

“SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN”

Sponsor del Progetto:

ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), *SCCM* (Society of Critical Care Medicine), *ACCP* (American College of Chest Physicians), *ATS* (American Thoracic Society), *ACEP* (American College of Emergency Physicians), *ANZICS* (Australian and New Zealand Intensive Care Society), *ESCMID* (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), *ERS* (European Respiratory Society), *ISF* (International Sepsis Forum), *SIS* (Surgical Infection Society), *AACCN* (American Association of Critical Care Nurses)

LINEE GUIDA DELLA CAMPAGNA “SURVIVING SEPSIS” PER IL TRATTAMENTO DELLA SEPSI GRAVE E DELLO SHOCK SETTICO

R.Phillip Dellinger, MD; Jean M. Carlet, MD; Henry Masur, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Thierry Calandra, MD; Jonathan Cohen MD; Juan Gea-Banacloche, MD, PhD; Didier Keh, MD; John C. Marshall, MD; Margaret M. Parker, MD; Graham Ramsay, MD; Janice L. Zimmerman MD; Jean Louis Vincent, MD, PhD; Mitchell M. Levy MD;

per il Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee
(Crit Care Med 2004; 32:858-872 - Intensive Care Med 2004; 30:536-555)
Traduzione della Dottoressa Francesca Rubulotta e del Dottor Giorgio Tulli.
Endorsed by Graham Ramsay for the SSC.

ABSTRACT

Obiettivo: sviluppare delle linee guida per il trattamento della sepsi severa e dello shock settico che siano di facile utilizzo da parte del medico al letto del malato; sotto la spinta della campagna “suriving sepsis”, mettere in atto uno sforzo internazionale per incrementare la conoscenza della malattia e migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da sepsi severa.

Progetto: il processo si è basato su di una metodica Delphi modificata, una “consensus conference”, numerosi incontri di sottogruppi o di persone chiave, teleconferenze, e discussioni online tra gruppi ristretti di esperti o tra i membri dell'intero comitato. La metodologia Delphi modificata impiegata per dare un grado alle raccomandazioni è tratta da una pubblicazione del 2001 sponsorizzata dall'International Sepsis Forum. Gli autori hanno effettuato una review sistematica della letteratura assegnando un grado variabile tra 5 livelli per creare una classificazione da A a E, dove A rappresenta il più alto grado di evidenza. Le Raccomandazioni Pediatriche sono state inserite per confrontarle con quelle degli adulti.

Partecipanti: I membri del comitato comprendono 44 esperti in Terapia Intensiva e in Malattie Infettive a rappresentanza di 11 organizzazioni internazionali.

Risultati: un totale di 46 Raccomandazioni, più le considerazioni per il trattamento dei pazienti pediatrici.

Conclusioni: Raccomandazioni basate sull'evidenza possono essere fatte considerando differenti aspetti del trattamento acuto della sepsi e dello shock settico che speriamo si trasformeranno nel miglioramento della prognosi dei malati critici. L'effetto di queste linee guida sarà formalmente testato e le linee guida saranno aggiornate annualmente, e persino più rapidamente se delle nuove scoperte/conoscenze saranno disponibili.

Parole chiave: Sepsis, Sepsis severa, Shock Settico, Sindrome Settica, Infezione, Linee Guida, Medicina Basata sull'Evidenza, Surviving Sepsis Campaign.

Introduzioni

La mortalità per sepsi severa (disfunzione d'organo o alterazioni secondarie all'ipoperfusione indotte da un'infezione) e per shock settico (ipotensione non corretta con la semplice fluidoterapia ed associata a disfunzione d'organo o ad alterazioni secondarie all'ipoperfusione) nella maggioranza dei centri ospedalieri è ancora molto elevata [1-2]. La velocità e l'adeguatezza della terapia somministrata nelle prime ore successive all'esordio della sindrome, condizionano la prognosi della malattia, così come accade in un attacco d'ischemia acuta del miocardio o di un'ischemia acuta cerebrale. Un gruppo di studio internazionale costituito da esperti nella diagnosi e nel trattamento della sepsi e delle infezioni in medicina critica, si è riunito, in rappresentanza di 11 differenti organizzazioni, per sviluppare le Linee Guida che il clinico potrebbe usare al letto del malato, per migliorare la prognosi dei pazienti affetti da sepsi grave o da shock settico. Questo processo ha rappresentato la FASE II della campagna nota come "Surviving Sepsis Campaign-SSC", un impegno internazionale volto ad aumentare la consapevolezza ed a migliorare la prognosi dei pazienti affetti da sepsi severa o da shock settico. L'impegno finanziario relativo all'organizzazione degli incontri del comitato ed al supporto del gruppo di lavoro per la creazione delle Linee Guida SSC, è stato sostenuto grazie ai "contributi" devoluti a scopo didattico ed educativo dalle industrie farmaceutiche (Eli Lilly, Edwards e Baxter). Nessun membro delle case farmaceutiche è stato ammesso all'interno del Comitato di Redazione delle Linee Guida. Non c'è stato alcun tipo di "condizionamento" da parte delle aziende, per lo sviluppo delle linee guida, e nessuna compartecipazione delle industrie farmaceutiche agli incontri del comitato o di suoi gruppi di lavoro. Non è stato consentito agli sponsor nessun tipo di commento o alcuna percezione riguardante le Raccomandazioni. I promotori dei contributi non hanno potuto leggere le linee guida fino al momento in cui il manoscritto è stato esaminato da un "peer review", ed accettato per la pubblicazione nella sua forma finale. La FASE I della campagna "Surviving Sepsis Campaign" è iniziata nell'Ottobre 2002 con la Dichiarazione di Barcellona effettuata, nell'intento di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da sepsi severa o da shock settico. La FASE III sarà orientata ad implementare l'uso delle Linee Guida nel trattamento della sepsi, e conseguentemente, a valutarne l'impatto sulla prognosi clinica della malattia. Un documento esemplificativo dell'intero progetto, creato a partire dalle ordinanze del Comitato, sarà presentato per essere pubblicato come supplemento. Questo documento rappresenta un riassunto degli eventi che hanno portato all'ottenimento di un'intesa e la presentazione dei punti chiave delle Raccomandazioni. Queste raccomandazioni sono volte a garantire una condotta unitaria nel trattamento e nell'assistenza clinica dei pazienti affetti da sepsi grave e da shock

settico, ma esse non sono applicabili indistintamente a tutti i malati. Le Raccomandazioni derivate da questo documento non possono rimpiazzare la capacità decisionale del clinico, dal momento che egli/ella sono forniti di un unico "insieme" di variabili cliniche relative ad un particolare paziente. Sebbene queste Raccomandazioni siano state scritte principalmente per il malato ricoverato in Terapia Intensiva, molte rispecchiano degli "obiettivi" idonei al trattamento dei pazienti prima del trasferimento in Terapia Intensiva. E' importante rilevare che le eventuali limitazioni conseguenti alla disponibilità di risorse sanitarie, potrebbero impedire ad alcuni medici di rispettare una Raccomandazione particolare.

Metodi

Le raccomandazioni sono classificate secondo una metodologia Delphi modificata, usando delle categorie già descritte in letteratura (Tabella I) [3]. Questa metodica, che definisce i criteri d'assegnazione di un determinato grado ad ogni Raccomandazione, è stata impiegata in una pubblicazione presentata dall'International Sepsis Forum nel 2001 [4]. Il sistema di gradazione è stato applicato alla domanda da cui ciascuna raccomandazione è stata sviluppata. Il supplemento conterrà del materiale concernente la progettazione, alcuni interrogativi, ed alcuni approfondimenti riguardanti il razionale che ha incoraggiato la formulazione delle Raccomandazioni. Questo articolo, invece, ha l'obiettivo d'essere conciso e di facile uso per il medico al letto del malato. La pubblicazione del 2001 costituisce il punto di partenza dell'attuale processo, e contiene la ricerca fatta su Medline di tutti gli studi clinici effettuati nei 10 anni precedenti l'osservazione, oltre che l'approfondimento manuale fatto cercando lavori presentati su altre rilevanti riviste. Le Linee Guida SSC hanno preso in esame la base d'evidenza presente nelle pubblicazioni del 2001 (attraverso tutto il 1999) ed hanno ripetuto lo stesso processo per il 2000 attraverso tutto il 2003. Il Comitato si è incontrato nel Giugno del 2003 per la presentazione dei primi dati e delle raccomandazioni. In questa fase le Raccomandazioni sono state discusse e criticate. Ogni studio clinico, usato a sostegno delle Raccomandazioni, è stato classificato basandosi sulla metodologia presentata nella Tabella I e ponendo l'accento sulla presenza o sull'assenza di importanti elementi quali ad esempio la randomizzazione, l'assegnazione cieca dell'outcome, l'analisi dei pazienti "intent to treat", e la definizione esplicita dell'obiettivo primario di cura. Tutti gli articoli sono stati valutati inizialmente da sottogruppi ed in particolare da due o tre membri del comitato. La sopravvivenza del malato (a 28-30 giorni) è stata considerata misura convenzionale del risultato, ed è stata usata per valutare il beneficio di un intervento terapeutico. Nei pochi casi in cui la risposta alla terapia è stata stimata usando una grandezza differente, questa è stata riportata nel Razionale della Raccomandazione. Nel momento in

