

# Sepsis Bundles: i pacchetti della salute

A.N. Cracchiolo, D.M. Palma

Anestesia e Rianimazione Polivalente II "G. Trombino"

Azienda Ospedaliera Nazionale di Rilievo ad Alta Specializzazione AORNAS Ospedale Civico Di Cristina Benfratelli - Palermo

## Introduzione

La sepsi severa, definita come una disfunzione acuta d'organo secondaria ad una infezione, e lo shock settico, definito come sepsi severa più ipotensione refrattaria all'infusione di fluidi, rappresenta uno dei maggiori problemi di salute e colpisce ogni anno milioni di persone, con una incidenza in continuo incremento<sup>1</sup>. E' corretto iniziare con il definire il significato del termine inglese "bundle": la traduzione in italiano equivale a pacchetto, ed in effetti i "sepsis bundles" sono un gruppo di terapie che se applicate in modo tempestivo, simultaneo e corretto, possono migliorare l'outcome dei pazienti affetti da sepsi. La quantità e la qualità dei lavori scientifici che sono stati prodotti sull'argomento è così ampia che l'applicazione dei "sepsis bundles" deve essere ad oggi considerata come "best practice". In sostanza l'obiettivo principale dei "bundles" è creare un protocollo standardizzato nella gestione del paziente settico che eviti l'applicazione frammentaria, discontinua e tardiva di trattamenti spesso slegati fra loro. Questo aspetto è particolarmente importante poiché prevede il rapido riconoscimento del paziente settico e il suo tempestivo trattamento da parte di un team medico multidisciplinare che lavora seguendo un preciso flusso operativo, entro termini di tempo ben stabiliti e con obiettivi chiari. I bundle per la gestione della sepsi sono stati prodotti dalla Surviving Sepsis Campaign<sup>2</sup> (SSC), gruppo di studio scientifico internazionale che ha come scopo implementare le modalità di trattamento della sepsi al fine di ridurre la mortalità. Le linee guida proposte sono sottoposte a una revisione sistematica periodica e aggiornate ogni 4 anni. La qualità delle evidenze relative al protocollo proposto è basata sul sistema GRADE (Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) la cui spiegazione è riportata in appendice.

Si distinguono due categorie di "bundle" per il trattamento della sepsi severa/shock settico

### 1) Sepsis Resuscitation Bundles

### 2) Sepsis Management Bundle

In questa nostra trattazione prenderemo in considerazione solo il primo gruppo di sepsis bundles, poiché rappresentano quel gruppo di interventi diagnostico-terapeutici che possono realmente permettere il rapido riconoscimento del paziente affetto da sepsi severa/shock settico nei diversi reparti di un qualsiasi ospedale anche da parte di medici che non hanno l'abitudine a gestire pazienti con queste problematiche.

### 1) **Sepsis Resuscitation Bundles**

Si tratta di sette obiettivi che devono essere perseguiti immediatamente e che dovrebbero comunque essere raggiunti entro le prime sei ore dal momento in cui il medico (qualunque medico, non necessariamente lo specialista in Terapia Intensiva) stabilisce un contatto con il paziente affetto da sepsi

severa/shock settico. In effetti la rianimazione di un paziente in sepsi severa con ipoperfusione tissutale indotta dalla sepsi (ipotensione e/o acidosi lattica) dovrebbe iniziare immediatamente dopo l'identificazione della sindrome, e non dovrebbe essere ritardata dal ricovero del paziente in terapia intensiva. Rimarchiamo sin da ora il concetto che l'elevata concentrazione dei lattati sierici è indice di ipoperfusione tissutale anche nei pazienti critici non clinicamente ipotesi. La prima proposta di un approccio operativo tempestivo al paziente affetto da sepsi severa/shock settico fu prodotta poco più di un decennio addietro da Rivers et al<sup>3</sup> i quali dimostrarono che l'applicazione di una strategia comune basata su un protocollo standardizzato per questi pazienti sin dal loro ingresso in Pronto Soccorso era in grado di migliorarne la prognosi. Una volta che il paziente è stato identificato, il protocollo, denominato Early Goal Directed Therapy (EGDT), prevede l'inizio della rianimazione secondo uno schema ben preciso.

