

# Gestione del paziente con sospetta sepsi

**Borgosesia, 18 aprile  
23 maggio  
26 settembre  
24 ottobre  
21 novembre 2018**

**by infermieri e medici della S.C. Medicina Generale di Borgosesia**

## Sepsis-3 Definitions

**Sepsis:** condizione organica che mette in pericolo la vita, causata da una incontrollata risposta dell'ospite verso un'infezione (anche solo presunta).

**Septic Shock:** è un sottogruppo delle sepsi in cui sono presenti alterazioni circolatorie, tissutali e metaboliche, e che presenta una più alta mortalità.

JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

La sepsi è una condizione clinica che interessa pazienti in qualsiasi reparto e di qualsiasi età.

E' frequente.

E' difficile da riconoscere.

La **mortalità** è molto elevata se si accompagna a insufficienza d'organo (sepsi 20-25%) e a uno stato di shock (shock settico, 40-70%).

## ***Shock settico:***

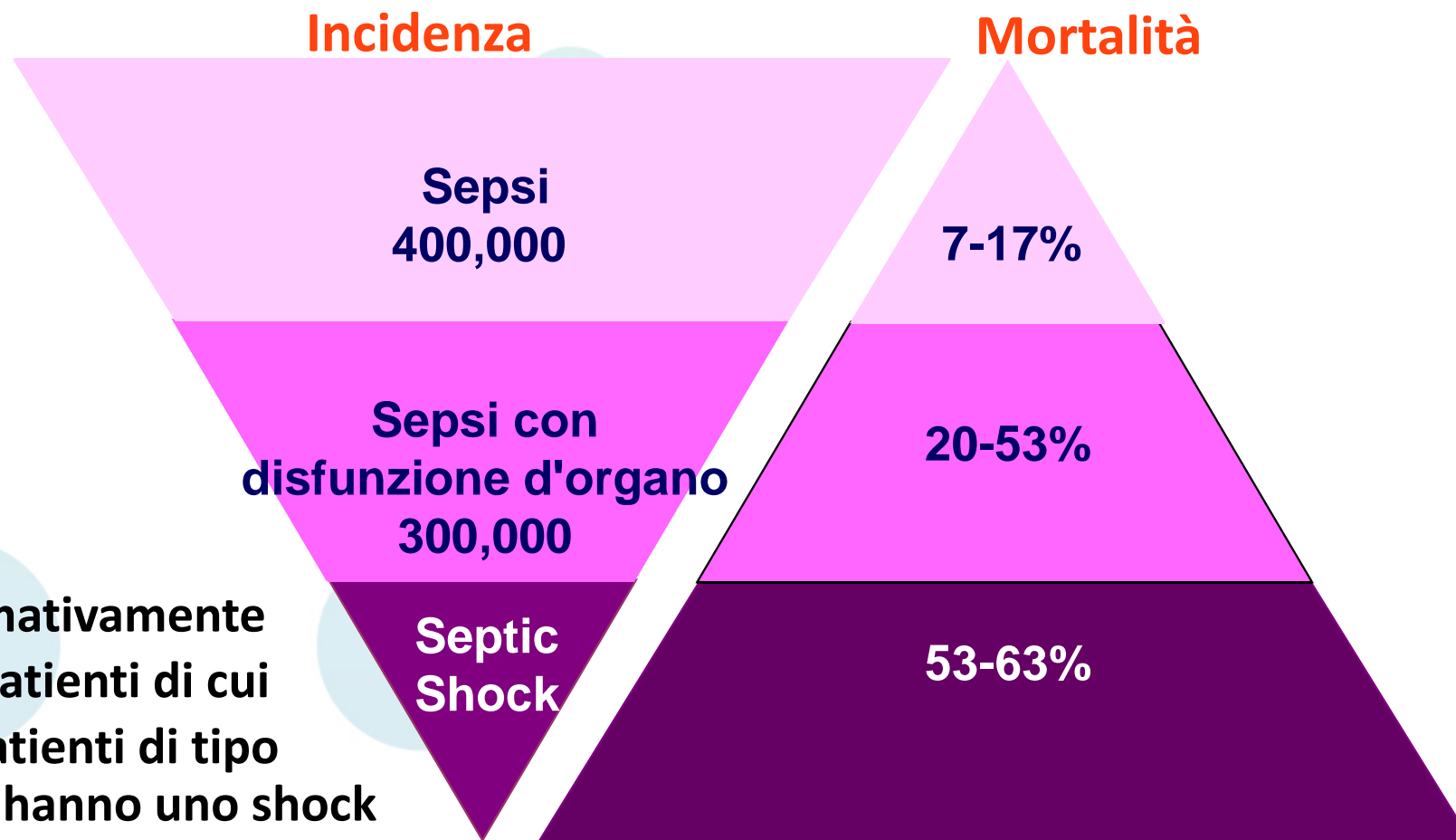
**TRE CRITERI** che devono essere tutti soddisfatti:

Paziente con:

1. **SEPSI** che, nonostante **l'adeguata somministrazione di fluidi**, mantiene una MAP [(diastolica x2) + sistolica]/3 < 65 mmHg e pertanto
2. richiede la somministrazione di **inotropi** e presenta
3. **Lattati > 2 mMol/L**

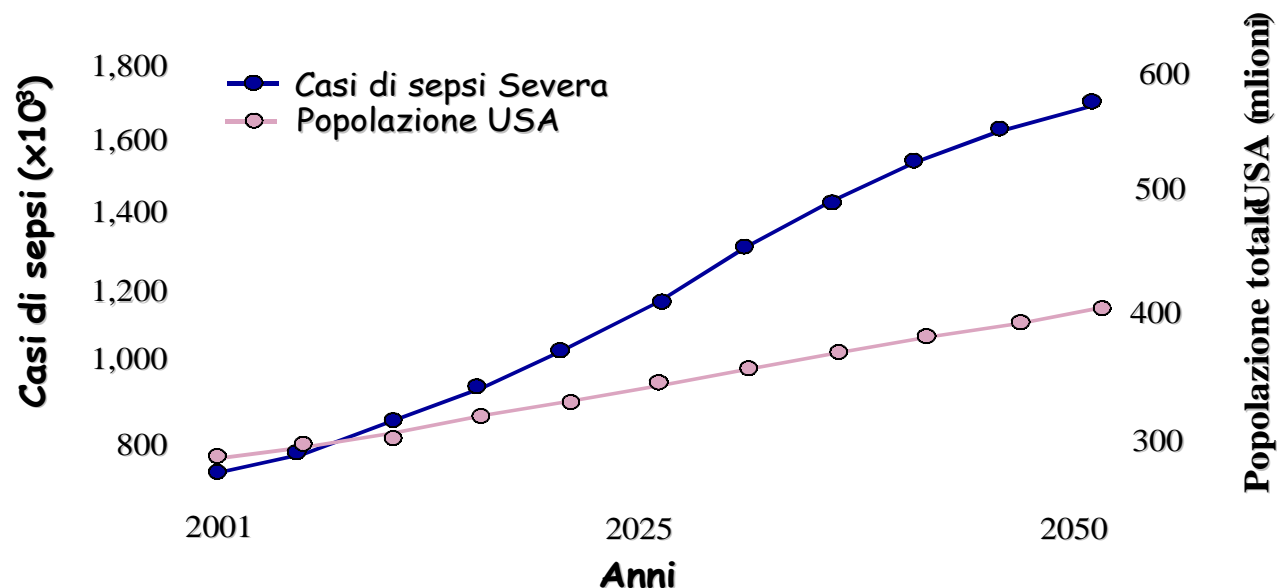
## Perché è importante la sepsi?

E' molto frequente  
Ha un'elevata mortalità



Approssimativamente  
200,000 pazienti di cui  
70,000 pazienti di tipo  
"medico" hanno uno shock  
settico annualmente negli USA

## Proiezione della incidenza della Sepsis Severa in USA: 2001-2050



**Incremento Sepsis severa di 1.5%/anno**

Angus DC, et al. JAMA 2000;284:2762-70; Angus DC, et al. Crit Care Med 2001;29:1303-10.

# Perché è importante la sepsi?

## Epidemiologia : aumento incidenza

- **Maggiore sensibilizzazione sul “problema sepsi” con conseguente affinamento diagnostico**
- **Invecchiamento della popolazione**
- **Maggior sopravvivenza di pazienti con patologie croniche debilitanti**
- **Aumento del ricorso ai dispositivi intravascolari (CVC per infusione di farmaci, nutrizione parenterale, emodialisi, plasmaferesi, idratazione endovenosa, etc.)**
- **Cateterismo vescicale**
- **Maggiore utilizzo di terapie immunosoppressiva**

## INFEZIONE

Evento legato all'ingresso e alla colonizzazione da parte di micro-organismi di sedi dell'ospite normalmente sterili.

## BATTERIEMIA

Batteri presenti nel sangue (evidenziati da emocultura)

## SETTICEMIA

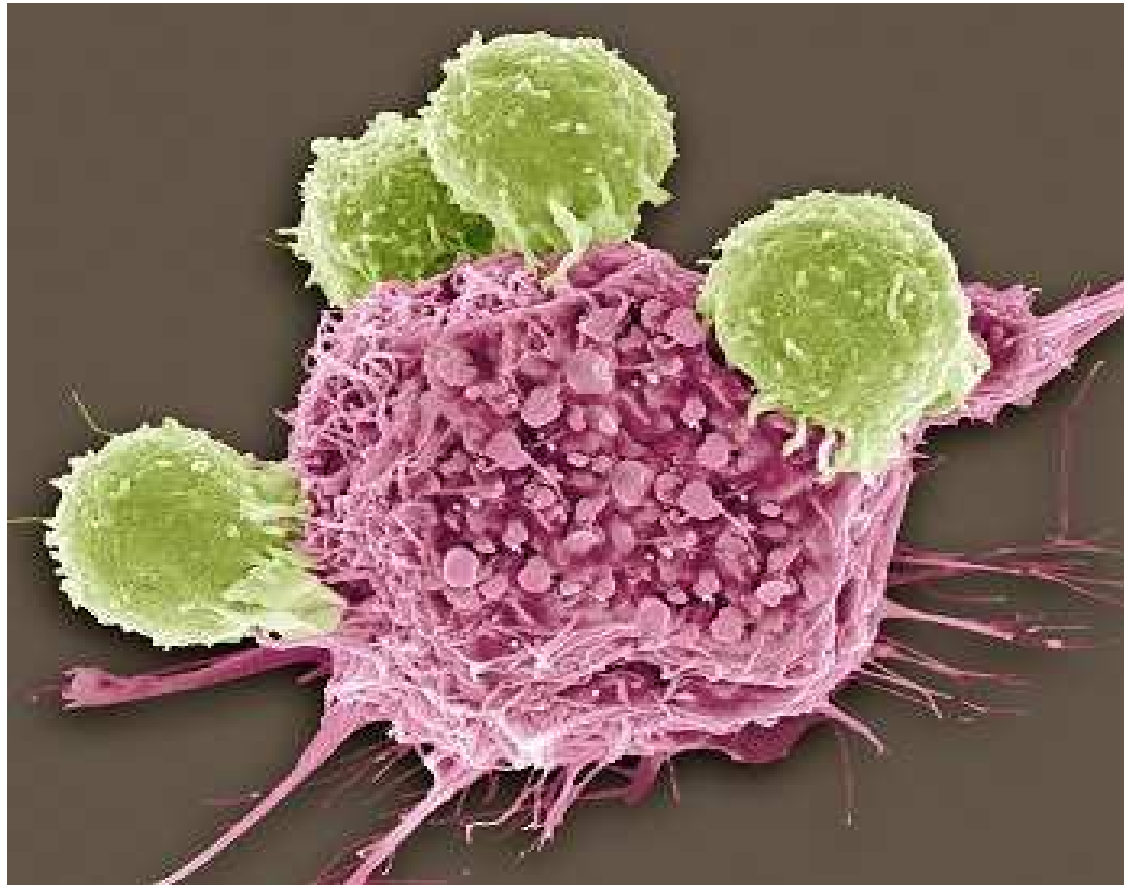
Sinonimo di batteriemia, ma spesso viene utilizzato per indicare condizioni clinicamente più gravi  
Termine non più utilizzato