cui i risultati di uno studio clinico hanno fornito ampia evidenza, che uno specifico trattamento migliora la prognosi in una popolazione di malati critici, notoriamente costituita da un gran numero di pazienti settici, questo lavoro è stato esaminato per la determinazione del grado della Raccomandazione. Non è stata adottata una metodologia basata strettamente sull'evidenza, ad esempio, non è stato utilizzato un sistema a punteggio. L'obiettivo è stato quello di ottenere il consenso generale da parte dei membri del comitato, e questa evenienza si è verificata per tutte le Raccomandazioni fatta eccezione due circostanze. In questi due casi (raccomandazione C3 e H1) l'unanimità è stata ottenuta aggiungendo delle sotto-raccomandazioni contenenti le differenti opinioni degli esperti. Un epidemiologo esterno alla commissione è stato interpellato per risolvere le discordanze secondarie al grado assegnato ad ogni studio clinico. In realtà, questa evenienza si è verificata una sola volta, e si è conclusa con la risoluzione completa delle divergenze iniziali. Ciascun membro del comitato ha compilato una dichiarazione d'assenza di conflitti d'interessi, preparata durante uno degli incontri. Gli esperti sono stati divisi in sottogruppi di studio, riguardanti temi per i quali non dovrebbero avere alcun conflitto d'interesse. Una lista completa di potenziali conflitti d'interesse è contenuta in questo articolo. Dopo l'incontro del Giugno del 2003, il processo ha continuato ad evolversi, introducendo nuove correzioni alle Raccomandazioni effettuate, attraverso la corrispondenza elettronica fra i membri del comitato. Un secondo incontro ha avuto luogo i primi giorni di Ottobre del 2003. Un documento è stato completato ed approvato dal comitato e dalle organizzazioni promotrici nel Dicembre del 2003. I metodi basati sull'evidenza sono stati applicati più facilmente ai dati provenienti da studi inerenti interventi terapeutici. La valutazione delle tecniche diagnostiche si è prestata meno all'utilizzo di questo approccio. I lettori noteranno che la maggioranza delle Raccomandazioni non è sostenuta da alti livelli d'evidenza. Molte sono sostenute soltanto da opinioni fornite dagli esperti. Al fine di attribuire, ad una qualsiasi Raccomandazione, un livello più alto d'evidenza, (gradi A, B, C, o D) sono necessari uno o più studi capaci di dimostrare una differenza significativa nella prognosi clinica dei malati trattati rispetto a quelli non trattati. I lavori scientifici che dimostrano dei cambiamenti fisiologici che potrebbero essere succedanei di un effetto benefico sulla prognosi clinica, non sono stati avvalorati come gli studi pilota, ma sono stati usati per validare simili lavori che mostravano un miglioramento di una variabile clinicamente importante quale la sopravvivenza o la durata del ricovero in Terapia Intensiva. La classificazione di un intervento terapeutico in grado A, B, o C richiede il supporto dato da studi controllati e randomizzati. Le Raccomandazioni sono state suddivise in diversi gradi e sono state seguite da un Razionale. Le referenze bibliografiche sono state fornite a supporto dei gradi A - D. Nelle ordinanze del comitato, il "grading" delle Raccomandazioni non ha stabilito un

ordine di priorità o d'importanza di uno specifico intervento rispetto ad un altro, ma solo il livello di sostegno fornito dalla letteratura. I dati relativi ai pazienti pediatrici sono presentati alla fine del documento, e sono correlati di tutti gli aspetti del trattamento che differiscono dagli adulti. Le raccomandazioni sono raggruppate per categoria e non per gerarchia.

Tabella I Sistemazione di gradazione

Gradi	
A.	Sostenuto da almeno due studi di livello I
B.	Sostenuto da almeno uno studio di livello I
C.	Sostenuto solo da uno studio di livello II
D.	Sostenuto da almeno uno studio di livello III
E.	Sostenuto da uno studio di livello IV o V di evidenza
Livelli di evidenza	
I.	Studi randomizzati, numericamente grandi, con risultati netti e chiari, basso rischio d'errori: falsi positivi (alfa) o falsi negativi (beta).
II.	Studi randomizzati, numericamente piccoli, con risultati incerti; rischio moderato-alto d'errori: falsi positivi (alfa) e/o falsi negativi (beta).
III.	Studi non randomizzati, con gruppi contemporanei studio/controllo.
IV.	Studi non randomizzati, con gruppi di controllo retrospettivi e giudizi forniti dagli esperti.
V.	Serie di casi clinici, studi non controllati, giudizi forniti dagli esperti.

A. Rianimazione iniziale

1. La Rianimazione di un malato in sepsi severa o in ipoperfusione tissutale indotta dalla sepsi (ipotensione o acidosi lattica) dovrebbe iniziare immediatamente dopo l'identificazione della sindrome, e non dovrebbe essere ritardata dall'attesa del ricovero del paziente in Terapia Intensiva. L'elevata concentrazione di lattati nel sangue è indice d'ipoperfusione tissutale anche nei pazienti critici non clinicamente ipotensi. Durante le prime 6 ore gli obiettivi della rianimazione dovrebbero includere i seguenti punti, come facenti parte di un protocollo di terapia:
 - a) Una pressione venosa centrale (PVC) di 8-12 mm Hg
 - a) Una pressione arteriosa media (PAM) \geq di 65 mm Hg
 - b) Una diuresi oraria \geq 0.5 ml/Kg/h⁻¹
 - c) Una ScVO₂ (saturazione del sangue nella vena cava superiore) o SvO₂ (saturazione venosa mista d'ossigeno) \geq 70%.

Raccomandazione di GRADO B

Razionale. La "Early Goal Directed Therapy-EGDT" ossia la terapia precoce diretta al raggiungimento di un obiettivo (APPENDICE E), utilizzata in uno studio prospettico controllato randomizzato mono-centrico (RCT), si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti ricoverati con shock settico nel Dipartimento dell'Emergenza [5]. La rianimazione precoce mirata al raggiungimento, entro le prime 6 ore, degli obiettivi precedentemente elencati ha garantito la diminuzione della mortalità

ospedaliera a 28 giorni di distanza dal ricovero del paziente.

I membri della commissione che ha valutato questo studio, hanno giudicato equivalenti i valori della SvO₂ e quelli della ScVO₂. Sono state ritenute attendibili sia le misure continue della saturazione d'ossigeno che quelle intermittenti. La lattacidemia è un parametro utile, tuttavia non è attendibile nel misurare lo stato del metabolismo tissutale. Nei pazienti ventilati meccanicamente occorre mantenere valori più alti di pressione venosa centrale (12-15 mmHg), a causa dell'aumento della pressione intra-toracica. Una considerazione simile può essere fatta nelle situazioni in cui si registra un aumento della pressione intra-addominale. La causa della tachicardia nei pazienti settici è spesso multifattoriale. Tuttavia, la diminuzione della frequenza cardiaca in seguito alla fluidoterapia è un buon marker dell'adeguatezza del riempimento volmico.

2. Se non si raggiungesse una SvO₂ o una ScVO₂ pari al 70% entro le prime 6 h, nonostante la rianimazione con i fluidi abbia dato un aumento della PVC fino a valori di 8-12 mmHg, si dovrebbero trasfondere delle emazie concentrate per ottenere un Hct > 30% e/o si dovrebbe somministrare della dobutamina (fino ad un massimo di 20 µg/kg/min) per ottenere il suddetto obiettivo.

Raccomandazione di GRADO B

Razionale. Il protocollo usato nello studio citato in precedenza ha come obiettivo un aumento nella SvO₂ ≥ 70%. Questo risultato è stato ottenuto attraverso la somministrazione sequenziale prima di fluidi, poi di globuli rossi concentrati ed infine di dobutamina. Questo protocollo ha garantito un miglioramento significativo nella sopravvivenza dei malati critici [5].

