



**LA GESTIONE DELLA SEPSI NELL'ADULTO
IN PRONTO SOCCORSO E MEDICINA
D'URGENZA IN ITALIA:
LE RACCOMANDAZIONI DELLA
CONSENSUS SIMEU**

REVISIONE 2021
pubblicazione 29.11.2021

**SOCIETA' ITALIANA DI MEDICINA
DI EMERGENZA URGENZA**

Via Valprato, 68
10155 Torino
Tel 02 67077483

CONSENSUS SIMEU

Coordinatori del gruppo di lavoro

Mario Calci, Fabio Causin

Elaborazione

Alessio Bertini, Andrea Fabbri, Anna Maria Brambilla, Elisa Pontoni, Fabio Causin, Fiammetta Pagnozzi, Francesca Innocenti, Franco Aprà, Germana Ruggiano, Giuseppe Giannazzo, Irene Di Paco, Mario Calci, Maurizio Zanobetti, Renzo Camajori, Riccardo Pini, Rodolfo Sbrojavacca, Savino Russo, Silvia Musci, Eugenia Belotti, Roberto Cosentini, Paola Noto

Hanno contribuito alla revisione

Beniamino Susi, Dario Cappello, Emanuela Sozio, Fernando Schiraldi, Francesca Cortellaro, Francesco Cugini, Giuseppe Carpinteri, Mariangela Mattiazzo, Massimo Crapis, Paolo Groff, Paolo Onorato, Roberto Copetti, Stefania Piconi, Vito Cianci, Vito Procacci

SOMMARIO

➤ INTRODUZIONE	3
➤ METODO DI LAVORO	4
➤ RACCOMANDAZIONI FINALI	6
➤ RICONOSCIMENTO PRECOCE	6
➤ LABORATORIO IN PS	9
➤ EMOCOLTURA E TERAPIA ANTIBIOTICA	10
➤ FLUIDI E INOTROPI IN PS	13
➤ MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN PS E TSI	18
➤ ECOGRAFIA IN PS	22
➤ STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E DEFINIZIONE DELLA SEDE DI CURA	25
➤ MODELLI ORGANIZZATIVI E INDICATORI	29
➤ SEPSI E COVID-19	32
➤ SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI	37
➤ BIBLIOGRAFIA	45

LA GESTIONE DELLA SEPSI NELL'ADULTO IN PRONTO SOCCORSO E MEDICINA D'URGENZA IN ITALIA: LE RACCOMANDAZIONI DELLA CONSENSUS SIMEU

REVISIONE 2021

Gruppo di lavoro

Coordinatori: Mario Calci, Fabio Causin

Elaborazione: Alessio Bertini, Andrea Fabbri, Anna Maria Brambilla, Elisa Pontoni, Fabio Causin, Fiammetta Pagnozzi, Francesca Innocenti, Franco Aprà, Germana Ruggiano, Giuseppe Giannazzo, Irene Di Paco, Mario Calci, Maurizio Zanobetti, Renzo Camajori, Riccardo Pini, Rodolfo Sbrojavacca, Savino Russo, Silvia Musci, Eugenia Belotti, Roberto Cosentini, Paola Noto

Hanno contribuito alla revisione: Beniamino Susi, Dario Cappello, Emanuela Sozio, Fernando Schiraldi, Francesca Cortellaro, Francesco Cugini, Giuseppe Carpinteri, Mariangela Mattiazzo, Massimo Crapis, Paolo Groff, Paolo Onorato, Roberto Copetti, Stefania Piconi, Vito Cianci, Vito Procacci

Introduzione

La sepsi è una patologia acuta, a rapida evolutività, gravata di elevata mortalità se non riconosciuta e trattata adeguatamente. L'incidenza stimata a livello mondiale supera i 270 casi per 100.000 abitanti/anno con più di 2 milioni di casi di sepsi l'anno, ed un tasso di mortalità che oscilla, a seconda delle aree interessate, tra il 20 e il 40%¹ ed è destinata ad aumentare. In Italia la mortalità si attesta attualmente sui valori più elevati, intorno al 40%².

Fin dal 2001 Rivers³ ha dimostrato l'efficacia di un protocollo di gestione precoce in Pronto Soccorso, approccio ripreso con forza dalle diverse versioni delle linee guida della Surviving Sepsis Campaign⁴, con diversi schemi di gestione basati sull'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

Nel 2016 è stata proposta una nuova definizione della sepsi⁵, che ha abbandonato i criteri collegati alla SIRS, ed ha proposto il SOFA come criterio diagnostico ed il qSOFA per il riconoscimento precoce. Questa scelta ha provocato un ampio dibattito, tuttora in corso, sulla validità dei nuovi criteri se confrontati ai precedenti in termini di sensibilità e specificità. Inoltre le nuove Linee Guida della Surviving Sepsis Campaign 2016⁶ hanno rinunciato a proporre rigidi schemi di gestione emodinamica del paziente, accogliendo protocolli di gestione più semplici e basati principalmente sul giudizio clinico. Al momento attuale, pur nell'incertezza legata alla scelta dei migliori sistemi di riconoscimento precoce e di gestione emodinamica, appare consolidato il fatto che protocolli di rapido riconoscimento e gestione in PS⁷, e l'inizio precoce della terapia antibiotica⁸ siano azioni fondamentali capaci di ridurre in maniera significativa la mortalità correlata alla sepsi.

In Italia, se si escludono alcune iniziative regionali^{9, 10, 11, 12, 13}, esistono pochi documenti che definiscano l'uso di pratiche cliniche ottimali per la gestione del paziente settico in Pronto Soccorso; la sepsi resta ancora in molte realtà una patologia sottostimata e priva dell'adeguato livello di attenzione in termini clinici ed organizzativi.

Nel 2017, considerato il livello di incertezza che interessa molti degli aspetti cruciali nella gestione della sepsi, e la scarsa forza delle raccomandazioni contenute nelle linee guida internazionali, in larga parte sostenute dall'opinione degli esperti, si è ritenuto necessario effettuare una revisione della letteratura e raccogliere l'opinione dei professionisti italiani che operano nell'ambito del Pronto Soccorso, per valutarne l'applicabilità nella specifica realtà italiana. L'obiettivo era quello di definire la posizione della Società Scientifica in merito alle principali questioni relative a riconoscimento precoce e gestione della sepsi in Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, tenendo in considerazione lo specifico contesto organizzativo italiano. Il lavoro di consenso è stato svolto nel 2017 – 2018 dando luogo ad un documento di consenso pubblicato sul sito SIMEU (<https://www.simeu.it/w/articoli/leggiArticolo/3821/leggi>).

L'attuale aggiornamento tiene conto delle nuove evidenze scientifiche, dell'ultima versione pubblicata nel 2021 delle linee guida della SSC¹⁴ e di ulteriori documenti di consenso pubblicati. A tal riguardo merita di essere citato il recente documento dell'ACEPS¹⁵, che, pur riconoscendo la validità generale delle raccomandazioni della SSC sottolinea la debolezza delle evidenze scientifiche a supporto delle singole raccomandazioni e suggerisce un approccio più orientato alla gestione del singolo caso sulla base del giudizio del clinico che ha in carico il paziente piuttosto che su schemi rigidi.

L'insorgere della pandemia da SARS-CoV-2 ha inoltre suggerito l'opportunità di introdurre uno specifico capitolo al riguardo.

Metodo di lavoro

Per ognuno dei nove argomenti trattati dalla Consensus è stata effettuata una analisi della letteratura. Sulla base di tale analisi sono stati proposte integrazioni al testo esplicativo e, ove emergessero studi clinici di rilevanza tale da giustificarlo, è stata proposta una modifica delle raccomandazioni.

Le integrazioni del testo sono state sottoposte per l'approvazione all'analisi del gruppo di lavoro ristretto, mentre le modifiche alle raccomandazioni sono state sottoposte alla votazione del gruppo di lavoro esteso considerando in caso di disaccordo un valore del 75% di voti positivi per la modifica.

Si è inoltre ritenuto opportuno inserire un nuovo capitolo che analizza alcuni degli aspetti più rilevanti della gestione dell'infezione da SARS-CoV-2. Tale capitolo è necessariamente limitato e non esaustivo in considerazione dell'incertezza ancora presente ed alla continua evoluzione delle conoscenze in merito alla patologia nei suoi molteplici aspetti.

Il documento è stato poi proposto al Consiglio Direttivo della SIMEU per la sua approvazione definitiva.

Per il metodo di elaborazione della consensus 2019 si veda il documento originale reperibile sul sito SIMEU (<https://www.simeu.it/w/articoli/leggiArticolo/3821/leggi>).

Per l'analisi della letteratura ci si è valse di quanto riportato dalle linee guida internazionali di riferimento. In caso di studi più recenti o non inclusi nelle LG consultate si è proceduto alla definizione del livello di evidenza utilizzando il metodo proposto dalla PNLG

Per la definizione del livello delle raccomandazioni si è scelto di utilizzare il metodo proposto dalla PNLG (tabella 1)

Tabella 1

LIVELLI DI EVIDENZA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull' opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata . Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata .
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

RACCOMANDAZIONI FINALI

RICONOSCIMENTO PRECOCE

Considerazioni generali

Il riconoscimento precoce del paziente è un punto cardine dell'intera gestione della sepsi in quanto permette di anticipare i trattamenti e migliorare la sopravvivenza^{4, 16}. Al momento attuale però non esiste un metodo o uno score clinico che si sia dimostrato chiaramente superiore ad altri nel favorire tale riconoscimento.

Gli autori che hanno elaborato la nuova definizione di sepsi SEPSIS – III⁵ hanno inteso superare i criteri SIRS come elemento diagnostico, in quanto rappresentano una risposta adattativa fisiologica dell'organismo a tutta una serie di processi patologici anche molto diversi dalla sepsi. Assieme alla nuova definizione di sepsi, Singer e colleghi hanno quindi proposto come criterio diagnostico il SOFA, e come metodo per identificare tempestivamente già dal primo contatto clinico il paziente con evoluzione clinica peggiore il quick SOFA. Il qSOFA si basa su solo 3 variabili, (alterazioni della pressione, della coscienza e della frequenza respiratoria), è di facile esecuzione anche in situazioni povere di risorse, e non richiede l'utilizzo di esami di laboratorio. Dopo la stesura del Sepsis-3 si sono susseguiti vari studi retrospettivi e metanalisi che hanno confrontato i criteri SIRS e qSOFA, con risultati non del tutto conclusivi, e che hanno fortemente ridimensionato il ruolo del qSOFA come strumento isolato utile per identificare il paziente settico. Singer¹⁷ in uno studio condotto su 22.530 pazienti rileva l'utilità del qSOFA nel predire mortalità, accoglimento in TI e durata della degenza; Freund¹⁸ e colleghi, in uno studio prospettico che ha coinvolto trenta centri europei ed ha analizzato 1.088 pazienti, ha rilevato una maggiore accuratezza prognostica del qSOFA rispetto a SIRS e sepsi severa nel predire la mortalità. D'altra parte lo studio retrospettivo di Tusgul¹⁹ su 11.411 pazienti ha evidenziato come la sensibilità dei criteri SIRS e qSOFA sia sub ottimale e non permetta di selezionare adeguatamente i pazienti a rischio di complicanze. Anche Askim²⁰, in uno studio osservazionale condotto su 1.535 pazienti ammessi in PS con segni di sepsi ha rilevato come il qSOFA abbia fallito l'identificazione dei pazienti settici nei 2/3 dei casi e la stratificazione del rischio nel predire la mortalità a 7 e 30 gg. Gli autori concludono che la sensibilità di qSOFA è risultata peggiore degli altri sistemi di triage come SIRS. Un altro recente studio osservazionale di M. William²¹ su 8.871 pazienti ha concluso che il qSOFA ≥ 2 ha alta specificità ma bassa sensibilità e ciò nel limita l'uso a letto del paziente. Infine la metanalisi di Serafim²² che ha valutato circa 230.000 pazienti provenienti da vari studi ha concluso che i criteri SIRS risultano più sensibili di qSOFA per la diagnosi di sepsi mentre qSOFA risulta leggermente superiore nel predire la mortalità ospedaliera.

In ambito preospedaliero Smith e colleghi²³ nella loro metanalisi rilevano l'assenza di criteri validati per il riconoscimento della sepsi; nello studio retrospettivo di Jouffroy²⁴ non sono emerse differenze nel triage preospedaliero fra criteri SIRS e qSOFA per predire l'ammissione in TI.

I criteri SIRS e qSOFA sono stati messi a confronto anche per verificare l'esito dei pazienti destinati alla TI. Nello studio di Finkelsztejn²⁵ nei pazienti con sospetta infezione che richiedevano l'ammissione in TI il qSOFA è risultato più accurato di SIRS nel predire la mortalità e i giorni liberi da ricovero in TI. Infine anche Fernando²⁶ nella sua recente meta analisi evidenzia i limiti in termini di sensibilità del qSOFA.

Alla luce della recente letteratura emerge chiaramente la difficoltà ad indicare un criterio validato per il riconoscimento precoce del paziente settico in PS. Il ruolo del qSOFA, se utilizzato in maniera isolata, viene ridimensionato per la scarsa sensibilità, mentre i criteri SIRS appaiono troppo poco sensibili. Altri sistemi di riconoscimento al Triage come i criteri del Red Flag Sepsis, proposti dal NICE, mancano di studi di validazione.

E' stato proposto di associare il qSOFA al dosaggio dei lattati venosi in Triage, in quanto è dimostrato che un livello superiore a 2 mmol/l si associa ad un outcome peggiore in termini di mortalità, ammissione in TI e uso di vasopressori²⁷. [7] In Italia, le regioni che hanno prodotto documenti recenti sulla gestione della sepsi (Lombardia, Toscana, FVG, Sicilia, Umbria)^{9, 10, 11, 12, 13}, hanno adottato sistemi diversi, che comunque comprendono criteri aggiuntivi rispetto al semplice qSOFA. La Toscana propone l'adozione del sistema di punteggio MEWS, mentre la regione Friuli Venezia Giulia propone l'uso del qSOFA assieme a criteri aggiuntivi (FC \geq 120 bpm, SatO₂ < 92%, oligo/anuria nelle ultime 18 ore, aspetto sofferente, segni cutanei di ipoperfusione).

Un recente lavoro di Ortega²⁸ ha confrontato la performance di qSOFA, SIRS, NEWS e standard triage (ESI) nella identificazione al triage dei pazienti con Sepsis (Sepsis III criteria). qSOFA ha dimostrato un maggiore valore predittivo positivo in termini di mortalità, mentre NEWS è risultato migliore per il riconoscimento precoce della sepsi. Ad analoghe conclusioni è giunto anche un lavoro pubblicato di Usman et al.²⁹. NEWS è risultato più specifico di SIRS con la stessa sensibilità e quindi più accurato. NEWS è risultato anche migliore di qSOFA riguardo alla identificazione precoce dei pazienti settici. Brink et al.³⁰ hanno riscontrato su 8204 pazienti che NEWS è risultato più accurato nel predire la mortalità a 10 e 30 gg nei pazienti con sepsi (qSOFA maggiore o uguale a 2, SIRS maggiore o uguale a 2, NEWS maggiore o uguale a 7). Koyama et al.³¹ hanno invece confermato l'efficacia di prehospital qSOFA nel predire la mortalità ospedaliera in soggetti con sospetta sepsi. Harimtepathip et al.³² hanno osservato che qSOFA è migliore predittore di mortalità mentre SIRS è più sensibile ma meno accurato nel predire la mortalità a 30 gg. Zhang et al.³³ hanno testato la performance dello score MEDS nel predire la mortalità nei pazienti con sepsi al triage ma manca di confronto con altri scores comunemente in uso.

In conclusione sembra consolidarsi l'uso della scala NEWS per la precoce identificazione dei soggetti con sospetta SEPSI nella fase di triage.