# Cosa è la sepsi?



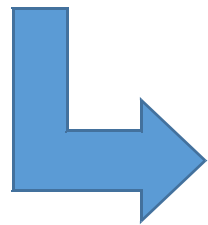
Quando un patogeno (batterio, fungo o virus) riesce a invadere il nostro organismo, si attivano macrofagi e polimorfonucleati che fagocitano il patogeno. Inoltre essi producono citochine antinfiammatorie e proinfiammatorie che cercano di limitare l'infezione.



**Se questo processo non viene corretto, l'individuo che inizialmente aveva un'infezione localizzata può diventare un paziente critico e in pericolo di vita!**

Quando il corpo è incapace di mantenere un corretto equilibrio, infatti, la risposta all'infezione non rimane localizzata al sito d'infezione ma diventa generalizzata.

La sepsi determina una riduzione dell'ossigenazione dei tessuti (**ISCHEMIA**): l'apporto di O<sub>2</sub> ai tessuti è insufficiente a supportare la normale funzione cellulare.



**Danno Cellulare**

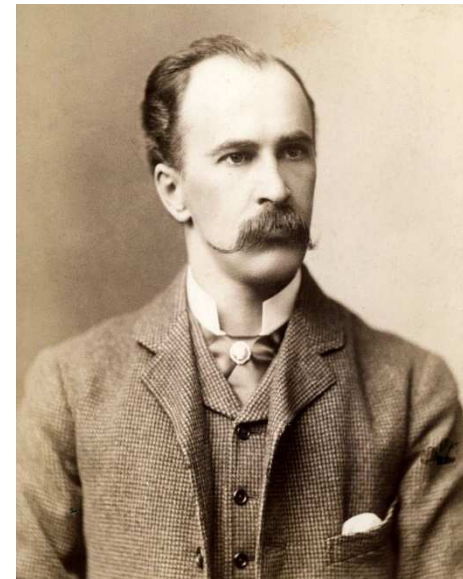
Il danno cellulare e il rilascio dei mediatori pro-infiammatori e anti-infiammatori, possono determinare la **disfunzione di uno o più organi**.

**I pz con Sepsis muoiono per la disfunzione d'organo: maggiore è il numero di organi interessati, maggiore è la mortalità!**

Tranne in pochi casi, il paziente sembra morire a seguito della **risposta del proprio corpo all'infezione**, piuttosto che a causa dell'infezione stessa.

Sir William Osler

The Evolution of Modern Medicine 1904



## Precedente approccio alla Sepsis :

### Sindrome della Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS)

Risposta infiammatoria che consegue ad una **infezione** o ad altro insulto acuto (es. trauma, pancreatite acuta) caratterizzata da: **Temperatura**  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$  – **Tachicardia** ( $\text{Fc} > 90/\text{m}'$ ) – **Tachipnea** ( $\text{Fr} > 20/\text{min}$ ) - **GB**  $> 12.000$  o  $<4.000$  - **Iperglicemia** (nei pz non diabetici)

### SEPSI

Quando la SIRS è provocata da un'infezione  
**SIRS + Infezione (presunta o dimostrata) = SEPSI**

**Infezione accertata o presunta**



**Risposta infiammatoria sistemica** :  $T > 38^{\circ}\text{C}$ ,  $< 36^{\circ}\text{C}$   
-  $\text{Fc} > 90/\text{m}'$  -  $\text{Fr} > 20/\text{min}$  -  $\text{GB} > 12.000$ ,  $< 4.000$  -  
Iperglicemia (pz non diabetici)

Sepsi

**Insufficienza d'organo** lontano dal sito di infezione: cardiocircolatorio, SNC, rene, Fegato/GE, emato/coag

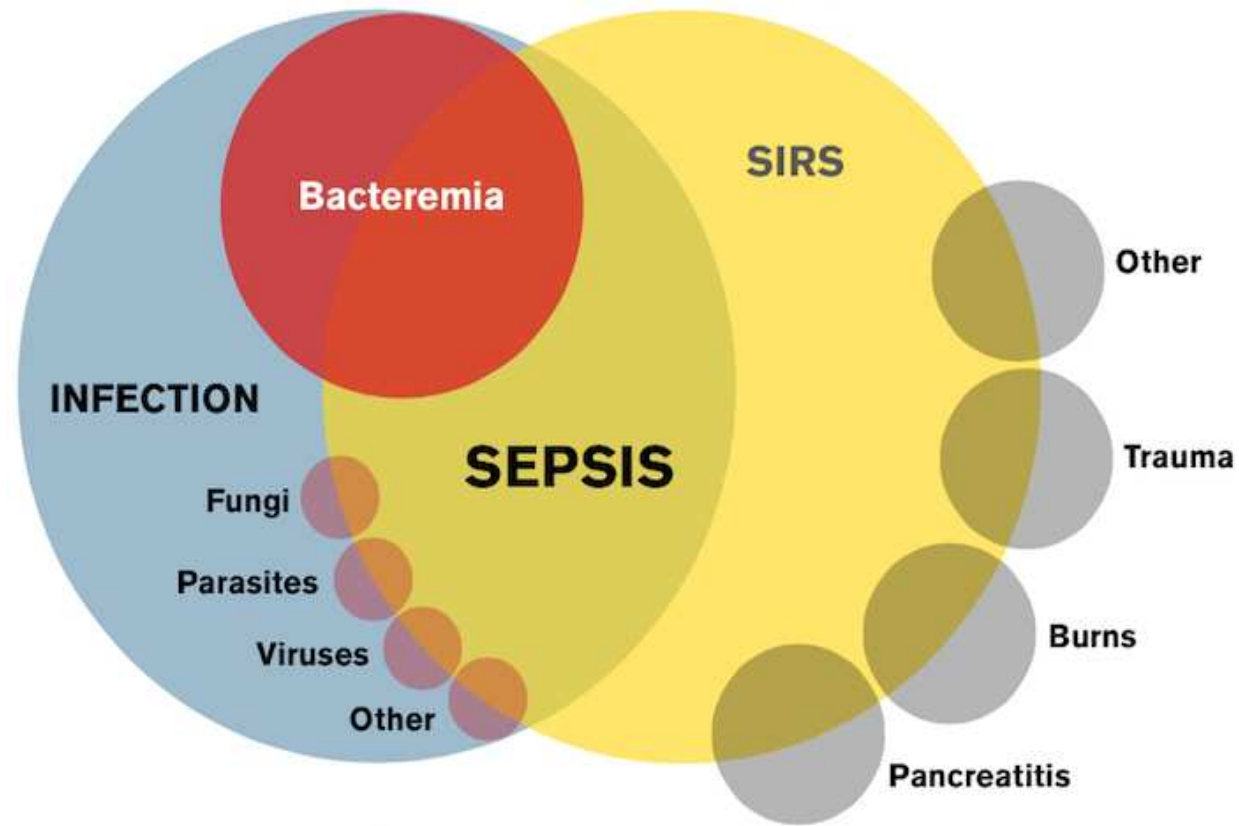
**ipotensione persistente**, non reversibile malgrado adeguata infusione di fluidi

Shock Settico

**Morte**

**La sepsi è un processo dinamico che, se non viene interrotto, porta allo shock settico e alla morte**

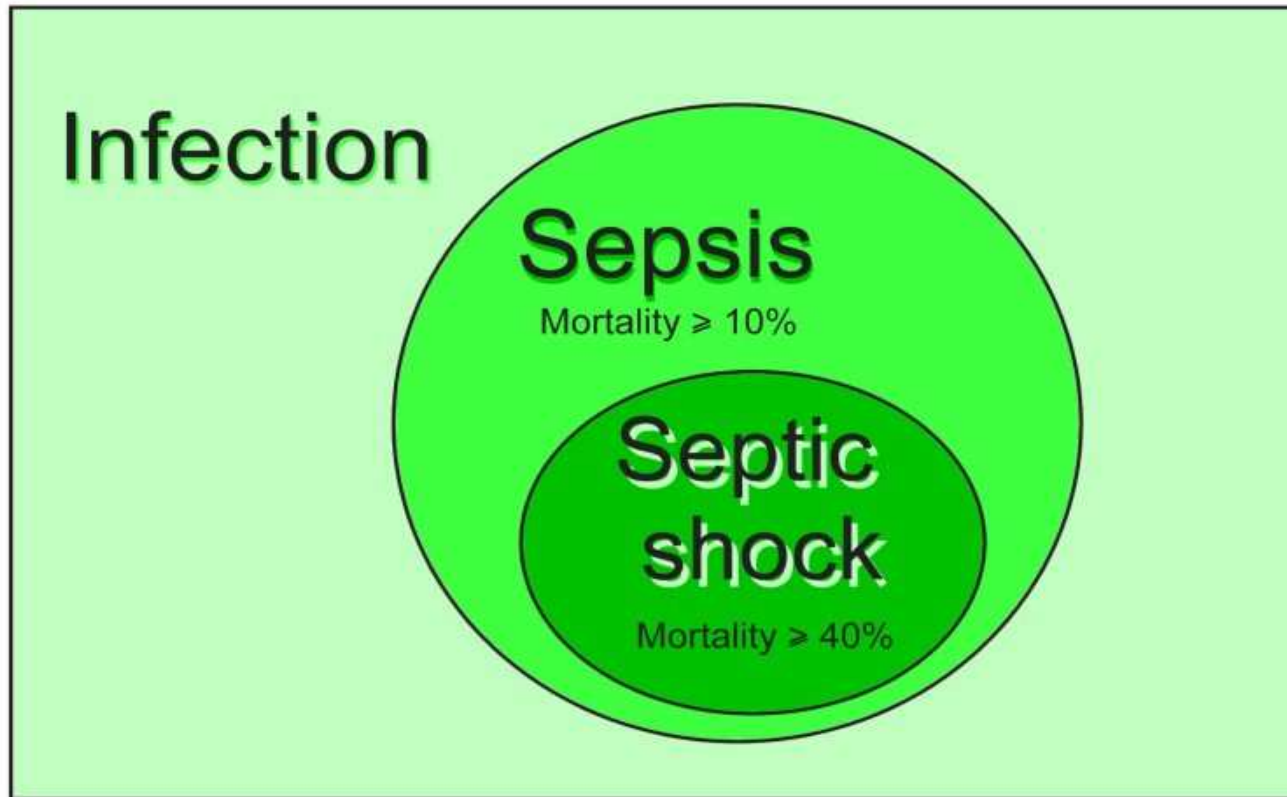




## Nuovo approccio alla Sepsis (SEPSI 3.0):

L'attenzione passa dal riconoscimento dell'infiammazione, su cui si concentravano i criteri della SIRS (temperatura corporea, freq. cardiaca, freq.respiratoria, etc.) alla **disfunzione d'organo**.