B. Diagnosi

1. Le colture necessarie dovrebbero essere raccolte sempre prima dell'inizio della terapia antibiotica. Per facilitare l'identificazione degli organismi che hanno causano l'infezione, dovrebbero essere eseguite almeno due emocolture, ed in particolare, una attraverso una via per-cutanea ed una attraverso ciascuno dei cateteri vascolari, a meno che il catetere non sia stato introdotto recentemente (< 48 ore). Le colture eseguite in altre sedi, quali ad esempio le urine, il liquido cefalo-rachidiano, le ferite chirurgiche o traumatiche, le secrezioni bronchiali, o altri fluidi corporei, dovrebbero essere prelevate sempre prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica.

Raccomandazione di GRADO D.

Razionale: Sono consigliate due o più emocolture [6]. Teoricamente almeno una emocoltura dovrebbe essere prelevata dal lume di ciascun catetere o dispositivo intra-vascolare. Ottenere delle emocolture sia dal sangue periferico che attraverso i lumi dei cateteri vascolari rappresenta un'importante

strategia terapeutica. Se lo stesso organismo fosse presente in entrambe le colture, la probabilità che esso sia la causa della sepsi severa è significativamente aumentata. Inoltre, se la coltura prelevata attraverso il lume del catetere vascolare fosse positiva, molto più rapidamente della coltura del sangue periferico (per esempio > 2 ore), si potrebbe concludere che il catetere è la sorgente dell'infezione [7]. Nell'analisi di un'emocoltura anche il volume di sangue prelevato è importante [8].

1. Le indagini diagnostiche dovrebbero essere eseguite prontamente per identificare la sorgente dell'infezione ed il microrganismo responsabile. Gli studi "di diagnostica per immagini" ed il campionamento delle possibili sedi d'infezione dovrebbero avvenire tempestivamente. Tuttavia, alcuni pazienti potrebbero essere troppo instabili per consentire la realizzazione di certe procedure invasive o il loro trasporto al di fuori della Terapia Intensiva. In queste circostanze, potrebbero essere particolarmente utili, le indagini eseguite al letto del paziente, come ad esempio gli ultrasuoni.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale: Le indagini diagnostiche potrebbero individuare una sorgente d'infezione che ha l'obbligo di essere drenata, per amplificare la probabilità di successo della terapia. Tuttavia, anche nelle strutture sanitarie più organizzate e fornite di personale specializzato, il trasporto dei pazienti può essere pericoloso, così come può essere rischioso portare i malati critici al di fuori dell'Unità di Terapia Intensiva, in apparecchiature radiografiche con difficoltosa via d'accesso ed insufficiente sistema di monitoraggio.

C. Terapia antibiotica

1. La terapia antibiotica endovenosa dovrebbe essere iniziata entro la prima ora dal riconoscimento della sepsi grave, e dopo il prelievo delle appropriate colture.

Raccomandazione di GRADO E:

Razionale: Nel trattamento dei pazienti con sepsi severa o con shock settico la priorità è rappresentata dallo stabilire un accesso vascolare e dall'iniziare una rianimazione aggressiva attraverso l'infusione di fluidi. Tuttavia, la tempestiva somministrazione di antibiotici, costituisce una strategia logica, e può richiedere un accesso vascolare differente. Una tattica utile, per aumentare la probabilità che gli agenti antimicrobici siano infusi prontamente, è quella di garantire, in situazioni d'emergenza, la disponibilità di antibiotici pre-miscelati in un Dipartimento d'Emergenza o in una Terapia Intensiva. Il personale dovrebbe essere a conoscenza del fatto che alcuni agenti richiedono un tempo d'infusione più lungo mentre altri possono essere somministrati più rapidamente o perfino in bolo.

2. La terapia antibiotica iniziale è empirica, e deve includere uno o più farmaci attivi contro i

possibili patogeni (batterici o fungini) e deve essere in grado di penetrare efficacemente i presunti focolai di sepsi. La scelta degli antibiotici deve rispecchiare la sensibilità dei microrganismi presenti nella comunità e nell'ospedale d'appartenenza all'agente antimicrobico.

Raccomandazione di GRADO D.

Razionale: la scelta empirica degli antibiotici dipende da complesse problematiche legate: all'anamnesi del paziente (incluse eventuali intolleranze a farmaci), alle co-morbidità, alla sindrome clinica ed al tipo di resistenze possedute dai microrganismi presenti nella comunità, nell'ospedale od in altre strutture sanitarie.

La scelta iniziale di un regime antimicrobico empirico dovrebbe mirare ad uno spettro abbastanza ampio di patogeni, seguendo i suddetti criteri, e agendo su tutti i micro-organismi possibili, poiché il margine d'errore ammissibile nel trattamento dei pazienti critici è molto piccolo. Per contro, il non iniziare prontamente una terapia antibiotica appropriata (per esempio una terapia che sia attiva contro l'agente causale patogeno) ha effetti estremamente negativi sulla prognosi della malattia, secondo i dati tratti dall'evidenza [9-10-11-12].

Anche se limitare l'uso degli antibiotici, ed in particolare modo di quelli ad ampio spettro, è importante in linea generale, per ridurre il rischio di una superinfezione e per diminuire lo sviluppo di patogeni antibiotico resistenti, nei pazienti con sepsi grave e con shock settico occorre mantenere una terapia antibiotica ad ampio spettro fino al riconoscimento dell'agente causale e dell'antibiogramma. Al momento della diagnosi, la riduzione del numero degli antibiotici ed il restringimento dello spettro della terapia antibiotica, rappresentano una strategia importante da attuare al fine di limitare lo sviluppo di patogeni resistenti ed a controllare i costi (terapia mirata).

Tutti i pazienti dovrebbero ricevere una dose piena di carico per ciascun antibiotico. Tuttavia, i pazienti con sepsi severa o con shock settico spesso hanno una funzione renale o epatica ridotta e possono avere alterati volumi di distribuzione dovuti all'aggressiva rianimazione con i fluidi. Il farmacista dovrebbe essere consultato in Terapia Intensiva, per assicurare che siano sempre misurate le concentrazioni seriche ideali, per massimizzare l'efficacia e per minimizzare la tossicità degli antibiotici [13-14-15-16].

La terapia antimicrobica dovrebbe sempre essere rivalutata sulla base dei dati microbiologici e clinici, dopo 48-72 ore dal suo inizio, allo scopo di impiegare antibiotici a spettro meno ampio per limitare lo sviluppo di resistenze, per ridurre la tossicità, e per minimizzare i costi. Una volta identificato l'agente eziologico, non esiste alcuna evidenza che la terapia antibiotica combinata sia più efficace della monoterapia. La durata del trattamento dovrebbe essere in media di 7-10 giorni e dovrebbe essere guidata dalla risposta clinica del malato.

Raccomandazione di GRADO E:

a. Alcuni esperti raccomandano la terapia combinata per le infezioni da *Pseudomonas* spp.
Raccomandazione di GRADO E.

b. La maggior parte degli esperti userebbe una terapia combinata per i pazienti neutropenici con sepsi severa o con shock settico. Nei pazienti neutropenici, la terapia ad ampio spettro deve essere somministrata per tutta la durata della neutropenia.

Raccomandazione di GRADO E

Razionale: L'uso degli agenti antimicrobici con uno spettro più stretto e la riduzione della durata della terapia diminuiscono la probabilità che il paziente sviluppi una superinfezione a mezzo di organismi patogeni o di organismi resistenti quali la *Candida* spp, il *Clostridium difficile*, e l'*Enterococcus faecium* vancomicina-resistente. Tuttavia, il desiderio di minimizzare le superinfezioni e le altre complicanze non dovrebbe avere il sopravvento sulla necessità di somministrare un ciclo adeguato di antibiotici.

4. Se la sindrome clinica che si presenta all'osservazione fosse causata da agenti eziologici non-infettivi la terapia antibiotica dovrebbe essere sospesa tempestivamente per minimizzare lo sviluppo di patogeni resistenti e la superinfezione con altri organismi patogeni.

Raccomandazione di GRADO E

Razionale: Il clinico deve essere consapevole che le emocolture sono negative nella maggioranza dei pazienti in sepsi severa o in shock settico. Cosicché, la decisione di continuare, restringere lo spettro o interrompere la terapia antibiotica, deve essere presa in conformità ad un giudizio clinico ed in base ai risultati delle altre colture.

