

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER LA GESTIONE DI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA SEPSI GRAVE E SHOCK SETTICO

**Il seguente protocollo è stato stilato in accordo con quello in uso presso
l' ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano**

*Direttore U.O.C. Cardiocirurgia
Dott. Pasquale Fratto*

Indice

1. **Premessa e razionale**
2. **Definizioni**
3. **Identificazione dei paziente settico**
 - a. **Chi trattare**
4. **Chi tratta?**
5. **Dalla *Survivng Sepsis Campaign* ai "Sepsis six"**
 - a. **I "Sepsis six": un approccio rapido e agevole al paziente settico**
 1. **Ossigenoterapia**
 2. **Emocolture**
 3. **Antibioticoterapia**
 4. **Resuscitazione volemica a.**
 - Monitoraggio emodinamico**
 5. **Lattati ed esami ematochimici**
 6. **Diuresi**
6. **Altri interventi**
 - a. **Diagnostica per immagini**
 - b. **Terapia con vasopressori e inotropi**
 - c. **Eradicazione e controllo della fonte settica**
7. **Bibliografia**

Allegato 1. Razionale "Sepsis six" e altri interventi

Allegato 2. Protocollo identificazione ed eradicazione fonte settica

Allegato 3. Schema prelievi microbiologici

Allegato 4. Raccomandazioni *Surviving Sepsis Campaign 2012* e GRADE System

*Direttore U.O.C. Cardiocirurgia
Dott. Pasquale Fratto*

1. Premessa e Razionale

La **Perché focalizziamo la nostra attenzione sulla sindrome settica?** La sepsi grave e lo shock settico rappresentano "un'emergenza medica":

- l'incidenza è a tutt'oggi in continuo aumento, parallelamente all'età media della popolazione e alla maggior invasività delle procedure diagnostico-terapeutiche;
- la mortalità ad essa correlata, seppur in apparente riduzione, rimane "inaccettabilmente" elevata oscillando tra il 20% in caso di sepsi grave e il 60%, in caso di shock settico con insufficienza multipla d'organo;
- un ritardo nel riconoscimento e in un trattamento appropriato, come per altre patologie "tempo-dipendenti" (es. IMA, ictus cerebri, trauma), sono responsabili di un'aumentata morbilità e mortalità; le prime ore ("golden hours") giocano quindi un ruolo chiave nella prognosi dei pazienti con sindrome settica. Le Linee guida della SSC (Surviving Sepsis Campaign) hanno lo scopo di favorire una rapida identificazione e un tempestivo trattamento del paziente con sospetta sindrome settica. Dati di letteratura confermano che la sistematica applicazione delle Linee guida si associa ad un significativo miglioramento degli esiti di mortalità.

In generale, i fattori chiave in grado di determinare un significativo impatto sul decorso della sepsi grave e dello shock settico che si sono dimostrate efficaci nel ridurre la mortalità per shock settico fino al 18% sono:

- > La tempestività dell'identificazione dei pazienti con sepsi grave (diagnosi precoce);
- La tempestività dell'intervento terapeutico (inizio della terapia antibiotica e fluidica);
- « L'aderenza degli interventi alle indicazioni delle linee guida della SSC.

In questo documento focalizzeremo la nostra attenzione sui **comportamenti di primo intervento di provata efficacia che rappresentano i passaggi fondamentali nel percorso clinico-assistenziale del paziente con sospetta e/o accertata sepsi grave o shock settico.**

*Direttore U.O.C. Cardiocirurgia
Dott. Pasquale Fratto*

I.b. Proposito-Obiettivi-Indicatori-Campo di applicazione

Proposito	Il presente documento ha lo scopo di offrire uno strumento di supporto al percorso diagnostico terapeutico delle prime ore nei pazienti con sepsi grave-shock settico.
Obiettivo generale	Offrire un percorso integrato di qualità e sicurezza per la presa in carico assistenziale dei pazienti con sepsi grave-shock settico.
Obiettivi specifici	Migliorare l'aderenza agli interventi proposti e la tempistica del percorso diagnostico-terapeutico nel rispetto delle Linee Guida.
Indicatore di processo	Il presente documento nella sua revisione attuale non prevede l'utilizzo di indicatori.
Campo di applicazione	Il presente percorso è applicabile ogniqualvolta si sospetti un caso di sepsi grave o shock settico nelle Strutture/Servizi dell'Azienda Ospedaliera Niguarda, ad eccezione del paziente pediatrico per il quale si rimanda al documento aziendale "La gestione e il trattamento della sepsi in età pediatrica" (Rev.n.r del 17/04/2015). Tale documento è pertanto indirizzato a tutte le figure professionali coinvolte nel percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale nelle aree di PS e/o degenza.
Valutazione	Monitoraggio del livello di applicazione/applicabilità del PDTA nelle aree di PS e/o degenza mediante audit clinici programmati/discussione casi clinici.

L'osservazione degli interventi proposti si configura come "indicazione" in quanto gli stessi non rappresentano le uniche opzioni disponibili. I redattori del presente documento riconoscono l'importanza del giudizio del singolo professionista nell'inquadramento e nel trattamento di ciascuna situazione specifica.

Direttore U.O.C. Cardiochirurgia
Dott. Pasquale Fratto

2. Definizioni

SEPSI: infezione sospetta o accertata associata ad almeno alcuni dei seguenti criteri di sepsi

CRITERI DI SEPSI

Variabili Generali

- Febbre ($>38,3$ °C) o ipotermia (<36 °C);
- FC >90 /min o > 2 DS sopra il valore normale per l'età;
- Tachipnea;
- Alterazione dei sensorio di recente insorgenza;
- Edema o bilancio idrico positivo (>20 ml/kg nelle 24 ore);
- Iperglicemia (glicemia plasmatica >140 mg/dl nel non diabetico);

Variabili infiammatorie

- Leucocitosi (Conta Globuli Bianchi $> 12,000$ pi);
- Leucopenia (Conta Globuli Bianchi $< 4,000$ pi);
- Conta normale dei globuli bianchi con più del 10% di forme immature;
- Valori di Proteina C-reattiva > 2 DS sopra i valori normali;
- Valori di Procalcitonina > 2 DS sopra i valori normali;

Variabili emodinamiche

- PAS <90 mmHg o PAM <70 mmHg o una diminuzione della PAS >40 mmHG o al di sotto di due DS dalla norma per l'età

Variabili di disfunzione di organo

- Ipossiemia arteriosa ($PaO_2/FiO_2 <300$);
- Oliguria (diuresi <0.5 ml/kg/ora per almeno 2h nonostante adeguato riempimento volemico);
- Aumento dei valori di creatinina plasmatica >0.5 mg/dl ;
- Alterazione della coagulazione (INR > 1.5 o aPTT >60 sec);
- Ileo paralitico;
- Piastrinopenia (conta piastrinica <100.000 u.1)
- Iperbilirubinemia (bilirubina totale >4 mg/dl)

Variabili di perfusione tissutale

- Iperlattatemia (> 1 mmol/L)
- Ritardato riempimento capillare e/o mazzatura cutanea;

(Da Surviving Sepsis Campaign (Dellingcr et al. 2012)

SEPSI GRAVE: sepsi complicata da ipoperfusione tissutale e/o almeno un danno d'organo sepsi-correlato, ovvero sia, almeno una delle seguenti condizioni:

- PAS <90 mmHg o PAM <70 mmHg o una diminuzione della PAS >40 mmHG o al di sotto di due DS dalla norma per l'età.

Direttore U.O.C. Cardiocirurgia
Dott. Pasquale Fratto

- Oliguria (diuresi $<0,5\text{ml/Kg/h}$ per almeno 2 h nonostante adeguato riempimento volemico) o creatinina plasmatica $>2\text{ mg/dl}$.
- Danno polmonare acuto con ipossiemia arteriosa: o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ in assenza di polmonite, o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <200$ in presenza di polmonite.
- Iperbilirubinemia (bilirubina totale $>2\text{ mg/dl}$).
- Piastrinopenia (conta piastrinica $<100.000\text{ pi}$).
- Alterazione della coagulazione (INR $>1,5$).
- Segni di ipoperfusione
- Aumento dei lattati $>2\text{mmol/L}$;

E' importante ricordare che per fare diagnosi di sepsi grave il danno d'organo: a) non deve essere sede del focolaio infettivo (unica eccezione il polmone), b) non deve essere imputabile ad altre condizioni cliniche (es. patologie croniche) ma "presumibilmente correlabile" all'evento settico.

Adattata Survivmg Sepsis Campaign (Dellinger et al. 2012)

SHOCK SETTICO: ipotensione arteriosa refrattaria ad un adeguato rimpiazzo volemico

In particolare, lo shock settico è definito dalla presenza di una delle seguenti condizioni :

- PAS $<90\text{mmHg}$ o PAM $<70\text{mmHg}$ o decremento $>40\text{mmHg}$ della PAS rispetto ai valori di PA abituali (paziente iperteso) nonostante un rimpiazzo volemico adeguato;
- Necessità di somministrare farmaci vasopressori per mantenere la PAS $>90\text{mmHg}$ o la PAM $>70\text{ mmHg}$, nonostante un rimpiazzo volemico adeguato.

Per rimpiazzo volemico adeguato si definisce un carico idrico di 30 ml/Kg di cristalloidi effettuato in uno o più boli in un massimo di 30- 60 min.

3. Identificazione del paziente settico:

1. Il riconoscimento del paziente con sepsi grave-shock settico

La tempestività d'identificazione dei pazienti con sospetta sepsi grave-shock settico e il conseguente inizio di un trattamento adeguato hanno un significativo impatto sulla sopravvivenza e sulla morbilità associata. Il personale sanitario di tutte le aree di ricovero e di PS deve essere in grado di riconoscere un quadro clinico di sepsi grave-shock settico.

2. Strumenti di screening e di comunicazione: NEWS e SBAR

L'identificazione tempestiva del paziente settico si basa sull'impiego sistematico di una procedura di valutazione, di rivalutazione programmata, di definizione di soglie di allerta e la conseguente attivazione di azioni di risposta in base ad algoritmi decisionali. Il *Modified Early Warning Score* (MEWS), nella sua forma originale o in forma modificata, *National Early Warning Score* (NEWS) è una modalità standardizzata per inquadrare il paziente sotto il profilo delle funzioni vitali, stratificate in base ad un punteggio, e attivare le misure di risposta. Queste ultime includono un programma di rivalutazione nel tempo e/o di attivazione di una risposta all'evento in base alla sua gravità. Il sistema di inquadramento clinico proposto dalla nostra A.O. è il NEWS.

Questo sistema trova un'applicazione nel riconoscimento di un paziente potenzialmente settico attraverso l'identificazione di un'alterazione dei parametri vitali che associata ad una sospetta o accertata infezione

Direttore U.O.C. Cardiocirurgia
Dott. Pasquale Fratto

deve indurre un alto indice di sospetto clinico. Sono altresì raccomandati sistemi che facilitano la comunicazione standardizzata tra il personale infermieristico e il personale medico (SBAR).