Raccomandazioni

<p>1) Rilevazione dei seguenti dati oggettivi al Triage nei pazienti ritenuti potenzialmente settici (FC, SatO₂, FR, PA, Tc, STATO DI COSCIENZA)</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>2) Utilizzo del qSOFA per l'identificazione della sepsi in ambito preospedaliero</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>
<p>3) Uso combinato del qSOFA con criteri di allerta aggiuntivi per aumentarne la sensibilità per l'identificazione del paziente settico al Triage di Pronto Soccorso</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>

4) Tra i criteri di allerta aggiuntivi utilizzati per la precoce identificazione al Triage dei pazienti con sospetta sepsi, NEWS e NEWS2 sembrano garantire la migliore accuratezza

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte retrospettivi non randomizzati).

5) Si raccomanda la misurazione precoce del lattato nel paziente identificato come potenzialmente settico

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: II (studio randomizzato).

LABORATORIO IN PS

Raccomandazioni

6) Esecuzione precoce dei seguenti esami in PS nel paziente con sospetta sepsi: Emocromo; ALT AST; Creatinina; Bilirubina totale; Na / K; Cl; Emogas arteriosa; Lattato; INR; APTT, PCR.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

7) Determinazione della procalcitonina in PS nel paziente con sospetta sepsi

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 89%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

Gli esami elencati nella raccomandazione 6 sono ritenuti indispensabili per l'inquadramento generale del paziente settico e per la determinazione degli score di rischio (SOFA).

La PCT è considerata uno strumento diagnostico che può migliorare la diagnosi, il trattamento e la stratificazione del rischio del paziente settico, e da supporto nell'antimicrobial stewardship, nella de-escalation terapeutica e nella riduzione dell'inappropriatezza prescrittiva dell'antibioticoterapia stessa^{34, 35, 36, 37}. Pur avendo presenti i limiti delle attuali evidenze nell'ambito del Dipartimento di Emergenza³⁸ le LLGG della SSC⁶ ne suggeriscono l'uso come supporto alla gestione appropriata della terapia antibiotica; tale utilizzo appare maggiormente motivato nel paziente critico³⁹. La determinazione della Procalcitonina già nelle prime fasi di inquadramento del paziente settico in PS nell'ambito del Pronto Soccorso permette di ottenere il tempo 0 di un trend temporale che, con le successive determinazioni a 24 – 48 ore, fornisce elementi utili per le successive scelte terapeutiche in termini di de-escalation o modifica della terapia antibiotica.

EMOCOLTURA E TERAPIA ANTIBIOTICA

Raccomandazioni

8) Esecuzione di almeno due coppie di emocolture il più precocemente possibile dal sospetto di sepsi/shock settico, prima della somministrazione dell'antibiototerapia

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

Le colture microbiologiche possono sterilizzarsi se eseguite dopo anche solo minuti o qualche ora dalla somministrazione di antibiotico terapia efficace⁴⁰; effettuare il prelievo di campioni biologici prima della somministrazione di antibiototerapia aumenta la possibilità di isolare il microorganismo responsabile della sepsi, di conseguenza di cambiare una eventuale terapia empirica non efficace o effettuare la de-escalation della terapia empirica. Se è vero che a volte il prelievo di campioni microbiologici richiede tempo, l'esecuzione di emocolture può essere immediata e quindi eseguibile prima dell'antibiotico⁴¹.

9) Somministrazione della terapia antibiotica il più precocemente possibile nel paziente con sepsi/shock settico, auspicabilmente entro la prima ora dal riconoscimento.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

La tempestiva somministrazione di un'appropriata terapia antibiotica in un tempo minore possibile dall'identificazione della sepsi e dopo il prelievo di appropriate colture è essenziale per un efficace trattamento: ogni ora di ritardo si associa ad un significativo incremento della mortalità^{42, 43, 44, 45}.

10) Iniziare le azioni diagnostiche di ricerca del focus infettivo già in PS, compatibilmente con le priorità di gestione dell'emodinamica e delle funzioni vitali

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

L'identificazione precoce della fonte di infezione e la eventuale bonifica in tempi rapidi è fondamentale per la gestione appropriate del paziente settico. Tale ricerca deve essere iniziata già in Pronto Soccorso nelle prime fasi di inquadramento clinico. L'utilizzo dell'ecografia Point of Care si è dimostrata utile nella identificazione di alcune delle più frequenti fonti di infezione (polmonite, empiema pleurico, colecistite, pielonefrite) e come guida per la bonifica per via percutanea in alcune specifiche situazioni (empiema, colecistite).

11) Disponibilità tempestiva di antibiotici ad ampio spettro, utilizzabili in Pronto Soccorso 24 ore su 24 e sette giorni su sette, in grado di agire anche sui principali patogeni multi resistenti.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

E' fondamentale la scelta della iniziale terapia antibiotica empirica, basata su criteri clinici, epidemiologici e adeguata nel dosaggio, da somministrarsi con tempestività a tutti i pazienti con sepsi/shock settico con l'obiettivo di raggiungere la massima efficacia possibile. Nelle fasi successive la terapia dovrà essere rivalutata giornalmente con l'obiettivo di procedere ad una corretta de-escalation therapy nell'ottica di una precisa stewardship antibiotica. Essendo la terapia antibiotica nella sepsi /shock settico fino ad oggi di natura empirica, nella sua scelta devono essere tenute in considerazione l'epidemiologia locale e le scelte aziendali di buon utilizzo dell'antibioticoterapia^{46, 47, 48,49, 50, 51, 52, 53}.

12) Considerare la sede probabile di infezione responsabile della sepsi, i fattori di rischio del paziente inerenti a patogeni Multi Drug Resistant (MDR) e lo stato immunologico del paziente Per la scelta del tipo di antibiotico da usare empiricamente.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

Vedi tabella 5 per un elenco dei fattori di rischio per differenti tipi di patogeni e tipologia del paziente da considerare per impostare la terapia antibiotica empirica.

13) Utilizzo di linee guida locali basate su dati epidemiologici per le indicazioni sull'antibioticoterapia empirica nella sepsi/shock settico

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

14) Valutare giornalmente la possibilità di una descalation della terapia antibiotica.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

TABELLA 5. Fattori di rischio per differenti tipi di patogeni e tipologia del paziente da considerare per impostare la terapia antibiotica empirica.

MRSA (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da MRSA (negli ultimi 12 mesi) 2. Emodialisi e dialisi peritoneale 3. Portatore di CVC e cateteri vascolari a permanenza 4. Multipli cicli di terapia antibiotica (es: almeno 5-10 giorni negli ultimi 30-90 gg, in particolare con fluorochinoloni e cefalosporine) 5. residente in long-term care facility o carcere o ricovero negli ultimi 12 mesi 6. contatto stretto con persone colonizzate da MRSA 7. immunodepressi 8. tossicodipendenza
ESBL (Extendend Spectrum Beta-lactamase)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da ESBL (negli ultimi 12 mesi) 2. Prolungata ospedalizzazione (mediana di 10 giorni, in particolare in UTI, RSA, hospice ed in reparti ad alta endemia) 3. Multipli cicli di terapia antibiotica (almeno 5 giorni negli ultimi 30 gg in particolare con fluorochinoloni, cefalosporine) 4. Catetere vescicali a permanenza 5. PEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da <i>P. aeruginosa</i> (negli ultimi 12 mesi) 2. Multipli cicli di terapia antibiotica (almeno 5 giorni negli ultimi 30 in particolare con FQ) 3. Anatomia polmonare sovvertita con infezioni ricorrenti (es: bronchiectasie) 4. Fibrosi cistica 5. Prolungato utilizzo della terapia steroidea (> 6 settimane) 6. Diabete mellito non controllato/scompenso diabetico e/o piede diabetico 7. Catetere vescicale a permanenza 8. Età avanzata (> 80 anni)
Candidemia	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunocompromissione (neutropenia, chemioterapia, trapianto di organo o di midollo, diabete mellito, insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica) 2. portatore di device vascolari invasivi (catetere per emodialisi; catetere venoso centrale) 3. nutrizione parenterale totale 4. pancreatite necrotizzante 5. recente intervento di chirurgia maggiore, soprattutto addominale 6. prolungata somministrazione di antibiotici ad ampio spettro 7. prolungato ricovero in ospedale (in particolare in terapia intensiva) 8. recente infezione fungina e colonizzazione multi-sito
Definizione di Immunodepresso	<ol style="list-style-type: none"> 1. HIV sieropositivo (CD4 < 200) 2. Trapianto di midollo e/o organo solido 3. Trattamento chemioterapico entro i precedenti 60 giorni 4. Terapia steroidea (prednisone 20mg/die ed equivalenti) da almeno 6 settimane 5. Neutropenia persistente (neutrofili periferici < 500/mmc)

FLUIDI E INOTROPI IN PS

Considerazioni generali

Una efficace gestione emodinamica è cruciale per la sopravvivenza del paziente settico⁵⁴. Per molti anni è stata condotta una terapia aggressiva tendente ad un ipertrattamento poco convincente⁵⁵, che consisteva in grandi quantità di liquidi utili a “riempire” un sistema circolatorio concepito quasi come recipiente “vuoto”⁵⁶ ed elevate dosi di catecolamine per aumentare la portata cardiaca e la pressione arteriosa⁵⁷. In quest’ottica i colloidi erano concepiti come rispondenti al liquido ideale poiché, in base alle leggi di Starling, dovevano avere la proprietà di rimanere in circolo senza diffondere nell’interstizio⁵⁸.

Il lavoro di Rivers⁵⁹ fu un tentativo importante di riformulare una gestione orientata al conseguimento di alcuni obiettivi, quali determinati livelli di pressione venosa centrale, pressione arteriosa media, saturazione venosa centrale, ematocrito. Studi successivi tuttavia ne hanno dimostrato i limiti: la pressione venosa centrale non è attendibile per la valutazione dello stato volemico⁶⁰, il significato della saturazione venosa centrale non è molto chiaro^{61, 62} e lo stesso concetto di pieno-vuoto non ha grande valore⁶³. Negli ultimi anni è emersa la consapevolezza dell’importanza della valutazione di parametri dinamici⁶⁴, soprattutto per quanto riguarda i liquidi, e la possibilità di ottenerli anche in respiro spontaneo⁶⁵.

Parallelamente sono stati definiti meglio gli aspetti cellulari della sepsi. Alla disfunzione mitocondriale⁶⁶ negli ultimi anni si è aggiunto il concetto di microcircolo quale unità morfofunzionale responsabile della progressione della sepsi in shock settico⁶⁷. E’ divenuto chiaro che a causa del disaccoppiamento emodinamico⁶⁸ il microcircolo non migliora necessariamente con la “stabilizzazione dell’emodinamica” e che le alterazioni del glicocalice⁶⁹ e la disfunzione endoteliale⁷⁰ proprie della sepsi peggiorano con un trattamento aggressivo⁷¹.

Oggi obiettivo del trattamento dello shock settico non è più il miglioramento dei parametri macroemodinamici ma la rianimazione del microcircolo⁷². Siamo di fronte ad un cambiamento importante: da una gestione fondata su concetti quali riempimento, vasocostrizione e pompa cardiaca stiamo approdando ad un trattamento molto più complesso che considera endotelio, microcircolo e microemodinamica.

Questo cambiamento di prospettiva è alla base delle raccomandazioni che seguono.

Le evidenze a favore delle singole raccomandazioni non sono molto alte, perché mancano ancora studi clinici randomizzati ben condotti: le informazioni sono tratte da ricerche post-hoc, studi osservazionali e retrospettivi nonché preparati sperimentali e studi di fisiopatologia.

La forza delle raccomandazioni invece è molto alta poiché tiene conto dell’importanza dei concetti suaccennati e della ricaduta in termini di outcome e di fattibilità in Pronto Soccorso.

Le ricerche in corso in questo ambito sono state qui riassunte e rese il più possibile pratiche e fruibili in un ambiente molto urgentista e poco intensivista quale può essere un Pronto Soccorso. Non si tratta di semplificazione ma di selezione delle informazioni più adatte all’ambito lavorativo, anche se questo può aver significato un discostamento visibile da altre linee guida esistenti.

Raccomandazioni

15) Somministrare 30 ml/kg di cristalloidi entro le prime 3 ore nei pazienti con ipoperfusione correlata alla sepsi

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

Non esiste alcuno studio randomizzato che sostenga l'utilizzo nello shock settico di un volume fisso di 30 mL/Kg⁴⁴, che va inteso pertanto non come quantità da somministrare obbligatoriamente a tutti bensì come ordine di grandezza possibile. Il volume da infondere nelle fasi iniziali della rianimazione è oggetto di controversie^{73, 74} ma pare in costante diminuzione: nello studio di Rivers furono somministrati mediamente circa 62 mL/Kg in 6 ore⁴⁹, nello studio ARISE circa 45 mL/Kg in non meno di 6 ore⁷⁵, nello studio ProCESS circa 30 mL/Kg in 6 ore⁷⁶, nello studio ProMISE circa 23 mL/Kg in circa 3 ore⁷⁷; alcuni propongono quantità anche più modeste, come 20-25 mL/Kg in 6 ore⁷⁸. Alcuni studi recenti sostengono la riduzione della quantità di liquidi già nella fase di rianimazione volemica^{79,80} mentre altri sostengono una posizione contraria^{81, 82}. L'ultima revisione della Cochrane sull'argomento non ha trovato studi adatti ad un'analisi statistica⁸³. Le recenti linee guida della SIAARTI raccomandano boli ripetuti di 5 – 7 ml/kg senza indicare un volume globale definito nella prima fase, ma con l'indicazione ad introdurre farmaci vasoattivi dopo i primi 2 – 3 boli di liquidi se inefficaci a garantire il target di 65 mmHg di pressione media⁸⁴. E' un'acquisizione relativamente recente il concetto che il sovraccarico peggiori la prognosi quanto l'ipovolemia^{85, 86, 87, 88}. Il ruolo centrale nella patogenesi delle alterazioni emodinamiche della sepsi e nella progressione verso lo shock è ricoperto dal microcircolo^{89, 90, 91}. Questo è invariabilmente disfunzionante a causa di una serie di alterazioni a carico della funzione endoteliale, tra le quali la principale concerne la struttura e la funzione del glicocalice^{92, 93, 94, 95}. L'anomalia morfofunzionale del glicocalice indotta dalla sepsi è responsabile di aumento della permeabilità endoteliale⁹⁶, edema⁹⁷ e peggioramento dell'ossigenazione cellulare^{98, 99}. Il sovraccarico di liquidi causa sfaldamento del glicocalice e ulteriore disfunzione endoteliale⁵⁹ e questo potrebbe spiegare il fallimento del trattamento caratterizzato da grossi volumi di liquidi somministrati per il raggiungimento di target emodinamici quali pressione arteriosa e pressione venosa centrale. Una strategia più coerente con le conoscenze attuali contempla un trattamento in cui l'obiettivo terapeutico sia la protezione della struttura del glicocalice¹⁰⁰. Anche su questo argomento esistono evidenze contrarie forse legate alla molecola studiata¹⁰¹. Rimane confermata l'importanza della precocità della rianimazione volemica¹⁰². In conclusione al momento attuale sembra che per una efficace rianimazione del microcircolo l'atteggiamento migliore sta nella somministrazione precoce di un primo bolo di liquidi (fase di rianimazione) seguito da una somministrazione a piccoli boli ripetuti e sempre preceduti da una attenta valutazione della efficacia /tollerabilità (ottimizzazione). A queste fasi seguiranno durante il ricovero la fase di mantenimento e di de-escalation¹⁰³ (vedi raccomandazione 18).