D. Controllo del focolaio infettivo ("Source control")

1. Ogni malato affetto da sepsi severa deve essere studiato per escludere la presenza di una fonte d'infezione eradicabile tramite misure di controllo, quali il drenaggio nel caso di un ascesso o di un'area locale d'infezione, l'asportazione di tessuto necrotico infetto, la rimozione di un presidio potenzialmente infetto o il definitivo controllo di un focolaio infetto fonte continua di contaminazione microbica [17]. (APPENDICE A: esempi di potenziali siti d'infezione che richiederebbero interventi di "source control")

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale: Gli intensivisti dovrebbero avvalersi della consulenza di specialisti in altre discipline quale la radiologia, la chirurgia, la pneumologia e la gastroenterologia per ottenere saggi diagnostici e per drenare, asportare, rimuovere la sorgente d'infezione nel modo più appropriato.

2. La scelta del metodo migliore per controllare il focolaio infettivo deve essere ponderata in

rapporto ai rischi ed ai benefici legati allo specifico intervento. I metodi di controllo del focolaio possono essere causa di successive complicanze come ad esempio l'emorragia, la fistole, le lesioni d'organi; ed in generale dovrebbe essere praticato l'intervento che soddisfa l'obiettivo del "controllo dell'infezione" associato a minime alterazioni fisiologiche, ad esempio bisognerebbe considerare il drenaggio percutaneo di un ascesso, anziché sempre e solo quello chirurgico [18].

Raccomandazione di GRADO E

3. Nell'eventualità in cui un focolaio infettivo fosse identificato, e giudicato trattabile tramite misure di controllo chirurgiche, queste dovrebbero essere intraprese rapidamente. Nel caso in cui la causa della sepsi severa o dello shock settico fosse un ascesso intra-addominale, una perforazione gastro-intestinale, una colangite o un'ischemia intestinale, le misure di controllo dovrebbero succedersi prontamente alle manovre iniziali di rianimazione e di stabilizzazione del malato.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale: Serie di casi clinici ed opinioni fornite dagli esperti supportano l'idea che la rapida eradicazione di una fonte di contaminazione microbica è essenziale per la sopravvivenza di un paziente affetto da sepsi grave o da deterioramento acuto dello stato fisiologico. Gli interventi dovrebbero essere intrapresi dopo un'adeguata rianimazione. L'intervento tempestivo o d'emergenza è di particolare importanza per i pazienti con necrosi infetta dei tessuti molli o con ischemia intestinale [19]

4. Se un catetere intravascolare rappresentasse una potenziale sede d'infezione, questo dovrebbe essere rimosso subito dopo avere introdotto uno nuovo dispositivo.

Raccomandazione di GRADO E

Razionale: I cateteri intravascolari sono origine del maggior numero d'infezioni nosocomiali del torrente circolatorio. Quando il paziente sviluppa una sepsi di origine sconosciuta, è razionale lasciare i presidi intravascolari in situ finché non è stata identificata la causa o la sede della sepsi. Tuttavia, quando il paziente presenta una sepsi severa o uno shock settico d'origine sconosciuta, il medico dovrebbe vagliare l'ipotesi della rimozione e della sostituzione dell'accesso vascolare come una priorità, anche se il presidio è tunnelizzato o impiantato chirurgicamente [20-21].

E. Fluidoterapia

Consultare le Raccomandazioni riportate nel paragrafo relativo alla rianimazione iniziale [A1-2] per capire la tempistica della rianimazione.

1. La rianimazione con i fluidi consiste nell'infusione di cristalloidi o di colloid naturali o

artificiali. Non esiste evidenza che supporti la superiorità degli uni rispetto agli altri.

Raccomandazione di GRADO C.

Razionale. Nonostante studi prospettici controllati randomizzati centrati sulla valutazione del tipo di fluidi da adottare per la rianimazione dei pazienti in shock settico siano carenti, le meta-analisi che confrontano studi clinici in cui la fluidoterapia è avvenuta rispettivamente con cristalloidi o con colloidi, in generale ed in popolazioni di pazienti chirurgici, non hanno dimostrato differenze significative sulla prognosi di questi malati, e ciò appare generalizzabile anche per i pazienti settici [22-23-24]. Poiché il volume di distribuzione è molto più ampio per i cristalloidi rispetto ai colloidi, la rianimazione con i cristalloidi richiede volumi d'infusione maggiori per raggiungere gli stessi risultati e conseguentemente potrebbe causare maggiore edema interstiziale.

2. Il "reintegro" volemico in pazienti con sospetta ipovolemia (sospetta inadeguata circolazione arteriosa) deve essere eseguito con 500-1000 ml di cristalloidi e con 300-500 ml di colloidi infusi in 30', e ripetuti in base alla risposta (aumento della pressione arteriosa e della diuresi) ed alla tolleranza del malato (evidenza di "sovraccarico" del volume intravascolare).

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Il reintegro volemico deve essere considerato separatamente rispetto all'incremento della somministrazione di fluidi di mantenimento. Il "challenge" dei fluidi è un termine usato per descrivere il periodo iniziale d'espansione volemica, durante il quale si deve valutare con attenzione, la risposta del paziente alla somministrazione dei liquidi. Durante questo periodo, grandi quantità di fluidi possono essere somministrate in un breve periodo di tempo, sotto uno stretto monitoraggio, allo scopo di quantizzare la risposta del paziente, e di evitare la comparsa di edema polmonare. Il grado di ipovolemia nei pazienti con sepsi severa è estremamente variabile. A causa della venodilatazione e del progressivo "leakage" dei capillari, molti pazienti richiedono una rianimazione mediante fluidoterapia molto aggressiva durante le prime 24 h di trattamento. I liquidi in entrata sono molto di più di quelli in uscita, ed il bilancio tra entrate ed uscite non ha nessuna utilità nel giudicare la carenza/richiesta/necessità di fluidi.

F. I vasopressori

1. Nel caso in cui un appropriato reintegro volemico non riuscisse a migliorare la pressione arteriosa e la perfusione degli organi, si dovrebbe iniziare la terapia con vasopressori. Questa terapia potrebbe anche essere necessaria per sostenere transitoriamente le funzioni vitali del paziente e per mantenere la perfusione, nei casi in cui l'ipotensione diventa rischiosa per la vita stessa del malato, anche

durante il reintegro volumico e un'ipovolemia non ancora corretta.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Al di sotto di una certa pressione arteriosa media si perde l'autoregolazione a livello di alcuni distretti vascolari e la perfusione diventa dipendente, in modo lineare, dalla pressione. Così i pazienti richiedono una terapia con vasopressori per raggiungere una pressione minima di perfusione e per mantenere un flusso adeguato. E' importante raggiungere l'obiettivo di una buona pressione arteriosa valutando la perfusione totale dell'organismo, misurando la concentrazione dei lattati ematici. La rianimazione appropriata, usando i fluidi, rappresenta un aspetto fondamentale del trattamento dei pazienti in shock settico. In teoria, questa dovrebbe essere eseguita prima dell'impiego dei vasopressori, ma è frequentemente necessario iniziare la terapia farmacologica con vasopressori, in fase precoce, come misura d'emergenza nei pazienti con shock grave [25-26]

2. Sia la noradrenalina che la dopamina (attraverso un catetere centrale) rappresentano dei farmaci vasopressori di prima scelta per correggere l'ipotensione nel caso di uno shock settico.

Raccomandazione di GRADO D.

Razionale. Sebbene non esista evidenza per decidere di utilizzare una catecolamina rispetto ad un'altra, studi su animali e sull'uomo, hanno dimostrato l'esistenza di alcuni vantaggi nell'impiego della norepinefrina e della dopamina rispetto all'adrenalina (tachicardia, possibili effetti collaterali sul circolo splancnico) e alla fenilefrina (diminuzione della gittata cardiaca). La fenilefrina è l'agente adrenergico meno tachicardizzante. La dopamina aumenta la pressione arteriosa media e la portata cardiaca, principalmente, grazie ad un incremento della gittata cardiaca e della frequenza cardiaca. La norepinefrina aumenta la pressione arteriosa media, grazie ai suoi effetti vasocostrittori associati a minime variazioni della frequenza e ad un minor aumento della gittata cardiaca rispetto alla dopamina. Ambedue possono essere usate come agenti di prima scelta per correggere l'ipotensione nella sepsi. La norepinefrina è più potente e più efficace rispetto alla dopamina, nel migliorare l'ipotensione del paziente in shock settico. La dopamina può essere particolarmente utile nei pazienti con funzione sistolica compromessa, ma essa provoca più facilmente tachicardia e può essere più aritmogena [25- 27-28-29-30].

3. Basse dosi di dopamina non andrebbero usate per la protezione renale come parte del trattamento della sepsi severa, perché non sono efficaci/indicate.