Questo perché, mentre l'infiammazione evidenziata dalla SIRS potrebbe addirittura rappresentare una risposta adeguata dell'organismo all'infezione, la comparsa di un'**insufficienza d'organo** sarebbe l'esito invece di un processo abnorme dell'ospite, che arriva a danneggiare i suoi stessi tessuti.



# Sintomi e segni clinici della sepsi?



## Neurologic

Confusione/  
Agitazione

## Respiratory

Ipossiemia  
 $PaO_2/FiO_2 < 250$

## Hepatic/GI

Aumento bilirubina  
( $BilTot > 2$ )  
Ileo



## Cardiovascular

Ipotensione ( $PAO < 90$ mmHg) o riduzione PA  
 $> 40$  mmHg  
Marezzatura cute

## Renal

Insufficienza renale  
( $creat > 2$  o Aumento  $> 0,5$ )  
Oliguria ( $< 500$  ml/die)

## Coagulation

Alterazione Coagulazione ( $INR > 1,5$ ,  
 $aPTT > 60''$ )  
Piastrinopenia ( $PLT < 100k$ )

Lattato  $> 2$

## Non esistono sintomi/segni specifici di Sepsis!

- Ipotensione arteriosa: PAS < 90 mmHg, pallore, marezza, cianosi, etc..
  - anziani (rigidità delle arterie)
  - farmaci (antipertensivi, diuretici, neurolettici, benzodiazepine alfatitici)
- T° est > 38.2 C° (oppure < 36 C°)
  - anziani (termoregolazione alterata)
  - farmaci (steroidi, FANS, paracetamolo)
- FC > 90 bpm
  - ansia, paura, stress, ipertiroidismo,
  - farmaci (aminofillinici , beta 2 agonisti)
- Alterazioni della coscienza
  - demenza, delirium, traumi, ictus, etc.
  - farmaci (benzodiazepine, neurolettici)
- FR > 20/min
  - scompenso cardiaco, TEP, PNX
  - ansia, paura, stress, etc.

## Non esistono esami specifici per la Sepsì!

- Leucociti (>12000/<6000/uI),  
PLTS<100.000/uI
  - anziani (senilità midollare, mielodisplasia)
  - farmaci (steroidi, alcool, eparina, etc.)
- Neutrofili immaturi > 10% (striscio)
  - forme leucemiche, etc.
- Incremento della PCR (> 10 mg/dl)
  - malattie autoimmuni e reumatologiche
  - linfomi e tumori solidi, pancreatiti, IBD, etc.
- Incremento di INR > 1,5
  - epatopatia cronica, malnutrizione
  - farmaci (warfarin e acenocumarolo)
- Ipossiemia (PAO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300)
  - BPCO, cifosi, enfisema, TEP, PNX, CHF
  - farmaci (benzodiazepine, oppioidi, neurolettici)
- Incremento della creatinina
  - IRC, ipertrofia prostatica, disidratazione
  - farmaci (aminoglicosidi, ACE-inibitori)

**Anche una glicemia > 140 mg % in assenza di diabete o l'improvvisa insorgenza di ileo paralitico possono essere segni di SEPSI!**



## Fattori prognosticamente sfavorevoli

- Et  avanzata
- Comorbidit 
- Batteriemia
- Shock settico/Sepsi severa
- Neutropenia severa -Immunodepressione
- **Trattamento intempestivo e inadeguato**



**STOP**

**Trattamento intempestivo e inadeguato**

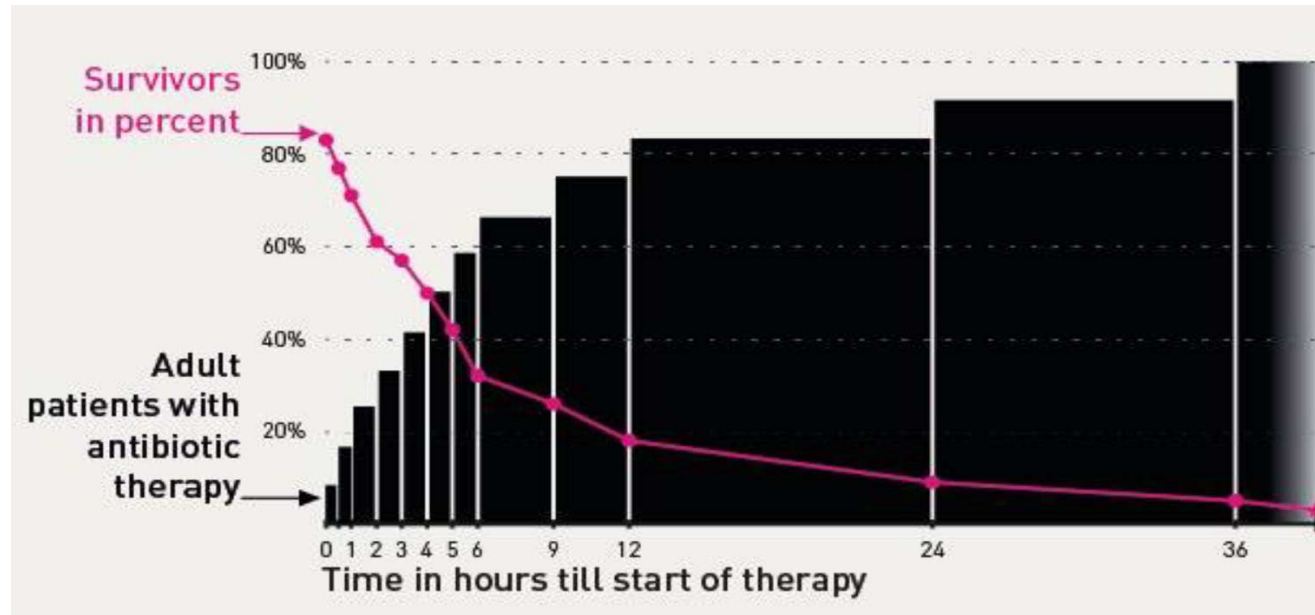
# La sepsi è una patologia tempo-dipendente

- Trauma
- Infarto Miocardico
- Ictus
- Arresto Cardiaco
- **Sepsi**



La sepsi (con danno d'organo) è un'emergenza  
E' una di quelle patologie in cui è importante la **Golden Hour**

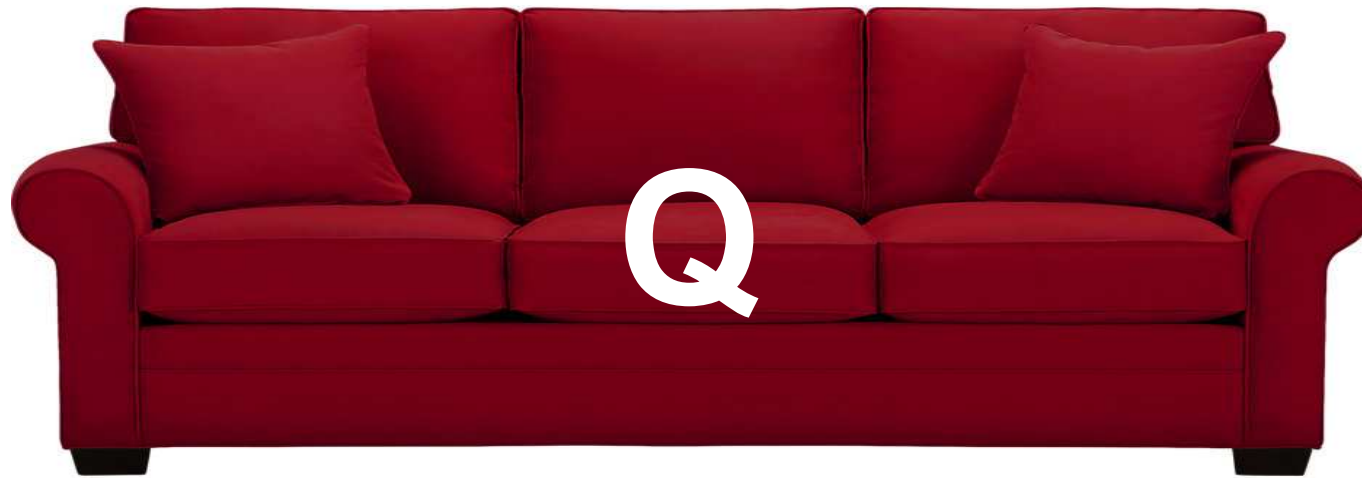
# La sepsi è una patologia tempo-dipendente



Ogni ora di ritardo di inizio della terapia antibiotica si osserva una riduzione del 7,6% della sopravvivenza