Questo protocollo operativo, sia pure con diversi limiti legati soprattutto all'effettiva scarsa praticità in area di emergenza, ha garantito un miglioramento significativo nella sopravvivenza dei malati critici fornendo una modalità comune di approccio diagnostico/terapeutico per questa tipologia di pazienti. Inoltre ha prodotto un'implementazione nella cooperazione tra medici di diverse discipline che lavorano in tempi diversi, ma seguendo un identico flusso operativo, sullo stesso paziente.

A questo punto analizziamo singolarmente i diversi bundle.

**Bundle 1:** determinazione del valore dei lattati sierici. L'iperlattacidemia è tipicamente presente in pazienti affetti da sepsi severa/shock settico e può essere secondaria al metabolismo anaerobico legato alla ipoperfusione. Ottenere il valore dei lattati sierici è essenziale per identificare precocemente l'ipoperfusione tissutale in pazienti che non sono ancora ipotesi ma che sono a rischio per sepsi severa/shock settico. Il valore prognostico dei lattati sierici è stato descritto in modo chiaro<sup>4-5-6</sup>. Da notare che un incremento dei lattati sierici può anche essere conseguente a un alterato metabolismo cellulare in assenza di ipoperfusione globale o a una riduzione della clearance epatica dei lattati. In ogni caso il riscontro di un elevato livello sierico di lattati in un paziente con sospetto di sepsi severa/shock settico impone un aggressivo trattamento rianimatorio. Sono considerati anormali valori >4 mmol/L (36 mg/dl). Il valore ematico dei lattati potrà essere ottenuto in pochi minuti con una semplice emogasanalisi (EGA). E' essenziale che l'Azienda Ospedaliera doti le unità operative di apparecchi per l'esecuzione di EGA e che la manutenzione degli stessi sia accurata e puntuale.

**Bundle 2:** ottenere emocolture prima della somministrazione di antibiotici. L'incidenza di sepsi e batteriemia in pazienti critici ha mostrato un notevole incremento negli ultimi dieci anni, tanto che una quota variabile tra il 30% e il 50% dei pazienti affetti da sepsi severa/shock settico presenta emocolture positive<sup>7</sup>. Pertanto a ogni paziente critico deve essere effettuato il prelievo per emocolture, e questo dovrebbe essere ottenuto prima dell'istituzione di una qualsiasi antibiotico terapia allo scopo di potere identificare il più precocemente possibile il microorganismo potenzialmente responsabile dello stato settico. Si raccomanda l'esecuzione di due o più prelievi di sangue che dovranno essere ottenuti da diversi siti<sup>8</sup>. I prelievi dovranno essere eseguiti con metodica sterile. In presenza di un catetere endovascolare un prelievo potrà essere ottenuto dal catetere e un secondo prelievo da un sito periferico privo di dispositivi, previa disinfezione della cute con soluzione di clorexidina gluconato. Il riscontro dello stesso microorganismo in entrambe le emocolture aumenterà la probabilità che il microorganismo identificato sia il responsabile della sepsi. Inoltre se l'emocoltura ottenuta dal catetere endovascolare si positivizzerà molto prima rispetto a quella ottenuta su sangue periferico sarà incrementata la probabilità che il dispositivo sia