Raccomandazione di GRADO B.

Razionale. Uno studio randomizzato molto ampio ed una meta-analisi hanno confrontato l'effetto nei pazienti critici della dopamina a basse dosi rispetto al placebo. Questi lavori non hanno dimostrato differenze nella prognosi primaria (picco della

creatinina serica, necessità di supporto renale, diuresi oraria, tempo di recupero della funzione renale) ed in quella secondaria (sopravvivenza in Terapia Intensiva, dimissione dall'ospedale, lunghezza della degenza in Terapia Intensiva, in Ospedale, aritmie). I dati disponibili non incoraggiano l'uso di basse dosi di dopamina per preservare o per migliorare la funzione renale [31-32].

4. Tutti i pazienti in terapia con vasopressori dovrebbero avere un catetere arterioso posizionato al più presto possibile, in base alla disponibilità delle risorse.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Nei pazienti in shock la misurazione della pressione arteriosa incruenta, usando una cuffia è spesso inattendibile, il catetere arterioso garantisce una misura accurata e riproducibile della pressione arteriosa. Il monitoraggio attraverso questi dispositivi intravascolari permette l'analisi dell'onda pressoria battito per battito, conseguentemente le decisioni terapeutiche possono basarsi su misurazioni della pressione arteriosa registrate sul momento [25]. Il cateterismo arterioso nel dipartimento d'emergenza non sempre è possibile o non è agevole. E' importante anche conoscere le complicanze derivanti dal posizionamento del catetere arterioso. Il cateterismo arterioso può essere fonte di complicanze quali l'emorragia e danni alla parete del vaso.

5. La vasopressina potrebbe essere impiegata nei pazienti in shock refrattario all'opportuna rianimazione con i fluidi ed alle alte dosi dei comuni vasopressori. Sulla base dei risultati degli studi in corso, non è consigliato l'uso della vasopressina come farmaco di prima scelta, a sostituzione della norepinefrina o della dopamina.

Se usata negli adulti, essa dovrebbe essere somministrata in infusione continua alla velocità di 0,01-0,04 U/min. La vasopressina può diminuire la gittata cardiaca.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Basse dosi di vasopressina possono essere efficaci nell'aumentare la pressione arteriosa nei soggetti refrattari ad altri vasopressori, sebbene non siano ancora disponibili dati relativi all'outcome di questi malati. A differenza della noradrenalina e della dopamina, la vasopressina è un vasocostrittore diretto, privo di effetti inotropi o cronotropi, e può provocare la diminuzione della portata cardiaca e la riduzione del flusso epato-splancnico. La maggior parte dei lavori pubblicati escludono dal trattamento con vasopressina tutti i pazienti con un indice cardiaco < 2 o 2.5 L/min.m^{-2} . Il farmaco dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione cardiaca. Alcuni studi hanno dimostrato che la concentrazione di vasopressina è elevata durante le prime fasi dello shock settico, tuttavia nella maggioranza dei pazienti in shock continuo, la sua concentrazione si riduce fino a valori normali

entro 24-48 h [33]. Questo fenomeno è stato definito come “deficit relativo della vasopressina”, poiché in corrispondenza all’ipotensione ci si aspetterebbe una vasopressina elevata. Il significato di questo dato di laboratorio è sconosciuto. Dosi di vasopressina > 0.04 unità/min sono state associate ad ischemia miocardica, diminuzione significativa della portata cardiaca ed arresto cardiaco [34-35-36].

G. Terapia con inotropi

1. Nei pazienti con bassa portata cardiaca, nonostante un’adeguata rianimazione con i fluidi, si dovrebbe usare la dobutamina per aumentare la gittata cardiaca. La dobutamina dovrebbe essere associata ai vasopressori, quando impiegata in pazienti con bassa pressione arteriosa.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. La dobutamina rappresenta l’inotropo di prima scelta per i pazienti con sospetta o accertata bassa portata cardiaca, malgrado normali pressioni di riempimento ventricolare sinistro (o ad una valutazione clinica d’adeguato riempimento volumico) o un’idonea pressione arteriosa media. In assenza di misurazioni della portata cardiaca, i pazienti ipotesi, con sepsi severa, potrebbero avere una portata cardiaca bassa, normale o aumentata. Per questo motivo, si raccomanda il trattamento combinato con inotropi e vasopressori, come ad esempio la norepinefrina e la dopamina. Qualora fosse disponibile il monitoraggio della portata cardiaca, oltre a quello della pressione arteriosa, un vasopressore come la norepinefrina, ed un inotropo come la dobutamina potrebbero essere usati separatamente, allo scopo di raggiungere determinati livelli di pressione arteriosa media e di portata cardiaca.

2. Una strategia basata sull’aumento dell’Indice Cardiaco, per ottenere un livello elevato arbitrariamente predefinito, non è consigliata.

Raccomandazione di GRADO A.

Razionale. Due grandi studi clinici prospettici, eseguiti in pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva a causa di una sepsi severa, hanno fallito nel dimostrare degli effetti benefici nell’aumento della DO₂ fino a livelli sopranormali, tramite l’infusione di dobutamina [37-38]. Lo scopo della rianimazione dovrebbe essere quello di raggiungere livelli adeguati di DO₂, evitando l’ipossia tissutale flusso-dipendente.

H. Steriodi

1. I Corticosteroidi per via endovenosa (idrocortisone 200-300 mg/die, per 7 giorni, somministrati in 3-4 boli die o in infusione continua) sono raccomandati nei pazienti in shock settico che richiedono l’infusione di vasopressori per mantenere un’adeguata

pressione arteriosa, nonostante un’adeguata fluidoterapia.

Raccomandazione di GRADO C.

Razionale. In uno studio multicentrico prospettico controllato randomizzato i pazienti con shock settico severo hanno dimostrato un rilevante miglioramento dello stato di shock ed una riduzione della mortalità, specie se affetti da insufficienza cortico-surrenale relativa (definita come un aumento della cortisolemia ≤ 9 µg/dl, dopo stimolazione con ormone adrenocorticotropo (ACTH) [39]. Altri due piccoli studi prospettici controllati randomizzati hanno evidenziato la significativa efficacia del trattamento nel migliorare lo stato di shock [40-41]. Nel primo studio, i pazienti avevano uno shock settico molto più severo (pressione arteriosa sistolica < 90 mm Hg nonostante i vasopressori) rispetto ai due studi successivi (pressione arteriosa sistolica > 90 mmHg con i vasopressori).

- a. Alcuni esperti consigliano di usare il test di stimolazione con 250 µg di ACTH per identificare i “responders”(aumento della cortisolemia > 9 µg/dl 30-60 minuti dopo la somministrazione di ACTH) interrompendo in questi pazienti la somministrazione di steroidi. I medici non dovrebbero attendere i risultati della stimolazione con ACTH per iniziare la terapia con gli steroidi. (APPENDICE F)

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Uno studio ha dimostrato che un aumento del cortisolo >9 µg/dl dopo il test con 250 µg di ACTH identifica coloro che sopravvivranno allo shock settico (“responders”) [42]. Un trial successivo ha dimostrato che una “dose stress” di steroidi migliora la sopravvivenza nei pazienti il cui test con ACTH non ha prodotto un aumento della cortisolemia (“non responders”). Il trattamento con steroidi nei “responders” è inefficace [39]. Le raccomandazioni per identificare un’insufficienza surrenale relativa variano a seconda: dei diversi “cut-off” assegnati ai livelli di cortisolo prelevato random, del picco di cortisolo dopo stimolazione, dell’aumento del cortisolo nel sangue dopo stimolazione, e della combinazione di questi criteri [43-44-45]. I medici dovrebbero considerare la somministrazione di una dose di desametasone nei pazienti con shock settico, prima che venga eseguito il test di stimolazione con ACTH, poiché il desametasone, a differenza dell’idrocortisone, non interferisce con la misurazione del cortisolo ematico.

- b. Alcuni esperti consiglierebbero di diminuire il dosaggio degli steroidi con la risoluzione dello shock settico.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Non esistono studi comparativi l’efficacia di un regime terapeutico di durata fissa ed uno guidato dalla clinica del malato. Due studi controllati randomizzati hanno usato un protocollo di trattamento di durata fissa [39-41], mentre in un altro lavoro la terapia è stata ridotta dopo la risoluzione dello stato di shock, ed è stata interrotta dopo 6 giorni [40].

c. Alcuni esperti diminuiscono gradualmente la dose degli steroidi ("Tapering") alla fine del trattamento.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Solo uno studio ha registrato l'effetto rebound emodinamico ed immunologico secondario alla brusca sospensione dei corticosteroidi [46]

d. Alcuni esperti accoppiano fludrocortisone (50 µg per os x 4 volte /die) a questo regime terapeutico.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. In un lavoro è stato associato fludrocortisone 50 µg per os [39] alla terapia. Ma poiché l'idrocortisone ha attività intrinseca mineralcorticoide, è controverso il criterio secondo cui il fludrocortisone dovrebbe essere aggiunto.