Parametri Fisiologici	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria	S8		9-11	12-20		21-24	>25
Saturazione di ossigeno	S91	92-93	94-95	296			
Qualsiasi supplementazione di ossigeno		SI		No			
Temperatura	S35.0		35.1-36.0	36.1-38	38.1-39.0	2:39.1	
PA sistolica	S90	91-100	101-110	111-219			2 220
Frequenza cardiaca	£40		41-50	51-90	91-110	111-130	>131
Livello di coscienza				A*			V,P, o U*

Tabella NEWS (da Rovai College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness

Tot NEWS	RISCHIO
0	Basso
1-4	
3 (singolo parametro)	Medio
5-6	
>7	Alto

3 a. Chi trattare:

Il percorso proposto è applicabile ogniqualvolta si sospetti un caso di sepsi grave o shock settico in un paziente adulto.

4. Chi tratta?

Il percorso può iniziare in PS o in qualsiasi altra unità di degenza dove i Medici e gli Infermieri, identificando i pazienti con sospetta sepsi grave-shock settico, iniziano il percorso diagnostico-terapeutico e ne stratificano la gravità. L'iter diagnostico-terapeutico può richiedere l'intervento di altre figure specialistiche per completarne il percorso (Anestesista-Rianimatore, Chirurgo, Radiologo Interventista etc).

5. Dalla *Surviving Sepsis Campaign* ai "*Sepsis six*"

a. La "*Surviving Sepsis Campaign*" (SSC), campagna di salute mondiale nata nel 2002 e guidata dalle principali Società scientifiche internazionali di cure intensive (*European Society of Intensive Care Medicine, International Sepsis Forum e Society of Critical Care Medicine*), è volta a migliorare la gestione dei pazienti affetti da sepsi grave-shock settico con l'obiettivo principale di ridurre la mortalità. Tale programma si è sviluppato attraverso la stesura e la divulgazione di linee guida (LG) di gestione del paziente settico pubblicate nel 2004 e aggiornate recentemente nel 2012. Le raccomandazioni delle LG della SSC, basate su evidenze scientifiche di livello più o meno forte, sono raggruppate in "fasci" di interventi (dall'inglese

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

Pagina 7 di 47

per la gestione di pazienti affetti da sepsi severa e shock settico

Direttore U.O.C. Cardiocirurgia
Dott. Pasquale Fratto

"bundle") da attuare nelle prime 3 e 6 ore dal riconoscimento del quadro settico (fig 5.1). Sono stati indicati come incontestati elementi di cura, ossia azioni dimostrate efficaci nel ridurre la mortalità: la tempestiva identificazione del quadro settico, i precoci prelievi colturali, la somministrazione precoce dell'antibiototerapia ad ampio spettro, la misurazione del livello di lattato, un'adeguata somministrazione di fluidi unita all'identificazione del focolaio d'infezione.

Fig. 5a.I Bundle resuscitativi» Surviving Sepsis Campaign 2012 (Aggiornamento aprile 2015)

Da completare entro 3* ora dal riconoscimento* di sepsi grave-shock settico:

- 1) Misura della lattacidemia.
- 2) Prelievo per emocolture prima dell'inizio della terapia antibiotica.
- 3) Somministrazione di terapia antibiotica ad ampio spettro.
- 4) Se ipotensione o lattacidemia iniziale 24mmol/t carico idrico di 30ml/kg di cristalloidi.

Da completare entro 6* ora dal riconoscimento* di sepsi grave-shock settico:

- 1) Infusione di vasopressori/inotropi (se ipotensione non responsiva al carico idrico o se ipotensione grave durante il carico) per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) 265mmHg.
- 2) Se ipotensione refrattaria al riempimento volemico o se lattacidemia iniziale a4mmol/L rivalutare lo stato volemico e la perfusione tissutale come di seguito:
 - Ripetere in seguito a rianimazione con fluidi un esame dei parametri vitali, cardiopolmonari, del tempo di riempimento capillare e della cuteOPPURE due dei seguenti:
 - Misurare la pressione venosa centrale (PVC)
 - Misurare la saturazione venosa centrale di ossigeno (ScvO2)
 - Valutazione dinamica della risposta ai fluidi con sollevamento passivo delle gambe o test di riempimento
 - Eco-cardio al letto del paziente
- 3) Rilevare nuovamente la misura del lattato nel caso fosse inizialmente elevato per raggiungere l'obiettivo della sua normalizzazione.

•il "riconoscimento della sepsi grave o shock settico" è definito in letteratura come il momento del triage in pronto soccorso o la prima annotazione in cartella coerente con tutti gli elementi di sepsi grave o shock settico accertato attraverso la revisione della cartella

Per facilitare un approccio rapido e agevole al paziente con sospetta sindrome settica abbiamo identificato come nostro riferimento aziendale il protocollo dei "**SEPSIS SIX**". Tale approccio porta con sé alcuni vantaggi: 1) focalizza l'attenzione sui comportamenti di primo intervento di provata efficacia del *bundle* resuscitativo della 3° ora della SSC lasciando la gestione del paziente con persistente instabilità a competenze più specialistiche; questa strategia "semplificata" permette che tali comportamenti siano patrimonio condiviso di tutti i medici e gli infermieri indipendentemente dall'area di lavoro, più o meno specialistica; 2) ottimizza la tempistica di intervento raccomandando il completamento dei SEPSIS SIX entro la 1* ora dal sospetto diagnostico; 3) include gli interventi diagnostico-terapeutici di provata efficacia in una valutazione ABC.

b. I SEPSIS SIX: un approccio rapido e agevole al paziente settico

I "Sepsis six" comprendono tre interventi diagnostici e tre interventi terapeutici da completare entro la 1^a ORA dal sospetto diagnostico ([fig.5b.lj](#)):

Sepsis Six		ENTRO la 11 ORA
1	OSSIGENO	Valuta necessità O ₂ e/o assistenza ventilatoria;
2	EMOCOLTURE	Effettua emocolture e altre colture PRIMA dell'antibiotico; considera il controllo della fonte settica;
3	ANTIBIOTICO	Somministra una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro;
4	VOLEMIA	Inizia la resuscitazione volêmica;
5	LATTATI	Misura i lattati + esami ematochimici di routine;
6	DIURESI	Inizia il monitoraggio della diuresi;

OSSIGENO

- Somministra O₂ tramite ventimask in modo da portare SatO₂ >92-94%;
- Valuta necessità supporto ventilatorio in caso di segni e sintomi di distress respiratorio;

Modalità operative

- La somministrazione di ossigeno supplementare e il monitoraggio degli scambi respiratori (saturimetria, emogasanalisi) devono essere disponibili presso tutte le unità di degenza;
- Il materiale per il supporto ventilatorio non invasivo è disponibile e patrimonio culturale delle aree di PS, MURG, Alta Intensità Medica, Alta Intensità Chirurgica, Ematologia Alta Intensità ed in area critica; il supporto ventilatorio invasivo è gestito dai Medici Anestesisti Rianimatori nelle aree di PS/area critica.

2. Emocolture

EMOCOLTURE

Prima della somministrazione dell'antibiotico ed entro la 1^a ora è essenziale l'esecuzione di almeno 2 set di emocolture:

- >1 per via percutanea;

Fondamentale è l'esecuzione di altre colture (cotte dal sito di sospetta localizzazione del processo infettivo) prima dell'antibiotico ed entro fa 1^o ora se non ritardano la sua somministrazione;

Altre colture:

- Raccolta di campioni dal sito di sospetta localizzazione del processo infettivo (urine, espettorato e/o broncoaspirato e/o BAL, liquor, liquido di drenaggio, tamponi ferite, Ag urinari per Legionella/Pneumococco).

1 Le modalità di prelievo delle emocolture devono seguire le istruzioni riportate nello schema seguente (tabella 1). L'invio, l'accettazione e la processazione delle emocolture è garantita h24 (in Biochimica negli orari di chiusura della Microbiologia; Lun-Sab invio in microbiologia 8-17 e in biochimica urgenze 17-8; giorni festivi: 8-14 in microbiologia, 14-8 biochimica).

Rev. n°0 del 14.12.2015

Modalità operative

- Gli esami colturali appropriati, che possono essere effettuati in PS e in tutte le unità di degenza, devono essere raccolti al momento del sospetto diagnostico e comunque entro la 1^a ora.
- Le modalità di raccolta e di conservazione dei campioni biologici sono riportate nell' allegato 3. L'invio, l'accettazione e la processazione di tali campioni è garantita negli orari di attività del laboratorio di Microbiologia (lun-sab 8-18, festivi 8-14) e su richiesta con attivazione del Microbiologo Reperibile h24 (es. esame liquor).

- **E almeno 1 da ogni accesso vascolare (se in sede da più di 48h).**

Tabella 1: Istruzione operativa per Emocolture

Prelievo	<p>Volume per venipuntura: 20 ml Volume diviso in 2 flaconi</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 10 ml in Flacone Aerobio 1 10 mL in Flacone Anaerobio <p>Numero di prelievi:</p> <ul style="list-style-type: none"> O <u>Minimo</u> 2 Venipunture diverse (20 mL ciascuna) O Tempo intercorrente: ininfluenza (contemporanee) Meglio Vene periferiche, <u>non Cateteri</u> Disinfezione della Cute: O Alcool 70% (o Clorexidina 2%) e poi O iodoforo (p.e. Iodio Povidone) in soluzione alcolica-neoxinal o <ul style="list-style-type: none"> ■ Ipersensibilità applicazioni) ■ Se prelievo da a Iodio -> Alcool 70% (2-3 Alcool catetere Clorexidina) (3-5 applicazioni) 70% (o O Applicazione circolare verso l'esterno (5-6 cm) O L'azione disinfettante è tempo-dipendente <ul style="list-style-type: none"> ■ Quando è asciutto è pronto ■ Mai pungere prima di 1-3 minuti <p>Disinfezione dei Tappi dei flaconi</p> <ul style="list-style-type: none"> O Clorexidina o Alcool 70% O Mai iodofori <ul style="list-style-type: none"> ■ Danneggiano la membrana del flacone 1 Falsi negativi dimostrati <p>Se prelievo da siringa</p> <ul style="list-style-type: none"> O NON cambiare l'ago 1 Rischio di puntura dell'operatore <p>Se volumi di prelievo scarsi: ■</p> <p>Mancano accessi venosi? O 2 possibili soluzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Tutto il volume da una sola venipuntura <ul style="list-style-type: none"> O Una ottima disinfezione diventa il fattore critico ■ Prelievo da cateteri vascolari <ul style="list-style-type: none"> O Rischio di contaminazione 3-5 volte superiore O La disinfezione è il fattore principale
Ripetizioni	<p>2 Venipunture aggiuntive nelle restanti 24 ore</p> <p><u>Se persistono i segni di sepsi</u></p>
Invio	<p>Le emocolture devono essere inviate in urgenza</p>
Tempo di incubazione	<p>5 giorni (= tempo di refertazione del negativo)</p>

Rev. n°0 del 14.12.2015

3. Antibiotico terapia

ANTI8I0TIC0TERAPIA

Inizia la terapia antibiotica il prima possibile, comunque entro la 1* ora e dopo l'effettuazione delle emocolture.