infetto<sup>9</sup>, e questo imporrà la sua immediata rimozione. Per ogni emocoltura dovranno essere prelevati 20-30 ml di sangue<sup>10</sup>. Specifiche indicazioni all'esecuzione di emocolture sono rappresentate da febbre, brividi, ipotermia, neutrofilia, neutropenia, sviluppo di una disfunzione d'organo e ancora, la presenza di segni di compromissione emodinamica. Le emocolture dovrebbero essere ottenute nel più breve tempo possibile dopo la comparsa di febbre e brividi. Le colture eseguite da altre sedi quali ad esempio le urine, il liquido cefalo-rachidiano, le ferite chirurgiche o traumatiche, le secrezioni bronchiali, o altri liquidi corporei, dovrebbero essere prelevati sempre prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica (Grado IC). Le colture quantitative o semiquantitative delle secrezioni del tratto respiratorio sono raccomandate per la diagnosi di Polmonite Associata al Ventilatore (Ventilator Associated Pneumonia VAP). Il ruolo potenziale dei biomarkers per la diagnosi di infezione in pazienti settici non è totalmente definito, anche se diversi e recenti studi hanno evidenziato come l'uso della procalcitonina (PCT) è in grado di fornire un elemento aggiuntivo al corollario diagnostico, oltre che guidare l'implementazione e/o la discontinuazione della antibiotico terapia<sup>11</sup>. Ancora per quanto riguarda l'aspetto diagnostico risulta di estrema importanza procedere precocemente, dopo la iniziale stabilizzazione delle funzioni vitali del paziente, all'esecuzione di uno studio di imaging al fine di confermare o escludere potenziali siti sede di infezione. Questo permette la precoce identificazione di sedi anatomiche che possono rappresentare la sorgente di infezione consentendo la loro rapida bonifica, incrementando di conseguenza la probabilità di una rapida risposta alla terapia. E' chiaro che la diagnostica per immagini dovrà essere eseguita solo se le condizioni cliniche del paziente ne permetteranno il trasporto. Lo studio bed side del paziente con metodica ecografica può altresì rappresentare, in alcune situazioni, una valida alternativa (Grade 1C).

**Bundle 3: iniziare precocemente la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro.** Una volta che la sepsi severa è stata identificata l'antibiotico terapia deve essere iniziata immediatamente. A ora i tempi di inizio massimi raccomandati dalle linee guida della SSC sono 1 ora per tutti i pazienti indipendentemente dalla provenienza (Area di Emergenza o Reparti) con segni di shock settico (Grado 1B) e sepsi severa senza shock settico (Grado 1D). Nonostante sia stato chiaramente evidenziato come un tempestivo inizio dell'antibiotico terapia può ridurre la mortalità dei pazienti settici, spesso l'inizio della somministrazione degli antibiotici viene ritardato. In presenza di shock settico ogni ora di ritardo nell'inizio della somministrazione di antibiotici è correlato a un determinato ed elevato incremento di mortalità. Uno studio recente<sup>12</sup> ha dimostrato che nei pazienti settici la durata dell'ipotensione prima della somministrazione di antibiotici è un fattore critico per la sopravvivenza di questi pazienti. Va sottolineato il fatto che la maggior parte delle sepsi severe sono da attribuire a polmoniti e infezioni intra addominali. E' stato evidenziato come pazienti affetti da polmonite associata al ventilatore (VAP=Ventilator Associated Pneumonia), che hanno ricevuto antibiotico terapia in ritardo sono gravati da un tasso di mortalità maggiore sia in Terapia Intensiva (37% vs 7% P=0,006) che intraospedaliera (44% vs 15% P=0,01)<sup>13</sup>. La scelta dell'antibiotico si basa principalmente sull'attenta conoscenza delle mappe microbiologiche prodotte dall'unità operativa dell'ospedale presso il quale il paziente si trova ricoverato ponendo particolare attenzione all'incidenza locale di infezioni sostenute da germi dotati di elevata antibiotico resistenza quali Oxacillin e/o Meticillin Resistent Staphylococcus Aureus (ORSA o MRSA). E' chiaro che quest'aspetto deve essere mirabilmente integrato con altri fattori tra i quali ricordiamo le caratteristiche cliniche del paziente, i dati anamnestici relativi a patologie dalle quali il paziente è cronicamente affetto, terapie cronicamente assunte dal paziente, l'assunzione di farmaci con particolare riferimento a chemioterapici, eventuali allergie a farmaci che obbligano a modificare la tipologia di antibiotici da somministrare, precedenti ricoveri in ospedale. Si raccomanda che la antibiotico terapia iniziale sia basata sull'uso di uno o più antibiotici, dotati di attività