2. Dosi di idrocortisone > 300 mg/die non dovrebbero essere usate per trattare la sepsi grave e lo shock settico.

Raccomandazione di GRADO A.

Razionale. Due studi clinici prospettici controllati e randomizzati e due meta-analisi hanno concluso che, alte dosi di corticosteroidi per la terapia della sepsi severa e dello shock settico sono inefficaci e dannose [47-48-49-50]. Tuttavia, potrebbero sussistere delle buone motivazioni per mantenere alte dosi di corticosteroidi nel trattamento di altri quadri clinici diversi dallo shock settico.

In assenza di shock, i corticosteroidi non dovrebbero essere somministrati per il trattamento della sepsi. Tuttavia non c'è una specifica controindicazione a continuare la terapia di mantenimento con steroidi o ad impiegare dosi stress di steroidi se la storia clinica del malato o il quadro endocrino del paziente lo richiedano.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Non esistono studi che dimostrano che dosi stress di steroidi migliorino la prognosi dei pazienti in sepsi, senza un quadro di shock settico, a meno che il malato non richieda una terapia sostitutiva con dosi stress di steroidi, per la sua storia clinica o per la presenza di un'insufficienza surrenalica.

I. Proteina C Attivata Umana Ricombinante (rhAPC)

1. La rhAPC è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di morte (APACHE II ≥ 25 , insufficienza multi-organo indotta dalla sepsi, shock settico, ARDS secondario alla sepsi) privi di controindicazioni assolute al trattamento, quali il pericolo di sanguinamento, o controindicazioni relative quali la scarsità del potenziale effetto benefico della terapia con rhAPC (APPENDICE B contiene le controindicazioni assolute).

Raccomandazione di GRADO B.

Razionale. La risposta infiammatoria nella sepsi severa è totalmente legata all'attività pro-coagulante

ed all'attivazione endoteliale. La risposta infiammatoria nella sepsi è procoagulante negli stadi precoci. La rhAPC, una proteina endogena con proprietà anti-infiammatorie ed anticoagulanti, è, secondo i dati di un ampio studio multicentrico prospettico controllato randomizzato, in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con disfunzione d'organo indotta dalla sepsi [50].

Attualmente, l'entità del rischio è determinata meglio al letto del paziente attraverso la valutazione ed il giudizio clinico. Considerando l'incertezza della stima del rischio e la potenzialità di un rapido deterioramento dei pazienti con sepsi severa e shock settico, una volta che il malato è riconosciuto essere ad alto rischio di morte, il trattamento con rhAPC dovrebbe essere iniziato il più rapidamente possibile.

J. Somministrazione di emoderivati

1. Dopo la correzione dello stato d'ipoperfusione, in assenza di condizioni debilitanti quali una malattia coronarica acuta importante, un'emorragia acuta, l'acidosi lattica (vedi le raccomandazioni per la rianimazione iniziale), si dovrebbero trasfondere globuli rossi concentrati solo se l'Hb diminuisce <7,0 g/dl (<70g/l) fino ad un valore ideale pari a 7,0-9,0 g/dl (70-90 g/l).

Raccomandazione di GRADO B.

Razionale. Sebbene non sia stato identificato il valore di Hb ottimale per i pazienti in sepsi severa, lo studio noto come TRICC "Transfusion Requirements in Critical Care" suggerisce che una Hb compresa tra 7 e 9 g/dl (70-90 g/l) possa essere adeguata nella maggioranza dei pazienti critici. Una soglia di trasfusione pari a 7.0 g/dl (70g/l) non è associata ad un aumento percentuale della mortalità. La trasfusione di globuli rossi concentrati nei pazienti settici aumenta il DO₂, ma in genere, non aumenta il VO₂ [51-52-53]. Questa soglia di 7 g/dl contrasta con l'obiettivo di mantenere un Hct del 30% nei pazienti con bassa saturazione venosa centrale (SvO₂) durante le prime 6 h di rianimazione dello shock settico.

2. L'eritropoietina non è raccomandata come un trattamento specifico dell'anemia associata a sepsi severa. Il farmaco si può impiegare quando in questi malati si riscontrano gli altri criteri necessari a promuovere l'uso dell'eritropoietina, quali un'insufficienza renale associata alterazione della produzione di globuli rossi.

Raccomandazione di GRADO B.

Razionale. Non vi sono informazioni specifiche sull'uso dell'eritropoietina nei pazienti settici, ma studi clinici in pazienti critici hanno dimostrato la diminuzione del numero d'unità di sangue fresco concentrato trasfuso, senza tuttavia alcun effetto sulla prognosi clinica [54-55]. I pazienti con sepsi severa e shock settico possono presentare delle

condizioni concomitanti tali da non permettere l'impiego dell'eritropoietina.

3. L'uso di plasma fresco congelato non è raccomandato esclusivamente per correggere le anomalie presenti negli esami di laboratorio riguardanti la coagulazione, in assenza di un sanguinamento attivo o senza la programmazione di procedure invasive.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Sebbene studi clinici non abbiano valutato l'impatto della trasfusione di plasma fresco sull'outcome dei pazienti critici, diverse organizzazioni scientifico-professionali raccomandano l'uso di plasma fresco congelato nelle coagulopatie, solo quando esiste una documentata deficienza dei fattori della coagulazione (aumento del tempo di protrombina, dell'INR, dell'aPTT) o la presenza di un sanguinamento attivo o prima di procedure chirurgiche o invasive.

4. La somministrazione di ATIII non è raccomandata per il trattamento della sepsi severa e dello shock settico.

Raccomandazione di GRADO B.

Razionale. Un trial clinico in fase III che ha indagato la terapia con alte dosi di ATIII, non è riuscito a dimostrare alcun beneficio sulla mortalità a 28 giorni in pazienti adulti con sepsi severa e shock settico. Alte dosi di ATIII sono associate ad aumentato rischio di sanguinamento, specie se somministrate insieme ad eparina [59].

5. In pazienti con sepsi severa, le piastrine dovrebbero essere somministrate quando sono $< 5.000/\text{mm}^3$ ($5 \times 10^9/\text{L}$), indipendentemente da un'apparente sanguinamento; le piastrine dovrebbero essere trasfuse quando la conta è tra 5.000 e $30.000/\text{mm}^3$ ($5-30 \times 10^9/\text{L}$) ed esiste un rischio significativo di sanguinamento. Una conta piastrinica più alta $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$) è tipicamente richiesta in caso di procedure invasive o di interventi chirurgici.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Le linee-guida per la trasfusione di piastrine derivano da opinioni fornite dagli esperti e dai dati basati sull'esperienza, tratta curando dei pazienti sottoposti a chemioterapia. Le raccomandazioni tengono conto della causa della piastrinopenia, della disfunzione piastrinica, del rischio di sanguinamento e della presenza di malattie concomitanti [56-57-58].

K. Ventilazione meccanica in corso di ALI/ARDS indotte dalla sepsi

1. Gli alti volumi correnti associati ad alte pressioni di plateau dovrebbero essere evitati in corso di ALI/ARDS. I medici dovrebbero partire dal principio che la diminuzione del volume corrente in 1-2 h, fino a "bassi volumi correnti" pari a 6 ml/Kg di peso corporeo ideale, rappresenta un obiettivo della terapia, così come il

contemporaneo mantenimento di una pressione di plateau di fine inspirazione < 30 cm H₂O (APPENDICE C: formula per calcolare il peso corporeo ideale).

Raccomandazione di GRADO B.

Razionale. Negli ultimi 10 anni diversi studi controllati randomizzati multicentrici hanno valutato gli effetti di una limitazione della pressione inspiratoria attraverso la modulazione del volume corrente [60-61-62-63]. Questi studi hanno fornito risultati dissimili probabilmente a causa dalle differenze esistenti tra le pressioni delle vie aeree nel gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo [64-65]. Lo studio più grande mai eseguito per valutare la strategia di ventilazione a volume e a pressione limitate, ha evidenziato una diminuzione del 9% di tutte le cause di morte, nei pazienti ventilati con un volume corrente di 6 ml/Kg di peso corporeo predetto (rispetto a quelli ventilati con 12 ml/Kg di peso corporeo predetto) associato al mantenimento di una pressione di plateau < 30 cm H₂O [66].