16) Non utilizzare i colloidali nella rianimazione volemica del paziente settico

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

Ci sono ampie evidenze che confermano che l'utilizzo dei colloidali aumenta il rischio di insufficienza renale acuta¹⁰⁴, emorragie¹⁰⁵ ed aumenta la mortalità^{106, 107}. In passato si pensava che i colloidali proteggessero dalla formazione di edema rispetto ai cristalloidi grazie all'elevata pressione oncotica. Questa supposizione era basata su lavori pionieristici condotti su preparati sperimentali¹⁰⁸ e non solo non ha mai ricevuto conferme cliniche ma la sua validità è stata anche contestata¹⁰⁹. Studi ben condotti hanno dimostrato infatti che la comparsa di liquido extravascolare era uguale nei pazienti trattati con cristalloidi ed in quelli trattati con colloidali^{110, 111, 112, 113}. Coi colloidali è necessario ridurre il volume da infondere, ma il rapporto tra colloidali e cristalloidi non è di 1 a 3, come si legge in qualche trattato¹¹⁴ ma poco superiore all'unità^{83, 115, 116}. La mancanza di sostanziali benefici ricavabili dall'utilizzo dei colloidali e, allo stesso tempo, la presenza di sostanziali effetti collaterali con rilevante impatto sulla prognosi, hanno portato da alcuni anni al consiglio di non utilizzare colloidali¹¹⁷. Recentemente il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha auspicato la sospensione della vendita dei colloidali per la salvaguardia dei pazienti^{118, 119}. Non esistono invece dati conclusivi in merito all'utilità dell'albumina anche se alcuni dati preliminari

sembrerebbero suggerirne l'utilità nello shock settico¹²⁰, dato al momento non confermato da studi più recenti¹²¹. E' in fase di realizzazione un trial controllato randomizzato che ha l'obiettivo primario di stabilire l'outcome dei pazienti in shock settico trattati con l'albumina¹²². Allo stato attuale delle conoscenze la rianimazione si gioverebbe di cristalloidi da utilizzare possibilmente bilanciati^{123, 124, 125}, anche se la definizione della tipologia ottimale di cristalloidi deve ancora essere verificata in studi clinici ben condotti¹²⁶.

17) Monitoraggio accurato del paziente sottoposto a fluidoterapia e adeguamento dell'infusione dei liquidi quando si accerti o sospetti il sovraccarico idrico.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

18) Uso dell'ecografia polmonare per il monitoraggio della ridotta fluido-tolleranza.

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati)

I liquidi non sono semplice volume ma farmaci^{127, 128} il cui uso va individualizzato sulla base delle esigenze del singolo paziente¹²⁹. L'uso incontrollato di liquidi allo scopo di aumentare macroparametri emodinamici quali pressione venosa centrale o pressione arteriosa comporta un elevato rischio di complicanze e peggioramento della prognosi^{130, 131}, probabilmente perché l'unico motivo per cui bisogna dare liquidi è il miglioramento della perfusione¹³². Dopo aver stabilito il volume teorico da somministrare in tre ore, è importante capire se interrompere l'infusione prima del completamento del volume calcolato¹³³ anche in mancanza della normalizzazione dei macroparametri emodinamici¹³⁴. Mancano studi clinici randomizzati che diano indicazioni su quali parametri utilizzare per considerare conclusa la fase della rianimazione. Il fluid challenge per la valutazione della fluidoresponsività attende adeguata standardizzazione¹³⁵, viene utilizzato soprattutto nella fase post-rianimatoria per valutare se è necessario continuare a dare ulteriori liquidi⁴⁴, ha un'importanza controversa^{136, 137, 138}. Da alcuni anni viene utilizzata la variabilità della vena cava inferiore come indice di responsività¹³⁹, ma la metodica va utilizzata con cautela^{140, 141}. Attualmente sembra mancare un parametro unico che dia modo di capire fino a quando continuare a dare liquidi ed è verosimile che una pluralità di metodiche debba essere utilizzata per monitorare un paziente sottoposto a carico idrico: giudizio clinico¹⁴², macroparametri emodinamici¹⁴³, stime di perfusione^{144, 145}, variabili fisiologiche cliniche o strumentali utili per capire lo stato emodinamico del paziente⁴⁴. Studi recenti hanno posto l'accento sul fatto che il paziente in shock non debba ricevere liquidi fino a scomparsa della fluidoresponsività^{102, 146, 147}. La tolleranza ai liquidi è il rapporto tra volume di liquidi infusi e la comparsa di complicanze da disfunzione endoteliale, di cui uno dei più importanti e clinicamente dimostrabile è l'edema interstiziale¹²⁰. L'extravascular lung water (EVLW) è il liquido che si forma nello spazio interstiziale polmonare e negli alveoli; a parità di permeabilità endoteliale l'aumento dell'EVLW indica aumento della volemia^{148, 149, 150} e correla con una prognosi peggiore^{151, 152}. Vari studi confermano che l'ecografia toracica è uno strumento utile per valutare l'EVLW^{153, 154} e la tolleranza al carico di liquidi¹⁵⁵ e può essere utilizzata come guida all'infusione di liquidi¹⁵⁶ per evitare il sovraccarico¹⁵⁷.

Quando la valutazione clinico-ecografica faccia pensare ad una ridotta tolleranza, anche in presenza di segni indicativi di eventuale responsività, il paziente è ad elevato rischio di complicanze da liquidi¹⁵⁸. Probabilmente in questo caso può essere opportuno sospendere la rianimazione con boli di cristalloidi e procedere al mantenimento dell'infusione di liquidi ed all'infusione di noradrenalina¹⁵⁹. Come sottolineato nel commento alla raccomandazione 15 sembra convincente il suggerimento di Vincent quando propone che dopo la fase di rianimazione volemica debba seguire una fase di ottimizzazione in cui la somministrazione di piccoli boli

ripetuti deve sempre essere preceduta da una attenta valutazione dell'efficacia/tollerabilità. A queste fasi durante il ricovero seguiranno la fase di mantenimento e di eventuale de-escalation.

19) Uso della noradrenalina come agente vasopressorio di prima scelta.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

20) Qualora necessario, l'uso della noradrenalina in vena periferica può essere iniziato in PS.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

21) Uso della dopamina nel paziente settico

Tipo di raccomandazione: D (fortemente sconsigliato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).

Recenti lavori indicano che non solo un regime infusivo più conservativo non peggiora l'outcome rispetto alla somministrazione liberale di liquidi¹⁶⁰ ma anche che l'uso precoce di noradrenalina migliora la prognosi del paziente settico^{161, 162, 163}. In questo caso l'obiettivo non è tanto quello di ottenere una vasocostrizione arteriosa che determini elevati valori pressori¹⁶⁴, quanto sfruttare l'effetto venocostrittore della noradrenalina, che si traduce in aumento dello stressed volume^{165, 166, 167} e che si manifesta già a basse dosi ancora prima che sia visibile l'azione sulla pressione arteriosa¹³⁷. E' stato osservato inoltre un effetto di regolarizzazione del flusso degli eritrociti nel microcircolo¹⁶⁸. Ci sono indicazioni sul fatto che l'aumento della pressione arteriosa media non correli necessariamente col miglioramento della funzione del microcircolo^{169, 170}, e che l'aumento dei valori pressori al di sopra di 60-65 mmHg di media potrebbe associarsi a peggioramento della prognosi¹⁷¹. Una recente pooled analysis ha dimostrato che l'uso di vasopressori a dosi elevate e per più di 6 ore si associa a prognosi peggiore¹⁷².

Nonostante la mancanza di studi clinici randomizzati di buona qualità, ci sono molte indicazioni sul fatto che la noradrenalina rappresenti l'agente vasopressore di scelta in quanto migliora la prognosi rispetto alla dopamina^{173, 174}, gravata da un numero maggiore di effetti collaterali¹⁷⁵. La dopamina aumenta le richieste di ossigeno nel territorio splancnico¹⁷⁶ e in uno studio osservazionale pazienti trattati con dopamina avevano una mortalità più elevata rispetto a quelli trattati con noradrenalina¹⁷⁷; nello studio SOAP l'uso della dopamina era un fattore di rischio indipendente di mortalità¹⁷⁸.

La noradrenalina può causare danni se strava fuori dalla vena, ma può essere infusa con catetere di plastica in una vena antecubitale dell'arto superiore¹⁷⁹. Sono da evitare situazioni che possano causare stasi venosa, quali quella dovuta al bracciale dello sfigmomanometro e l'incannulamento delle vene superficiali degli arti inferiori¹⁸⁰. In uno studio ad hoc si è visto che le complicanze dovute all'infusione della noradrenalina in vena periferica non erano diverse da quelle dovute all'infusione in vena centrale¹⁸¹.

22) Si consiglia di considerare la dobutamina solo in pazienti ben selezionati ed in una fase successiva al trattamento iniziale in PS

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

La portata cardiaca in corso di sepsi/shock settico viene solitamente preservata con meccanismi di adattamento quali tachicardia e riduzione delle resistenze vascolari⁴⁹. I casi in cui la funzione miocardica è effettivamente ridotta sono di difficile riconoscimento in PS, non essendo sufficiente la determinazione della sola frazione d'eiezione del ventricolo sinistro per stimare la gittata cardiaca^{182, 183} e la valutazione ecografica della portata cardiaca richiede una competenza elevata¹⁸⁴. In ogni caso lo studio della portata cardiaca da sola non basta, perché questa va integrata con la valutazione della perfusione tissutale⁴⁴: infatti l'aumento della portata cardiaca al di sopra delle richieste metaboliche non migliora la prognosi^{185, 186, 187}.

Il reale beneficio della dobutamina nello shock settico è stato da più parti posto in discussione. Secondo alcuni studi la perfusione tende a migliorare solo nei casi più gravi¹⁸⁸, altri ottengono risultati contrastanti sulla perfusione periferica¹⁸⁹ e il miglioramento del microcircolo non è evidente nemmeno con l'aumento della portata cardiaca e del rilascio di ossigeno¹⁹⁰. In uno studio clinico retrospettivo la dobutamina era associata in maniera significativa all'aumento della mortalità anche quando utilizzata in pazienti con ridotta portata cardiaca¹⁹¹, forse a causa della miocardiotoxicità dovuta all'aumento del calcio intracellulare¹⁹². Anche in pazienti con insufficienza cardiaca e segni di bassa portata ci sono dubbi sull'utilizzo dell'inotropo¹⁹³, confermati da una metanalisi da cui è emerso che la dobutamina non migliora l'outcome e potrebbe aumentare la mortalità¹⁹⁴. Recentemente la Società Scandinava di Anestesiologia e Terapia Intensiva ha prodotto una linea guida in cui si sconsiglia l'uso routinario della dobutamina in qualunque tipo di shock¹⁹⁵.

La dobutamina dovrebbe essere riservata a casi selezionati in cui sia dimostrabile o almeno sospettabile una portata cardiaca insufficiente alle richieste metaboliche nonostante un'adeguata pressione di riempimento del ventricolo sinistro⁴⁴. Il monitoraggio ottimale dell'efficacia della dobutamina non dovrebbe limitarsi alla sola funzione cardiaca ma include anche indici di perfusione tissutale⁶³.

Quanto sopra fa sì che l'utilizzo della dobutamina abbia un basso livello di evidenza⁴⁴ e nel contempo richieda un livello tecnico di gestione complesso, nonché un sistema di monitoraggio che in PS può essere difficile ottenere.

MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN PS E TSI

Considerazioni generali

Nel paziente critico ed in particolare in quello settico è necessaria una valutazione continua dello stato volemico, della perfusione e della contrattilità cardiaca per effettuare una rianimazione mirata (fluidi/vasoattivi/inotropi), per la valutazione della risposta al “fluid challenge”, per il monitoraggio continuo dello stato di perfusione e per evitare l’eccessiva somministrazione di fluidi

Negli anni si è passati progressivamente dall’Early Goal Directed Therapy (EGDT) all’“Hemodynamic management”: la EGDT è basata sulla misurazione di CVP, MAP e ScvO₂ volta a raggiungere degli obiettivi prestabiliti mentre l’“Hemodynamic management” si riferisce all’approccio diagnostico e terapeutico volto ad identificare e risolvere le alterazioni emodinamiche complesse durante l’evoluzione dello shock settico.

Gli obiettivi del monitoraggio emodinamico secondo la (*Consensus Conference of Society of Intensive Care Medicine. Saugel et al. Advanced Hemodynamic Management in patients with septic shock. BioMed Research International 2016*) sono:

- Diagnosi differenziale della fisiopatologia cardiovascolare e diagnosi di shock settico
- Valutazione dello stato emodinamico: evitare ipovolemia ed ipervolemia
- Risolvere i “conflitti terapeutici”: shock settico con ARDS
- Fasi differenti di “Resuscitation” e “deresuscitation”: passaggio rapido da una rianimazione “aggressiva” a una gestione dei fluidi più conservativa.

La scelta del tipo di monitoraggio del paziente settico soprattutto nel setting della medicina d’urgenza a partire dal PS fino alla terapia Subintensiva deve prevedere un approccio integrato e progressivo tra la clinica, l’ultrasonografia e tecniche più invasive.

Bisogna quindi prevedere un approccio iniziale semplice con possibilità di valutare rapidamente la risposta alle prime terapie e una maggiore complessità ed eventuale invasività nei pazienti che nonostante il trattamento adeguato iniziale restano critici ed instabili; alla clinica va sempre associata la valutazione ecografica e dei lattati nel paziente settico, nello shock settico bisognerebbe passare rapidamente ad una valutazione della pressione arteriosa cruenta già in PS. Per i pazienti che non si riescono a stabilizzare nelle prime ore e che richiedono ricovero in terapia Subintensiva bisogna prevedere un approccio a livelli successivi con la possibilità di integrare i dati clinici con l’ecografia e metodiche di monitoraggio mini-invasive. Tra queste sono da preferite le metodiche di monitoraggio con calibrazione transpolmonare PICCO. Il PICCO permette infatti, una valutazione continua del pulse contour e delle misurazioni ad esso correlate (PA, FC, SV, SVV, CI, CO, resistenze periferiche), inoltre associa altri dati derivanti dalla termo diluizione come quelli sul precarico (Global end-diastolic volume index) e sull’edema polmonare (Extravascular lung water index). Il PICCO è paragonabile al PAC nei pazienti critici ed è affidabile e accurato nella valutazione delle variazioni dell’indice cardiaco indotte dalla terapia nei pazienti settici. I maggiori dati sono in Terapia Intensiva nei pazienti con ARDS. Mancano studi randomizzati e non ci sono dati in sub intensiva^{196, 197}.

Raccomandazioni

<p>23) Oltre ai parametri vitali di base si raccomanda l'utilizzo delle tecniche di monitoraggio sottoelencate in PS nel paziente settico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - monitoraggio clinico (stato di coscienza, tempo di Refill, variazione marezatura cutanea, monitoraggio diuresi oraria)
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - monitoraggio dei lattati
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - ecografia clinica integrata
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).</i></p>

<p>24) Tecniche di monitoraggio raccomandate in TSI nel paziente settico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - monitoraggio clinico (stato di coscienza, tempo di Refill, variazione marezatura cutanea, monitoraggio diuresi oraria)
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - monitoraggio dei lattati.
<p><i>Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - ecografia clinica integrata
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - monitoraggio pressione arteriosa cruenta con incannulazione arteria nei casi di shock che richiedono infusione di vasopressori
<p><i>Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>

25) Utilizzo dell'ecocardiografia per la valutazione sequenziale della funzione cardiaca durante lo shock in TSI nel paziente settico

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

26) Non è raccomandato l'utilizzo del PLR in PS per la valutazione della fluido responsività del paziente settico

Tipo di raccomandazione: D (non raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

27) L'uso del passive leg raising in TSI per valutazione della fluid responsiveness può essere considerato

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: II (studio randomizzato)

Razionale e livelli di evidenza

Per quanto il rationale alla base di queste raccomandazioni sia chiaro i livelli di evidenza sono modesti per gran parte di esse.

Per quanto riguarda il monitoraggio del livello dei lattati l'evidenza riscontrata dagli studi presenti in letteratura è qualità moderato-bassa^{198, 199, 200, 201}.

- Per clearance dei lattati 0-6 ore (>4mmol/l): sensibilità e specificità moderata per una soglia di delta <7,7% della clearance dei lattati, per la soglia <10% di clearance dei lattati la sensibilità era minore con specificità incrementata. Al contrario per una soglia <50% la sensibilità era maggiore ma la specificità minore.
- Per clearance dei lattati 0-6 ore (2-4 mmol/l) . Via via che la soglia studiata di clearance passa da <9,4% a <49,8% la sensibilità aumenta e la specificità diminuisce per l'outcome della mortalità per tutte le cause

Per quanto riguarda il monitoraggio della pressione arteriosa cruenta i livelli di evidenza sono di qualità molto bassa. Negli stati di shock la valutazione della pressione arteriosa utilizzando un sistema non invasivo può essere inaccurato; l'utilizzo di una cannula arteriosa permette di avere misure più accurate e riproducibili e l'analisi battito battito così che le scelte terapeutiche possano essere basate su informazioni immediate e riproducibili, mancano però grandi trials randomizzati che confrontino metodi invasivi con non invasivi^{202, 203, 204, 205}.