## E allora come possiamo fare una diagnosi precoce?

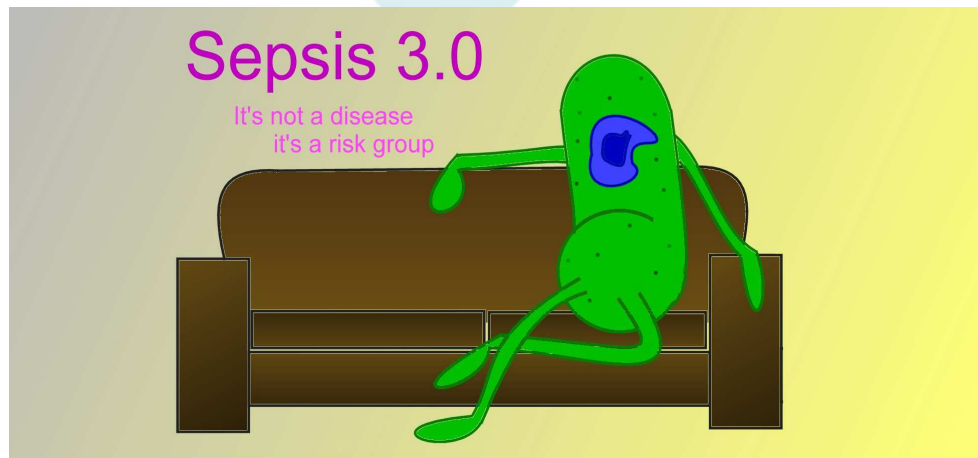
- 1) sospettare un'infezione  
partendo proprio dai sintomi  
e dai segni clinici (per quanto aspecifici)**
- 2) applicare uno score validato**



**Ma cosa è questo?**

# E' un Q – SOFA!!!!!!!

Quick Sepsis Organ Failure  
Assessment score



## qSOFA

RR > 22bpm

sBP < 100mmHg

Altered GCS

0 = Mortality < 1%

1 = Mortality 2-3%

≥2 = Mortality ≥10%

Screening for outcome rather than diagnosis

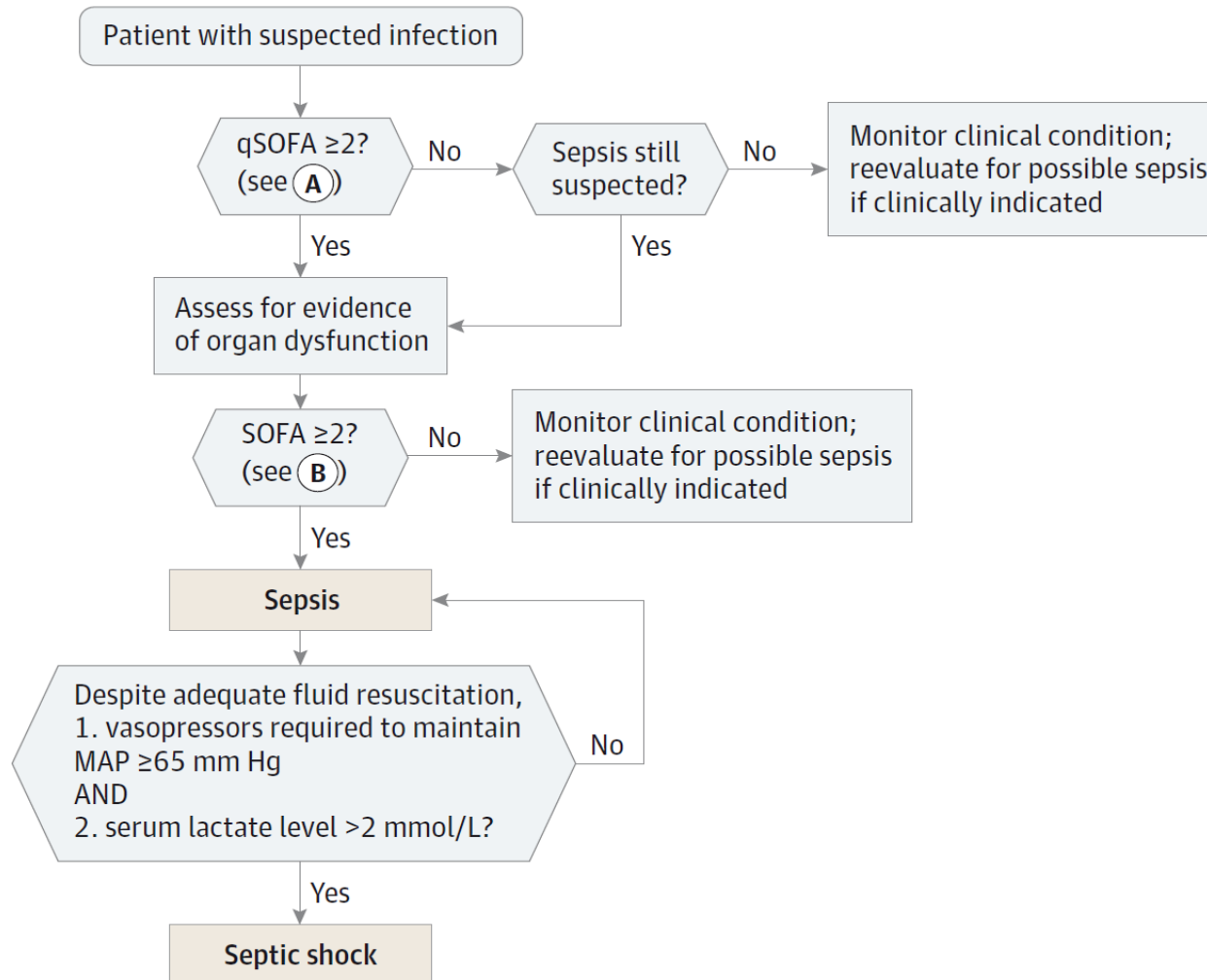
## SEPSIS 3

### qSOFA





Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



# Casi clinici dal P.S. di Borgosesia

(per gentile concessione della dott.ssa Stefania Carnieletto)

## Caso clinico 1

**M 82 aa**

**Giunge per dispnea e febbre da due giorni, tosse produttiva ad escreato giallastro.**

**In APR: portatore di PM, pregresso ictus cerebri, cardiomiopatia dilatativa**

**Tp: ASA, furosemide, spironolattone, amiodarone, ramipril**

**EO: paziente soporoso, PA: 130/70 mmhg, FC 110, temp 38°, FR 24 am, satO2: 84%. Toni tachiaritmici.**

**Crepitii basali a sinistra e mediobasali a destra. Addome nella norma. Non turgore giugulare, non edemi declivi.**

## Caso clinico 2

**F 62 aa**

**Giunge per agitazione psicomotoria, iporessia, dolore toracico e artralgie diffuse.**

**In APR: obesità, sindrome depressiva, colecistectomia, splenectomia in LNH in remissione completa.**

**TP: nebivololo, idroclorotiazide, escitalopram**

**EO: paziente agitata e confusa, PA 74/52 mmhg, Fc 102 bpm, FR 26 am, SatO2 84%, temp 37°. Toni tachicardici, cute fredda e sudata, torace libero.**

**Addome nella norma. Edema ed arrossamento cutaneo arto superiore destro.**

## Casi Clinici

### Caso clinico 1

M 82 aa

Giunge per dispnea e febbre da due giorni, tosse produttiva ad escreato giallastro.

In APR: portatore di PM, pregresso ictus cerebri, cardiomiopatia dilatativa

Tp: ASA, furosemide, spironolattone, amiodarone, ramipril

EO: **paziente soporoso**, PA: 130/70 mmhg, FC 110, temp 38°, **FR 24 am**, satO2: 84%.

Toni tachiaritmici.

Crepitii basali a sinistra e medio basali a destra. Adome nella norma. Non turgore giugulare, no edema declivi. Urine torbide

Agli EE: WBC 28.200 di cui 91% neutrofili, Hb 14 g/dl, creatinina 2,1 mg/dl, **glicemia 154 mg/dL**, ALT nn, PCR 8,1 mg/dL, Na 131 mmol/L.

ECG: FA ad elevata FVM

EGA: pH 7.40, pO2 54, PCO2 30, HCO3- 22, **lattati 4**.

Rx torace: no addensamenti, segni di stasi

### Caso clinico 2

F 62 aa

Giunge per agitazione psicomotoria, iporessia, dolore toracico e artralgie diffuse.

In APR: obesità, sindrome depressiva, colecistectomia, splenectomia in LNH in remissione completa.

TP: nebivololo, idroclorotiazide, escitalopram

EO: **paziente agitata e confusa**, PA 74/52 mmhg, Fc 100 bpm, **FR 26 am**, SatO2 84%, temp 37°

Toni tachicardici, cute fredda e sudata, torace libero. Adome nella norma.

Edema e arrossamento cutaneo arto superiore destro.

Agli EE: WBC 81.000 di cui 95% neutrofili. Hb 12 g/dL, **glu 241 mg/dl**, Cr 2,15 mg/dl, ALT nn, LDH 372 U/L, PCR 35.

ECG: tachicardia sinusale

EGA: pH 7,5, PCO2 32,8, pO2 50,7, **lattati 2,7**, HCO3 26

Rx torace: no addensamenti

**Un qSOFA positivo da solo non basta per dare inizio al protocollo della sepsi!**

**Esso serve come campanello d'allarme per passare agli step successivi:**

**1) calcolare il SOFA (e ricercare tutti i possibili segni/sintomi di ipoperfusione e disfunzione d'organo)**

**2) aumentare la frequenza del monitoraggio!**

**Critical Care Medicine 2017 Mar;45(3):486-552.**

**Un Q-SOFA positivo ( $\geq 2$ ) in pazienti con infezione presunta o accertata indica un aumentato rischio di prognosi infausta.**

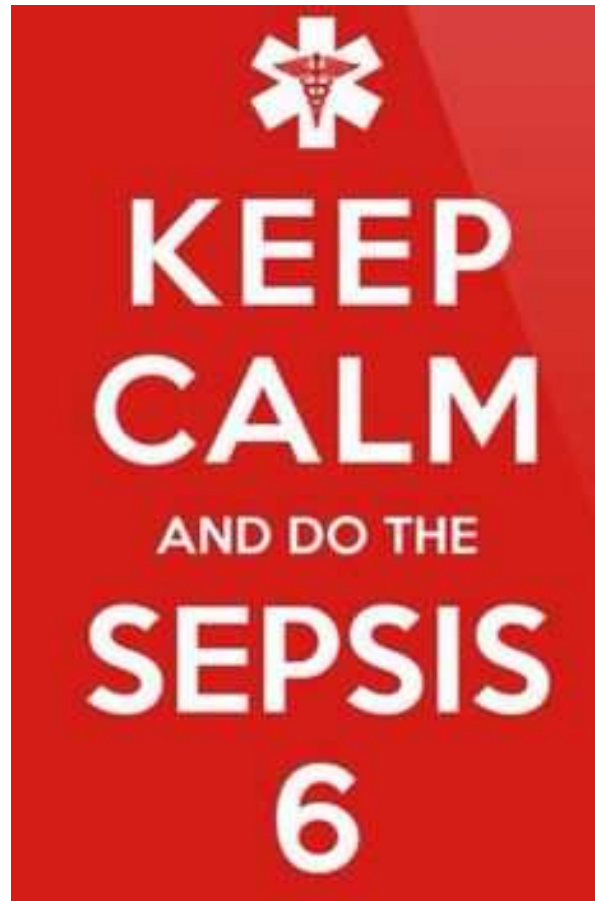
**Questi pazienti vanno rivalutati con regolarità per riconoscere precocemente eventuali segni/sintomi di disfunzione d'organo.**