rivolta verso i patogeni che si sospettano essere responsabili dello stato settico (batteri e/o funghi), e che sia in grado di raggiungere una efficace concentrazione nella zona anatomica sospettata quale sito iniziale dell'infezione (Grado 1B). Se il paziente è stato sottoposto in tempi recenti alla somministrazione di antibiotici si dovranno impiegare principi attivi e/o classi di antibiotici diversi. Si raccomanda l'uso di una terapia di combinazione qualora si sospetti la presenza di infezioni sostenute da *Pseudomonas* (Grado 2D). Ancora si dovrà escludere la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di infezione sostenuta da funghi che elenchiamo di seguito: recente storia di neutropenia ( $WBC < 500 \text{ mm}^3$ ), trapianto allogenico di cellule staminali, prolungato uso di corticosteroidi, trattamento con immunosoppressori, immunodeficienza, recenti interventi chirurgici, dialisi, diabete, cateteri endovascolari a permanenza. In presenza di fattori di rischio, con particolare riferimento ai pazienti neutropenici (Grado 2D), si dovrà iniziare la somministrazione precoce di farmaci antifungini. I pazienti affetti da sepsi severa/shock settico devono ricevere una antibioticoteraia ad ampio spettro fino a che il microorganismo responsabile non sia stato chiaramente identificato. La riduzione nella disponibilità di antibiotici allo scopo di ridurre le resistenze o la spesa sanitaria non è una strategia appropriata in questi pazienti. Una rivalutazione dell'antibiotico terapia deve essere eseguita giornalmente, e dovrà essere basata sui dati clinici e sui dati microbiologici ottenuti da materiale organico. Questo permetterà di modificare la terapia antibiotica rendendola più selettiva, evitando una pressione antibiotica ingiustificata responsabile a sua volta dello sviluppo di antibiotico resistenza<sup>14</sup>. La durata dell'antibioticoteraia raccomandata è di 7-10 giorni; tempi più lunghi sono appropriati in pazienti che non rispondono tempestivamente alla terapia, hanno sedi di infezione che non possono essere adeguatamente bonificate e immunodeficienza con neutropenia (Grado 1D). Altri aspetti di notevole importanza sono il dosaggio e la modalità di somministrazione (intermittente o continua) che varieranno in base al tipo di antibiotico (concentrazione o tempo dipendente), al tipo di microorganismo, alla sede anatomica e alle terapie concomitanti (per esempio depurazione extrarenale)<sup>15</sup>. Infine si raccomanda che nel caso in cui la sindrome clinica non si dimostri sostenuta da infezione la somministrazione di antibiotici venga immediatamente sospesa (Grado 1D). Altro aspetto indispensabile è il controllo della sede anatomica potenzialmente responsabile dell'infezione (source control). Le linee guida della SSC raccomandano che sia considerata la presenza di infezioni localizzate in sedi anatomiche (fascite necrotizzante, peritonite, colangite, infarto intestinale) quanto più rapidamente possibile (Grado 1C) idealmente entro le prime 6 ore dalla presentazione in ospedale (Grado 1D). Inoltre si raccomanda in pazienti settici in presenza di foci infettivi localizzati e circoscritti una rapida bonifica: si fa riferimento al drenaggio di ascessi, al debridement di tessuto infetto necrotico e alla rimozione di dispositivi potenzialmente infetti (Grado 1C). In presenza di una necrosi peripancreatica il trattamento definitivo dovrebbe essere eseguito dopo che si sia evidenziata una chiara demarcazione tra tessuto necrotico e non necrotico (Grado 2B). La tecnica con la quale eseguire l'evacuazione del sito infetto dovrebbe prevedere come prima scelta metodiche meno invasive (per esempio drenaggio percutaneo eco guidato di ascessi anziché aggressione chirurgica) (Grado 1D).