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'ultrasonografia nel paziente critico i livelli di evidenza sono bassi perché non esistono studi randomizzati ma la raccomandazione all'utilizzo è forte. L'ecocardiografia a letto del paziente è diventata disponibile e permette una valutazione dettagliata dello stato emodinamico del

paziente, non esistono trials randomizzati, il livello di evidenza è moderato/basso in gran parte degli studi. Vista l'assenza di complicanze e la semplicità di esecuzione la raccomandazione è forte.

Per quanto riguarda il Passive Leg Raising esistono alcuni studi che valutano l'utilizzo del Leg raising in Terapia Intensiva.

Vista la complessità della manovra non si consiglia in DEA^{206,207}.

ECOGRAFIA IN PS

Considerazioni generali

Negli ultimi decenni l'ecografia point-of-care (PoCUS) è diventata uno strumento diagnostico ampiamente utilizzato nel Dipartimento di Emergenza (ED), perché può essere rapidamente eseguita al letto del paziente dal medico d'emergenza-urgenza ed è ormai univocamente considerata un'estensione dell'esame obiettivo, aggiungendo una valutazione anatomico-funzionale ai dati clinici. Ci sono in letteratura numerose evidenze che l'ecografia è fondamentale per sia per la diagnosi di shock settico, sia per la ricerca ed il trattamento della sede di infezione, nonché per il monitoraggio emodinamico durante il trattamento.

Raccomandazioni

28) Utilizzo dell'ecografia n PS e TSI per il monitoraggio emodinamico, la ricerca ed il trattamento delle sedi di infezione, l posizionamento di devices.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

Le abilità ecografiche “raccomandate” per la gestione del paziente settico in PS e TSI, riguardano:

La valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI) e della sua collassabilità (VCI-IC)^{208, 209, 210}, come primo inquadramento al paziente nella diagnosi differenziale dello shock nel dipartimento di emergenza. Da sottolineare che la sensibilità e la specificità della misura della VCI-IC aumentano sensibilmente se si considera un cut-off del 50% e la misura viene effettuata a 4 cm dallo sbocco della VCI in atrio destro.

La valutazione qualitativa della funzione sistolica ventricolare sinistra (FE Conservata- FE Depressa)^{166, 167} e la valutazione qualitativa e quantitativa del "wet lung" come indice di Extra Vascular Lung Water (EVLW)^{211, 212} sono entrambe fondamentali per il monitoraggio non invasivo del riempimento volemico nelle prime 3 ore del trattamento dello shock^{165, 166, 167}. Inoltre, il monitoraggio qualitativo della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro è utile per l'ottimizzazione della terapia con amine dopo adeguato riempimento volemico.

La ricerca della fonte settica ed il suo eventuale trattamento può giovare della valutazione del parenchima polmonare per la ricerca di consolidamento compatibile con processo flogistico polmonare^{213, 214, 215, 216, 217}. Altre indagini diagnostiche riguardano la ricerca di versamento libero addominale²¹⁸, la diagnosi di colecistite litiasica e non e/o colangite con dilatazione delle vie biliari²¹⁹. e la diagnosi di idronefrosi in sospetta urosepsi ostruttiva²²⁰.

L'utilizzo dell'ecografia è raccomandato per l'esecuzione (ecoguidata e/o ecoassistita) di toracentesi, paracentesi, artrocentesi o inserimento di drenaggi, a scopo diagnostico o terapeutico^{221, 222, 223, 224, 225} e per l'inserimento di Cateteri Venosi Centrali (CVC) e monitoraggio delle complicanze²²⁶.

Abilità ecografiche “auspicabili” per la gestione ottimale del paziente settico in PS riguardano:

La diagnosi di appendicite acuta^{227, 228, 229}, di raccolte purulente nei tessuti molli e nelle articolazioni^{230, 231} entrambe per l'identificazione della fonte settica; e la valutazione della funzione sistolica ventricolare destra (TAPSE)²³².

In TSI, si suggerisce l'utilizzo dell'ecografia anche per il monitoraggio emodinamico, specificamente, le abilità ecografiche “suggerite” per la gestione del paziente settico in TSI, riguardano:

La valutazione quantitativa (calcolo FE) della funzione sistolica ventricolare sinistra.

Il calcolo della pressione arteriosa sistolica polmonare (PASP) mediante valutazione del gradiente VD-AD e VCI-IC.

La valutazione della fluido responsività mediante valutazione dell'integrale velocità tempo (IVT) del flusso trans-valvolare aortico, durante esecuzione della manovra di Passive Leg Raising (PLR) ^{233, 234, 235}.

Tabella 6: Livello di prova e forza della raccomandazione per le singole attività

Si raccomanda l'utilizzo dell'ecografo nella gestione del paziente settico per	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
- Valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI) e della sua collassabilità per l'identificazione del paziente ipovolemico, mediante Indice di Collassabilità della Vena Cava Inferiore (IC-VCI).	IV	A
- Valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI) e della sua collassabilità per il monitoraggio della risposta ai fluidi	IV	B
- Valutazione qualitativa della funzione ventricolare sinistra sistolica. Mediante stima visiva della Frazione di Eiezione (FE). (FE Conservata- FE Depressa)	IV	B
- Valutazione del "wet lung" come indice di EVLW (Extra Vascular Lung Water)	IV	A
- Valutazione del torace per riconoscimento del versamento pleurico e lo studio del parenchima polmonare per la ricerca di consolidamento compatibile con processo flogistico	I	A
- Diagnosi ecografica di versamento libero addominale	I	B
- Utilizzo degli ultrasuoni per esecuzione (ecoguidata e/o ecoassistita) di toracentesi, paracentesi, artocentesi o inserimento drenaggi, a scopo diagnostico o terapeutico	I	A
- Inserimento di Cateteri Venosi Centrali (CVC) e monitoraggio delle complicanze.	I	A
- Diagnosi di colecistite litiasica e non	I	A
- Diagnosi di idronefrosi in sospetta urosepsi ostruttiva		
- Dilatazione delle vie biliari	I	B
- Diagnosi di appendicite acuta	IV	B
- Diagnosi di raccolte purulente nei tessuti molli e nelle articolazioni.	IV	C
- Valutazione della funzione ventricolare destra sistolica mediante Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)	I	A
Si consiglia l'utilizzo dell'ecografo in TSI nella la gestione del paziente settico, oltre che per le funzioni sopra elencate, per:		
- Valutazione quantitativa (calcolo FE) della funzione ventricolare sistolica sinistra.	I	A
- Calcolo delle Pressione Arteriosa Sistolica Polmonare (PASP), mediante valutazione del gradiente VD-AD e IC-VCI	I	A
- Valutazione della fluido responsività mediante valutazione dell'Integrale Velocità Tempo (IVT) del flusso trans-valvolare aortico, durante esecuzione della manovra di Passive Leg Raising (PLR)	IV	C

Legenda:

VCI : Vena Cava Inferiore

VCI-IC : Vena cava inferiore- Indice di Collassabilità

TAPSE : Tricuspid annular plane systolic excursion

EVLW: Extra Vascular Lung Water

CVC: Catetere Venoso Centrale

FE : Frazione di eiezione

PAPS : Pressione Arteriosa Polmonare Sistolica

VD-AD : ventricolo Destro-Atrio Destro

IVT : Integrale Velocità tempo

PLR : Passive Leg Raising

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E DEFINIZIONE DELLA SEDE DI CURA

Raccomandazioni

29) Il tempo consigliato per la permanenza del paziente settico in PS non dovrebbe superare le tre ore e il trasferimento del paziente nel setting assistenziale adeguato dovrebbe avvenire entro le 6 ore.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

Le attuali Surviving Sepsis Campaign (SSS)⁶ indicano i seguenti limiti temporali: un'ora per la somministrazione della terapia antibiotica empirica e tre ore per la somministrazione del primo bolo di fluidi. Gli autori delle stesse Linee Guida sottolineano come queste indicazioni siano adesso disattese in molte realtà nel mondo, ma tale tempistica sarebbe auspicabile ed è un obiettivo che ciascuna realtà deve perseguire attraverso l'elaborazione di protocolli e procedure appropriate [1]. Come SIMEU ci associamo a questa stessa raccomandazione.

La gestione successiva del paziente settico, in particolare del paziente in cui si configura un quadro di shock, in cui è quindi necessario intraprendere terapia con amine vasoattive e monitorare la terapia con fluidi mediante la valutazione della fluid responsiveness, non è attuabile in modo corretto nel PS, ma richiede il trasferimento in una terapia subintensiva (TSI) o (Terapia Intensiva) TI in base ai criteri a seguito suggeriti.

Chalfin e coll. hanno evidenziato che un ritardo oltre le sei ore nel trasferimento del paziente critico dal PS in TI è associato ad una aumentata mortalità²³⁶.

30) Il paziente settico deve essere accolto in una struttura in grado di fornire l'appropriato livello di monitoraggio e terapia sulla base della situazione clinica e dello stato funzionale

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

31) Adozione di criteri condivisi a livello locale per l'identificazione del paziente settico per il quale è appropriato il ricovero in Terapia Sub-Intensiva.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

32) Si ritiene appropriato il ricovero in Terapia Sub-Intensiva per la gestione dei pazienti che richiedano supporto avanzato per una singola o plurime funzioni d'organo, escluso il paziente con supporto respiratorio invasivo e/o che possono beneficiare di un più accurato monitoraggio rispetto a quanto consentito in una degenza ordinaria.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

33) Si ritiene appropriato il ricovero in Terapia Intensiva per la gestione dei pazienti che richiedano supporto avanzato per una singola o plurime funzioni d'organo, che superi le possibilità offerte dalla locale Terapia Subintensiva.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

Criteria per la definizione del profilo di rischio e la sedi di cura del paziente settico

Severità della compromissione d'organo: numero di apparati coinvolti e grado di severità delle singole insufficienze.

I lavori pubblicati sulle terapie TSI sono prevalentemente di tipo epidemiologico, nel senso che forniscono una descrizione della tipologia di pazienti ammessi ed, in qualche caso, forniscono una analisi dell'organizzazione e dei costi confrontandoli con quelli di una terapia Intensiva^{237, 238, 239, 240}. Le recenti Linee Guida sui criteri di ammissione nelle TI non fanno menzione di alcun criterio di raccordo fra TI e TSI²⁴¹.

Non ci sono dati precisi sui criteri di ammissione alle TSI, ad eccezione delle "Linee Guida sull'ammissione e dimissione dalle Terapie Intensive e Sub-Intensive" pubblicate dal UK National Health Department nel 1996. In particolare non esiste un valore di SOFA score validato in modo prospettico che costituisca un cut-off affidabile per l'identificazione dei pazienti che possono essere gestiti in una TSI o che necessitano della gestione in TI^{242, 243, 244, 245, 246, 247}. Solo Ferreira e coll riportano, in un gruppo di pazienti critici ammessi in una TI, una mortalità superiore al 90% in pazienti con SOFA score superiore a 11.

Uno stesso valore di SOFA score può essere frutto di una singola insufficienza d'organo severa o di più insufficienze lievi, con conseguenze diverse sulla gestione e sulla prognosi del paziente, la proposta sarebbe di considerare non solo il valore globale dello score, ma il numero e la gravità delle insufficienze d'organo presenti^{143, 248}.

In una numerosa popolazione di pazienti settici ammessi in TI, considerando separatamente le diverse componenti del SOFA score, si evidenziava come la presenza di danno d'organo coagulativo ed epatico fosse correlata ad aumentata mortalità, mentre una compromissione respiratoria era associata ad aumentata mortalità in TI o permanenza >3 gg²⁴⁹. Una recente analisi del casemix e del valore prognostico del SOFA score in pazienti ammessi in due TSI italiane mostrava come i pazienti con valori di SOFA score nel 3° e 4° quartile (rispettivamente 4-5 e >5) presentavano una mortalità in Si e intraospedaliera significativamente più alta dei pazienti con valore di score inferiore. Inoltre, prendendo in considerazione non solo il valore

globale dello score ma anche il numero di sistemi compromessi, con un incremento di mortalità marcato in presenza di tre disfunzioni d'organo ²⁵⁰.

Un ulteriore elemento che potrebbe contribuire alla stratificazione del rischio è la variazione di SOFA nelle prime 6 ore: un incremento superiore a 3 punti è risultato associato ad un incremento significativo della mortalità ²⁵¹

Il NEWS è stato sviluppato per l'identificazione precoce nel Dipartimento di Emergenza dei pazienti ad elevato rischio di deterioramento. Un valore superiore a 6 è risultato associato ad un significativo incremento della mortalità in più lavori, anche fra i pazienti con sospetta sepsi ^{252, 253, 254}.

Esso potrebbe quindi essere utilizzato nel Dipartimento di Emergenza per individuare i pazienti più a rischio, da non inviare quindi in una degenza ordinaria; la sua utilità per distinguere fra la necessità di una terapia sub-intensiva o intensiva appare ad ora limitata.

La realtà italiana in termini di organizzazione delle strutture Sub-Intensive è estremamente variabile: in molti ospedali non ne è prevista la presenza, mentre dove presente una SI la dotazione in termini di personale e tecnologia non è riportabile a standard univoci. E' di conseguenza estremamente difficile definire dei criteri generali per la definizione della migliore sede di cura del paziente settico.

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, pur in assenza di dati di letteratura di riferimento, si propongono i seguenti criteri per la corretta allocazione dei pazienti settici

- Definizione al momento dell'ammissione del livello di assistenza massimo previsto per il paziente tenendo conto dei seguenti fattori:
 - Presenza di patologia cronica con le caratteristiche di malattia end-stage
 - Ridotto stato funzionale
- Criteri per identificare il paziente settico che può essere accolto in TSI
 - Pazienti che mostrano una risposta positiva alla stabilizzazione iniziale effettuata in PS, con valore indicativo di calo di SOFA score rispetto al momento dell'ingresso ≥ 1
 - Pazienti che possono beneficiare di un più accurato monitoraggio rispetto a quanto consentito in una degenza ordinaria.
 - Presenza di 1 o 2 insufficienze d'organo di entità moderata (punteggio ≥ 3 dello score SOFA)
 - Non devono essere accolti in TSI i pazienti per i quali si è valutato non appropriato elevare il livello di intensità di cura (presenza di patologie end stage e ridotto stato funzionale)
 - Non devono essere accolti in TSI i pazienti per i quali sia evidente già in PS la necessità di ricovero in TI.
- Criteri per identificare il paziente settico che può essere accolto in TI
 - Pazienti che richiedono o è probabile che richiedano a breve supporto ventilatorio avanzato
 - Pazienti con almeno una insufficienza d'organo severa (equivalente ad un punteggio SOFA 4 per quel particolare sistema), che persiste nonostante trattamento, ad eccezione della piastrinopenia severa:
 - a) Necessità di supporto vasoattivo ad alte dosi o combinato per mantenere valori pressori nei limiti accettabili
 - b) Ridotto output urinario nonostante trattamento diuretico a dosi massimali
 - c) Compromissione dello stato di coscienza con GCS <8
 - d) Severa insufficienza epatica

- Considerare il trasferimento in Terapia Intensiva quando si osserva un significativo peggioramento del SOFA nelle prime 24 ore (incremento > 3)

MODELLI ORGANIZZATIVI E INDICATORI

Considerazioni generali

I modelli organizzativi dei PS e delle Terapia Sub-Intensive risultano assai eterogenei sul territorio nazionale, sia in relazione alla tipologia di ospedale (DEA di I o II livello o ospedale sede di Pronto Soccorso), sia in relazione ad aspetti di progettazione delle strutture del sistema sanitario a livello regionale e locale. Allo stesso modo i modelli che regolano l'interazione tra i PS – Medicina d'Urgenza e le altre strutture potenzialmente coinvolte nella gestione del paziente settico sono estremamente disomogenei.