2. L'ipercapnia (consentire alla PaCO₂ di aumentare al di sopra del valore normale, la cosiddetta ipercapnia permissiva) può essere tollerata, se necessaria, nei pazienti con ALI/ARDS per minimizzare le pressioni di plateau ed il volume corrente.

Raccomandazione di GRADO C.

Razionale. Un aumento improvviso della PaCO₂ potrebbe avere conseguenze fisiologiche quali la vasodilatazione, l'aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, e della portata cardiaca. Permettere modesti aumenti della PaCO₂, associati a diminuzioni del volume corrente e del volume minuto si è dimostrato sicuro in lavori non randomizzati eseguiti su piccole serie di pazienti [67-68]. Soggetti studiati in trials più grandi, il cui obiettivo era quello di limitare le pressioni nelle vie aeree ed il valore dei volumi correnti, hanno dimostrato un miglioramento della prognosi, anche se l'ipercapnia permissiva non rappresentava l'obiettivo primario del trattamento proposto in questi studi [66]. L'uso dell'ipercapnia è limitato nei pazienti con preesistente acidosi metabolica, ed è controindicato in caso di aumentata pressione intracranica. L'infusione di bicarbonato di sodio dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti selezionati per facilitare l'uso dell'ipercapnia permissiva.

3. Un minimo quantitativo di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) dovrebbe essere presente sempre, per prevenire il collasso polmonare di fine espirazione: Impostare la PEEP basandosi sulla severità del deficit di ossigenazione e regolarla in accordo alla FiO₂ necessaria per mantenere un'adeguata ossigenazione, è sicuramente un approccio accettabile (Appendice C). Alcuni esperti modificano la PEEP sulla base delle misurazioni della compliance toraco-polmonare al letto del

paziente (per ottenere la massima compliance, espressione del reclutamento polmonare/alveolare).

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Aumentare la PEEP in corso di ALI/ARDS mantiene le unità polmonari aperte, ossia in grado di partecipare allo scambio dei gas [69-70-71]. La PEEP aumenterà la PaO₂ quando applicata sia attraverso un tubo endotracheale che attraverso una maschera facciale.

4. Nelle strutture in cui sono disponibili sufficienti risorse ed esperienza, la posizione prona dovrebbe essere considerata nei pazienti con ARDS che richiedono livelli elevati e potenzialmente pericolosi di FiO₂ o di pressione di plateau, e che non sono ad alto rischio di complicanze secondarie al cambio di postura.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Parecchi studi, di dimensioni limitate, ed un trial di maggiori dimensioni, hanno dimostrato che la maggioranza dei pazienti rispondono alla pronazione con un miglioramento dell'ossigenazione [72-73-74-75-76]. L'ampio studio multicentrico riguardante la pronazione per 7 ore al giorno, non ha dimostrato un decremento della percentuale di mortalità nei pazienti con ALI/ARDS, tuttavia l'analisi *post hoc* ha evidenziato un miglioramento nei pazienti con ipossiemia più grave dovuta ad un basso rapporto PaO₂/FiO₂ [75]. La pronazione può essere associata a complicanze potenzialmente letali, incluso il rischio di estubazione accidentale, la dislocazione dei cateteri vascolari, etc. Tuttavia, questi problemi sono evitabili con appropriate precauzioni.

5. I pazienti ventilati meccanicamente dovrebbero essere sempre in posizione semiseduta, a meno che non controindicato, e con la testata del letto sollevata a 45°, per prevenire una polmonite associata al ventilatore (VAP).

Raccomandazione di GRADO C.

Razionale. La posizione semiseduta ha dimostrato diminuire l'incidenza delle polmoniti associate al ventilatore (VAP) [77]. I pazienti sono distesi durante diverse procedure, il monitoraggio emodinamico e durante gli episodi d'ipotensione. La posizione del paziente semiseduta dovrebbe essere vista come un indicatore di qualità nella cura di pazienti ventilati meccanicamente.

6. Si dovrebbe impiegare un protocollo di svezzamento ed i pazienti ventilati meccanicamente dovrebbero essere sottoposti giornalmente ad un periodo di prova in respiro spontaneo, per ultimare il loro svezzamento nel caso in cui essi soddisfano i seguenti criteri: a) paziente sveglio e collaborante b) paziente emodinamicamente stabile (senza agenti vasopressori) c) paziente senza nessuna nuova condizione patologica in atto d) basso volume corrente e bassa PEEP f) richieste di FiO₂ che

possono essere soddisfatte con un buon margine di sicurezza da una maschera o da una cannula nasale. Se il trial in respiro spontaneo avesse successo, si dovrebbe pensare all'estubazione (APPENDICE D). Tra le modalità per effettuare i periodi di prova in respiro spontaneo, bisogna considerare bassi livelli di supporto pressorio in PSV, CPAP ≈5 cm H₂O o il un tubo a T.

Raccomandazione di GRADO A.

Razionale. Studi recenti dimostrano che i trial quotidiani in respiro spontaneo riducono la durata della ventilazione meccanica [78-79-80]. Sebbene questi studi comprendano pochi pazienti con ALI/ARDS conclamato, non c'è ragione per credere che questi malati con ALI/ARDS possano avere prognosi diversa rispetto agli altri pazienti critici. Trials in respiro spontaneo superati con successo hanno un'alta probabilità di assicurare lo svezzamento completo del paziente dalla ventilazione.

Fig. 1

L. Sedazione, l'analgesia et il blocco neuromuscolare nella sepsi

1. Dei protocolli dovrebbero essere utilizzati per la sedazione dei pazienti critici ventilati meccanicamente. Il protocollo dovrebbe suggerire un determinato livello di sedazione, misurato tramite scale soggettive e standardizzate.

Raccomandazione di GRADO B.

2. La somministrazione dei sedativi è raccomandata sia in boli intermittenti che in infusione continua. In entrambe i casi bisogna mirare ad obiettivi predeterminati (per esempio scale di sedazione), con interruzioni/alleggerimenti giornalieri dell'infusione o con finestre da sedazione seguiti, se necessario, dell'eventuale ripresa della somministrazione a dosi inferiori.

Raccomandazione di GRADO B.

Razionale (L1 e L2). I pazienti ventilati meccanicamente, e sedati in infusione continua, potrebbero avere periodi di ventilazione meccanica e di degenza in Terapia Intensiva ed in Ospedale significativamente più lunghi [81]. L'interruzione giornaliera o la riduzione della sedazione fino al risveglio del paziente, potrebbe diminuire la durata della ventilazione meccanica e della degenza in Terapia Intensiva[82]. L'uso di protocolli di sedazione nei pazienti ventilati meccanicamente ha dimostrato di ridurre la durata della ventilazione e della degenza, ed il numero delle tracheostomie [83].

3. L'uso dei miorilassanti dovrebbe essere evitato totalmente nei pazienti settici, a causa del rischio di un blocco neuromuscolare prolungato, anche a distanza della somministrazione del

farmaco. Se i miorilassanti fossero necessari per un periodo superiore alle prime ore successive l'inizio della ventilazione meccanica, si dovrebbe misurare l'intensità e la profondità del blocco neuromuscolare con il monitoraggio del "train of four" (TOF), a prescindere dal fatto che la somministrazione di questi farmaci avvenga in bolo o in infusione continua.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Nei pazienti critici, è stata registrata debolezza muscolare prolungata, dopo l'uso dei bloccanti neuromuscolari a durata d'azione media e lunga [84-85-86-87-88-89-90-91]. Il rischio di paralisi protratta può essere ridotto da valutazioni ripetute ed intermittenti della profondità del blocco neuromuscolare [92-93].

M. Controllo della glicemia

1. Dopo l'iniziale stabilizzazione dei pazienti in sepsi severa, si dovrebbe mantenere una glicemia <150 mg/dl (8.3 mmol/l). Negli studi che sostengono l'importanza del controllo glicemico sono stati utilizzati insulina e glucosio in infusione continua. Secondo questo protocollo la glicemia deve essere monitorata frequentemente ed in particolare: ogni 30-60' subito dopo l'inizio dell'infusione e regolarmente ogni 4 h fino a normalizzazione della glicemia (APPENDICE G).

Raccomandazione di GRADO D.