Utilizza uno o più antibiotici ad ampio spettro contro il presunto patogeno, considerando la sede di infezione e la farmacocinetica in accordo con il protocollo locale riportato in tabella 2.

Rivaluta la terapia antibiotica dopo 48-72 ore sulla base dei dati colturali, considerando efficacia e tollerabilità

Tabella 2: PROTOCOLLO TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA SEPSI GRAVE-SHOCK SETTICO		
Sito d'Infezione	Caratteristiche epidemiologiche	Terapia
Sede ignota	ESBL-	Piperacillina Tazobactam + Vancomicina
	ESBL+	Meropenem + Vancomicina
Polmonite	Comunitaria	Rocefin+ Levofloxacina o Azitromicina + Oseltamivir se epidemia influenzale e virus H1N1 refertato o in caso di forte sospetto in pz immunodepresso o con fattori di rischio
	HCAP o rischio MDR	Piperacillina Tazobactam + Levofloxacina + Vancomicina se rischio MRSA + Oseltamivir se epidemia influenzale e virus H1N1 refertato o in caso di forte sospetto in pz immunodepresso o con fattori di rischio
IAI	Di comunità - ESBL •	Piperacillina Tazobactam + Metronidazolo se perforazione grosso intestino
	Di comunità • ESBL + j	Meropenem
	Nosocomiale j	Meropenem + Vancomicina + Echinocandina*
	Vie biliari (valutare se ostruzione)	Piperacillina Tazobactam (considera Tigeciclina*)
SSTI*	Classe IV	Daptomicina* + Piperacillina/tazobactam + Clindamicina
	Fournier	Oaptomicina* + Piperacillina/Tazobactam + Echinocandina*
Urosepsi Valutare se ostruzione Rimuovere/ sostituire CV	ES3L-	Piperacillina/Tazobactam
	ESSL+	Piperacillina/Tazobactam o Meropenem + amikacina per 72h
* consulenza infettivologica		
A SSTI: Classe 1: Localizzata senza segni o sintomi o tossicità sistemica, apiretico e senza altri problemi che la cellulite-Classe 2: Febbrile ma senza altre comorbilità instabili; Classe 3: Febbrile con SIRS e/o almeno una comorbilità instabile o una infezione molto estesa; Classe 4: Fascite o sepsi		
Sospetto ESBL+ -> almeno uno dei seguenti criteri:		
1) Ospedalizzazione da > 5 giorni o negli ultimi 90gg;		
2) Terapia antimicrobica negli ultimi 90 gg con chinolonico o beta-lattamico;		
3) Proveniente da comunità con elevata presenza ESBL (RSA, ambulatori, dialisi,...);		
4) Precedente isolamento di ceppi ESBL+ ;		
5) Malattia o terapia immunosoppressiva;		
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione di pazienti affetti da sepsi severa e shock settico		Rev. n°0 del 14.12.2015 Pagina 13 di 47

In particolare, è bene considerare i seguenti criteri di base relativi all'antibioticoterapia nel paziente con sepsi grave e shock settico:

- Somministrare sempre entro la 1° ora e dopo aver effettuato gli esami colturali;
- Considerare una terapia ad ampio spettro tenendo conto della capacità diffusiva nel sito di infezione;
- « Effettuare una dose di carico indipendentemente dai valori di creatinemia/clearance creatinina;
- Rivalutare la posologia con i valori di creatinemia/clearance creatinina;
- Considerare de-escalation e rivalutazione spettro terapia alla volta dei risultati microbiologici;
- Consultare il Medico Infettivologo se casi complessi

Tabella 3: Modalità di somministrazione antibioticoterapia

Molecola	Dose	Modalità somministrazione
AZITROMICINA	500 mg ogni 24 h	(NaCl 0,9% 250-500 ml in 60'-120*)
CEFTRIAXONE	2 g ogni 24 h (ogni 12 h se meningiti)	(NaCl 0,9% 100 ml in 30')
DAPTOMICINA	6-8 mg/Kg ogni 24 h	(NaCl 0,9% 100 ml in 10'- 30')
ECHINOCANDINA	Secondo consulenza Infettivologo	
LEVOFLOXACINA	750 mg (=150 ml) ogni 24 ore	150 ml in 90'
MEROPENEM	Carico 2 gr quindi 1 g ogni 6-8 h in infusione di 3 h	(NaCl 0,9% 100 ml in 15-30') (NaCl 0,9% 100 ml, 33 ml/h)
PIPERACILLINA- TAZOBACTAM	4.5 g ogni 6-8 h	(NaCl 0,9% 100 ml in 60' - 240')
CLINDAMICINA	600 mg ogni 6 h	(NaCl 0,9% 50 ml in 20')
VANCOMICINA	Carico 2 g quindi 500 mg ogni 6 h oppure 30 mg/Kg (max 2.5 g) in 24 h IC	(NaCl 0,9% 500 ml in 200': 150ml/h) (NaCl 0,9% 100 ml in 90': 66 ml/h) (NaCl 0,9% 500 ml in 24h: 21ml/h)
METRONIDAZOLO	500 mg ogni 6 h	Flacone 100 ml in 20'
AMIKACINA	15-20 mg/kg/die IV ogni 24 ore. La dose totale giornaliera non dovrebbe eccedere 1.5g/die	(NaCl 0,9% 100 ml o 200 ml in 30-60')

Rev. n°0 del 14.12.2015

4. Resuscitazione volemica

RESUSCITAZIONE VOLEMICA: La resuscitazione volemica è un passaggio chiave nella gestione del paziente con sepsi grave-shock settico e deve seguire le regole di seguito riportate:

IN CASO DI IPOTENSIONE O LATTATI >4 mmol/l

EFFETTUARE IMMEDIATAMENTE UN RIMPIAZZO VOLEMICO DI 30ml/kg DI CRISTALLOIDI IN BOU SUCCESSIVI DI 500 ml IN 60' utilizzando un accesso vascolare adeguato (catetere periferico di congruo calibro)

NB. Ripetibile fino ad un totale di 60ml/kg con rivalutazioni periodiche in assenza di risposta e di segni di congestione polmonare.

NEL PAZIENTE NORMOTESO 500 ml

cristalloidi in 30-60 minuti e rivalutazione.

Tipologia di fluidi

- È raccomandato l'uso di cristalloidi nella fase di resuscitazione volemica iniziale;
- È suggerito l'uso di albumina se l'albumina sierica è sotto i livelli di norma o presunta tale o in caso di necessità di somministrare un'elevata quantità di cristalloidi;
- È sconsigliato l'utilizzo di HAES con PM >200 DA e grado di sostituzione >0.4.

Risposta alla resuscitazione volemica

La risposta alla resuscitazione volemica deve sempre essere valutata sia in termini di efficacia che in termini di complicanze. Una riduzione della frequenza cardiaca, un incremento della PAM e un miglioramento dei segni d'ipoperfusione (riduzione del livello di lattati, ripresa della diuresi etc.) devono essere considerati un segnale di risposta positiva al carico idrico. Al contrario la comparsa di segni e sintomi di distress respiratorio (tachi-dispnea, ortopnea obbligata e comparsa di linee B all'ecografia polmonare) come manifestazione clinica di un quadro di edema polmonare, secondario all'aumentata permeabilità del paziente settico, deve essere considerato un effetto collaterale della resuscitazione volemica, per cui potrebbe esserne indicata la sospensione.

Importante sottolineare che:

1. Il "trigger" al rimpiazzo volemico (30ml/kg) è rappresentato unicamente dalla presenza o meno di ipotensione e/o lattacidemia ≥ 4 mmol/l ;
La quantità di fluidi da somministrare ad un paziente di 80 kg corrisponde inizialmente a 2,4 litri in 60 minuti al massimo e, se necessario ripeterli, può arrivare fino a circa 5 litri in 1 o più boli di 500-1000 ml di cristalloidi con rivalutazioni periodiche.
2. Nei pazienti con ridotta riserva cardiaca e/o renale (in emodialisi) considera la somministrazione di volumi minori, rivalutazioni più frequenti, un "up grade" di monitoraggio (**CVC** precoce per monitoraggio della **PVC**, Eco cardio).

Modalità operative:

Ogni unità operativa deve disporre di pompe infusionali per la resuscitazione volemica, di sistemi di monitoraggio non invasivo, di procedure di valutazione e di rivalutazione.

4,a Monitoraggio emodinamico

Ogni situazione clinica richiede da parte dei sanitari la definizione del tipo di monitoraggio, della sequenzialità delle rilevazioni e del metodo di documentazione. Il monitoraggio emodinamico deve essere orientato a valutare:

- 1) l'evolutivezza del quadro clinico attraverso le alterazioni emodinamiche di perfusione e la presenza o meno d'insufficienza cardiaca;
- 2) la risposta al trattamento;
- 3) l'adeguata sede di cura e di ricovero. In questo senso in accordo con i recenti suggerimenti della SSC si suggeriscono le seguenti raccomandazioni.

Il monitoraggio emodinamico può andare dalle semplici rilevazioni di:

- a) pressione arteriosa non invasiva,
- b) frequenza cardiaca,
- c) saturimetria arteriosa in pulsiossimetria,
- d) tracciato elettrocardiografico,
- e) misura del lattato,
- f) segni di alterazione della perfusione periferica (riempimento capillare, marezatura cutanea, diuresi, acidosi metabolica, alterazione del sensorio, lattacidemia, ScvO₂<70%)

purché rilevati sequenzialmente e correttamente documentati, fino a monitoraggi emodinamici più avanzati come:

Monitoraggio "ecodinamico" cava-cuore-polmone:

- Valutazione del collasso della vena cava inferiore (VCI): un collasso >50% indica la persistenza di ipovolemia e presuppone una risposta favorevole al riempimento volemico. Tuttavia la VCI non fornisce da sola informazioni sulla tolleranza al carico volemico: un paziente con severa depressione della contrattilità miocardica potrebbe sviluppare rapidamente un edema polmonare se sottoposto a riempimento volemico adeguato.
- Ecoscopia cardiaca: importante per la valutazione ispettiva della funzione ventricolare (cardiopatologia pre-esistente o cardiomiopatia settica).
- Ecografia polmonare: precoce identificazione dell'edema polmonare definito dalla comparsa di sindrome interstiziale diffusa (>linee B in più di 2 campi bilateralmente). Utile per la diagnosi differenziale tra EPA cardiogeno e lesionale.
- misura cruenta della pressione arteriosa
- uso di metodi invasivi di misura della Portata Cardiaca.

5. Lattati + esami ematochimici

LATTATI + ESAMI EMATOCHIMICI	
<ul style="list-style-type: none">• Misurare il valore dei i lattati tramite prelievo arterioso/venoso da accesso periferico o centrale;• Misurare il valore di emoglobina (Hb), gli indici infiammatori e i parametri di funzionalità d'organo (renale, epatica, coagulazione) per identificare un eventuale danno d'organo non evidenziabile all'esame obiettivo.	