Le carenze di tipo strutturale e organizzativo, sia a livello della rete dell'emergenza, sia a livello dell'intero presidio ospedaliero possono condizionare in maniera determinante l'esito per il paziente, in quanto la sepsi, patologia a presentazione subdola e di difficile inquadramento, rapidamente evolutiva e tempo dipendente, richiede una organizzazione pronta ed efficiente nella gestione delle prime fasi, capacità di monitoraggio a diversi livelli di intensità in base alla situazione emodinamica del paziente, e necessita spesso di abilità complesse multi professionali per la sua gestione.

Infine bisogna considerare le difficoltà che si incontrano quando si cerca di rendere sistematica l'applicazione di linee guida che introducono nuove modalità di gestione del paziente e richiedono aggiustamenti organizzativi²⁵⁵.

I documenti prodotti dalla UK Sepsis Trust ^{256, 257, 258, 259} definiscono in maniera precisa, accanto alle indicazioni cliniche, gli aspetti organizzativi utili per implementare modelli efficienti nella gestione della sepsi.

In Italia la SIMEU, nell'ambito di alcuni documenti ufficiali, ha delineato le caratteristiche strutturali e organizzative essenziali per il Pronto Soccorso, la Medicina d'Urgenza e la Terapia Sub-Intensiva in Italia ^{260, 261, 262}, mentre alcune regioni, in particolare Lombardia⁹, Toscana¹⁰, Friuli Venezia Giulia¹¹, hanno definito percorsi per la gestione del paziente settico.

Dall'analisi delle risposte fornite al questionario della prima fase della Consensus Conference SIMEU sulla sepsi emerge la indicazione ad una serie di azioni da mettere in pratica fin dall'accesso in Pronto Soccorso per la corretta gestione del paziente settico oltre che una serie di competenze da parte del personale dell'emergenza; tali indicazioni tentano inoltre di identificare il miglior setting di cura per il singolo paziente. Queste raccomandazioni devono poter essere inserite in un contesto che garantisca la continuità e linearità del percorso diagnostico e terapeutico nell'ambito della singola organizzazione locale. Appare quindi fondamentale che i percorsi organizzativi vengano sviluppati a livello locale, in modo da rendere partecipi gli attori sia nella fase di progettazione che in quella di verifica sistematica.

Si è inoltre ritenuto importante identificare alcuni indicatori per la valutazione dell'efficienza del sistema a livello locale e per il confronto con altre realtà su elementi comuni.

Raccomandazioni

<p>34) In ogni ospedale dovrebbe essere presente un protocollo condiviso e validato localmente per il riconoscimento precoce e la gestione della sepsi fin dalle prime fasi che comprenda</p> <ul style="list-style-type: none"> - Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per la gestione del paziente con sepsi/shock settico applicabile h24 con sistemi di attivazione di competenze multidisciplinari
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - Istruzioni operative per i primi interventi in autonomia da parte del personale infermieristico
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - Protocolli per prelievo/conservazione campioni per microbiologia raccolti in PS h/24
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - Protocolli di terapia antibiotica empirica basati sull'epidemiologia locale da effettuarsi h/24 in Pronto Soccorso / SI
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>

<p>35) Gli accertamenti e le consulenze specialistiche necessarie per la gestione del paziente settico dovrebbero essere espletati nel più breve tempo possibile</p>
<p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>

36) Presenza di percorsi di stratificazione del rischio per definire il setting di cura appropriato entro la 3° ora dall'accesso in PS, e la presa in carico tempestiva nella struttura individuata (di tipo intensivo, medicina d'urgenza, sub intensivo o reparto di degenza)

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

37) Ogni tipologia di ospedale dovrebbe possedere una organizzazione con requisiti strutturali, tecnologici e di personale secondo gli standard di una terapia semi-intensiva in Medicina d'Urgenza (vedi standard SIMEU) per la gestione dei casi di sepsi/shock settico per i quali non sia necessitano un trattamento intensivo

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

38) Presenza di un gruppo interprofessionale e multidisciplinare permanente per il coordinamento, la realizzazione e la supervisione del percorso sepsi che organizza eventi interni di verifica per la valutazione processo

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

39) Uso dei seguenti indicatori

- Numero di pazienti ricoverati da PS con diagnosi di sepsi / numero totali accessi in PS
- Numero pazienti ricoverati con diagnosi SDO di sepsi - shock settico / Numero totale pazienti ricoverati dal PS con diagnosi di sepsi - sospetta sepsi
- Numero emocolture effettuate in PS / numero di pazienti ricoverati con diagnosi di sepsi
- Numero di pazienti in cui è stata effettuata terapia antibiotica in PS / Numero di pazienti ricoverati con diagnosi di Sepsis

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

SEPSI E COVID-19

Considerazioni generali

Facendo seguito ai recenti documenti emessi dal Surviving Sepsis Campaign Panel e riguardanti l'infezione da SARS-CoV-2, si è ritenuto opportuno introdurre un capitolo a tal riguardo. La motivazione che ha spinto il panel della SSC prima e il nostro team di esperti poi ad affrontare l'argomento trova fondamento nella nota diffusione mondiale dell'epidemia da SARS-CoV-2 e nelle numerose similitudini che questa infezione presenta, nelle sue forme più gravi, con lo stato settico.

Inoltre, l'infezione da SARS-CoV-2 può predisporre a condizioni di sovrainfezione batterica o fungina concomitanti, che possono portare a stati settici secondari. Si è pensato pertanto di fornire una revisione della letteratura in merito a quali siano le principali eziologie finora rilevate e quale possa essere pertanto il ruolo della terapia antibiotica nel paziente affetto da SARS-CoV-2.

Inoltre, uno dei trattamenti attualmente condivisi per l'infezione da SARS-CoV-2 nelle sue fasi più severe è rappresentato dalla somministrazione della terapia steroidea, che viene suggerita anche in caso di shock settico refrattario. Per questo motivo vengono di seguito prese in esame anche le attuali indicazioni a terapia steroidea in caso di COVID-19.

Le caratteristiche che consentono un'analogia fra la sepsi e l'infezione da SARS-CoV-2 e l'indicazione a terapia steroidea riguardano essenzialmente le forme più gravi della malattia. E' pertanto importante saper definire in cosa consistano le forme gravi e le forme critiche di COVID-19, riportate nella tabella seguente.

Grado di severità del COVID-19	Fenotipo clinico
Forme gravi	Segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) associati ad almeno uno fra: <ul style="list-style-type: none"> - FR > 30 atti/minuto - Distress respiratorio - SpO₂ < 90% in aria ambiente
Forme critiche	ARDS con insufficienza respiratoria che richieda ventilazione, insufficienza multiorgano che consenta di definire uno stato settico o di shock settico

Tabella modificata da Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. Alhazzani et al. SSC online article

Nel corso della diffusione della pandemia da SARS-CoV-2, è stato possibile osservare come molti pazienti, nella fase critica dell'infezione, manifestino una disfunzione multi-organo, che corrisponde ai criteri attualmente condivisi per la definizione di sepsi^{263, 264}. E' stato inoltre dimostrato come i non-survivors affetti da SARS-CoV-2 presentino, come avviene per i pazienti settici, più elevati livelli di SOFA score^{262, 265}.

L'inappropriata risposta dell'ospite all'infezione da SARS-CoV-2, ovvero quel meccanismo che sta alla base della definizione di sepsi, si manifesta nelle fasi più avanzate dell'infezione, che seguono la prima fase di replicazione virale²⁶⁴. Pertanto, le similitudini principali fra sepsi e COVID-19 riguardano le fasi più avanzate di quest'ultima condizione e possono non essere riscontrate nelle forme meno gravi e autolimitantesi. Inoltre, questo permette di comprendere perché le terapie antivirali non trovino indicazione nelle fasi più avanzate della malattia, quando acquisiscono invece un razionale le terapie immunomodulanti, fra cui la terapia steroidea.

Alcune comuni complicanze riscontrate nei pazienti affetti da SARS-CoV-2, quali malattie coronariche, insufficienza renale, alterazioni cognitive, anomalie della coagulazione ed epatopatia, fanno sì che questi pazienti presentino caratteristiche tali da rientrare nell'attuale definizione di sepsi^{263,266,267}, tanto che la Global Sepsis Alliance ha decretato che l'infezione da SARS-CoV-2 possa essere giustamente annoverata fra le cause di sepsi²⁶⁸. Inoltre, vi sono studi che hanno dimostrato come la sepsi virale correlata all'infezione da SARS-CoV-2 rappresenti una delle complicazioni più frequenti in caso di COVID-19 e sia associata ad un'elevata mortalità²⁶⁶.

Molte delle manifestazioni che conducono all'insufficienza multiorgano nei pazienti settici possono essere ricondotte alla tempesta citochinica che caratterizza questa condizione, rappresentandone la base biochimica più intrinseca. Per quanto riguarda l'infezione da SARS-CoV-2 è stato invece dimostrato come i livelli citochinici risultino essere notevolmente inferiori rispetto ai pazienti settici o con ARDS, mentre risultano essere paragonabili fra le due condizioni i livelli di altri markers di infiammazione, quali D-dimero, PCR e ferritina^{264,265,269,270,271}.

Nell'infezione da SARS-CoV-2 la tempesta citochinica rappresenta non solo un fenomeno di minore entità rispetto alla sepsi con altra eziologia, ma anche di inferiore durata, mentre persiste a lungo una condizione di immunodepressione correlata alla linfopenia, che rappresenta un importante fattore di rischio per sovrainfezioni batteriche e fungine. In questo senso è possibile identificare come l'infezione da SARS-CoV-2 non solo abbia caratteristiche in comune con la sepsi, ma rappresenti una condizione predisponente per lo sviluppo della sepsi stessa²⁷².

Nelle fasi più critiche del COVID-19 vi è un incremento dello stato pro-infiammatorio, suggerendo che il controllo della risposta inappropriata del sistema immunitario possa favorire una migliore evoluzione del quadro clinico. Da questo punto di vista il parallelismo con la SIRS e con la sepsi può favorire una migliore comprensione di quali possano essere le terapie più appropriate per gestire queste fasi della malattia. Infatti, così come nello shock settico refrattario, in cui l'abbattimento della risposta pro-infiammatoria sembra poter favorire un miglioramento della gestione²⁷³, è indicato l'utilizzo della terapia steroidea, lo stesso avviene nella fase iperinfiammatoria del COVID-19.

Lo studio più importante su cui si basa l'attuale indicazione condivisa all'utilizzo di terapia steroidea nelle fasi più avanzate del COVID-19 è rappresentato dallo studio RECOVERY²⁷⁴, uno studio condotto su più di 6000 pazienti, che ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità nel gruppo dei trattati con desametasone, in particolare nei pazienti con necessità di ossigenoterapia o di ventilazione meccanica al momento della randomizzazione. Nel sottogruppo di pazienti di questo studio che al momento della randomizzazione non stavano ricevendo ossigenoterapia o supporto ventilatorio, la differenza in termini di mortalità non risultava essere statisticamente significativa. Inoltre, i maggiori benefici della terapia steroidea sono stati raggiunti nel sottogruppo di pazienti randomizzato dopo almeno 7 giorni di sintomatologia compatibile con infezione da SARS-CoV-2, a sostegno che l'indicazione a terapia steroidea trovi spazio solo nelle fasi più avanzate della malattia.

Secondo alcuni studi il picco di diffusione virale nel corso di infezione da SARS-CoV-2 sembra essere notevolmente più precoce rispetto a quanto osservato in passato in caso di infezione da SARS e questo potrebbe giustificare il diverso effetto della terapia steroidea nelle fasi più avanzate dell'infezione^{275,276}.

Vi è un altro studio multicentrico, randomizzato e controllato, condotto in Spagna nella primavera del 2020 che ha riscontrato risultati sovrapponibili, concludendo che la somministrazione di desametasone in pazienti con ARDS moderata-severa correlata a infezione da SARS-CoV-2 migliori l'outcome in termini di durata del periodo di ventilazione meccanica e mortalità²⁷⁷.

La pubblicazione dello studio RECOVERY e la conseguente introduzione della terapia steroidea in molte raccomandazioni nazionali e internazionali sulla terapia dell'infezione da SARS-CoV-2, ha determinato l'interruzione di alcuni altri studi in corso.

Uno fra essi è rappresentato da uno studio multicentrico open-label condotto su 64 pazienti affetti da COVID-19 in ossigenoterapia, ma non sottoposti a ventilazione meccanica, sintomatici da almeno 7 giorni e con insufficienza respiratoria moderata-severa sulla base dell'emogas analisi, con lo scopo di analizzare l'effetto della terapia con metilprednisolone²⁷⁸. Tale studio non ha dimostrato un effetto statisticamente significativo sull'outcome primario composito (mortalità-ricovero in terapia intensiva-necessità di ventilazione meccanica), ma gli autori segnalano che non sia stato raggiunto un campione di pazienti rappresentativo, a causa della precoce interruzione dello studio clinico.

Lo stesso è accaduto per uno studio francese multicentrico randomizzato in doppio cieco, riguardante l'effetto dell'idrocortisone²⁷⁹ in pazienti affetti da COVID-19 e ARDS. Anche in questo caso non si è raggiunta una differenza statisticamente significativa in termini di fallimento della terapia (rappresentato dalla morte o dalla necessità di supporto ventilatorio persistente), ma lo studio è stato interrotto prima della sua conclusione.

Anche un altro studio brasiliano multicentrico randomizzato open-label è stato interrotto prima del raggiungimento del campione di popolazione prefissato (arruolati 299 pazienti su 350). Esso ha fornito dati preliminari riguardanti l'utilizzo di desametasone in pazienti con ARDS moderata-severa da COVID-19, mostrando una riduzione del periodo di ventilazione meccanica e un minor SOFA score medio nel gruppo trattato²⁸⁰.

Nonostante l'interruzione dei suddetti studi, è stata realizzata una metanalisi riguardante l'associazione fra terapia steroidea e mortalità nei pazienti con COVID-19 in fase critica²⁸¹. In base a tale metanalisi il trattamento con steroide in questa categoria selezionata di pazienti è in grado di ridurre la mortalità a 28 giorni.

Sono attualmente pochi gli studi che abbiano finora preso in considerazione il confronto fra diverse tipologie di terapia steroidea. Uno studio relativamente recente²⁸² sembra dimostrare effetti migliori con il metilprednisolone rispetto al desametasone, in termini di prognosi a 5 e 10 giorni, necessità di ventilazione meccanica e durata dell'ospedalizzazione, mentre non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la mortalità.

Una metanalisi pubblicata nel luglio 2020 ha preso in considerazione l'effetto in termini di mortalità e necessità di ventilazione meccanica di numerose terapie fino a quel momento utilizzate per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2²⁸³. Gli autori di questo lavoro hanno concluso che la terapia steroidea possa ridurre la mortalità e la necessità di ventilazione meccanica nei pazienti con COVID-19, in opposto con quanto osservato con altre terapie (azitromicina, idrossiclorochina, interferone-beta, tocilizumab).

In seguito alla suddetta metanalisi e ad altri studi contestualmente pubblicati, è stata messa in forte discussione l'indicazione all'utilizzo di terapia antibiotica per tutti i pazienti affetti da COVID-19, ampiamente utilizzata nei primi mesi della pandemia.

Per quanto riguarda la concomitanza di co-infezioni e quindi la necessità di instaurare una terapia antibiotica, si è osservato che l'incidenza delle diverse eziologie batteriche o fungine determinanti sovrainfezione nei pazienti affetti da COVID-19, risulta differente rispetto all'eziologia degli stati settici non correlati a SARS-CoV-2. La presenza di taluni germi sembra potersi correlare non solo alla compresenza di infezione da SARS-CoV-2, ma anche all'effetto di alcune terapie. Ad esempio, sembra che l'utilizzo di tocilizumab possa predisporre alle infezioni da Candida^{284, 285, 286}. Altri fattori predisponenti le sovrainfezioni sono rappresentati dalle

modalità di lavoro strettamente correlate alla pandemia, quale ad esempio il lavorare in setting di assistenza sovramassimale, con conseguente minore aderenza ai protocolli antisettici, e la maggiore attenzione rivolta alla protezione dalla trasmissione aerea di patogeni piuttosto che ad altro tipo di contaminazione²⁸³.