**Critical Care Medicine 2017 Mar;45(3):486-552.**

**Se è inizialmente negativo (<2),  
il Q-SOFA deve essere prontamente  
ricalcolato in caso di peggioramento  
delle condizioni cliniche del paziente.**

**Critical Care Medicine 2017 Mar;45(3):486-552.**

# Cosa fare?



# THE SEPSIS SIX

1. Give O<sub>2</sub> to keep SATS above 94%
2. Take blood cultures
3. Give IV antibiotics
4. Give a fluid challenge
5. Measure lactate
6. Measure urine output

**JUST ASK**  
"COULD IT BE SEPSIS?"  
IT'S A SIMPLE QUESTION, BUT IT COULD SAVE A LIFE.



# Prendo 3 e do 3!!!

**Sangue per emocolture**

**Sangue per acido lattico**

**Urine per monitorizzare  
la diuresi**

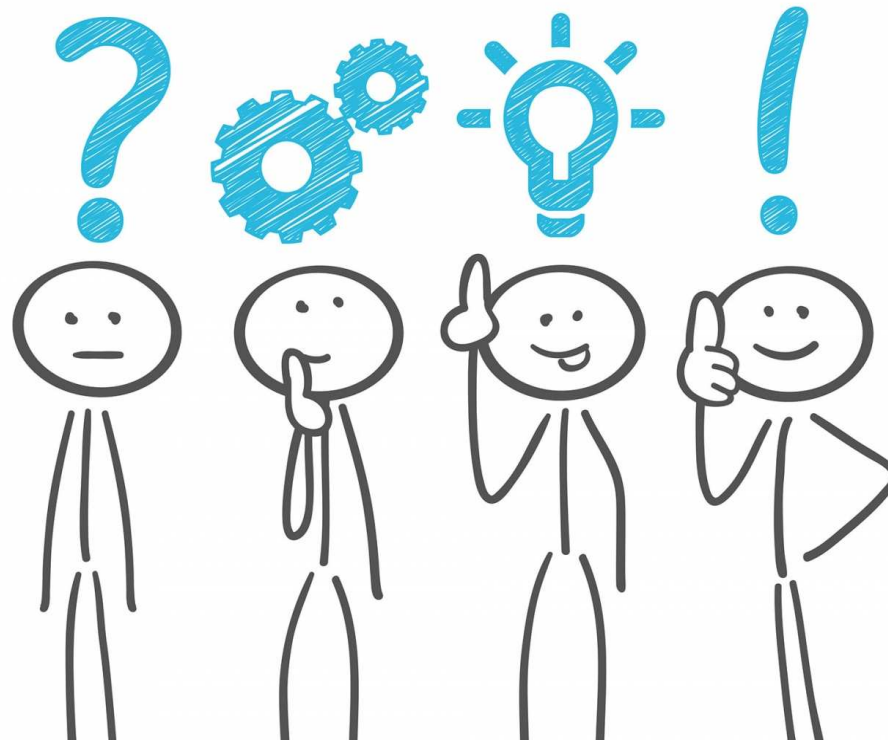
**Ossigeno**

**Fluidi endovena**

**Antibiotici endovena**



# Domande o commenti?





# Surviving Sepsis Campaign



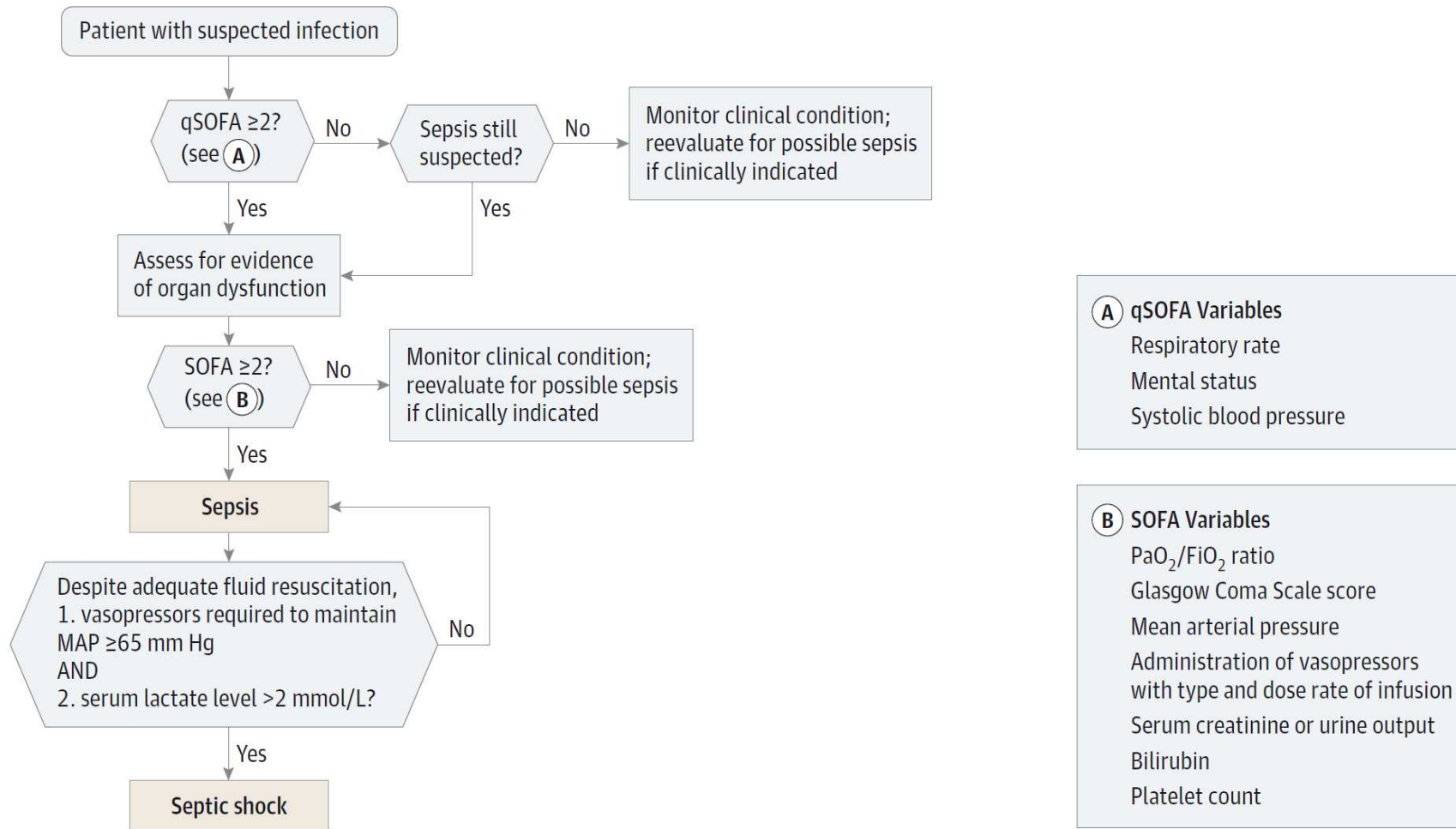


## Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Andrew Rhodes, MB BS, MD(Res) (Co-chair)<sup>1</sup>; Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM (Co-chair)<sup>2</sup>; Waleed Alhazzani, MD, MSc, FRCPC (methodology chair)<sup>3</sup>; Mitchell M. Levy, MD, MCCM<sup>4</sup>; Massimo Antonelli, MD<sup>5</sup>; Ricard Ferrer, MD, PhD<sup>6</sup>; Anand Kumar, MD, FCCM<sup>7</sup>; Jonathan E. Sevransky, MD, FCCM<sup>8</sup>; Charles L. Sprung, MD, JD, MCCM<sup>9</sup>; Mark E. Nunnally, MD, FCCM<sup>2</sup>; Bram Rochweg, MD, MSc (Epi)<sup>3</sup>; Gordon D. Rubenfeld, MD (conflict of interest chair)<sup>10</sup>; Derek C. Angus, MD, MPH, MCCM<sup>11</sup>; Djillali Annane, MD<sup>12</sup>; Richard J. Beale, MD, MB BS<sup>13</sup>; Geoffrey J. Bellinghan, MRCP<sup>14</sup>; Gordon R. Bernard, MD<sup>15</sup>; Jean-Daniel Chiche, MD<sup>16</sup>; Craig Coopersmith, MD, FACS, FCCM<sup>8</sup>; Daniel P. De Backer, MD, PhD<sup>17</sup>; Craig J. French, MB BS<sup>18</sup>; Seitaro Fujishima, MD<sup>19</sup>; Herwig Gerlach, MBA, MD, PhD<sup>20</sup>; Jorge Luis Hidalgo, MD, MACP, MCCM<sup>21</sup>; Steven M. Hollenberg, MD, FCCM<sup>22</sup>; Alan E. Jones, MD<sup>23</sup>; Dilip R. Karnad, MD, FACP<sup>24</sup>; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS, FCCM<sup>25</sup>; Younsuck Koh, MD, PhD, FCCM<sup>26</sup>; Thiago Costa Lisboa, MD<sup>27</sup>;



Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

**Le modalità di utilizzo del qSOFA come strumento per la diagnosi precoce della Sepsi non sono state ancora validate.**

**Quello che è certo è il fatto che il qSOFA sicuramente è un buon strumento prognostico, in quanto correlato con il rischio di mortalità da Sepsi.**

**Critical Care Medicine 2017 Mar;45(3):486-552.**



**Un qSOFA positivo è un campanello di allarme che suggerisce la necessità di calcolare immediatamente il SOFA per confermare la diagnosi di sepsi.**

**Critical Care Medicine 2017 Mar;45(3):486-552.**

# SOFA

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio

MAP

GCS

U/O or Creatinine

Platelet count

Bilirubin

## Sepsis Organ Failure Assessment score

**Infezione accertata o presunta**  
**+**  
**SOFA uguale o maggiore a 2**  
**=**  
**SEPSI**

Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801-10

NICE 2016 Sepsis: recognition, diagnosis and early management (NG51) Inpatient Sepsis Screening & Action Tool. The UK Sepsis Trust.

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score<sup>a</sup>

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.