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione di pazienti affetti da sepsi severa e shock settico	Rev. n°0 del 14.12.2015
	Pagina 16 di 47

Modalità operative:

- La misura del valore dei lattati in PS e in tutte le aree di degenza può essere effettuata "point of care" (risultato in meno di 2 minuti).
- Gli esami di laboratorio per l'identificazione di un eventuale danno d'organo includono: emocromo completo, AP, PTT, creatininemia, bilirubina totale, ALT, lattati.
- Gli esami di laboratorio devono essere inviati in urgenza (h24, 7/7) e i risultati sono disponibili entro 45-60 minuti.

6. Diuresi

Monitorizza la diuresi oraria (per alcuni pazienti è necessaria la cateterizzazione).

Modalità operative:

- In tutti i pazienti con sepsi grave deve essere effettuato un monitoraggio della diuresi, anche mediante posizionamento di catetere vescicale (CV) se il paziente non è in grado di urinare spontaneamente.

7. Altri interventi**a. Diagnostica per immagini****a. Diagnostica per immagini**

L'**Identificazione** della sede anatomica di infezione deve avvenire **il prima possibile e non oltre la sesta ora dalla presentazione** del quadro **clinico**; _____ ^ _____

Modalità operative

La diagnostica per immagini è effettuabile h24 e 7/7 giorni, b.

Terapia con vasopressori-inotropi

Per i pazienti che non rispondono al trattamento resuscitativo iniziale (ipotensione persistente nonostante adeguato riempimento volemico) è necessario considerare un "trattamento mirato ad obiettivi" (**dall'inglese *goal-directed-therapy* - GDT**), una eventuale valutazione rianimatoria volta ad intensificare le misure di sostegno cardio/respiratorio e ad identificare i pazienti suscettibili a ricovero in area critica. Sugeriamo pertanto, nella gestione del paziente non responsivo al trattamento resuscitativo iniziale, una strategia mirata ai seguenti obiettivi:

- Pressione arteriosa media > 65mmHg;
- Ottimizzazione della volemia;

DIURESI

TERAPIA CON VASOPRESSORI

In caso di ipotensione non rispondente all'iniziale resuscitazione volemica vi è indicazione all'utilizzo di vasopressori per mantenere una MAP > 65 mmHg e migliorare la perfusione periferica.

Il farmaco di 12 scelta tra i vasopressori è la noradrenalina (0.01-1gamma/Kg/min,) se possibile attraverso un CVC.

Importante sottolineare l'importanza di effettuare una valutazione della funzione cardiaca mediante ecoscopia cardiaca con valutazione ispettiva della cinesi in tutti i pazienti con instabilità cardiocircolatoria non responsiva al carico volemico.

Modalità operative:

Ogni unità operativa deve disporre di pompe infusionali per la somministrazione di vasopressori e di "monitor portatili". Tutti i pazienti sottoposti a terapia con vasopressori devono essere monitorati (misura continua o intermittente di PA, FC, Sat O₂).

c. Controllo ed eradicazione del focolaio settico

- La camera operatoria del PS, la radiologia interventistica e il servizio di EGDS sono disponibili h24 7 giorni su 7.

2 Miglioramento degli indici d'ipoperfusione: diuresi >0,5m/(Kg/h, riduzione del valore dei lattati, miglioramento del sensorio, normalizzazione del tempo di refill capillare;

Rev. n°0 del 14.12.2015

Tutti i pazienti con sepsi grave e shock settico, nei quali è dimostrata la presenza di un focolaio potenzialmente responsabile del quadro clinico, devono essere sottoposti a procedure volte al controllo (terapia antibiotica) e all'eradicazione del focolaio (drenaggio, asportazione, rimozione dei presidi-dispositivi) secondo algoritmi e tabelle riportate in allegato 2. **Il controllo della fonte settica rappresenta un intervento urgente: scegliere la procedura con il massimo dall'efficacia e la minor invasività possibile.**

Si rimanda all'allegato 2 "Protocollo per l'identificazione e l'eradicazione della fonte settica nel paziente con sepsi grave e shock settico".

Modalità operative

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

per la gestione di pazienti affetti da sepsi severa e shock settico

Pagina 18 di 47

CONTROLLO ED E RADICAZIONE DEL FOCOLAIO SETTICO

8. Bibliografia (ordine alfabetico)

- ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group; Peake SI et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock *N Eng J Med* 2014;371:1496-1506
- Daniel R et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational study *Em MedJ* 2011;28:5017-512
- O.d.g. 5 Agosto 2013 n.7517 Approvazione del documento tecnico "Strategie integrate per ridurre la mortalità ospedaliera associate alla sepsi grave"
- Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: *CritCare Med.* 2013;41:580-637. 2012
- Dellinger RP; The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* Volume 82, N*4, Aprile 2015
- Eron et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points *J Antimicrob Chemother* 2003;52(Suppl I):i3-ii7
- Gaieski et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Critical care Medicine* 2010; 38:1045-1053
- Ibrahim EH et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118:146-55. doi: 10.1378/chest.118.1.146.
- Léonard M et al. The human factor: the critical importance of effective team work and communication in providing safe care *Qual Saf Health Care* 2004; 13:85-90
- Kollef MH et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-74. doi: 10.1378/chest.115.2.462.
- Kumar A et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-1596.
- Marshall JC et al. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11 Suppl):S513-26.
- The Process Investigators, Protocolized Care for Early Septic shock (ProCESS) Randomized trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Eng J Med* 2014; 370:1683-93
- Rhee C. et al. Regulatory mandates for Sepsis Care-Reasons for Caution *N Engl J Med* 2014; 370:1673-1676
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
- Subbe et al; Validation of a modified early Warning Score in medical admissions *QJM.* 2001; 94 (10):S21-6

Rev. n°0 del 14.12.2015

Gruppo di Lavoro

Chiara Osvaldo Coen
Daniele Cortellaro
Francesca De Pasqual
Elisa Gesù Giovanni
Pietro Lattes Claudia
Lenii Angela Luoni
Angela Monti
Gianpaola Puoti
Massimo Rampoldi
Antonio Scaglione
Francesco

Terzi Valeria Vighi Giuseppe
Visco Francesca

Vismara Chiara Volonterio
Alberto Vittorio

Trauma Team
Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso Medicina
d'Urgenza e Pronto Soccorso Farmacia
Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia Qualità,
privacy e rischio Clinico DITRA Farmacia
Anestesia e Rianimazione 1
Malattie infettive
Radiologia interventistica
Università degli Studi di Milano - Dipartimento
di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia
Medica
Anestesia e Rianimazione 1
Qualità, privacy e rischio Clinico
Scuola specializzazione Igiene e medicina
preventiva - Università degli studi di Milano
Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia
Malattie infettive

Periodo di validità del documento

Il presente documento è valido fino al 14.12.2018 in assenza di mutamenti normativi/legislativi, di variazioni organizzative o di necessità di modifica dei contenuti che determinino un aggiornamento anticipato dello stesso.

Rev. n°0 del 14.12.2015

Allegato 1. Razionale dei Sepsis Six e altri interventi

Sepsis six		ENTRO la 1' ORA
1	OSSIGENO	Valuta necessità O ₂ e/o assistenza ventilata:
2	EMOCOLTURE	Effettua emocolture e altre colture PRIMA dell'antibiotico; considera il controllo della fonte;
3	ANTIBIOTICO	Somministra una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro;
4	VOLEMIA	Inizia la resuscitazione volemica;
5	LATTATI	Misura i lattati + esami ematochimici di routine;
6	DIURESI	Inizia il monitoraggio della diuresi;

I. Ossigeno

Razionale

Dal punto di vista fisiopatologico la sepsi grave è caratterizzata sia da una ridotta disponibilità e capacità di utilizzo dell'ossigeno a livello periferico (secondaria ad alterazioni della perfusione, riduzione del trasporto, riduzione dell'attività mitocondriale) sia da un aumento del metabolismo e quindi delle richieste di ossigeno. La somministrazione di ossigeno supplementare contribuisce a migliorare la disponibilità e il trasporto di ossigeno, correggendo la desaturazione arteriosa. L'obiettivo del trattamento è di ottenere una saturazione arteriosa in O₂ > 92-94%. Va ricordato che la somministrazione di O₂ può causare depressione respiratoria in particolari condizioni. Questo passaggio consente parallelamente la valutazione del quadro respiratorio (frequenza e meccanica respiratoria, dispnea ed eventuale riduzione riflessi protezione) e di eventuali interventi di supporto (NIMV, VAIV) quando necessario.

2. Emocolture

Razionale

Gli esami microbiologici sono essenziali per la corretta diagnosi della sepsi grave-shock settico. Le colture appropriate (sangue, urine, espettorato, feci, materiale da raccolte, drenaggi, dispositivi, antigeni urinar! precoci, altro) devono essere raccolte prima dell'inizio della terapia antibiotica. L'emocoltura è in ogni caso l'elemento diagnostico essenziale per l'inquadramento diagnostico. L'esecuzione degli esami colturali non deve comportare un ritardo eccessivo (>45 min) nell'inizio della terapia antibiotica.

Le modalità di raccolta, conservazione, invio ("fase preanalitica") e di lavorazione sono essenziali per garantire risultati attendibili e utili. Particolare attenzione deve essere posta sulla gestione dell'emocoltura nella fase preanalitica.

Rev. n°0 del 14.12.2015

3. Antibiotico terapia

Razionale: La tempestiva somministrazione (entro 60 minuti dal riconoscimento e dopo il prelievo di appropriate colture) di un'appropriate terapia antibiotica è essenziale: ogni ora di ritardo si associa a significativo incremento della mortalità, così come critica si dimostra la scelta del farmaco.

La terapia antibiotica iniziale empirica si basa su criteri clinici ed epidemiologici e usualmente include uno o più farmaci ad ampio spettro di azione, attivi contro i possibili patogeni (batteri e/o funghi), ai dosaggi efficaci e con caratteristiche che garantiscono la penetrazione nei presunti focolai di infezione. Importante risulta pertanto la tempestiva e attenta ricerca della fonte settica.

4. Volemia

Razionale: Il quadro fisiopatologico della sepsi grave-shock settico è caratterizzato da alterazioni della perfusione tissutale periferica nella quale l'ipovolemia (assoluta e/o relativa) svolge un ruolo essenziale. Il tempestivo reintegro volêmico nei pazienti con ipotensione e/o lattati > 4 mMol/L con infusione rapida di cristalloidi eseguito con un carico volêmico ("fluid challenge") di 30 ml/kg in 30-60 minuti, in boli successivi di 500 ml, può correggere l'ipovolemia e in assenza di severa vasoplegia o miocardio depressione può risolvere l'ipotensione e migliorare la perfusione periferica; in casi di ipovolemia severa può essere necessario ripetere il carico volêmico fino a 60ml/kg con rivalutazione della risposta attraverso il monitoraggio dei parametri clinici-emodinamici. La persistenza d'ipotensione e/o segni di grave ipoperfusione periferica implica la necessità di un trattamento di resuscitazione volêmica mirata come proposto dalle raccomandazioni della SSC. Il trattamento è mirato al raggiungimento di specifici obiettivi emodinamici/metabolici entro le prime 6 ore:

- PCV 8-12 mmHg (nel caso sia in sede un CVC)
- PAM > 65 mmHg,
- diuresi > 0,5 ml/Kg/h,
- SvcO₂ > 70%,
- clearance del lattato;
- miglioramento della volemia valutato attraverso il monitoraggio ecografico della vena cava inferiore;
- miglioramento dei segni clinici di ipoperfusione;

5. Lattati + esami ematochimici

Razionale. Nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente con sospetta sepsi i segni clinici devono essere integrati da esami di laboratorio utili per meglio definire il quadro clinico (sepsi grave/shock settico, numero di danni d'organo ed eventualmente la sede del focolaio settico), indirizzare il trattamento e il luogo di cura.