**Bundle 4:** trattare l'ipotensione e/o l'elevata concentrazione di lattati (>4ml/Kg) con infusione di fluidi. I pazienti affetti da sepsi/shock settico possono evidenziare livelli di pressione arteriosa che sono insufficienti a garantire un'adeguata perfusione di organi e tessuti. Questo conduce a un'ipoperfusione tissutale, un ridotto apporto di ossigeno a livello periferico e un accumulo di lattati. Il riscontro di livelli elevati di lattati nel sangue è indice di ipoperfusione tissutale anche se non vi è riscontro di ipotensione. L'infusione di fluidi ha come obiettivo principale il riempimento del letto vascolare allo scopo di incrementare il valore della pressione arteriosa. L'espansione volemica inizierà con l'infusione di un bolo di 20 ml/Kg di cristalloidi o un

valore equivalente di colloidi che varierà tra 0,2-0,3 g/Kg in base al tipo di colloide che sarà impiegato. La somministrazione di fluidi dovrà iniziare il prima possibile, anche prima dell'ingresso in terapia intensiva. E' arduo riuscire a stabilire a priori la quantità di fluidi che dovrà essere infusa al paziente e per questo motivo spesso sarà necessario fare seguire a questo iniziale fluid challenge boli infusionali successivi. Ricordiamo che fluid challenge è un termine con il quale si vuole indicare in modo chiaro il bolo infuso inizialmente, e che la risposta emodinamica del paziente sarà essenziale nel determinare le manovre successive. Per meglio stabilire le caratteristiche del fluid challenge devono essere chiaramente definite le sue peculiarità che sono di seguito elencate:

- 1) Tipo di fluido somministrato
- 2) Quantità di fluido somministrato in 30 minuti
- 3) End point
- 4) Limiti di sicurezza legati alla sua infusione

Analizziamo ciascun punto con attenzione

- 1) Per quanto concerne il tipo di fluido che potrà essere infuso allo scopo di testare la risposta emodinamica del paziente lo studio "SAFE" (The Saline vs Albumine Fluid Evaluation)<sup>16</sup> studio multicentrico che ha arruolato 7000 pazienti ricoverati in terapia intensiva, ha mostrato una mortalità sovrapponibile nei due gruppi di pazienti, trattati con albumina o soluzione salina allo 0,9%. Studi meta analitici condotti su risultati ottenuti da diversi studi clinici condotti sull'argomento<sup>17</sup> relativi a pazienti chirurgici e medici non hanno evidenziato sostanziali differenze nell'uso delle due diverse tipologie di fluidi (Grado 1B). Analisi più recenti<sup>18</sup> hanno testato l'uso di 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 (Tetraspan) versus ringer acetato in pazienti affetti da sepsi severa e hanno evidenziato come i pazienti trattati con il colloide hanno una mortalità maggiore a 90 giorni unitamente a una più frequente necessità di ricorrere a renal replacement therapy. Infine la nuova revisione delle linee guida della SSC (ad oggi non ancora pubblicate) sembra fortemente controindicare l'uso di colloidi con molecole dotate di peso molecolare maggiore ai 200 KDa. Trial clinici randomizzati su ampie popolazioni sono in corso con il fine di fornire nuove informazioni relative a questo controverso aspetto della fluido terapia.
- 2) Si definisce fluid challenge una quantità di fluido pari a 20 ml/Kg (peso corporeo ideale) di cristalloidi (0,2-0,3 g/Kg di peso corporeo per i colloid), che potrà essere ripetuta una volta in 30 minuti. Per semplificare si procederà con l'infusione di un bolo di 1000 ml di cristalloidi e 300-500 ml di colloid in 30 minuti, al quale dovrebbe seguire una infusione di mantenimento di cristalloidi a 30 ml/Kg durante le 4/6 ore successive. La tecnica del fluid challenge deve essere abbinata a un attento monitoraggio emodinamico del paziente allo scopo di valutarne la risposta e al contempo, evitare fluid overload, condizione che espone il paziente al rischio di edema polmonare.
- 3) L'obiettivo principale è il ripristino di una pressione arteriosa valida in grado di garantire una perfusione adeguata dei circoli distrettuali. In quest'ambito essenziale è stato il sopradescritto lavoro di Rivers et al<sup>3</sup>. Questo lavoro ha evidenziato come un'adeguata e tempestiva rianimazione di pazienti affetti da sepsi e/o shock settico sin dal loro ingresso in area di emergenza era in grado di determinare una riduzione della mortalità dal 46,5% (gruppo standard) al 30,5% (gruppo early