<sup>a</sup> Adapted from Vincent et al.<sup>27</sup>

<sup>b</sup> Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

<sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

## American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

### Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit

Matthew M. Churpek , Ashley Snyder , Xuan Han , Sarah Sokol , Natasha Pettit , Michael D. Howell , and Dana P. Edelson

September 20, 2016

- Retrospective review of ED and ward patients with suspected infection
- Compared SIRS, qSOFA, MEWS, and NEWS
- Primary endpoint: in-hospital mortality, and combined endpoint of mortality or ICU admission



# Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit

Eamon P. Raith, MBBS, MACCP; Andrew A. Udy, MBChB, PhD, FCICM; Michael Bailey, PhD; Steven McGloughlin, BMed FRACP, FCICM, MPHTM; Christopher MacIsaac, MBBS, PhD, FRACP, FCICM; Rinaldo Bellomo, MD, FRACP, FCICM, FAHMS; David V. Pilcher, MBBS, FRACP, FCICM; for the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE)

	SIRS	qSOFA	SOFA	Between-Group Difference		P Value
				SOFA vs SIRS	SOFA vs qSOFA	
<b>In-Hospital Mortality (Primary Outcome)</b>						
Crude AUROC (99% CI)	0.589 (0.585-0.593)	0.607 (0.603-0.611)	0.753 (0.750-0.757)	0.164 (0.159-0.169)	0.146 (0.142-0.151)	<.001
<b>In-Hospital Mortality or ICU Stay <math>\geq</math> 3 Days (Secondary Outcome)</b>						
Crude AUROC (99% CI)	0.609 (0.606-0.612)	0.606 (0.602-0.609)	0.736 (0.733-0.739)	0.127 (0.123-0.131)	0.131 (0.127-0.134)	<.001

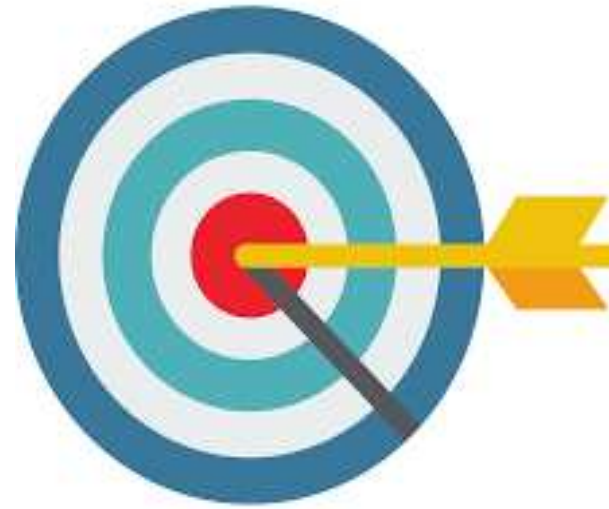
Conclusion: in the ICU, SOFA is better than SIRS or qSOFA

**Obiettivi:**

**Garantire O2**

**Favorire la perfusione  
(consegnare O2)**

**Trattare l'infezione**





# Sepsis



# Saves Lives



# OSSIGENO:



Sepsis  
**6**  
Saves Lives

Quando il gioco si fa duro...  
i duri iniziano a giocare...



## ...e allora torniamo alle Linee Guida SSC...



### Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

March 2017 • Volume 45 • Number 3

## TABLE 1. Determination of the Quality of Evidence

### Underlying methodology

1. High: RCTs
2. Moderate: Downgraded RCTs or upgraded observational studies
3. Low: Well-done observational studies with RCTs
4. Very Low: Downgraded controlled studies or expert opinion or other evidence

**TABLE 3. Comparison of 2016 Grading Terminology with Previous Alphanumeric Descriptors**

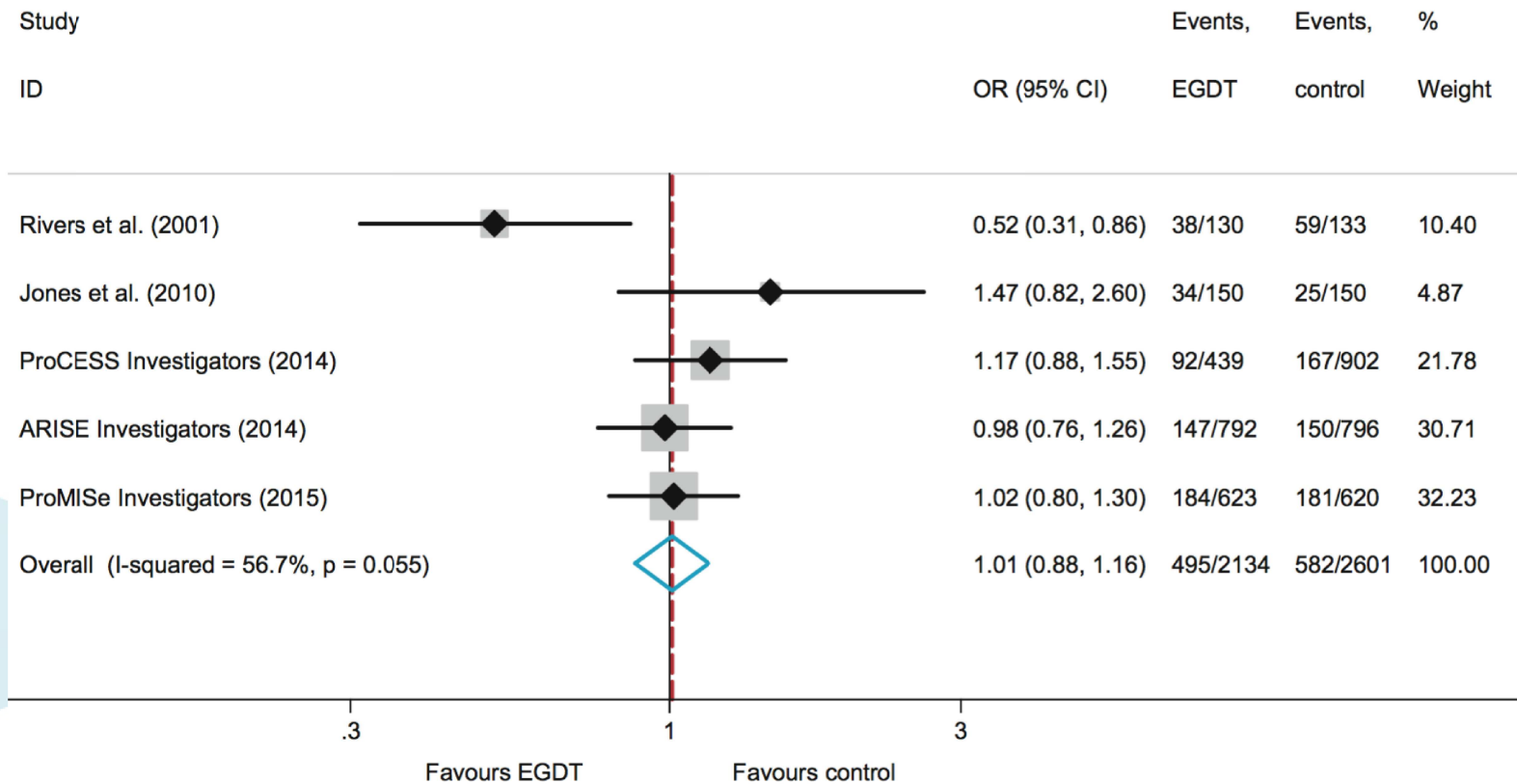
	2016 Descriptor	2012 Descriptor
Strength	Strong	1
	Weak	2
Quality	High	A
	Moderate	B
	Low	C
	Very Low	D
Ungraded strong recommendation	Best Practice Statement	Ungraded

# Recommendations:

- 93 questions:
  - 32 **Strong** recommendations: ***“We recommend”***
  - 39 **Weak** recommendations: ***“We suggest”***
  - 18 **Best Practice Statements**
  - No recommendation provided for 4 questions

# A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators

## A Primary mortality outcome of each study



**Sepsis and septic shock are medical emergencies and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately.**

Best Practice Statement



## A. INITIAL RESUSCITATION

1. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately (BPS).
2. We recommend that, in the resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid be given within the first 3 hours (strong recommendation, low quality of evidence).
3. We recommend that, following initial fluid resuscitation, additional fluids be guided by frequent reassessment of hemodynamic status (BPS).

# Liquid ev



Sepsis  
**6**  
Saves Lives



**Quando?**

**Se ci sono segni  
di ipoperfusione**

**Quanti liquidi?**

**30 ml/kg endovena di  
cristalloidi (va benissimo la  
fisiologica o il Ringer!)**

**Quali liquidi?**

**In quanto tempo?**

**In tre ore**

**Cosa monitorare?**

**MAP (PAO)**

**Target?**

**MAP  $\geq$  65 mmHg  
(PAO  $\geq$  100 mmHg)**

## F. FLUID THERAPY

1. We recommend that a fluid challenge technique be applied where fluid administration is continued as long as hemodynamic factors continue to improve (BPS).
2. We recommend crystalloids as the fluid of choice for initial resuscitation and subsequent intravascular volume replacement in patients with sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence).
3. We suggest using either balanced crystalloids or saline for fluid resuscitation of patients with sepsis or septic shock (weak recommendation, low quality of evidence).



# Fisiologica o Ringer



# Albumina umana: no grazie!

The absence of any clear benefit following the administration of colloid compared to crystalloid solutions in the combined subgroups of sepsis, in conjunction with the expense of albumin, supports a strong recommendation for the use of crystalloid solutions in the initial resuscitation of patients with sepsis and septic shock.

Finfer S, Norton R, Bellomo R, et al: The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 2004; 87 Suppl 2:123–131

Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386–391



## Note sulla gestione dei fluidi:

Uno dei cardini di questo protocollo è costituito dal *monitoraggio clinico*.

La gestione dei fluidi richiede una accurata valutazione clinica.

In una corsia è difficile prevedere chi risponderà al *fluid challenge* di 30 ml/kg in 3 ore.

Il sovraccarico idrico può determinare *danni collaterali* legati anche all'accumulo di fluidi nell'interstizio (polmone, cuore, rene).

La casistica dei reparti, soprattutto di quelli di medicina, è caratterizzata da pazienti spesso molto anziani e con *disfunzioni d'organo per patologie coesistenti* (riduzione FE, IRC);  
è pertanto importante utilizzare il **giudizio clinico** per valutare quanti fluidi somministrare...