La misura dei lattati deve essere disponibile lungo tutto il percorso diagnostico-terapeutico del paziente settico. Fra le azioni diagnostiche la rilevazione dei lattati è raccomandata nella prima ora. Infatti: 1} un aumento del valore del lattato sopra ai limiti di norma rappresenta un precoce indicatore d'ipoperfusione tissutale (in Pronto Soccorso più del 25% dei pazienti settici ha evidenza d'ipoperfusione -LATTATI >2 mmol/L- a PAM normale); quindi nel caso di un codice giallo o rosso con sospetta sepsi, l'emogasanalisi con il dosaggio dei lattati ottenuta immediatamente dopo il

Rev. n°O del 14.12.2015

triage permette di accertare rapidamente eventuali elementi di allarme per il coinvolgimento del medico. 2) il valore del lattato rappresenta uno strumento fondamentale nella stadiazione della sepsi:

LATTATI > 2 mmol/l = SEPSI GRAVE;

LATTATI > 4 in paziente normoteso ■ SHOCK CRIPITICO

con differente approccio terapeutico e prognosi;

La misura del lattato rappresenta inoltre un fondamentale strumento di monitoraggio: nella fase di resuscitazione volêmica del paziente settico. Infatti la clearance dei lattati > 10% in 2 ore, come indice di adeguata perfusione tissutale, rappresenta una facile ed efficace alternativa ad un monitoraggio emodinamico più complesso e spesso gravata da una maggior richiesta di risorse. Va sottolineato che la misurazione dei livelli di lattato è stata specificamente associata a risultati migliori nella cura del paziente settico: un valore di lattato elevato identifica i pazienti ad alto rischio di prognosi infausta. Questi risultati potrebbero essere potenzialmente evitati con misurazione del lattato al momento del ricovero o dell'accesso in Pronto Soccorso fornendo la stratificazione del rischio e avviando disposizioni prioritarie alternative.

6. Diuresi

Razionale: La diuresi è un sensibile indicatore della perfusione renale, valori inferiori a 0,5 ml/kg/ora possono essere indicativi di importante difetto di perfusione.

La diuresi è una misura diretta della filtrazione glomerulare, quest'ultima è direttamente proporzionale alla portata cardiaca; pertanto il monitoraggio della diuresi nelle prime fasi, in assenza di danno renale, è un buon indice di valutazione indiretta della portata cardiaca e della perfusione periferica.

7. Altri interventi

a. Diagnostica per immagini

Razionale L'esecuzione di indagini diagnostiche (radiografia, TC, ecografia) mirate è utile a identificare la sorgente di infezione, alla sua eventuale eradicazione, all'attuazione di un trattamento mirato accrescendo le possibilità di un trattamento efficace.

L'effettuazione di tali accertamenti non è peraltro scevra di possibili criticità, legate al tempo di esecuzione, alle necessità di trasporto del paziente ma soprattutto alle possibilità di adeguata assistenza in tutte le fasi diagnostiche. Un ruolo di particolare rilievo è svolto dalle tecniche ecografiche, in particolare al letto del paziente ("point of care").

b. Terapia con vasopressori-inotropi

Razionale

La somministrazione di vasopressori (noradrenalina di prima scelta, dopamina, vasopressina e adrenalina secondo specifiche indicazioni) è indicata se persistono indici di inadeguata perfusione tissutale anche dopo appropriato reintegro volêmico allo scopo di assicurare un minimo flusso vitale agli organi. Nei casi particolarmente gravi di shock settico è indicata la terapia con vasopressori anche durante la fase di resuscitazione volêmica. L'obiettivo emodinamico del trattamento è una PAM > 65 mmHg.

Rev. n°0 del 14.12.2015

La somministrazione di inotropi (dobutamina e adrenalina) è indicata in presenza di persistente ipoperfusione associata a segni di disfunzione miocardia (elevate pressioni di riempimento, ridotto indice cardiaco, ridotta saturazione venosa centrale).

c. Corticosteroidi

Razionale

L'uso di cortisonici per via endovenosa nel trattamento dei pazienti con shock settico non è indicato se la terapia infusionale e con vasoattivi garantisce la stabilità emodinamica. In caso di necessità di alte dosi di vasopressori può essere somministrato per via endovenosa idrocortisone alla dose di 200 mg al giorno in infusione continua.

d. Emoderivati

Razionale

In assenza di evidenze definitive, valori di emoglobina compresi tra 7 e 9 g/dl non comportano un incremento di mortalità e in conformità con le conclusioni del *Transfusion Requirements in Critical Care trial* si considera valida la soglia trasfusionale di 7 g/dL (in assenza di situazioni particolari, quali l'ischemia miocardia, l'ipossiemia refrattaria, ecc) dopo che l'ipoperfusione tissutale è stata risolta.

e. Eradicazione del focolaio settico

Razionale

La precoce identificazione di un focolaio di infezione potenzialmente eradicabile e il successivo trattamento di eradicazione (asportazione, drenaggio, rimozione ecc.), subito dopo la iniziale stabilizzazione, sono essenziali per il controllo del quadro clinico. In questo modo è anche possibile l'identificazione precoce dei microrganismi responsabili. Le tecniche a minor invasività sono meglio tollerate dai pazienti in queste condizioni.

Rev. n°0 del 14.12.2015

Allegato 2. Protocollo eradicazione fonte settica in sepsi grave/shock settico.

Nella più recente revisione delle linee guida della SSC del 2013 , il processo di identificazione ed eradicazione della fonte settica viene indicato tra gli interventi fondamentali nella gestione del paziente con sepsi grave/shock settico. L'identificazione di una specifica sede anatomica d'infezione suscettibile di eradicazione chirurgica (per esempio raccolte infette dei tessuti molli, peritoniti che complicano infezioni intraddominali, colecistiti, infarti intestinali) deve essere confermata o esclusa il prima possibile. Se è necessaria, l'eradicazione chirurgica per il controllo della fonte deve avvenire nelle prime 12 ore dopo la diagnosi. L'identificazione di fonte settica diventa fondamentale non solo per le procedure di eradicazione ma anche per l'impostazione di una terapia antibiotica più specifica e accurata.

Di seguito sono riportate le procedure diagnostica-terapeutiche per l'individuazione e l'eradicazione delle fonti settiche di maggior prevalenza in Pronto Soccorso.

Rev. n°0 del 14.12.2015

1. Infezioni del distretto epato-biliare e pancreatico

Le infezioni del distretto epatobiliare rappresentano circa il 10% delle fonti settiche diagnosticate nei pazienti settici in Pronto Soccorso.

La metodica diagnostica di scelta è l'ecografia completata dagli esami biochimici suggestivi di infezione del tratto epatobiliare (incremento degli indici di colestasi, markers del danno epatico e pancreatico, segni aspecifici di flogosi ed eventuale alterazione dei tempi di coagulazione).

Nelle Fig. 1-2-3 è illustrato l'approccio multidisciplinare e le procedure proposte per il controllo della fonte settica nei pazienti con sepsi grave-shock settico secondario a colangite, colecistite e pancreatite.

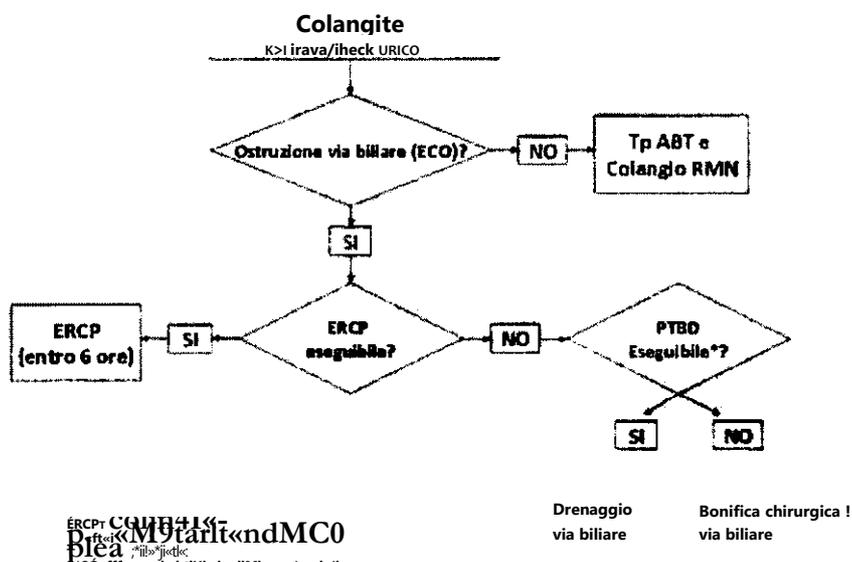


Fig. 1 Percorso diagnostico-terapeutico proposto per l'eradicazione della fonte in paziente con COLANGITE

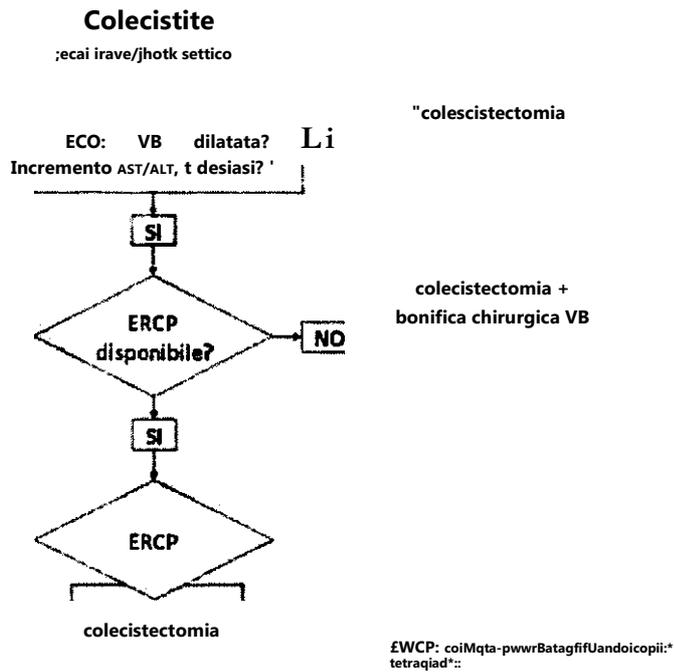


Fig. 2 Percorso diagnostico-terapeutico proposta per l'eradicazione della fonte in paziente con COLECISTITE