goal directed therapy). Questo lavoro, successivamente criticato per la difficoltà ad ottenere il tipo di monitoraggio descritto in area di emergenza, ha comunque rimarcato come una adeguata e tempestiva (entro le prime 6 ore) somministrazione di fluidi può influenzare positivamente la prognosi di questi pazienti.

- 4) I pazienti andranno monitorati con attenzione per evidenziare precocemente i segni di un sovraccarico polmonare e/o sistemico di fluidi. Durante le prime 24 ore l'imput è maggiore rispetto all'output, e comunque il rapporto entrate/uscite non è affidabile in conseguenza delle variabili legate all'incrementata permeabilità vascolare diffusa e alla venodilatazione. Maggiori informazioni relative allo stato volemico del paziente potranno essere ottenute impiegando altri indici (Pressione Venosa Centrale, Passive Leg Raising, diametro vena cava ECO misurata) o sistemi di misurazione emodinamica indiretta (Vigileo, Vigilans).

Riassumendo, basandoci sulle linee guida della SSC, possiamo affermare che:

- a) Si raccomanda la rianimazione basata sull'infusione di cristalloidi e /o colloidali in quantità adeguate. Fino a ora non ci sono evidenze ufficiali che supportino l'uso degli uni anziché degli altri (Grade 1B). Poiché il volume di distribuzione dei cristalloidi è maggiore rispetto a quello dei colloidali, la rianimazione con i primi richiede maggiori volumi e questo espone a un maggiore rischio di edema.
- b) Si raccomanda come obiettivo iniziale l'ottenimento di una PVC minima di 8 mmHG (12 mmHg nei pazienti in ventilazione meccanica). Per ottenere tale obiettivo iniziale spesso è richiesta un'infusione di liquidi addizionale (Grade 1C).
- c) La valutazione dell'efficacia del fluid challenge dovrà essere basata sulla valutazione di diverse variabili emodinamiche (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, diuresi). L'infusione dovrà essere mantenuta sino al momento in cui si raggiungerà un'adeguata stabilità emodinamica (Grade 1D).
- d) In pazienti con sospetta ipovolemia l'infusione di liquidi dovrà essere costituita da almeno 1000 ml di cristalloidi o 300-500 ml di colloidali in 30 minuti. Un'infusione di quantità maggiori di liquidi in modo più rapido potrà rendersi necessaria nei pazienti settici (Grade 1D).
- e) Si raccomanda che la velocità d'infusione dei liquidi sia ridotta quando la pressione di riempimento cardiaca (PVC o Pressione Capillare Polmonare Occludente PACW) sia incrementata, e non migliori ulteriormente (Grade 1D).

**Bundle 5: uso dei vasopressori per il trattamento dell'ipotensione.** Nei pazienti che rimangono ipotetici e/o con lattati >4mmol/l nonostante l'espansione volemica, dovranno essere usati farmaci vasopressori allo scopo di ottenere una Pressione Arteriosa Media (MAP) >65 mmHg (Grade 1C). L'uso dei vasopressori deve essere comunque cauto ed eseguito solo dopo avere praticato un adeguato fluid challenge. Sebbene l'uso dei vasopressori in genere è in grado di produrre un incremento della MAP spesso questi agenti vengono utilizzati in modo incauto e/o inappropriato. Un accurato e continuo monitoraggio della pressione arteriosa è essenziale e questo solitamente è ottenuto in modo invasivo con un catetere in arteria radiale (sito anatomico di prima scelta). Ricordiamo che i farmaci vasopressori devono essere somministrati attraverso un catetere venoso centrale. Per quanto concerne la scelta del farmaco da impiegare la noradrenalina e la dopamina sono di prima scelta nel paziente affetto da shock settico (Grade 1C). L'adrenalina, la fenilefrina e la vasopressina non devono essere