## monitorare anche altri indicatori:

### Parametro:

### Segni di allarme:

FC	> 90 / minuto
PAOS	< 90 mmHg
Saturazione O <sub>2</sub>	< 94 % o < 88% se BPCO
FR	> 22 / minuto
Diuresi	< 500 ml/die (non più ml/kg/min.)
Temperatura	> 38,3 oppure < 36 °C
Acido lattico	> 1,5

Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815

Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al: Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43:3–12





## Nota bene:

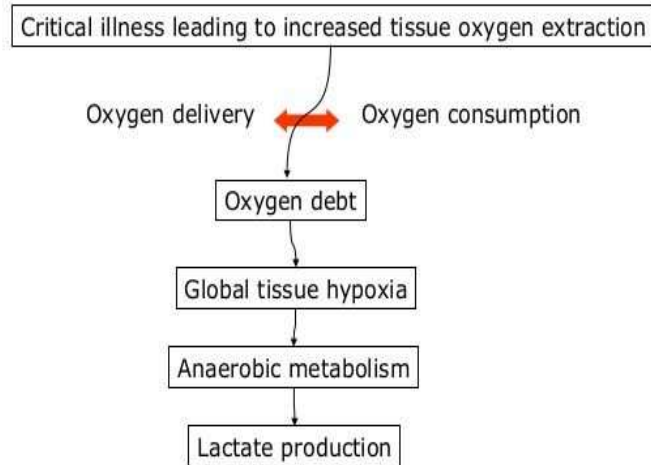
**l'aggiustamento della terapia infusionale sulla base della diuresi oraria, della PVC e della Saturazione dell'O2 nel sangue venoso non ha evidenza scientifica!**

Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815

Eskenen TG, Wetterslev M, Perner A: Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016; 42:324–332

# Acido lattico:

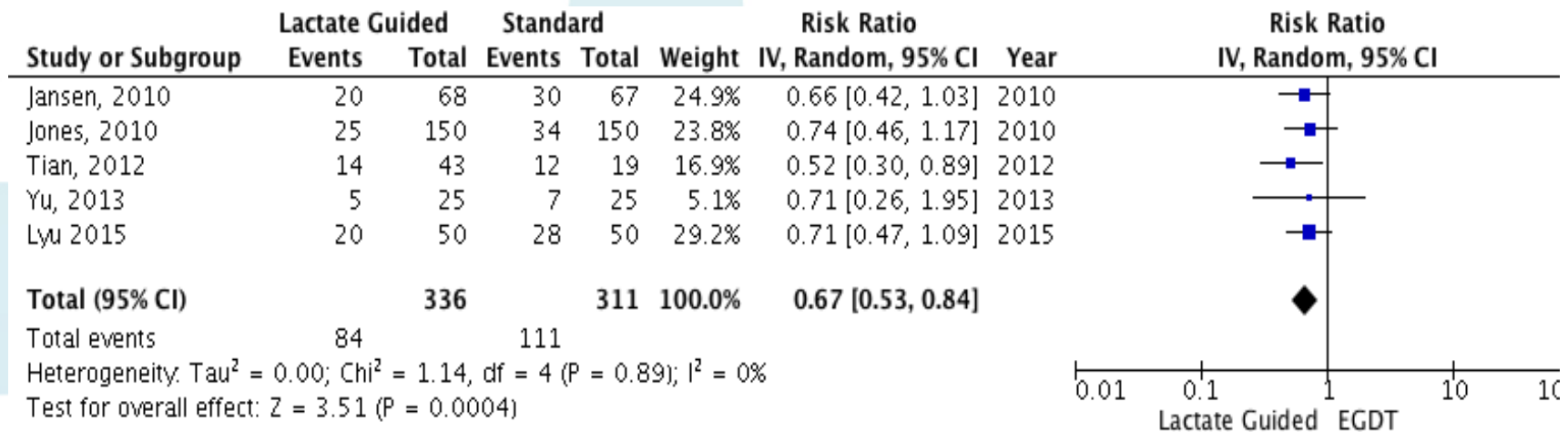
## Lactate production



**Elevated lactate is associated with increased mortality**

## Dosaggio dell'acido lattico

- We suggest guiding resuscitation to normalize lactate in patients with elevated lactate levels as a marker of tissue hypoperfusion.



# Prelievo per dosare l'acido lattico



Sepsis  
**6**  
Saves Lives

# Diuresi delle 24 ore ma bisogna iniziare a raccoglierla subito!



Sepsis  
**6**  
Saves Lives

## C. DIAGNOSIS

1. We recommend that appropriate routine microbiologic cultures (including blood) be obtained before starting antimicrobial therapy in patients with suspected sepsis or septic shock if doing so results in no substantial delay in the start of antimicrobials (BPS).

**Remarks:** Appropriate routine microbiologic cultures always include at least two sets of blood cultures (aerobic and anaerobic).





**Emocolture: sempre due set (aerobi ed anaerobi)!**

**Doppie emocolture se presente CVC!**

**Le prime sempre prima dell'antibiotico!**

De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD, et al: The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein*. 2008;6(3):323–327

# Le **prime** emocolture vanno fatte anche se **non** c'è picco febrile!!!!!!

Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al: A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013; 57:e22–e121

Un'emocoltura positiva permette di effettuare una rapida **“de-escalation”** passando dalla terapia antibiotica empirica ad una terapia antibiotica mirata.

Questo permette:

- 1. riduzione dell'insorgenza di ceppi resistenti**
- 2. riduzione degli effetti collaterali**
- 3. contenimento dei costi**

Pollack LA, van Santen KL, Weiner LM, et al: Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clin Infect Dis* 2016; 63:443–449

# Emoculture



Sepsis  
**6**  
Saves Lives

## D. ANTIMICROBIAL THERAPY

1. We recommend that administration of IV antimicrobials be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence; grade applies to both conditions).

## Antibiotici secondo protocolli in uso:



Sepsis  
**6**  
Saves Lives

# Manuale di Terapia Antibiotica Empirica

Reparti di Medicina, Chirurgia  
Generale e Urologia

C.I.O. – Gruppo EBM

Versione 3 – giugno 2017

2. We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage) (strong recommendation, moderate quality of evidence).
3. We recommend that empiric antimicrobial therapy be narrowed once pathogen identification and sensitivities are established and/or adequate clinical improvement is noted (BPS).





4. We recommend against sustained systemic antimicrobial prophylaxis in patients with severe inflammatory states of noninfectious origin (e.g., severe pancreatitis, burn injury) (BPS).



# procalcitonin levels

It is important to note that procalcitonin and all other biomarkers can provide only supportive and supplemental data to clinical assessment. Decisions on initiating, altering, or discontinuing antimicrobial therapy should never be made solely on the basis of changes in any biomarker, including procalcitonin.

## **Procalcitonin as a Marker for the Detection of Bacteremia and Sepsis in the Emergency Department**

Stefan Riedel, MD, PhD,<sup>1</sup> Johan H. Melendez, MS,<sup>2</sup> Amanda T. An,<sup>2</sup> Janet E. Rosenbaum, PhD,<sup>3</sup> and Jonathan M. Zenilman, MD<sup>2</sup>

**Key Words:** Procalcitonin; Sepsis; Bloodstream infection; Blood culture

DOI: 10.1309/AJCP1MFYINQLECV2

*With a calculated threshold of 0.1475 ng/mL for procalcitonin, sensitivity and specificity for the procalcitonin assay were 75% and 79%, respectively. The positive predictive value was 17% and the negative predictive value 98% compared with blood cultures. Procalcitonin is a useful marker to rule out sepsis and systemic inflammation in the ED.*



**data una procalcitonina  $> 0.15$  ng/ml:  
sensibilità 75%, specificità 79%,  
quindi:  
valore predittivo positivo del 17%  
valore predittivo negativo del 98%**

## **E. SOURCE CONTROL**

- 1. We recommend that a specific anatomic diagnosis of infection requiring emergent source control be identified or excluded as rapidly as possible in patients with sepsis or septic shock, and that any required source control intervention be implemented as soon as medically and logistically practical after the diagnosis is made (BPS).**
- 2. We recommend prompt removal of intravascular access devices that are a possible source of sepsis or septic shock after other vascular access has been established (BPS).**







# ***Shock settico:***

**TRE CRITERI** che devono essere tutti soddisfatti:

Paziente con:

1. **Sepsi** che, nonostante **l'adeguata somministrazione di fluidi**, mantiene una MAP [(diastolica x2) + sistolica]/3 < 65 mmHg e pertanto:
2. richiede la somministrazione di **inotropi** e presenta
3. **Lattati > 2 mMol/L.**



## **G. VASOACTIVE MEDICATIONS**

- 1. We recommend norepinephrine as the first-choice vaso-pressor (strong recommendation, moderate quality of evidence).**
- 2. We suggest adding either vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) or epinephrine (weak recommendation, low quality of evidence) to norepinephrine with the intent of raising MAP to target, or adding vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) to decrease norepinephrine dosage.**



**Noradrenalina Tartato**  
**fiale da 2 mg/ml**



## Schema di somministrazione della Noradrenalina

### Accesso venoso periferico

assicurarsi della sicurezza dell'accesso, lo stravasamento del farmaco determina necrosi tissutale

non superare questa concentrazione

ottenere un accesso venoso centrale il prima possibile

aumentare la dose ogni 15 – 30 min, secondo risposta clinica (PAO)

3 fiale in SG5% 250cc = 24 microgrammi per ml

5 ml/ora = 2 microgrammi/minuto

	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg
<b>0,05 mcg/kg/min</b>	6 cc/h	7,5 cc/h	9 cc/h	10 cc/h
<b>0,1 mcg/kg/min</b>	12,5 cc/h	15 cc/h	17,5 cc/h	20 cc/h
<b>0,15 mcg/kg/min</b>	18,7 cc/h	22,5 cc/h	26,25 cc/h	30 cc/h
<b>0,2 mcg/kg/min</b>	25 cc/h	30 cc/h	35 cc/h	40 cc/h
<b>0,3 mcg/kg/min</b>	37,5 cc/h	45 cc/h	52,5 cc/h	60 cc/h
<b>0,4 mcg/kg/min</b>	50 cc/h	60 cc/h	70 cc/h	80 cc/h

## Schema di somministrazione della Noradrenalina

**Accesso venoso centrale (pompa-siringa)**

**non superare questa concentrazione**

**aumentare la dose ogni 15 – 30 min, secondo  
risposta clinica (PAO)**

**3 fiale in SG5% 50cc = 120 microgrammi per ml**

**1 ml/ora = 2 microgrammi/minuto**

	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg
<b><i>0,05 mcg/kg/min</i></b>	<b>1,25 cc/h</b>	<b>1,5 cc/h</b>	<b>1,75 cc/h</b>	<b>2 cc/h</b>
<b><i>0,1 mcg/kg/min</i></b>	<b>2,5 cc/h</b>	<b>3 cc/h</b>	<b>3,5 cc/h</b>	<b>4 cc/h</b>
<b><i>0,15 mcg/kg/min</i></b>	<b>3,75 cc/h</b>	<b>4,5 cc/h</b>	<b>5,25 cc/h</b>	<b>6 cc/h</b>
<b><i>0,2 mcg/kg/min</i></b>	<b>5 cc/h</b>	<b>6 cc/h</b>	<b>7 cc/h</b>	<b>8 cc/h</b>
<b><i>0,3 mcg/kg/min</i></b>	<b>7,5 cc/h</b>	<b>9 cc/h</b>	<b>10,5 cc/h</b>	<b>12 cc/h</b>
<b><i>0,4 mcg/kg/min</i></b>	<b>10 cc/h</b>	<b>12 cc/h</b>	<b>14 cc/h</b>	<b>16 cc/h</b>