Si è visto che l'incidenza delle batteriemie nei pazienti affetti da COVID-19 aumenta in maniera direttamente proporzionale alla lunghezza dell'ospedalizzazione²⁸³. Inoltre, le sovrainfezioni batteriche in corso di infezione da SARS-CoV-2 sembrano essere meno frequenti delle sovrainfezioni che si verificano in corso di altre infezioni virali, come ad esempio l'influenza di tipo A o B²⁸⁷. In generale, il basso tasso di sovrainfezioni batteriche (che varia a seconda degli studi dal 1% al 6% circa^{286, 288, 289, 290}) supporta l'indicazione a non impostare una terapia antibiotica nei pazienti affetti da SARS-CoV-2, a meno che non vi sia un chiaro sospetto clinico di sovrainfezione o un dato laboratoristico che la accerti. Il dosaggio dei livelli plasmatici di procalcitonina può essere in tal senso d'aiuto²⁹¹.

Partendo dal presupposto che le forme più severe di COVID-19 rappresentino, per definizione, uno stato settico, le indicazioni relative al trattamento precoce della sepsi dovrebbero, per analogia, essere valide anche in questo setting. È importante però prendere in considerazione le differenze finora osservate fra le due condizioni, al fine di comprendere se l'applicazione del 1h-bundle consigliato dalla SSC vada in qualche modo adeguata in caso di infezione da SARS-CoV-2.

In base a quanto precedentemente riportato i prelievi per emocolture, così come l'indicazione all'antibiototerapia, vanno riservati a quei casi in cui appare probabile la presenza di una sovrainfezione concomitante. Dal punto di vista diagnostico microbiologico, nel setting del COVID-19, risulterà fondamentale l'esecuzione di metodiche di replicazione del DNA virale su campioni ottenuti dalle vie respiratorie. In particolare, nei pazienti intubati e sottoposti a ventilazione meccanica è consigliato ottenere campioni prelevati dalle basse vie respiratorie, mentre nei pazienti in respiro spontaneo si utilizzeranno campioni provenienti dalle alte vie (come, ad esempio, i tamponi nasofaringei o orofaringei). Nei pazienti intubati è inoltre preferibile l'utilizzo di campioni ottenuti mediante aspirazione tracheale piuttosto che mediante lavaggio bronchiale o bronco alveolare²⁹².

L'utilizzo di terapia antibiotica empirica in caso di sospetta sovrainfezione dovrà tenere conto dell'epidemiologia locale delle infezioni e dovrà essere in particolare mirata a sovrainfezioni respiratorie in caso di pazienti non ospedalizzati e microorganismi opportunisti in caso di pazienti che presentino già un grado di immunodepressione o che siano stati sottoposti a terapia immunomodulante²⁸⁴. In caso di sospetta sovrainfezione e quindi di indicazione alla terapia antibiotica è in ogni caso consigliabile l'ottenimento di campioni per emocolture prima dell'inizio della terapia.

Per quanto riguarda l'infusione di cristalloidi è stato osservato come gli stati di shock o di instabilità emodinamica siano più rari nel COVID-19 che nella sepsi non correlata a infezione da SARS-CoV-2²⁹¹, inoltre non vi sono per ora a disposizione dati conclusivi sulla fluidoterapia in pazienti con shock correlato a COVID-19. Per tale motivo il panel di esperti della SSC ha utilizzato un'analogia con la sepsi e l'ARDS e ha proposto una strategia maggiormente conservativa nei confronti della fluidoterapia in caso di forme severe di COVID-19. Questo atteggiamento maggiormente conservativo trova un razionale anche nel danno della membrana alveolo-capillare e del microcircolo a livello polmonare, elementi che rappresentano uno dei cardini su cui si basa la pneumopatia correlata a COVID-19. Basandosi su questi elementi, appare chiaro come la somministrazione di alte dosi di fluidi possa potenzialmente peggiorare il quadro di disfunzione respiratoria dovuto a interstiziopatia e quindi come il monitoraggio mediante ecografia polmonare assuma un ruolo fondamentale nel guidare la fluidoterapia stessa.

Come per il paziente settico la fluidoterapia raccomandata è rappresentata dai cristalloidi, possibilmente bilanciati, mentre è sconsigliato l'utilizzo dei colloidi e del destrano. Anche l'utilizzo dell'albumina è sconsigliato, in particolare nelle fasi iniziali della terapia.

Poiché non viene fornita da parte della SSC un'indicazione quantitativa esatta per la fluidoterapia, è fondamentale il monitoraggio del paziente. La risposta alla fluidoterapia potrà essere monitorata e valutata nel paziente affetto da SARS-CoV-2 con le medesime metodiche applicate nel paziente settico, quali la misurazione del lattato (in particolare in termini di variazione nel tempo), il refill capillare, il monitoraggio ecografico, il monitoraggio della diuresi ecc.

Raccomandazioni

40) Non è raccomandata la prescrizione della terapia antibiotica ai pazienti con infezione da SARS-CoV-2 in assenza di elementi di sospetto per sovrainfezione batterica

Tipo di raccomandazione: D (non è raccomandata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: IV (studi retrospettivi)

41) Prescrizione della terapia steroidea in caso di infezione grave (che richiede somministrazione di ossigeno) o critica da SARS-CoV-2

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: I (studi clinici randomizzati controllati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati)

42) Utilizzo di fluidoterapia "conservativa" < 30 ml/Kg nelle prime tre ore nella gestione iniziale del paziente con ipoperfusione correlata all'infezione da SARS-CoV-2

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti)

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

RICONOSCIMENTO PRECOCE
<p>1) Rilevazione dei seguenti dati oggettivi al Triage nei pazienti ritenuti potenzialmente settici (FC, SatO₂, FR, PA, Tc, STATO DI COSCIENZA) <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>2) Utilizzo del qSOFA per l'identificazione della sepsi in ambito preospedaliero <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>
<p>3) Uso combinato del qSOFA con criteri di allerta aggiuntivi per aumentarne la sensibilità per l'identificazione del paziente settico al Triage di Pronto Soccorso <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>4) Tra i criteri di allerta aggiuntivi utilizzati per la precoce identificazione al Triage dei pazienti con sospetta sepsi, NEWS e NEWS2 sembrano garantire la migliore accuratezza <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte retrospettivi non randomizzati).</i></p>
<p>5) Si raccomanda la misurazione precoce del lattato nel paziente identificato come potenzialmente settico <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: II (studio randomizzato).</i></p>

LABORATORIO IN PS
<p>6) Esecuzione precoce dei seguenti esami in PS nel paziente con sospetta sepsi: Emocromo; ALT AST; Creatinina; Bilirubina totale; Na / K; Cl; Emogas arteriosa; Lattato; INR; APTT, PCR. <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>7) Determinazione della procalcitonina in PS nel paziente con sospetta sepsi <i>Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)</i> <i>Consenso: 89%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>

EMOCOLTURA E TERAPIA ANTIBIOTICA

- 8) Esecuzione di almeno due coppie di emocolture il più precocemente possibile dal sospetto di sepsi/shock settico, prima della somministrazione dell'antibioticoterapia**
Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)
Consenso: 100%
Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).
- 9) Somministrazione della terapia antibiotica il più precocemente possibile nel paziente con sepsi/shock settico, auspicabilmente entro la prima ora dal riconoscimento.**
Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)
Consenso: 100%
Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).
- 10) Iniziare le azioni diagnostiche di ricerca del focus infettivo già in PS, compatibilmente con le priorità di gestione dell'emodinamica e delle funzioni vitali (IV A)**
Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)
Consenso: 100%
Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).
- 11) Disponibilità tempestiva di antibiotici ad ampio spettro, utilizzabili in Pronto Soccorso 24 ore su 24 e sette giorni su sette, in grado di agire anche sui principali patogeni multi resistenti.**
Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)
Consenso: 100%
Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).
- 12) Considerare la sede probabile di infezione responsabile della sepsi, i fattori di rischio del paziente inerenti a patogeni Multi Drug Resistant (MDR) e lo stato immunologico del paziente Per la scelta del tipo di antibiotico da usare empiricamente.**
Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)
Consenso: 100%
Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).
- 13) Utilizzo di linee guida locali basate su dati epidemiologici per le indicazioni sull'antibioticoterapia empirica nella sepsi/shock settico**
Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)
Consenso: 100%
Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).
- 14) Valutare giornalmente la possibilità di una descalation della terapia antibiotica.**
Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)
Consenso: 100%
Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

FLUIDI E INOTROPI IN PS
<p>15) Somministrare 30 ml/kg di cristalloidi entro le prime 3 ore nei pazienti con ipoperfusione correlata alla sepsi <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>
<p>16) Non utilizzare i colloidali nella rianimazione volêmica del paziente settico <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>17) Monitoraggio accurato del paziente sottoposto a fluidoterapia e adeguamento dell'infusione dei liquidi quando si accerti o sospetti il sovraccarico idrico. <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>
<p>18) Uso dell'ecografia polmonare per il monitoraggio della ridotta fluido-tolleranza. <i>Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: IV (studi retrospettivi o loro metanalisi).</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati)</i></p>
<p>19) Uso della noradrenalina come agente vasopressorio di prima scelta. <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>
<p>20) Qualora necessario, l'uso della noradrenalina in vena periferica può essere iniziato in PS. <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>21) Si sconsiglia l'uso della dopamina nel paziente settico <i>Tipo di raccomandazione: D (fortemente sconsigliato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).</i></p>
<p>22) Si consiglia di considerare la dobutamina solo in pazienti ben selezionati ed in una fase successiva al trattamento iniziale in PS <i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).</i></p>

MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN PS E TSI

23) Oltre ai parametri vitali di base si raccomanda l'utilizzo delle tecniche di monitoraggio sottoelencate in PS nel paziente settico:

- **monitoraggio clinico (stato di coscienza, tempo di refill, variazione marezatura cutanea, monitoraggio diuresi oraria)**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

- **monitoraggio dei lattati**

Tipo di raccomandazione: A (esecuzione fortemente raccomandata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

- **ecografia clinica integrata**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).

24) Tecniche di monitoraggio raccomandate in TSI nel paziente settico:

- **monitoraggio clinico (stato di coscienza, tempo di refill, variazione marezatura cutanea, monitoraggio diuresi oraria)**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).

- **monitoraggio dei lattati.**

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati).

- **ecografia clinica integrata**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

- **monitoraggio pressione arteriosa cruenta con incannulazione arteria nei casi di shock che richiedono infusione di vasopressori**

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

<p>25) Utilizzo dell'ecocardiografia per la valutazione sequenziale della funzione cardiaca durante lo shock in TSI nel paziente settico</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>26) Non è raccomandato l'utilizzo del PLR in PS per la valutazione della fluido responsività del paziente settico</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: D (non raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>27) L'uso del passive leg raising in TSI per valutazione della fluid responsiveness può essere considerato</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: II (studio randomizzato)</i></p>

ECOGRAFIA IN PS

<p>28) Utilizzo dell'ecografia in PS e TSI per il monitoraggio emodinamico, la ricerca ed il trattamento delle sedi di infezione, il posizionamento di devices.</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E DEFINIZIONE DELLA SEDE DI CURA

<p>29) Il tempo consigliato per la permanenza del paziente settico in PS non dovrebbe superare le tre ore e il trasferimento del paziente nel setting assistenziale adeguato dovrebbe avvenire entro le 6 ore.</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>30) Il paziente settico deve essere accolto in una struttura in grado di fornire l'appropriato livello di monitoraggio e terapia sulla base della situazione clinica e dello stato funzionale</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>

31) Adozione di criteri condivisi a livello locale per l'identificazione del paziente settico per il quale è appropriato il ricovero in Terapia Sub-Intensiva.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

32) Si ritiene appropriato il ricovero in Terapia Sub-Intensiva per la gestione dei pazienti che richiedano supporto avanzato per una singola o plurime funzioni d'organo, escluso il paziente con supporto respiratorio invasivo e/o che possono beneficiare di un più accurato monitoraggio rispetto a quanto consentito in una degenza ordinaria.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

33) Si ritiene appropriato il ricovero in Terapia Intensiva per la gestione dei pazienti che richiedano supporto avanzato per una singola o plurime funzioni d'organo, che superi le possibilità offerte dalla locale Terapia Subintensiva.

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

MODELLI ORGANIZZATIVI E INDICATORI

34) In ogni ospedale dovrebbe essere presente un protocollo condiviso e validato localmente per il riconoscimento precoce e la gestione della sepsi fin dalle prime fasi che comprenda

- **Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per la gestione del paziente con sepsi/shock settico applicabile h24 con sistemi di attivazione di competenze multidisciplinari**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

- **Istruzioni operative per i primi interventi in autonomia da parte del personale infermieristico**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

- **Protocolli per prelievo/conservazione campioni per microbiologia raccolti in PS h/24**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

- **Protocolli di terapia antibiotica empirica basati sull'epidemiologia locale da effettuarsi h/24 in Pronto Soccorso / SI**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

35) Gli accertamenti e le consulenze specialistiche necessarie per la gestione del paziente settico dovrebbero essere espletati nel più breve tempo possibile

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

36) Presenza di percorsi di stratificazione del rischio per definire il setting di cura appropriato entro la 3° ora dall'accesso in PS, e la presa in carico tempestiva nella struttura individuata (di tipo intensivo, medicina d'urgenza, sub intensivo o reparto di degenza)

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

<p>37) Ogni tipologia di ospedale dovrebbe possedere una organizzazione con requisiti strutturali, tecnologici e di personale secondo gli standard di una terapia semi-intensiva in Medicina d'Urgenza (vedi standard SIMEU) per la gestione dei casi di sepsi/shock settico per i quali non sia necessitano un trattamento intensivo</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>38) Presenza di un gruppo interprofessionale e multidisciplinare permanente per il coordinamento, la realizzazione e la supervisione del percorso sepsi che organizzi eventi interni di verifica per la valutazione processo</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>
<p>39) Uso dei seguenti indicatori</p> <ul style="list-style-type: none"> - Numero di pazienti ricoverati da PS con diagnosi di sepsi / numero totali accessi in PS - Numero pazienti ricoverati con diagnosi SDO di sepsi - shock settico / Numero totale pazienti ricoverati dal PS con diagnosi di sepsi - sospetta sepsi - Numero emocolture effettuate in PS / numero di pazienti ricoverati con diagnosi di sepsi - Numero di pazienti in cui è stato effettuata terapia antibiotica in PS / Numero di pazienti ricoverati con diagnosi di Sepsis <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).</i></p>

SEPSI E COVID19
<p>40) Non è raccomandata la prescrizione della terapia antibiotica ai pazienti con infezione da SARS-CoV-2 in assenza di elementi di sospetto per sovrainfezione batterica</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: D (non è raccomandata)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: IV (studi retrospettivi)</i></p>
<p>41) Prescrizione della terapia steroidea in caso di infezione grave (che richiede somministrazione di ossigeno) o critica da SARS-CoV-2</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandata)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: I (studi clinici randomizzati controllati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati)</i></p>
<p>42) Utilizzo di fluidoterapia "conservativa" < 30 ml/Kg nelle prime tre ore nella gestione iniziale del paziente con ipoperfusione correlata all'infezione da SARS-CoV-2</p> <p><i>Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandata)</i> <i>Consenso: 100%</i> <i>Livello di evidenza: VI (opinione di esperti)</i></p>