considerati come farmaci di prima scelta poiché riducono il flusso ematico a livello splancnico, incrementano la produzione di CO<sub>2</sub> da parte della mucosa gastrica, e riducono il pH intracellulare, condizioni che suggeriscono che tali farmaci sono in grado di determinare una riduzione della disponibilità in O<sub>2</sub> a livello del circolo splancnico (Grade 2C). L'adrenalina dovrà essere considerata di prima scelta nei pazienti affetti da shock settico non responsivi all'infusione di noradrenalina e/o dopamina (Grade 2B). La vasopressina può essere impiegata in pazienti con shock settico refrattario all'espansione volemica e ai vasopressori convenzionali, ma non è indicato come farmaco di prima scelta. E' chiaramente sconsigliato (non raccomandato) l'uso di dopamina a basse dosi allo scopo di ottenere nefro protezione (Grade 1A). Ricordiamo inoltre che tutti i pazienti che ricevono infusioni di vasopressori dovranno avere posizionato un catetere arterioso per il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa. Analizziamo ora dopamina e noradrenalina.

**Dopamina:** incrementa la pressione arteriosa media primariamente attraverso un aumento dell'indice cardiaco con effetti minimi sulle resistenze vascolari periferiche. L'incremento del cardiac index è conseguente a un aumento del volume di eiezione, e solo in piccola parte, a un aumento della frequenza cardiaca.

**Noradrenalina:** è un potente vasoattivo dotato di azione alfa adrenergica. Produce un aumento della MAP in conseguenza di vasocostrizione senza produrre alterazioni della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca.

Il mantenimento di una pressione arteriosa media superiore a 65 mmHg è necessario poiché è stato dimostrato che al di sotto di questo valore il meccanismo di autoregolazione dei circoli distrettuali perde efficacia, e la perfusione ematica dipenderà in modo lineare dalla pressione arteriosa media. Di conseguenza alcuni pazienti possono richiedere l'infusione di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media in grado di garantire un valido flusso ematico distrettuale. Il valore della pressione dovrà essere interpretato anche in funzione della storia clinica del paziente: per esempio un valore di MAP > 65 mmHg in un paziente affetto da ipertensione potrebbe essere in realtà troppo basso, mentre lo stesso valore in un altro paziente non affetto da ipertensione deve essere considerato normale. Ricordiamo ancora che la valutazione del grado di perfusione periferica di ogni paziente dovrà basarsi anche su segni clinici di fondamentale importanza quali il valore dei lattati ematici e l'out put urinario orario. Inoltre vale la pena ricordare come il primo passo per un'adeguata rianimazione del paziente settico è l'infusione di quantità adeguate di fluidi, e che l'uso dei vasopressori dovrà essere riservato solo a quel gruppo di pazienti che non rispondono all'espansione volemica.

Esistono infine altri due "pacchetti rianimatori" rappresentati dal mantenimento di un adeguato valore di pressione venosa centrale e dal garantire un valore di ScVO<sub>2</sub> > 70%, che costituiscono argomenti di competenza esclusivamente intensivistica e che, dato il target multidisciplinare al quale questo lavoro è dedicato abbiamo deciso di non trattare.