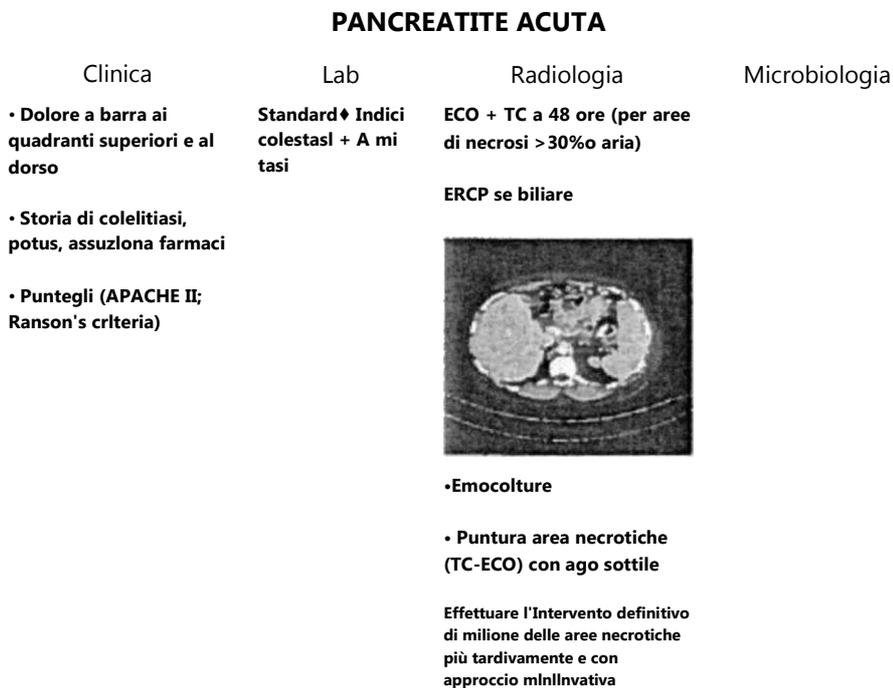


Fig. 3 Percorso diagnostico-terapeutico proposto per eventuale eradicazione della fonte in paziente con PANCREATITE ACUTA

Rev. n°0 del 14.12.2015

2. Infezioni del distretto intraddominale

Le infezioni del distretto intraddominale rappresentano tra il 5% e il 9% delle fonti settiche individuate nei pazienti giunti in PS per sindrome settica. Tra queste principalmente vengono individuate diverticoliti e appendiciti.

La prima indagine diagnostica per l'appendicite è l'ecografia, la TAC viene riservata solo nei casi dubbi. Per la diagnosi di diverticolite è necessario ricorrere alla TC addome fondamentale per la stadiazione e l'identificazione delle eventuali complicanze (ascessi, perforazioni). I segni bioumorali comprendono segni di flogosi aspecifici (incremento PCR e leucocitosi) ed in alcuni casi l'incremento dei lattati.

Le Fig. 4-5 illustrano i percorsi proposti per la gestione multidisciplinare della diverticolite e

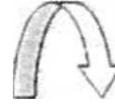
DIVERTICOLITE ACUTA			
Clinica	Lab	Radiologia	Microbiologia
<ul style="list-style-type: none"> •Dolora In FiS/ipog astrio +- Irradiazione sacrale • Segno Psoas sa ascesso • Disuria •Alterazione dell'alvo 	Standard	<ul style="list-style-type: none"> • TC (contrasto endorettale se possibile perforazione) Stadiazione Hnchey I tp medica II tp medica +- drenaselo ascessi III-IV stadio: (peritonite-perfer azione)->ehlurjla <p style="text-align: center;">^ ^ ^ ^</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Emocolture •Drenaggio raccolte ascessuail se ascesso > 4 cm (parete ben definita e sede raggiungibile)

Fig. 4 Percorso diagnostico-terapeutico proposto per eventuale erudicazione della fonte in paziente con DIVERTICOLITE ACUTA

Rev. n°0 del 14.12.2015

appendicite

APPENDICITE		
Clinica	Lab	Radiologia
<ul style="list-style-type: none"> • Ooloreln FIO + Biumberg positivo • Segno Psoas se ascesso • Disuria, vomito • Febbre 	Standard + Lattato	<ul style="list-style-type: none"> • US • TC con MDC solo se ecografia non diagnostica e forte sospetto dtnlco



Indicazione di 1* scelta:
Intervento chirurgico.
Terapia conservativa solo
so controIndJcKdonl

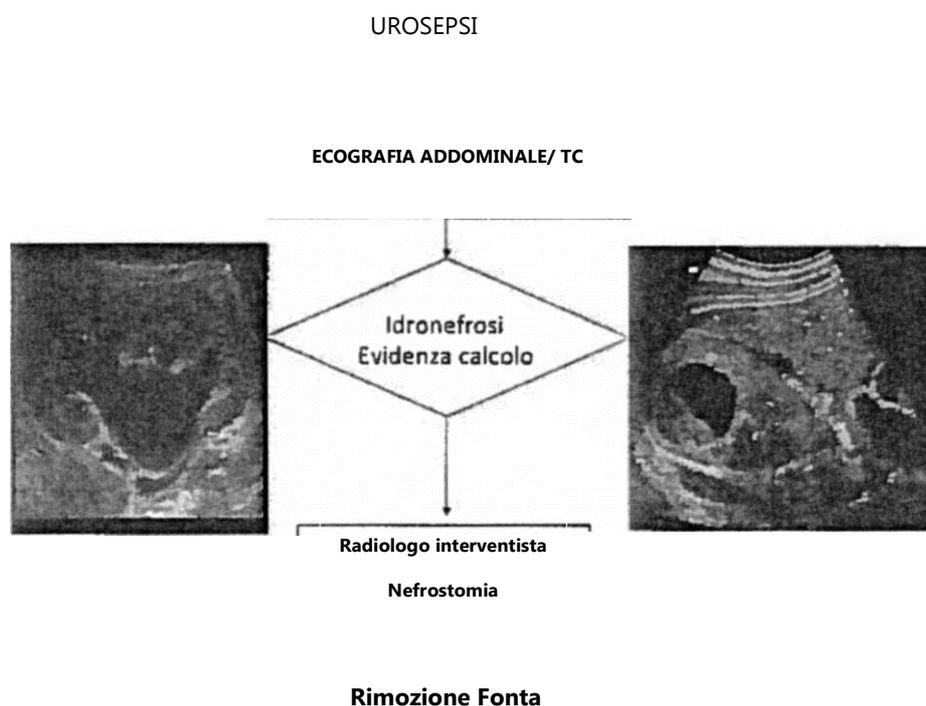
Fig. 5 Percorso diagnostico-terapeutico proposto per eradicazione della fonte in paziente con APPENDICITE ACUTA

Rev. n°0 del 14.12.2015

3. Urosepsi complicate

Le urosepsi (complicate e non complicate), dopo le infezioni del tratto respiratorio, rappresentano circa il 20% delle fonti settiche riscontrate nei pazienti settico in PS. La gestione degli ascessi perirenali assume scarsa rilevanza clinica per bassa prevalenza ma necessita comunque un approccio tempestivo e multidisciplinare (chirurgico o con metodiche di radiologia interventistica). E' invece necessario considerare l'eradicazione della fonte settica in corso di urosepsi complicate da idronefrosi (per esempio uropatia ostruttiva da calcolosi o eteroformazioni).

La Fig. 6 mostra l'algoritmo proposto per i pazienti con sepsi grave/shock settico ed idronefrosi.



Completare iter con consulenza urologica per competenza specialistica e proseguimento cure

Fig. 6 Percorso diagnostico-terapeutico proposto per eradicazione della fonte in paziente con quadro di shock settico o sepsi grave da UROSEPSI complicata

Rev. n°0 del 14.12.2015

4. Infezioni del distretto cutaneo, muscolare e tessuti molli

Le infezioni del distretto cutaneo difficilmente evolvono in quadri franchi di sepsi grave e shock settico, esistono però delle condizioni rapidamente evolutive e correlate ad elevata morbilità e mortalità, come le NSTI (*necrotising soft tissue infections*).

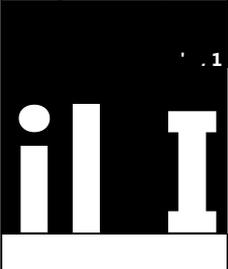
NSTI: <i>Necrotising Soft Tissue Infections</i>				Indicadorw a INTERVENTO CHIRURGICO
Clinica	lab	Radiologia	Microbiologia	
<ul style="list-style-type: none"> •Dolore sproporzionato all'obiettività •Stato settica • Fattori predisponenti DM PNP Arteriopatia Tossicodipendenza Traumatismi Lesioni di continuo 	Standard + CPK	TAC (US bassa sensibilità e specificità)	<ul style="list-style-type: none"> •Emocolture • Coltura materiale intraoperatorio (bioprico) 	
			1	

Fig. 7 Percorso diagnostico-terapeutico proposto per eradicazione della fonte in paziente con quadro di fascite necrotizzante

Rev. n°0 del 14.12.2015

5. Infezioni da presidi esterni

Sempre più spesso giungono alla nostra attenzione paziente con copatologie maggiori (malattie oncologiche, IRC in terapia dialitica) portatori di presidi esterni temporanei, più comunemente cateteri venosi centrali (CVC). La Fig. 8 riassume i criteri di sospetto di infezione da CVC. La Fig.9

Catetere Venoso Centrale		
Clinica	Microbiologia	Radiologia
<ul style="list-style-type: none"> • Flogosi-secrezioni dal punto di inserzione • Febbre 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 emocolture (da CVC e da periferica): tempo differenziale di positivizzazione (almeno 2 ore prima da CVC) • Stesso microrganismo da almeno una emocoltura peicutanea e dalla coltura della punta del CVC 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOcaidw (Saureus)

Fig. 8 Criteri di sospetta infezione da CVC

*PZ Con CVC » FESfire (ionia
altra evi doma font» tattica)*

propone un algoritmo sulla gestione di tali presidi in presenza o meno di sepsi grave/shock settico.

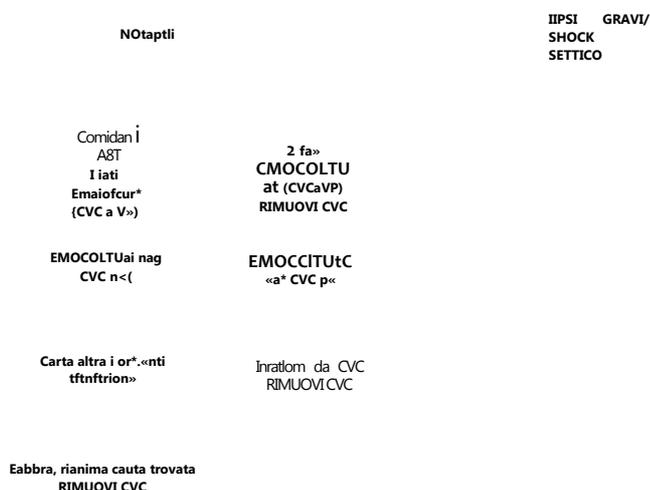


Fig. 9 Percorso diagnostica-terapeutico proposto per gestione CVC in presenza o meno di criteri per sepsi grave/shock settico

Rev. n°0 del 14.12.2015

6. Infezioni meningee

Le infezioni meningee rappresentano una causa rara di sindrome settica in PS (intorno a 1-2%) ma a causa dell'elevata morbilità e mortalità ad esse associate sono state definite delle precise linee guida interdisciplinari qui di seguito riportate (**Fig. 10**).