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fleischmann et al Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis Current Estimates and Limitations Carolin; on behalf of the International Forum of Acute Care Trialists. Am J Respir Crit Care Med Vol 193, Iss 3, pp 259–272, Feb 1, 2016
- 2 Jean-Louis Vincent et al Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 2
- 3 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345(19):1368-1377
- 4 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012, Critical Care Med. 2013, VOL. 41:580-637; Intensive Care Medicine 2013, VOL. 39:165-227.
- 5 The Sepsis Definitions Task Force Members (Singer M, Deutschman CS, et al), The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), Jama, February 2016,801-810.
- 6 Andrew Rhodes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Critical Care Medicine, March 2017 • Volume 45 • Number 3 http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/publishahead/Surviving_Sepsis_Campaign_International.96723.aspx
- 7 Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, Galvin C. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. Emerg Med J. 2011 Jun;28(6):507-12. doi: 10.1136/emj.2010.095067. Epub 2010 Oct 29
- 8 R. Ferrer et al, Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program, Crit Care Med 2014; 42: 1749-1755
- 9 Decreto n 7517 del 5/08/2013 regione Lombardia “Strategie integrate per ridurre la mortalità ospedaliera associata alla sepsi grave”
- 10 Percorso Sepsis Gestione della Sepsis e dello Shock Settico, Identificazione e Trattamento – Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), Regione Toscana, Aprile 2016 (<https://goo.gl/I1oADa>) Regione Toscana, Delibera_n.752_del_10-07-2017-Allegato-A PROGRAMMA REGIONALE DI LOTTA ALLA SEPSI
- 11 La sepsi: riconoscimento precoce in Pronto Soccorso e gestione della fase iniziale nell’adulto 12/12/2017 Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia Regione Friuli Venezia Giulia (https://egas.sanita.fvg.it/media/uploads/2018/01/16/SEPSI%20PS_.pdf)
- 12 Linee di indirizzo per la gestione della sepsi e dello shock settico. Centro per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente. Regione Umbria 2018
- 13 PDTA SEPSI-SHOCK SETTICO PSN 2016 Regione Sicilia
- 14 Evans. L et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2021/11000/Surviving_Sepsis_Campaign_International.21.aspx
- 15 Donald M Yealy, Nicholas M Mohr, Nathan I Shapiro, Arjun Venkatesh, Alan E Jones, Wesley H Self Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report Ann Emerg Med 2021 Jul;78(1):1-19. doi: 10.1016/j.annemergmed.2021.02.006. Epub 2021 Apr 9.
- 16 Geoffrey E. Hayden et al.Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED- American Journal of Emergency Medicine 34 (2016) 1–9
- 17 Singer AJ. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.10.007>
- 18 Freund J et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department JAMA. 2017;317(3):301-308. doi:10.1001/jama.2016.20329
- 19 Tuscg S. et al. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2017 November 3, 25 (1): 108
- 20 Åsa Askim er al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2017 June 9, 25 (1): 56

- 21 Julian M Williams et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection Chest 2017, 151 (3): 586-596
- 22 Serafim R. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis
- 23 Smith MA e coll. Identification of adults with sepsis in the prehospital environment: a systematic review. . BMJ Open 2016;6:e011218. doi:10.1136/bmjopen-2016-011218
- 24 Jouffroy R et al. Triage of Septic Patients Using qSOFA Criteria at the SAMU Regulation: A Retrospective Analysis Prehospital Emergency Care 2018, 22 (1): 84-90
- 25 Finkelsztein EJ et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum 2017 March 26, 21 (1): 73
- 26 Shannon M. Fernando Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. doi:10.7326/M17-2820
- 27 Singer t al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. 2014 Aug;21(8):853-7.
- 28 Ricardo Nieves Ortega, Christiane Rosin, Roland Bingisser, Christian H Nickel. Clinical Scores and Formal Triage for Screening of Sepsis and Adverse Outcomes on Arrival in an Emergency Department All-Comer Cohort 1 J Emerg Med . 2019 Oct;57(4):453-460.e2. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.06.036. Epub 2019 Sep 26.
- 29 Omar A Usman, Asad A Usman, Michael A Ward. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department . 2019 Aug;37(8):1490-1497. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.058. Epub 2018 Nov 7.
- 30 Brink A, Alsma J, Verdonschot RJCG, Rood PPM, Zietse R, Lingsma HF, Schuit SCE. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. PLoS One. 2019 Jan 25;14(1):e0211133. doi: 10.1371/journal.pone.0211133. eCollection 2019
- 31 Koyama S, Yamaguchi Y, Gibo K, Nakayama I, Ueda S. Use of prehospital qSOFA in predicting in-hospital mortality in patients with suspected infection: A retrospective cohort study. PLoS One. 2019 May 7;14(5):e0216560. doi: 10.1371/journal.pone.0216560. eCollection 2019
- 32 Harimtepathip P, Lee JR, Griffith E, Williams G, Patel RV, Lebowitz D, Koochakzadeh S. Cureus Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Versus Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Predicting Organ Dysfunction and Mortality. 2018 Oct 29;10(10):e3511. doi: 10.7759/cureus.3511
- 33 Zhang G, Zhang K, Zheng X, Cui W, Hong Y, Zhang Z. Performance of the MEDS score in predicting mortality among emergency department patients with a suspected infection: a meta-analysis. Emerg Med J. 2020 Apr;37(4):232-239. doi: 10.1136/emermed-2019-208901. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31836584
- 34 Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis"HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT VOLUME 19 ISSUE 96 NOVEMBER 2015 ISSN 1366-5278
- 35 The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis, journal of infectious diseases and epidemiology, 2016, vol.3 issue 1 ISSN 2474-3658
- 36 Sager et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited BMC Medicine (2017) 15:15 DOI 10.1186/s12916-017-0795-7
- 37 Chanu Rhee Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy Open Forum Infect Dis. 2017 Winter; 4(1): ofw249. Published online 2016 Dec 7. doi: 10.1093/ofid/ofw249
- 38 Andriolo BNG, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane Databas eof Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art.No.: CD010959.
- 39 Osamu Nishida et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016) Journal of Intensive Care (2018) 6:7 DOI 10.1186/s40560-017-0270-8
- 40 Zadroga R, Williams DN, Gottschall R et al (2013) Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 56(6):790-797
- 41 De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD et al (2008) The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. Einstein. 6(3):323-327
- 42 Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest. 2009;136:1237-1248

- 43 Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589–1596
- 44 Ferrer R, Martn L, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014 Aug;42(8):1749–55.
- 45 Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, 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. *Crit Care Med*. 2010;38:1045–1053
- 46 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(suppl 2):S27–S72
- 47 Pappas PG, Kauffman AC, Andes DR et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2016; 62: 409-17.
- 48 Mermel LA, Allon M, Bouxa E et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 49 (1): 1-45
- 49 Solomkum JS, Mazuski JE, Anzueto A et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America *CID* 2007; 50: 133-164
- 50 Stevens SL, Busno AL, Chambers HF et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2014; 59: e10-e52
- 51 Antibiotics Guidelines 2015-2016. Treatment Recommendations For Adult Inpatients- John Hopkins Medicine
- 52 Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54(11):4851–4863
- 53 Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S (2016) De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Heart Lung* 45(5):454–459
- Campion M, Scully G. (2018). Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med*. doi: 10.1177/0885066618762747
- 54 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552
- 55 Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *Engl J Med* 1995;333:1025-32
- 56 Edwards JD. Management of septic shock. *BMJ* 1993;306:1661-4
- 57 Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
- 58 Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896: 31-326
- 59 Rivers E, Nguyen R, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 2001
- 60 Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients *Crit Care Med*. 1984 Feb;12(2):107-12
- 61 Németh M, Tánzos K, Demeter G, et al. Central venous oxygen saturation and carbon dioxide gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 611–619
- 62 Textoris J, Fouché L, Wiramus S, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care* 2011, 15:R176
- 63 Della Rocca G, Costa MG. Volumetric monitoring: principles of application. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:303-6
- 64 Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134:172–178
- 65 Coudray A, Romand J-A, Treggiari M, et al. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: A review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33:2757–2762
- 66 Wendel M, Heller AR. Mitochondrial function and dysfunction in sepsis. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160/5-6: 118–123
- 67 Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005, 9 (suppl 4):S13-S19
- 68 Dyson A, Cone S, Singer M, et al. Microvascular and macrovascular flow are uncoupled in early polymicrobial sepsis. *Br J Anaesth* 2012; 108 (6): 973–78

- 69 Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108 (3): 384-94
- 70 Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014;69:777-84
- 71 Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Critical Care* 2014, 18:538-45
- 72 Trzeciak S, Cinel I, Dellinger P, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med* 2008; 1-28
- 73 Jaehne AK, Rivers EP. Early liberal fluid therapy for sepsis patients is not harmful: hydrophobia is unwarranted but drink responsibly. *Crit Care Med* 2016; 44 (12):2263-2269
- 74 Genga K, Russell JA. Early liberal fluids for sepsis patients are harmful. *Crit Care Med* 2016; 44(12):2258-2262
- 75 Peake SL, Delaney A, Bellomo R, et al: Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation* 2009; 80: 811-818
- 76 Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-1693
- 77 Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISE Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301-1311
- 78 Hilton AK, Bellomo R. A critique of fluid bolus resuscitation in severe sepsis. *Critical Care* 2012, 16:302-6
- 79 Corl KA et al. The restrictive fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med* 2019
- 80 Brown RM, et al. Fluid management in sepsis. *J Intensive Care med* 2019
- 81 Hu B, et al. Effect of initial infusion rates of fluid resuscitation on outcomes in pts with septic shock. *Crit Care* 2020
- 82 Kuttub HI, et al. Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2019
- 83 Li D, et al. Liberal vs conservative fluid therapy in adults and children with sepsis or septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018
- 84 Donati A, et al. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per il paziente con sepsi e shock settico. *SIAARTI* 2020
- 85 Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Curr Opin Crit Care* 2014, 20:301-308
- 86 MacDonald N, Pearse RM. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Br J Anaesth* 2017; 119 (S1): i63-i71
- 87 Marik PE. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax. *J Thorac Dis* 2020
- 88 Beale R. Enough is as good as a feast. *Crit Care Med* 2019
- 89 Duranteau J. Alteration of microcirculation in sepsis: A reality but how to go further? *Crit Care Med* 2012; 5:1653-4
- 90 Ait-Oufella H, et al. Microcirculatory disorders during septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2015, 21:271-275
- 91 Ince C, Boerma EC, Cecconi M, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2018; 44:281-299
- 92 Kolsen-Petersen JA. The endothelial glycocalyx: the great luminal barrier. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;137-139
- 93 Martin L, et al. The endothelial glycocalyx: new diagnostic and therapeutic approaches in sepsis. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* Volume 2016, Article ID 3758278
- 94 Goligorsky MS, et al. Glycocalyx in endotoxemia and sepsis. *Am J Pathol* 2020 Weinbaum S, et al. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases. *Cardiovasc Eng Technol* 2012
- 95 Hippensteel JA, et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care* 2019
- 96 Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical Care* 2015,19:S8
- 97 Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Critical Care* 2005, 9(suppl 4):S20-S26
- 98 Østergaard L, et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 1246-1259
- 99 Pittman RN. Oxygen gradients in the microcirculation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011 July ; 202(3): 311-322
- 100 De Backer D, et al. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:250-254

- 101 Saoraya J, et al. The effects of a limited infusion rate of fluid in the early resuscitation of sepsis on glycoalyx shedding measured by plasma syndecan-1: a randomized controller trial. *J Intensive Care* 2021
- 102 Roger C, et al. Time course of fluid responsiveness in sepsis: the fluid challenge revisiting (FCREV) study. *Crit Care* 2019
- 103 Vincent J-L. How I treat septic shock. *Intensive Care Med* 2018
- 104 Mutter TC, et al. Hydroxyethyl starch versus other fluid therapies. *Cochrane* 2013. Issue 7, Art. No CD007594
- 105 Sossdorf M, Marx S, Schaarschmidt B, et al. HES 130/0.4 impairs haemostasis and stimulates pro-inflammatory blood platelet function. *Crit Care* 2009;13:R208
- 106 Perel P. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane* 2013. Issue 2, Art. No CD000567
- 107 Myburgh JA, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11
- 108 Starling E. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J Physiol (Lond)* 1896; 19:312-326.
- 109 Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2013, 19:282-289
- 110 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39
- 111 Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, et al. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 2005;42:223-31
- 112 van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, et al. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009;37:1275-81
- 113 Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, et al. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:21-30
- 114 Puyana JC. Resuscitation of hypovolemic shock. In: Fink M, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, eds. *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1939-40
- 115 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;350:2247-56
- 116 Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:877-89
- 117 Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med* 2015; 277: 58-68
- 118 EMA. PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. *Doc.* 4068/2018
- 119 Kongsgaard UE, Holtan A, Perner A. Changes in colloid solution sales in Nordic countries. *Acta Anaesth Scand* 2018; 62: 522-530
- 120 Pietro Caironi et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock *N Engl J Med* 2014;370:1412-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1305727
- 121 Tikabu BM, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Albumin in Septic Shock: A Patient-level Data Analysis. *Clin Ther* 2019 Nov;41(11):2297-2307.e2
- 122 Sakr Y, et al. Randomized controlled multicentre study of albumin replacement therapy in septic shock (ARISS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020 Dec 7;21(1):1002. doi: 10.1186/s13063-020-04921-y
- 123 Avila AA, Kinberg EC, Sherwin NK, et al: The use of fluids in sepsis. *Cureus* 2016; 8:e528
- 124 Young P, Machado FR, Finfer S. What's new on balanced crystalloid solutions? *Intensive Care Med* 2016; 42:2046-48
- 125 Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:829-839
- 126 MacDonald N, Pearse RM. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Br J Anaesth* 2017; 119 (S1): i63-i71
- 127 Raghunathana K, Shawa AD, Bagshaw SM, et al. Fluids are drugs: type, dose and toxicity. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:290-298
- 128 Payen D. Back to basic physiological questions and consideration of fluids as drugs. *BJA* 2014;113(5):732-3

- 129 Leisman D, et al. Association of fluid resuscitation initiation within 30 minutes of severe sepsis and septic shock recognition with reduced mortality and length of stay. *Ann Emerg Med*. 2016;68:298-311
- 130 Polderman KH, Varon J. Do not drown the patient: appropriate fluid management in critical illness. *Am J Em Med* 2015; 448-450
- 131 Sirvent J-M, et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Em Med* 2015; 186-189
- 132 Takala J. Volume responsive, but does the patient need volume? *Intensive Care Med* 2016; 42:1461-1463
- 133 Finfer SR, Vincent J-L. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243-51
- 134 Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *BJA* 2016;116 (3): 339-49
- 135 Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017; 21:207
- 136 Sevransky JE. Dynamic measures to determine volume responsiveness: logical, biologically plausible, and unproven. *Crit Care Med* 2016; 44 (10): 1923-26
- 137 Lansdorp B, Lemson J, van Putten MJAM, et al. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth* 2012; 108 (3): 395-401
- 138 Elwan MH, Roshdy A, Elsharkawy EM, et al. The haemodynamic dilemma in emergency care: Is fluid responsiveness the answer? A systematic review. *Scand J Trauma Res Em Med* 2017;25:36
- 139 Zhao J, Wang G. Inferior vena cava collapsibility index is a valuable and non-invasive index for elevated general heart end-diastolic volume index estimation in septic shock patients. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 3843-3848
- 140 Muller L, Bobbia X, Toumi M, et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for a cautious use. *Critical Care* 2012; 16:R188
- 141 Corl K, Napoli AM, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Em Med Australasia* 2012; 24, 534-539
- 142 Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al; FENICE Investigators; ESICM Trial Group: Fluid challenges in intensive care: The FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41:1529-1537
- 143 Sevransky JE, Nour S, Susla GM, et al: Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: A systematic review of the literature. *Crit Care* 2007; 11:R67
- 144 Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40:958-964
- 145 Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med* 2016; DOI 10.1007/s00134-016-4250-6
- 146 Marik PE. Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. *Crit Care Med* 2016; 44 (10): 1920-22
- 147 Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017; 43:625-632
- 148 Jozwiak M, Teboul J-L, Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care* 2015; 5:38
- 149 Martin GS, Eaton S, Mealer M, et al. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care* 2005; 9 (2): R74-R82
- 150 Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291: L1118-31
- 151 Chung F-T, Lin H-C, Kuo C-H, et al. Extravascular lung water correlates multiorgan dysfunction syndrome and mortality in sepsis. *PLoS ONE* 2010; 5 (12): 1-7
- 152 Chunga F-T, Lina S-M, Linb S-Y, et al. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Respir Med* 2008; 102: 956-961
- 153 Bataille B, Rao G, Cocquet P, et al. Accuracy of ultrasound B-lines score and E/Ea ratio to estimate extravascular lung water and its variations in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Monit Comput* 2015; 29:169-176
- 154 Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38:577-591
- 155 Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte JF, et al. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest* 2009;136(4):1014-20.