JAMA | Original Investigation

# Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock

## The VANISH Randomized Clinical Trial

Anthony C. Gordon, MD; Alexina J. Mason, PhD; Neeraja Thirunavukkarasu, MSc; Gavin D. Perkins, MD; Maurizio Cecconi, MD; Magda Cepkova, MD; David G. Pogson, MB BCH; Hollmann D. Aya, MD; Aisha Anjum, BSc; Gregory J. Frazier, MSc; Shalini Santhakumaran, MSc; Deborah Ashby, PhD; Stephen J. Brett, MD; for the VANISH Investigators

- Factorial 2 x 2 Design, DBRCT

Vasopressin + Placebo +/- Norepinephrine PRN	Norepinephrine + Placebo +/- Vasopressin PRN
Vasopressin + Hydrocortisone +/- Norepinephrine PRN	Norepinephrine + Hydrocortisone +/- Vasopressin PRN

Outcome: No  
difference in  
renal failure-free  
days.  
No difference in  
mortality

## H. CORTICOSTEROIDS

1. We suggest against using IV hydrocortisone to treat septic shock patients if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are able to restore hemodynamic stability. If this is not achievable, we suggest IV hydrocortisone at a dose of 200 mg per day (weak recommendation, low quality of evidence).





*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 1, 2018

VOL. 378 NO. 9

Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients  
with Septic Shock

B. Venkatesh, S. Finfer, J. Cohen, D. Rajbhandari, Y. Arabi, R. Bellomo, L. Billot, M. Correa, P. Glass, M. Harward, C. Joyce, Q. Li, C. McArthur, A. Perner, A. Rhodes, K. Thompson, S. Webb, and J. Myburgh, for the ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group\*

DISCUSSION

We found that the administration of hydrocortisone did not result in lower 90-day mortality than placebo among patients with septic shock.



## I. BLOOD PRODUCTS

1. We recommend that RBC transfusion occur only when hemoglobin concentration decreases to  $< 7.0$  g/dL in adults in the absence of extenuating circumstances, such as myocardial ischemia, severe hypoxemia, or acute hemorrhage (strong recommendation, high quality of evidence).
2. We recommend against the use of erythropoietin for treatment of anemia associated with sepsis (strong recommendation, moderate quality of evidence).

**SI (se Hb < 7)**

**NO**



3. We suggest against the use of fresh frozen plasma to correct clotting abnormalities in the absence of bleeding or planned invasive procedures (weak recommendation, very low quality of evidence).
4. We suggest prophylactic platelet transfusion when counts are  $< 10,000/\text{mm}^3$  ( $10 \times 10^9/\text{L}$ ) in the absence of apparent bleeding and when counts are  $< 20,000/\text{mm}^3$  ( $20 \times 10^9/\text{L}$ ) if the patient has a significant risk of bleeding. Higher platelet counts ( $\geq 50,000/\text{mm}^3$  [ $50 \times 10^9/\text{L}$ ]) are advised for active bleeding, surgery, or invasive procedures (weak recommendation, very low quality of evidence).

**SI** (se PLTs < 10 mila)



## J. IMMUNOGLOBULINS

1. We suggest against the use of IV immunoglobulins in patients with sepsis or septic shock (weak recommendation, low quality of evidence).



## O. GLUCOSE CONTROL

1. We recommend a protocolized approach to blood glucose management in ICU patients with sepsis, commencing insulin dosing when two consecutive blood glucose levels are  $> 180$  mg/dL. This approach should target an upper blood glucose level  $\leq 180$  mg/dL rather than an upper target blood glucose level  $\leq 110$  mg/dL (strong recommendation, high quality of evidence).
2. We recommend that blood glucose values be monitored every 1 to 2 hours until glucose values and insulin infusion rates are stable, then every 4 hours thereafter in patients receiving insulin infusions (BPS).



## Insulina solamente se Glicemia > 180!



Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual* 2014; 29:95–98





## Q. BICARBONATE THERAPY

1. We suggest against the use of sodium bicarbonate therapy to improve hemodynamics or to reduce vasopressor requirements in patients with hypoperfusion-induced lactic acidemia with  $\text{pH} \geq 7.15$  (weak recommendation, moderate quality of evidence).

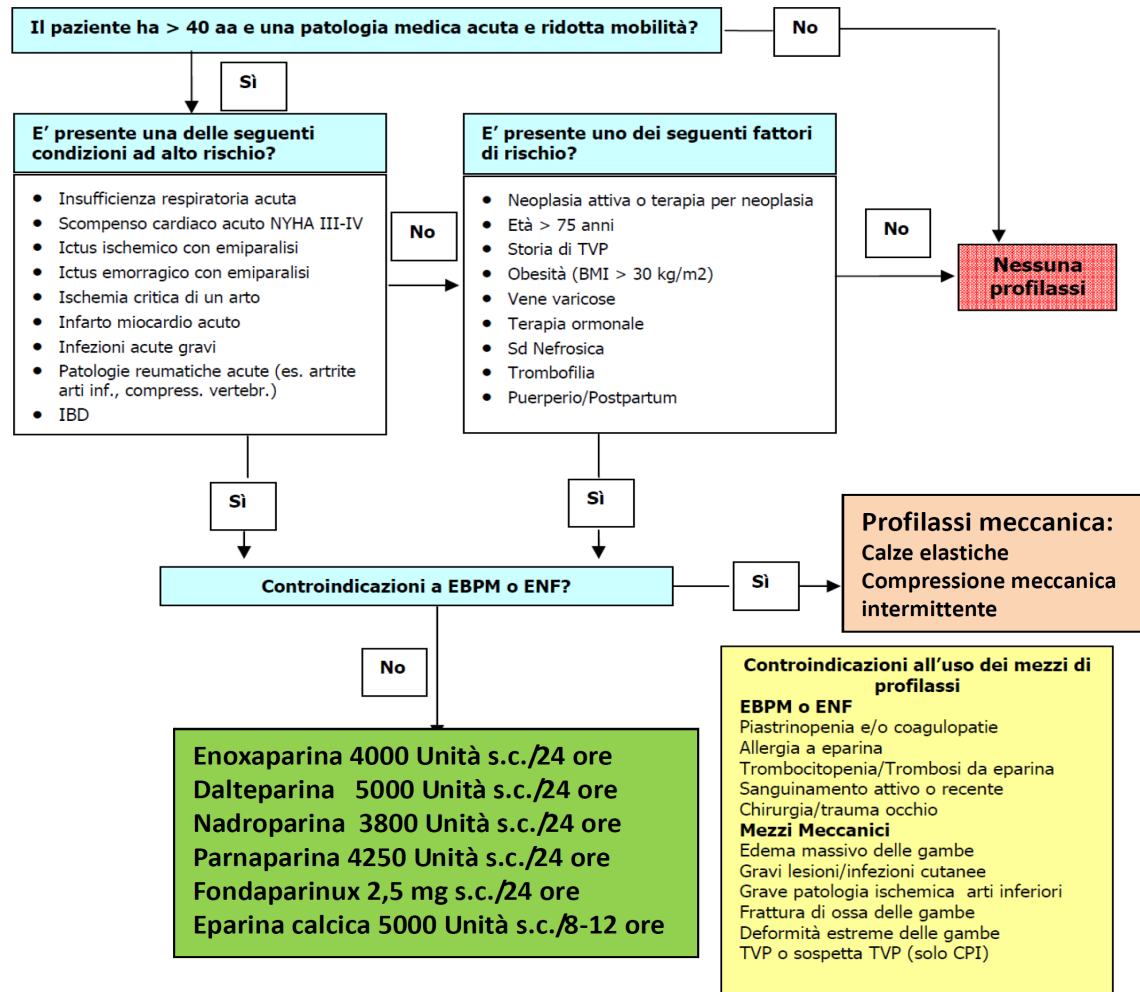
Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498

Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356

## **R. VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS**

- 1. We recommend pharmacologic prophylaxis (unfractionated heparin [UFH] or low-molecular-weight heparin [LMWH]) against venous thromboembolism (VTE) in the absence of contraindications to the use of these agents (strong recommendation, moderate quality of evidence).**
- 2. We recommend LMWH rather than UFH for VTE prophylaxis in the absence of contraindications to the use of LMWH (strong recommendation, moderate quality of evidence).**

Valutazione del rischio trombo-embolico del paziente ricoverato in Medicina Interna



## **S. STRESS ULCER PROPHYLAXIS**

1. We recommend that stress ulcer prophylaxis be given to patients with sepsis or septic shock who have risk factors for gastrointestinal (GI) bleeding (strong recommendation, low quality of evidence).
2. We suggest using either proton pump inhibitors (PPIs) or histamine-2 receptor antagonists (H2RAs) when stress ulcer prophylaxis is indicated (weak recommendation, low quality of evidence).
3. We recommend against stress ulcer prophylaxis in patients without risk factors for GI bleeding (BPS).



# Surviving Sepsis Campaign



# Profilassi con PPI solamente nei pazienti a rischio di sanguinamento gastro-intestinale!

Altrimenti aumenta il rischio di infezioni del GE, compresa quella da Clostridium Difficile

Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al; SUP-ICU co-authors: Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:833–845



## T. NUTRITION

1. We recommend against the administration of early parenteral nutrition alone or parenteral nutrition in combination with enteral feedings (but rather initiate early enteral nutrition) in critically ill patients with sepsis or septic shock who can be fed enterally (strong recommendation, moderate quality of evidence).

## Quindi:

1) **no** nutrizione parenterale  
(nei primi 7 gg bastano glucosata + elettroliti)

2) piuttosto nutrizione **enterale** precoce  
tramite sondino!

Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al; CALORIES Trial Investigators: Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014; 371:1673–1684

Justo Meirelles CM, de Aguilar-Nascimento JE: Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutr Hosp* 2011; 26:1120–1124



# Take home message: ?



**Get Senior Review and Sepsis-6 within 60 mins!**

The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust

**FLUIDS**  
appropriate to requirements

**CULTURES**  
as appropriate

**FLUID BALANCE**  
accurate hourly monitoring

**ANTIBIOTICS**  
within 60 mins!

**LACTATE**

**O<sub>2</sub>XYGEN**

**SEPSIS 6**

**SEPSIS 6**

medisense

**Suspect sepsis. Say sepsis. Save someone's life today**



**Domande o commenti?**

***Grazie per la vostra attenzione***