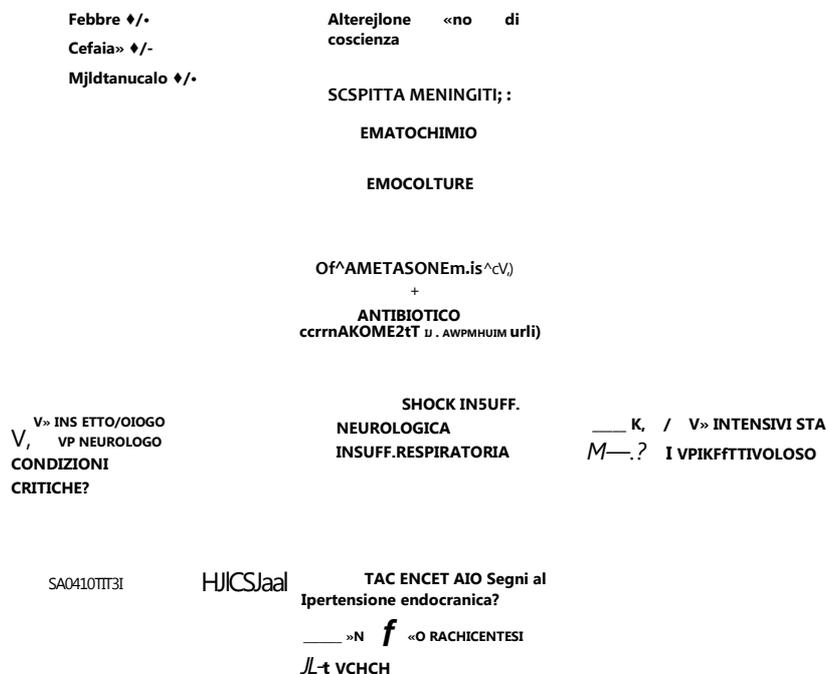


Fig. 10 Algoritmo proposto per gestione meningite

Rev. n°0 del 14.12.2015

Bibliografia

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al., Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2012. Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):580-637.
2. Dellinger RP, The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? Cleveland Clinic Journal of Medicine. Volume 82, N°4, April 2015
3. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP., Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med. 2004 Nov;32(II Suppl):S513-26..
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34:1589-1596.
5. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. 1999;115:462-74. doi: 10.1378/chest.115.2.462.
6. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000;118:146-55. doi: 10.1378/chest.118.1.146.

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN CARE BUNDLES (Revised 4/2015 by SSC Executive Committee)

TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS OF TIME OF PRESENTATION*:

1. Measure lactate level
2. Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
3. Administer broad spectrum antibiotics
4. Administer 30mL/Kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L

TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS OF TIME OF PRESENTATION:

5. Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg
6. In the event of persistent hypotension after initial fluid administration (MAP < 65 mmHg) or if initial lactate > 4 mmol/L, reassess volume status and tissue perfusion and document findings according to table 1
7. Re-measure lactate if initial lactate elevated

* "Time of presentation" is defined as the time of triage in emergency department or, if presenting from another care venue, from the earliest chart annotation consistent with elements of severe sepsis or septic shock ascertained through chart review _____

Tabella 1

DOCUMENT REASSESSMENT OF VOLUME STATUS AND TISSUE PERFUSION WITH: EITHER

- Repeat focused exam (after initial fluid resuscitation by licensed independent practitioner including vital signs, cardiopulmonary, capillary refill, pulse, and skin findings)

OR TWO OF THE FOLLOWINGS

- Measure CVP
- Measure ScvO₂
- Bedside cardiovascular ultrasound
- Dynamic assessment of fluid responsiveness with passive leg raise or fluid challenge

Recommendations: initial resuscitation and Infection issues

A. Initial resuscitation

1. Protocolized, quantitative resuscitation of patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion (defined in this document as hypotension persisting after initial fluid challenge or blood lactate concentration ≥ 4 mmol/L). Goals during the first 6 h of resuscitation:
 - (a) Central venous pressure 8-12 mmHg
 - (b) Mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg
 - (c) Urine output ≥ 0.5 mL kg⁻¹ h
 - (d) Central venous (superior vena cava) or mixed venous oxygen saturation 70 or 65%, respectively (grade 1C)
2. In patients with elevated lactate levels targeting resuscitation to normalize lactate as rapidly as possible (grade 2C)

B. Screening for sepsis and performance improvement

1. Routine screening of potentially infected seriously ill patients for severe sepsis to allow earlier implementation of therapy (grade 1C)
2. Hospital-based performance improvement efforts in severe sepsis (UG)

C Diagnosi

1. **ures** as clinicaliv appropriate before antimicrobial therapy if no significant delay (MS min) in the start of antimicrobiaf(s) (grade 1C). At least 2 sets of blood cultures (both aerobic and anaerobic bottles) be obtained before antimicrobial therapy with at least 1 drawn percutaneousiy and 1 drawn through each vascular access device, unless the device was recently (<48 h) inserted (grade 1C)
2. Use of the 1,3 b-D-glucan assay (grade 2B), mannan and anti-mannan antibody assays (2C), if available and invasive candidiasis is in differential diagnosis of cause of infection.
3. Imaging studies performed promptly to confirm a potential source of infection (UG)

0. Antimicrobial therapy

1. Administration of effective intravenous antimicrobials within the first hour of recognition of septic shock (grade 1B) and severe sepsis without septic shock (grade 1C) as the goal of therapy
- 2a. initial empirie anti-infective therapy of one or more drugs that have activity against ali likely pathogens (bacterial and/or funga! or virai) and that penetrate in adequate concentrations imo tissues presumed to be the source of sepsis (grade 1B)
- 2b. Antimicrobial regimen should be reassessed daily for potential de-escalation (grade 1B)
3. Use of low procalcitonin levels or similar biomarkers to assist the clinician in the discontinuation of empirie antibiotics in patients who initially appeared septic, but have no subsequent evidence of infection (grade 2C)
- 4a. Cambination empirical therapy for neutropenic patients with severe sepsis (grade 2B) and for patients with difficult to treat, multidrug-resistant bacterial pathogens such as Acinetobacter and Pseudomonas spp. (grade 2B). For patients with severe infections associated with respiratory failure and septic shock, combination therapy with an extended spectrum beta-lactam and either an aminoglycoside or a fluoroquinoione is for P. aeruginosa bacteremia (grade 2B). A combination of beta-lactam and macrolide for patients with septic shock from bacteremic Streptococcus pneumoniae infections (grade 2B)
- 4b. Empirie combination therapy should not be administered for more than 3-5 days. De-escalation to the most appropriate single therapy should be performed as soon as the susceptibility profite is known (grade 2B)
5. Duration of therapy typically 7-10 days; longer courses may be appropriate in patients who have a slow clinica! response, undrainable foci of infection, bacteremia with S. aureus; some fungal and virai infections or immunologie deficiencies, including neutropenia (grade 2C)
6. Antiviral therapy initiated as early as possible in patients with severe sepsis or septic shock of virai origin (grade 2C)
7. Antimicrobial agents should not be used in patients with severe inflammatory states determined to be of noninfectious cause (UG)

E. Source control

- 1. A specific anatomical diagnosis of Infection requiring consideration for emergent source control be sought and diagnosed or excluded as rapidly as possible, and intervention be undertaken for source control within the first 12 h after the diagnosis is made, if feasible (grade 1C)**
- 2. When infected peripancreatic necrosis is identified as a potential source of infection, definitive intervention is best delayed until adequate demarcation of viable and nonviable tissues has occurred (grade 2B)**
- 3. When source control in a severely septic patient is required, the effective intervention associated with the least physiologic insult should be used (e.g., percutaneous rather than surgical drainage of an abscess) (UG)**
- 4. If intravascular access devices are a possible source of severe sepsis or septic shock, they should be removed promptly after other vascular access has been established (UG)**

F. infection prevention

Ia. Selective orai decontamination and selective digestive decontamination should be introduced and investigated as a method to reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia; This infection control measure can then be instituted in health care settings and regions where this methodology is found to be effective (grade 2B) Ib. Orai chlorhexidine gluconate be used as a form of oropharyngeal decontamination to reduce the risk of ventilator-associated pneumonia in ICU patients with severe sepsis (grade 2B)

Recommendations: hemodynamic support and adjunctive therapy

G. Fluid therapy of severe sepsis

1. Crystalloids as the initial fluid of choice in the resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
2. Against the use of hydroxyethyl starches for fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
3. Albumin in the fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock when patients require substantial amounts of crystalloids (grade 2C).
4. Initial fluid challenge in patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion with suspicion of hypovolemia to achieve a minimum of 30 ml/kg of crystalloids (a portion of this may be albumin equivalent). More rapid administration and greater amounts of fluid may be needed in some patients (grade 1C).
5. Fluid challenge technique be applied wherein fluid administration is continued as long as there is hemodynamic improvement either based on dynamic (e.g., change in pulse pressure, stroke volume variation) or static (eg, arterial pressure, heart rate) variables (UG).

H. Vasopressors

1. Vasopressor therapy initially to target a mean arterial pressure (MAP) of 65 mm Hg (grade 1C).
2. Norepinephrine as the first choice vasopressor (grade 1B).
3. Epinephrine (added to and potentially substituted for norepinephrine) when an additional agent is needed to maintain adequate blood pressure (grade 2B).
4. Vasopressin 0.03 units/minute can be added to norepinephrine (NE) with intent of either raising MAP or decreasing NE dosage (UG).
5. Low dose vasopressin is not recommended as the single initial vasopressor for treatment of sepsis-induced hypotension and vasopressin doses higher than 0.03-0.04 units/minute should be reserved for salvage therapy (failure to achieve adequate MAP with other vasopressor agents) (UG).
6. Dopamine as an alternative vasopressor agent to norepinephrine only in highly selected patients (eg, patients with low risk of tachyarrhythmias and absolute or relative bradycardia) (grade 2C).
7. Phenylephrine is not recommended in the treatment of septic shock except in circumstances where (a) norepinephrine is associated with serious arrhythmias, (b) cardiac output is known to be high and blood pressure persistently low or (c) as salvage therapy when combined inotrope/vasopressor drugs and low dose vasopressin have failed to achieve MAP target (grade 1C).
8. Low-dose dopamine should not be used for renal protection (grade 1A).
9. All patients requiring vasopressors have an arterial catheter placed as soon as practical if resources are available (UG).