- 156 Lichtenstein D, Karakitsos D. Integrating lung ultrasound in the hemodynamic evaluation of acute circulatory failure (the fluid administration limited by lung sonography protocol). *J Crit Care* 2012;27(5):533.e11–9.
- 157 Lee CWC, Kory PD, Arntfield RT. Development of a fluid resuscitation protocol using inferior vena cava and lung ultrasound. *J Crit Care* 31 2016; 96–100
- 158 Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564–75.
- 159 Beck V, Chateau D, Bryson GL, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care* 2014;18:R97
- 160 Hjortrup PB, et al. Effects of fluid restriction on measures of circulatory efficacy in adults with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 390–398
- 161 Marik PE. The demise of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 561–567
- 162 Bai X, Yu W, Ji W, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Critical Care* 2014, 18:532
- 163 Hamzaoui O, Georger J-F, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 2010, 14:R142
- 164 Dünser M, Hjortrup PB, Pettilä V. Vasopressors in shock: are we meeting our target and do we really understand what we are aiming at? *Intensive Care Med* 2016; 42:1176–1178
- 165 Monnet X, Jabot J, Maizel J, et al. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Care Med* 2011; 39:689–694
- 166 Spiegel R. Stressed vs. unstressed volume and its relevance to critical care practitioners. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3(1):52-54
- 167 Funk DJ, Jacobsohn E, et al. The role of venous return in critical illness and shock—Part I: Physiology. *Crit Care Med* 2013;41:255–262
- 168 Burban M, Hamel J-F, Tabka M, et al. Renal macro- and microcirculation autoregulatory capacity during early sepsis and norepinephrine infusion in rats. *Critical Care* 2013, 17:R139
- 169 Buchele GL, Silva, E, Ospina-Tascon GA, et al. Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:1341–1347
- 170 Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583-93
- 171 Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005; 33:780 –786
- 172 Lamontagne F, Day AG, Meade MO, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 2018; 44:12–21
- 173 Zhou F, Mao Z, Zeng X, et al. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Man* 2015;11 1047–1059
- 174 Martin C, Viviani X, Leone M, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-65.
- 175 De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-89.
- 176 Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 1994 Nov 2;272(17):1354-7.
- 177 Boulain T, Runge I, Bercault N, et al. Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival? *J Crit Care* 2009;24:575-82.
- 178 Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006;34:589-97.
- 179 US Natl Inst Health, DailyMed. Current medication information for norepinephrine (norepinephrine bitartate) injection. April 2004
- 180 Am Society Health Sys Pharm Drug Information Bethesda, MD. 2009: 1399
- 181 Ricard JD, et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013 Sep;41(9):2108-15
- 182 Wood PW, Choy JB, Nanda NC, et al. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography* 2014;31:87–100

- 183 Møller-Sørensen H, Graeser K, Hansen KL, et al. Measurements of cardiac output obtained with transesophageal echocardiography and pulmonary artery thermodilution are not interchangeable. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 80–88
- 184 Huang SJ, McLean AS. Appreciating the strengths and weaknesses of transthoracic echocardiography in hemodynamic assessments. *Cardiol Res Pract* 2012; ID 894308
- 185 Hayes MA, Timmins AC, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
- 186 Hollenberg SM, Ahrens TS, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
- 187 Annane D, Vignon P, et al. CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
- 188 Enrico C, Kanoore Edul VS, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012; 27 (6): 630-638
- 189 Riessen R, Tschritter O, Janssens U, et al. Katecholamine: Pro und Kontra. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111:37–46
- 190 Hernandez G, Bruhn A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med* 2013; 39:1435–1443
- 191 Wilkman E, Kaukonen K-M, et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:431–442
- 192 Walley KR. New approaches to modifying inotropy in sepsis-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2017; 45:754-756
- 193 Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Stasinou V, et al. Inotropes in cardiac patients: update 2011. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:432–441
- 194 Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2012; 38:359–367
- 195 Møller MH, Granholm A, Junntila E, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesth Scand* 2018; 62:420–450
- 196 Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Sugihara M, French C, Stephens D et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit Care* 2006;10:R174
- 197 Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care* 2010;14:R109
- 198 Ryoo SM, Lee J, Lee YS, Lee JH, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med*.2018;46(6):e489-e495
- 199 Wolfgang H, Robert Z, Gerhard S, Roland Schmid et al. Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. *Frontiers in medicine* 2019, volume 6 art 50
- 200 Jae Chol Yoon, Won Young Kim Basics of changes in hemodynamic monitoring in sepsis care *Thorac Dis* 2019;11(10):E168-E170 | <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.09.43>
- 201 Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:654-64
- 202 Cohn JN: Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199:118–122
- 203 Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007 370:676–684
- 204, Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1997:214–222
- 205 Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6:199–204
- 206 Monnet X, Marik P, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluidresponsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947
- 207 Douglas IS, Alapat PM, Corl KA et al, Matthew C. et al: Fluid Response Evaluation in Sepsis Hypotension and Shock A Randomized Clinical Trial *CHEST* 2020; 158(4):1431-1445
- 208 Barbier C et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*.2004 Sep;30(9):1740-6.

- 209 Weekes AJ et al. Comparison of serial qualitative and quantitative assessments of caval index and left ventricular systolic function during early fluid resuscitation of hypotensive emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2011 Sep;18(9):912-21
- 210 Haydar S.A. et al. Effect of bedside ultrasonography on the certainty of physician clinical decision making for septic patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012 Sep;60(3):346-58
- 211 Agricola E. et al. "Ultrasound Comet-Tail Images": A Marker of Pulmonary Edema: A Comparative Study With Wedge Pressure and Extravascular Lung Water *Chest* 127 (5), 1690-1695. 5 2005.
- 212 Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water *J Ultrasound Med*. 2009 Feb;28(2):163-74
- 213 Volpicelli G, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). *Intensive Care Med*. 2012 Apr;38(4):577-91.
- 214 Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004 Feb;30(2):276-81.
- 215 Reissig A, Gramegna A, Aliberti S. The role of lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2012 Jul;23(5):391-7.
- 216 Cortellaro F, Colombo S, Coen D, Duca PG. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Emerg Med J*. 2012 Jan;29(1)
- 217 Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, Gigli C, Betti L, Bartolucci M, Zanobetti M, Ermini FR, Iannello C, Grifoni S. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography *Am J Emerg Med*. 2015 May;33(5):620-5.
- 218 Rozycki GS, Shackford SR. Ultrasound, what every trauma surgeon should know. *J. Trauma* 1996 Jan;40(1):1-4.
- 219 Ross M et al. Emergency physician-performed ultrasound to diagnose cholelithiasis: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2011 Mar;18(3):227-35.
- 220 M Kartal, O Eray, T Erdogru, S Yilmaz Prospective validation of a current algorithm including bedside US performed by emergency physicians for patients with acute flank pain suspected for renal colic *Emerg Med J* 2006;23:341-344.
- 221 Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143:532-38
- 222 Nazeer SR, Dewbre H, Miller AH Ultrasound assisted paracentesis performed by emergency physician vs traditional technique: a prospective, randomized study. *Am J Emerg Med*. 2005 May;23(3):3637.
- 223 Freeman K, Dewitz A, Baker WE. Ultrasound-guided hip arthrocentesis in the ED. *Am J Emerg Med*. 2007 Jan;25(1):80-6.
- 224 A.H. Diacon, M.H. Brutsche and M.Sole`r Accuracy of Pleural Puncture Sites A Prospective Comparison of Clinical Examination with Ultrasound *CHEST* 2003; 123:436-441
- 225 D,F,-Kopman Ultrasound-Guided Thoracentesis *CHEST* 2006; 129:1709-1714
- 226 M. Zanobetti, A. Coppa, F. Bulletti, S.Piazza, P. Nazerian, A. Conti. F. Innocenti, S. Ponchietti, S. Bigiarini, A. Guzzo, C. Poggioni, B. Del Taglia, Y. Mariannini, R. Pini Verification of correct central venous catheter placement in the emergency department: comparison between ultrasonography and chest radiography *Intern Emerg Med*. 2013 Mar;8(2):173-80. doi: 10.1007/s11739-012-0885-7. Epub 2012 Dec 16.
- 227 Tatli F, Ekici U, Kanlioz M, Gozeneli O, Uzunkoy A, Yucel Y, Dirican A. Ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis. *Ann Ital Chir*. 2016;87:152-4. PMID: 27179284
- 228 Topin F, Thierry AL, Catrevaux O, Barnoux T, Menguy P, Bertani A, Massoure PL, Geffroy Y, Tourtier JP, Bougère J. Diagnostic Accuracy of Emergency Physician-Performed Ultrasound for Acute Appendicitis in a Remote Location. *J Emerg Med*. 2016 Jun;50(6):859-67. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.06.085. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26972017
- 229 Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic Accuracy of Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Acute Appendicitis: Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2017 Mar;41(3):693-700. doi: 10.1007/s00268-016-3792-7.
- 230 Yen ZS, Wang HP, Ma HM, et al. Ultrasonographic screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med*. 2002;9:1448-1451.
- 231 Monti J, Cronin A, Gillum B. Ultrasound Detection of Soft Tissue Abscesses Performed by Non-Physician U.S. Army Medical Providers Naïve to Diagnostic Sonography. *Mil Med*. 2017 Mar;182(3):1825-1830.
- 232 Daley J et al. Emergency physician performed tricuspid annular plane systolic excursion in the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2017 Jan;35(1):106-111.

- 233 Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon JL. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2010 Mar;38(3):819-25.
- 234 Thomas G. V. et al Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials *Crit Care Med* 2016; 44:981-991
- 235 Monnet X, Marik P., Teboul J.L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis *Intensive Care Med* (2016) 42:1935-1947
- 236 Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, Baumann BM, et al. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35:1477-1483
- 237 Junker C, Zimmerman JE, Alzola C, Draper EA, et al. A multicenter description of intermediate-care patients: comparison with ICU low-risk monitor patients. *Chest* 2002; 121:1253-1261.
- 238 Prin M, Harrison D, Rowan K, Wunsch H. Epidemiology of admissions to 11 stand-alone high-dependency care units in the UK. *Intensive Care Med* 2015; 41:1903-1910
- 239 Vincent JL, Rubenfeld GD. Does intermediate care improve patient outcomes or reduce costs? *Crit Care* 2015; 19:89.
- 240 Iapichino G, Radrizzani D, Rossi C, Pezzi A, et al. Proposal of a flexible structural-organizing model for the Intensive Care Units. *Minerva Anestesiol* 2007; 73:501-506
- 241 Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, et al. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med* 2016; 44:1553-1602.
- 242 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL (2001) Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286:1754-1758.
- 243 Peres BD, Melot C, Lopes FF, Nguyen B, V, Vincent JL (2002) The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28:1619-1624.
- 244 Ho KM, Lee KY, Williams T, Finn J, Knuiman M, Webb SA (2007) Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality. *Anaesthesia* 62:466-473.
- 245 Minne L, Abu-Hanna A, de JE (2008) Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 12:R161.
- 246 Wang JY, Chen YX, Guo SB, Mei X, Yang P (2016) Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am J Emerg Med* 34:1788-1793.
- 247 Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R and others (2017) 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. *JAMA* 317:290-300.
- 248 . Molina JA, Seow E, Heng BH, Chong WF, et al. Outcomes of direct and indirect medical intensive care unit admissions from the emergency department of an acute care hospital: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014; 4:e005553.
- 249 Gupta T, Puskarich MA, DeVos E, Javed A, et al. Sequential Organ Failure Assessment Component Score Prediction of In-hospital Mortality From Sepsis. *J Intensive Care Med* 2020; 35:810-817.
- 250 Innocenti F, Caldi F, Tassinari I, Meo F, et al. SOFA Score prognostic performance among patients admitted to High-Dependency Units. *Minerva Anestesiol* 2019; 85:1080-1088.
- 251 Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical Care Medicine* 2009; 37:1649-1654
- 252 Spagnolli W, Rigoni M, Torri E, Cozzio S, et al. Application of the National Early Warning Score (NEWS) as a stratification tool on admission in an Italian acute medical ward: A perspective study. *Int J Clin Pract* 2017; 71.
- 253 Alam N, Vegting IL, Houben E, van BB, et al. Exploring the performance of the National Early Warning Score (NEWS) in a European emergency department. *Resuscitation* 2015; 90:111-115.
- 254 . Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J* 2014; 31:482-487.
- 255 Niranjana Kissoon: Sepsis guideline implementation: Benefits, pitfalls and possible solutions. *Critical Care* 2014, 18:207
- 256 Sepsis and the NHS- Annual Review by the All-Party Parliamentary Group on Sepsis 2013/14

- 257 Sepsis: recognition, diagnosis and early management. NICE guideline Published: 13 July 2016 nice.org.uk/guidance/ng51
- 258 Just Say Sepsis! A review of the process of care received by patients with sepsis A report by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (2015)
- 259 Toolkit: Emergency Department management of Sepsis in adults and young people over 12 years- 2016 Produced for the UK Sepsis Trust by: Dr Tim Nutbeam Dr Ron Daniels Dr Jeff Keep
- 260 Standard organizzativi delle strutture di Emergenza-Urgenza Commissione SIMEU-FIMEU Ottobre 2011
- 261 SIMEU Policy Statement “Le unità di Terapia Subintensiva nella rete ospedaliera italiana” Approvato dal Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU in data 15/10/2016
- 262 “Standard di riferimento per le unità di Medicina e Chirurgia d’Accettazione e d’Urgenza nella rete ospedaliera italiana” Policy Statement SIMEU Approvato dal Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU il 24/06/2017
- 263 Dong X et al. Lessons learned comparing immune system alterations of bacterial sepsis and SARS-CoV-2 Sepsis. *Front Immunol* 2020
- 264 Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016
- 265 Vincent JL. COVID-19: it is all about sepsis. *Future Microbiology* 2020
- 266 Olwal et al. Parallels in sepsis and COVID-19 conditions: implications for managing severe COVID-19. *Front Immunol* 2021
- 267 Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020
- 268 Global Sepsis Alliance 2020. COVID-19 / C O R O N A V I R U S /SARS - COV- 2
- 269 Zhang X et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* 2020
- 270 Rothan HA et al. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020
- 271 Leisman DE et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, metaanalysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respiratory Med* 2020
- 272 Wang D et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020
- 273 Dugar S et al. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic J Med* 2020
- 274 RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *The NEJM* DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- 275 Cheng PKC et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1699-700
- 276 To KK-W et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 565-74
- 277 Villar et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020
- 278 Corral-Gudino et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. An open-label randomized trial (GLUCOCOVID) *Wien Klin Wochenschr* <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>
- 279 Dequin P-F et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020
- 280 Tomazini BM et al Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020
- 281 WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020
- 282 Keivan Ranjbar et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial *BMC Infectious Diseases* (2021) 21:337 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06045-3>
- 283 Siemieniuk R et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020
- 284 Cuntrò et al. Blood stream infections during the first wave of COVID-19. A short microbiological retrospective picture at Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *New Microbiologica* 2021
- 285 Antinori et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? *Autoimmunity Reviews* 2020
- 286 Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? Peman J et al. *Rev Iberoam Micol* 2020

-
- 287 Community-acquired bacteraemia in COVID-19 in comparison to influenza A and influenza B: a retrospective cohort study. Thelen et al. BMC Infectious Diseases 2021
- 288 Sepulveda J et al. Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. J Clin Microbiol. 2020
- 289 Hughes S et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. Clin Microbiol Infect. 2020
- 290 . Goyal P et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City N Engl J Med. 2020
- 291 Rawson TM et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis. 2020
- 292 Alhazzani et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. SSC online article