## Conclusioni

Ancora oggi la sepsi severa/shock settico rappresenta uno dei principali problemi di salute in tutto il mondo. Tale problematica che coinvolge milioni di persone ogni anno si caratterizza per una mortalità che rimane ancora piuttosto elevata, e per un peso sull'economia sanitaria che è notevole. La diffusione delle linee guida proposte dalla SSC è un valido approccio al problema e dovrebbe costituire

un punto di partenza per fare comprendere al personale medico la gravità della questione. Questa sensibilizzazione deve riguardare non solo i medici ospedalieri, ma anche coloro che operano sul territorio e sono i primi a stabilire un contatto con i potenziali pazienti. Infatti le loro scelte sono in grado di influenzare in modo profondo la qualità della risposta che il sistema delle cure sarà in grado di fornire (basti pensare allo sviluppo di antibiotico resistenze come prodotto di terapie poco ragionate se non addirittura scellerate, ma purtroppo ancora oggi di frequente osservazione a livello domiciliare) garantendo allo stesso tempo un notevole risparmio in risorse umane ed economiche. Ormai è chiaro che il rapido riconoscimento e il tempestivo trattamento di questi pazienti costituisce un elemento fondamentale, in grado di migliorarne la prognosi. Questo lavoro ha come obiettivo stimolare l'attenzione sulla sepsi anche da parte di medici che non appartengono a specialità che trattano quotidianamente il problema, ma che con attenzione e passione possono costituire un'arma in più per migliorare la prontezza e la qualità delle cure, riducendo la mortalità.

*"...la Febbre settica all'inizio è difficile da riconoscere, ma facile da trattare. Se non trattata, diventa facile da riconoscere, ma difficile da trattare."*

*"Il Principe" libro III 1498 N. Macchiavelli*

## **Bibliografia**

- 1) Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection and society. *Critical Care* 2004;8:222-226
- 2) RP Dellinger, MM Levy, JM Carlet et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine* 2008  
DOI:10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41
- 3) 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
- 4) Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 1970;41:989-1001
- 5) Vincent JL, Dufaye P, Berre J, et al. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983;11:449-451
- 6) Andra L Blomkalns. Lactate: a marker for sepsis and trauma. *EMCREG International* 2007:42-49
- 7) Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, et al. Bacteremia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:377-384
- 8) Weinstein MP, Reller LP, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood culture. A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. *Laboratory and epidemiologic observations*. *Rev Infect Dis* 1983;5:35-53
- 9) Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998;36:105-109
- 10) Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adult: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993;119:270-272
- 11) Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decision: past, present and future. Shuetz P, Albrich W, Mueller B. *BMC Medicine* 2011;9:107



- 12) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589-1596
- 13) Clec'h C, Timsit JF, De Lasseance A. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator associated pneumonia: influence of disease severity. Intensive Care Medicine 2004; 30(7):1327-1333
- 14) Kollef MH, Micek ST. Antimicrobial stewardship programs: mandatory for all ICU. Critical Care 2012;16:179
- 15) Palma DM, Cracchiolo AN, Tetamo R. The use of daptomycin in continuous renal replacement therapy. J Antimicrobial Chemother.2011;Jan66(1):223-4
- 16) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med.2004;350:2247-2256
- 17) Choi PTL, Yip Q, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review. Crit Care Med 1999;27:200-210
- 18) A Perner, N Haase, AB Guttormsen et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012;367:124-134 July12

#### **Appendice A: GRADE SYSTEM**

##### **Gradi**

- A. Sostenuto da almeno due studi di livello I**
- B. Sostenuto da almeno uno studio di livello I**
- C. Sostenuto solo da uno studio di livello II**
- D. Sostenuto da almeno uno studio di livello III**
- E. Sostenuto da uno studio di livello IV o V di evidenza**

##### **Livelli di evidenza**

- I. Studi randomizzati numericamente grandi, con risultati netti e chiari, basso rischio di errori: falsi positivi (alfa) o falsi negativi (beta)**
- II. Studi randomizzati, numericamente piccoli, con risultati incerti; rischio moderato-alto di errori: : falsi positivi (alfa) o falsi negativi (beta)**
- III. Studi non randomizzati con gruppi contemporanei studio/controllo**
- IV. Studi non randomizzati con gruppi di controllo retrospettivi e giudizi forniti dagli esperti**
- V. Serie di casi clinici, studi non controllati, giudizi forniti dagli esperti**