I. Inotropic therapy

1. A trial of dobutamine infusion up to 20 micrograms/kg/min be administered or added to vasopressor (if in use) in the presence of (a) myocardial dysfunction as suggested by elevated cardiac filling pressures and low cardiac output, or (b) ongoing signs of hypoperfusion, despite achieving adequate intravascular volume and adequate MAP (grade 1C).
2. Not using a strategy to increase cardiac index to predetermined supranormal levels (grade 1B).

J. Corticosteroids

1. Not using intravenous hydrocortisone to treat adult septic shock patients if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are able to restore hemodynamic stability (see goals for Initial Resuscitation). In case this is not achievable, we suggest intravenous hydrocortisone alone at a dose of 200 mg per day (grade 2C).
2. Not using the ACTH stimulation test to identify adults with septic shock who should receive hydrocortisone (grade 2B).
3. In treated patients hydrocortisone tapered when vasopressors are no longer required (grade 2D).
4. Corticosteroids not be administered for the treatment of sepsis in the absence of shock (grade 1D).
5. When hydrocortisone is given, use continuous flow (grade 2D).

Recommendations: other supportive therapy of severe sepsis

K. Blood product administration

1. Once tissue hypoperfusion has resolved and in the absence of extenuating circumstances, such as myocardial ischemia, severe hypoxemia, acute hemorrhage, or ischemic heart disease, we recommend that red blood cell transfusion occur only when haemoglobin concentration decreases to <7.0 g/dl to target a hemoglobin concentration of 7.0-9.0 g/dL in adults (grade 1B).
2. Not using erythropoietin as a specific treatment of anemia associated with severe sepsis (grade 1B).
3. Fresh frozen plasma not be used to correct laboratory clotting abnormalities in the absence of bleeding or planned invasive procedures (grade 2D).

Rev. n°0 del 14.12.2015

4. Not using antithrombin for the treatment of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
5. In patients with severe sepsis, administer platelets prophylactically when counts are $\leq 10,000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{L}$) in the absence of apparent bleeding. We suggest prophylactic platelet transfusion when counts are $\leq 20,000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{L}$) if the patient has a significant risk of bleeding. Higher platelet counts ($250,000/\text{mm}^3$ [$50 \times 10^9/\text{L}$]) are advised for active bleeding, surgery, or invasive procedures (grade 2O).

L. Immunoglobulins

1. Not using intravenous immunoglobulins in adult patients with severe sepsis or septic shock (grade 2B). M. Selenium
1. Not using intravenous selenium for the treatment of severe sepsis (grade 2C).
- N. History of Recommendations Regarding Use of Recombinant Activated Protein C (rhAPC) A history of the evolution of SSC recommendations as to rhAPC (no longer available) is provided.

O. Mechanical ventilation of sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS)

1. Target a tidal volume of 6 mL/kg predicted body weight in patients with sepsis-induced ARDS (grade 1A vs. 12 mL/kg).
2. Plateau pressures be measured in patients with ARDS and initial upper limit goal for plateau pressure; in a passively inflated lung be ≤ 30 cm H₂O (grade 1B).
3. Positive end-expiratory pressure (PEEP) be applied to avoid alveolar collapse at end expiration (atelectrauma) (grade 1B).
4. Strategies based on higher rather than lower levels of PEEP be used for patients with sepsis-induced moderate or severe ARDS (grade 2C).
5. Recruitment maneuvers be used in sepsis patients with severe refractory hypoxemia (grade 2C).
6. Prone positioning be used in sepsis-induced ARDS patients with a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ratio ≤ 100 mm Hg in facilities that have experience with such practices (grade 2B).
7. That mechanically ventilated sepsis patients be maintained with the head of the bed elevated to 30-45 degrees to limit aspiration risk and to prevent the development of ventilator-associated pneumonia (grade 1B).
8. That noninvasive mask ventilation (NIV) be used in that minority of sepsis-induced ARDS patients in whom the benefits of NIV have been carefully considered and are thought to outweigh the risks (grade 2B).
9. That a weaning protocol be in place and that mechanically ventilated patients with severe sepsis undergo spontaneous breathing trials regularly to evaluate the ability to discontinue mechanical ventilation when they satisfy the following criteria: a) arousable; b) hemodynamically stable (without vasopressor agents); c) no new potentially serious conditions; d) low ventilatory and end-expiratory pressure requirements; and e) low FIO_2 requirements which can be met safely delivered with a face mask or nasal cannula. If the spontaneous breathing trial is successful, consideration should be given for extubation (grade 1A).
10. Against the routine use of the pulmonary artery catheter for patients with sepsis-induced ARDS (grade 1A).
11. A conservative rather than liberal fluid strategy for patients with established sepsis-induced ARDS who do not have evidence of tissue hypoperfusion (grade 1C).
12. In the absence of specific indications such as bronchospasm, not using beta 2-agonists for treatment of sepsis-induced ARDS. (Grade 1B).

P. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis

1. Continuous or intermittent sedation be minimized in mechanically ventilated sepsis patients, targeting specific titration endpoints (grade 1B).
2. Neuromuscular blocking agents (NMBAs) be avoided if possible in the septic patient without ARDS due to the risk of prolonged neuromuscular blockade following discontinuation. If NMBAs must be maintained, either intermittent bolus as required or continuous infusion with train-of-four monitoring of the depth of blockade should be used (grade 1C).
3. A short course of NMBA of not greater than 48 hours for patients with early sepsis-induced ARDS and a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$ mm Hg (grade 2C).

Q. Glucose control

1. A protocolized approach to blood glucose management in ICU patients with severe sepsis commencing insulin dosing when 2 consecutive blood glucose levels are > 180 mg/dL. This protocolized approach should target an upper blood glucose < 180 mg/dL rather than an upper target blood glucose ≤ 110 mg/dL (grade 1A).

2. blood glucose values be monitored every 1-2 hrs until glucose values and insulin infusion rates are stable and then every 4 hrs thereafter (grade 1C).
3. glucose levels obtained with point-of-care testing of capillary blood be interpreted with caution, as such measurements may not accurately estimate arterial blood or plasma glucose values (UG).

3. Renal replacement therapy

1. Continuous renal replacement therapies and intermittent hemodialysis are equivalent in patients with severe sepsis and acute renal failure (grade 2B).
2. Use continuous therapies to facilitate management of fluid balance in hemodynamically unstable septic patients (grade 2B).
3. Bicarbonate therapy

S. Bicarbonate therapy

1. Not using sodium bicarbonate therapy for the purpose of improving hemodynamics or reducing vasopressor requirements in patients with hypoperfusion-induced lactic acidemia with pH > 7.15 (grade 2B).

T. Deep vein thrombosis prophylaxis

1. Patients with severe sepsis receive daily pharmacoprophylaxis against venous thromboembolism (VTE) (grade 1B). This should be accomplished with daily subcutaneous low-molecular weight heparin (LMWH) (grade 1B versus twice daily UFH, grade 2C versus three times daily UFH). If creatinine clearance is <30 mL/min, use dalteparin (grade 1A) or another form of LMWH that has a low degree of renal metabolism (grade 2C) or UFH (grade 1A).
2. Patients with severe sepsis be treated with a combination of pharmacologic therapy and intermittent pneumatic compression devices whenever possible (grade 2C).
3. Septic patients who have a contraindication for heparin use (eg, thrombocytopenia, severe coagulopathy, active bleeding, recent intracerebral hemorrhage) not receive pharmacoprophylaxis (grade 1B), but receive mechanical prophylactic treatment, such as graduated compression stockings or intermittent compression devices (grade 2C), unless contraindicated. When the risk decreases start pharmacoprophylaxis (grade 2C).

U. Stress ulcer prophylaxis

1. Stress ulcer prophylaxis using H2 blocker or proton pump inhibitor be given to patients with severe sepsis/septic shock who have bleeding risk factors (grade 1B).
2. When stress ulcer prophylaxis is used, proton pump inhibitors rather than H2RA (grade 2B)
3. Patients without risk factors do not receive prophylaxis (grade 2B).

V. Nutrition

1. Administer oral or enteral (if necessary) feedings, as tolerated, rather than either complete fasting or provision of only intravenous glucose within the first 48 hours after a diagnosis of severe sepsis/septic shock (grade 2C).
2. Avoid mandatory full calorie feeding in the first week but rather suggest low dose feeding (e.g., up to 500 calories per day), advancing only as tolerated (grade 2B).
3. Use intravenous glucose and enteral nutrition rather than total parenteral nutrition (TPN) alone or parenteral nutrition in conjunction with enteral feeding in the first 7 days after a diagnosis of severe sepsis/septic shock (grade 2B).
4. Use nutrition with no specific immunomodulating supplementation rather than nutrition providing specific immunomodulating supplementation in patients with severe sepsis (grade 2C).

W. Setting goals of care

1. Discuss goals of care and prognosis with patients and families (grade 1B).
2. Incorporate goals of care into treatment and end-of-life care planning, utilizing palliative care principles where appropriate (grade 1B).
3. Address goals of care as early as feasible, but no later than within 72 hours of ICU admission (grade 2C)

GRADE System G.R.A.D.E. System (Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)	
QUAITY OF EVIDENCE	
Underlying methodology	
<p>A (high) Ras</p> <p>B (moderate) downgraded RCTs or upgraded observational studies C (low) well-done observational studies with control RCTs</p> <p>D (very low) downgraded controlied studies or expert opinion based on other evidente</p> <p>Factors that may decrease the strength of evidence</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Poor quality of planning and implementation of available RCTs, suggestIng high likelihood of bias 2. Inconsistency of results, inciuding problems with subgroup analyses 3. Indirectness of evidence (differing population, intervention, control, outcomes, comparison) 4. Imprecision of results 5. High likelihood of reporting bias <p>Mairi factors that may increase the strength of evidence</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Urge magnitude of effect (direct evidence, relative risk > 2 with no plausible confounders) 2. Very large magnitude of effect with relative risk > 5 and no threats to validity (by two levels) 3. Oose-response gradient <p>RCT= randomized controlied trial</p>	
STRONG VERSUS WEAK RACCOMANDATION	
The GRAOE systems dassifies reccomendations as:	
<ul style="list-style-type: none"> • GRADE 1: STRONG • GRADO 2: WEAK 	
<p>What should be considered</p> <ul style="list-style-type: none"> • High or moderate evidence (is there high or moderate quality evidence?) • Certainty about the balance of benefits versus harms and burdens (is there certainty?) • Certainty in or similar values (is there certainty or similarity?) • Resource implications (areresources worth expected benefits?) 	<p>Recommended process</p> <ul style="list-style-type: none"> • The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation • The larger the difference between the desirable and undesirable consequences and the certainty around that difference, the more likely a strong recommendation. The smaller the net benefit and the lower the certainty for that benefit, the more likely a weak recommendation • The more certainty or similarity In values and preferences, the more likely a strong recommendation • The lower the cost of an intervention compared to the alternative and other costs related to the decision-i.e., fewer resources consumed—the more likely a strong recommendation
UG= ungraded-> In the opinion of the committee, these recommendations were not conducive for the GRADE process	

Riferimento bibliografico: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012 -R. P. Dellinger Mitchell M. Levy et al. Intensive Care Med (2013) 39:165-228