responsivi ad una adeguata espansione del volume ed all'infusione di vasopressori, sebbene non sia dimostrato un chiaro effetto sulla mortalità. Il farmaco non è indicato in assenza di shock e va scalato in 4-6 giorni una volta stabilizzato il quadro emodinamico (quando non sia più necessario il supporto con vasopressori)

18. Monitoraggio del paziente settico

Più volte nel PDTA è stata indicata la necessità di valutare continuamente le condizioni del paziente settico : a tal fine si acclude l'allegato 3 con la scheda per il monitoraggio. Detta scheda risulta essere un utile strumento per il personale infermieristico nell'ambito del trattamento ed monitoraggio del paziente con sepsi grave / shock settico.

19. Bibliografia

1. 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.* 2001; 345:1368—1377.
2. Micek ST, Roubinian N, Heuring T et al Before- after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock . *Crit. Care Med.* 2006 ; 34; 2707-13.
3. Thiel SW, Asghar MF, Micek St et al Hospital-wide impact of a standardized hospital order set for the management of bacteremic severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2009; 37; 819-24.
4. Funka D., Sebat F, Kumara D A system approach to the early recognition and rapid administration of best practice therapy in sepsis and septic shock . *Current Opinion in Critical Care* 2009; 15; 301-307.
5. Girardis M, Rinaldi L, Donno L et al Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study. *Critical Care* 2009; 13; R143.
6. Progetto Laser. Lotta alla sepsi in Emilia Romagna: rationale, obiettivi, metodi e strumenti. DOSSIER 143. 2007.
7. Ferrer R, Antigas A, Levy MM et al Improvement in process of care and outcome after a Multicenter Severe sepsis Educational Program in Spain. *JAMA* 2008; 299; 2294-2303.
8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36; 1394-6.
9. Cronshaw HL, Daniels R, Bleetman A et al Impact of the Surviving Sepsis Campaign on the recognition and management of severe sepsis in the emergency department: we are failing ? *Emerg. Med J.* 2011 ; 28; 670-5.
10. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al The surviving sepsis campaign : results of an international guidelines-based performance improving program targeting severe sepsis. *Crit. Care med.* 2010; 38;367-381.
11. Daniels R. , Nutbeam T, McNamara G et al The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational study. *Em Med. J* 2011; 28; 507-12.
12. Dellinger RP, 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.
13. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ et al Benchmarking the incidence an mortality of severe sepsis in USA. *Crit. Care Med.* 2013 ; 41; 1167-74.
14. Moore LJ et al Validation of a screenin tool for the early identification of sepsis. *J. Trauma* 2009; 66; 1539-47.
15. Royal College of Physicians National early Warning Score (NEWS) : standardising the assessment of acute illness severity in NHS. London RCP; 2012.
16. Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al.: Effect of treatment with low doses of hydro cortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862—871.
17. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64
18. ATS-IDSA. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:288-416
19. Decreto Direzione Generale Salute Regione Lombardia n° 7517 del 5/08/2013 "Approvazione del documento tecnico "Strategie integrate per ridurre la mortalità ospedaliera associata a sepsi grave".