Razionale. Un ampio studio monocentrico condotto su pazienti chirurgici ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza dei malati, utilizzando l'insulina in infusione continua per mantenere la glicemia tra 80 e 110 mg/dl (4.4-6.1 mmol/L) [94]. In questo lavoro, l'infusione di glucosio esogeno è stata iniziata simultaneamente all'insulina, con frequenti rilevamenti della glicemia (ogni ora). L'assiduità dei prelievi è stata massimale al momento dell'inizio dell'insulina, poiché si potrebbero registrare episodi d'ipoglicemia. Non c'è ragione per pensare che questi dati non siano generalizzabili o non possano essere estesi a tutti i pazienti in sepsi severa. L'analisi post hoc dei dati di questo trial dimostra che, un livello di glicemia < a 150 mg/dl migliora la prognosi dei malati, se paragonato a valori più elevati, tuttavia i risultati migliori sono indubbiamente registrati quando la glicemia è mantenuta tra 80 e 110 mg/dl. L'obiettivo di ridurre la glicemia a <150 mg/dl limita il rischio dell'ipoglicemia. Il controllo dei valori di glicemia è più importante della quantità d'insulina somministrata [95-96]. La frequenza con cui sono effettuati i prelievi per il monitoraggio della glicemia può richiedere il posizionamento di cateteri arteriosi e venosi centrali.

2. In pazienti con sepsi severa, la strategia di controllo della glicemia dovrebbe includere un protocollo nutrizionale con l'uso preferenziale della via di somministrazione enterale.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. Nel momento in cui s'inizia una strategia di controllo glicemico, si deve prevenire il rischio d'ipoglicemia infondendo in continuo glucosio. Inizialmente si somministra del glucosio al 5-10%, a meno che il paziente sia iperglicemico, ed in seguito la nutrizione enterale se possibile e/o ben tollerata [97].

N. Supporto renale

1. Nell'insufficienza renale acuta, in assenza d'instabilità emodinamica, l'emofiltrazione continua veno-venosa o la dialisi intermittente, sono considerate equivalenti. L'emofiltrazione continua consente un più facile controllo del bilancio idrico nei pazienti settici emodinamicamente instabili.

Raccomandazione di GRADO B.

Razionale. Diversi studi sostengono l'equivalersi della terapia di supporto renale continua o intermittente nel trattamento del paziente critico con insufficienza renale acuta [98-99]. La emodialisi intermittente potrebbe essere mal tollerata nei soggetti emodinamicamente instabili. Non esiste evidenza che incoraggi l'impiego dell'emofiltrazione continua nel trattamento della sepsi a prescindere dalla necessità di uno specifico supporto renale.

O. Terapia con bicarbonati

1. La terapia con i bicarbonati allo scopo di migliorare l'emodinamica o di ridurre le richieste di farmaci vasopressori non è raccomandata, per il trattamento della lattacidemia indotta dall'ipoperfusione con un pH $\geq 7,15$. L'effetto della somministrazione dei bicarbonati sull'emodinamica e sulle richieste di vasopressori ad un basso pH, così come gli effetti sull'outcome dei diversi valori di pH, non sono stati studiati.

Raccomandazione di GRADO C.

Razionale. Non esiste evidenza che supporti l'uso dei bicarbonati per il trattamento dall'acidemia indotta dall'ipoperfusione associata alla sepsi. Due studi che hanno paragonato l'uso della soluzione fisiologica e del bicarbonato in pazienti con pH $\geq 7,13-7,15$ non hanno dimostrato alcuna differenza nei parametri emodinamici o nelle richieste di vasopressori tra il gruppo trattato con concentrazioni equimolari di bicarbonato e quello con soluzione fisiologica [100-101].

P. Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP)

1. Tutti i pazienti con sepsi severa dovrebbero ricevere la profilassi per la Trombosi Venosa Profonda (TVP), indifferente o con piccole dosi d'eparina non frazionata o con eparine a basso peso molecolare. Per i pazienti settici, che hanno delle controindicazioni all'uso dell'eparina (per esempio: trombocitopenia,

coagulopatia grave, sanguinamento attivo, emorragia intracerebrale recente), è raccomandato l'impiego di sistemi profilattici meccanici (calze a compressione graduata o sistemi di compressione intermittente) a meno che non coesistano vasculopatie periferiche. In pazienti ad alto rischio, come quelli in sepsi grave e con storia di TVP è raccomandata una terapia combinata farmacologia e meccanica.

Raccomandazione di GRADO A.

Razionale. Sebbene non ci siano studi condotti specificamente sui pazienti settici, ampi trials confermano l'utilità della profilassi della TVP nella popolazione di pazienti generalmente ricoverati in Terapia Intensiva, malati che certamente includono un significativo numero di pazienti settici [102-104]. Conseguentemente il beneficio della suddetta terapia può essere esteso ai pazienti con sepsi grave e con shock settico.

Q. Profilassi dell'ulcera da stress

1. La profilassi dell'ulcera da stress andrebbe impiegata in tutti i pazienti con sepsi severa. Gli inibitori del recettore H₂ sono più efficaci del sucralfato e sono i farmaci di scelta. Gli inibitori della pompa protonica non sono stati confrontati direttamente con gli inibitori del recettore H₂ e quindi la loro efficacia relativa è sconosciuta. Essi sembrano essere equivalenti nella capacità di aumentare il pH gastrico.

Raccomandazione di GRADO A.

Razionale. Sebbene non ci siano studi condotti specificamente sui pazienti in sepsi severa, grandi studi hanno confermato i benefici della profilassi dell'ulcera da stress nelle popolazioni di pazienti generalmente ricoverate in Terapia Intensiva, includendo sicuramente un numero significativo di malati settici [105-106-107-108]. Questi benefici si potrebbero dunque estendere ai pazienti con sepsi grave e shock settico. Inoltre, le condizioni che dimostrano trarre beneficio dalla profilassi dell'ulcera da stress (coagulopatia, ventilazione meccanica, ipotensione) sono di frequente presenti nei pazienti con sepsi severa e shock settico.

R. Considerazioni sulla limitazione del supporto

1. Il piano terapeutico di cura, incluso la possibile prognosi e gli obiettivi realistici della terapia, dovrebbe essere discusso con i pazienti e le rispettive famiglie. Le decisioni concernenti la scelta di un trattamento di supporto meno "aggressivo" o addirittura la sospensione di alcune terapie di sostegno, potrebbero essere prese se nel massimo interesse del paziente.

Raccomandazione di GRADO E.

Razionale. E' ancora troppo frequente che il rapporto medico/famiglia sia caratterizzato da un' inadeguata comunicazione al momento della fine della vita del malato ricoverato in Terapia Intensiva. Il livello del supporto vitale fornito ai pazienti in

Terapia Intensiva può non essere conforme alla loro volontà. Discussioni precoci e frequenti tra il personale in terapia intensiva, i pazienti ed i loro familiari, i loro cari, possono facilitare un'appropriata applicazione delle terapie di sostegno ed una appropriata loro sospensione.

S. Considerazioni pediatriche

1. *La ventilazione meccanica:* A causa della bassa capacità funzionale residua, i bambini ed i neonati con sepsi severa possono richiedere l'intubazione precocemente [109]. I criteri elencati parlando delle strategie ventilatore protettive devono essere applicati ai pazienti pediatrici così come agli adulti. Nei neonati prematuri si deve prestare ancora più attenzione nell'evitare l'iperossia, per prevenire la retinopatia.

2. *La rianimazione con i fluidi:* L'accesso venoso necessario all'infusione dei fluidi e degli inotropi/vasoattivi è più difficile da ottenere nei bambini. L'AHA (American Heart Association) ha sviluppato delle Linee-Guida, riportate nel "pediatric advanced life support" (PALS), per stabilire un accesso vascolare in emergenza [110]. Sulla base di un rilevante numero di studi è stato accertato che la rianimazione aggressiva con i fluidi, cristalloidi o colloidali, è di fondamentale importanza per la sopravvivenza dei pazienti pediatrici in shock settico [111-112]. Esiste solo uno studio controllato randomizzato che confronta la rianimazione con i colloidali versus quella con i cristalloidi (destrano, gelatine, ringer lattato o soluzione fisiologica) nei bambini in shock da malattia di dengue. Gli autori hanno dimostrato che tutti questi bambini sono sopravvissuti indipendentemente dal tipo di liquidi infusi, anche se quelli che trattati con ringer lattato hanno richiesto un tempo più lungo di guarigione [111]. Tra i pazienti con le pressioni arteriose più basse i colloidali sono sembrati più efficaci nel riportare alla normalità il suddetto valore. L'infusione dei fluidi deve essere iniziata con dei boli di 20 ml/Kg in 5-10', titolati sul monitoraggio clinico della portata cardiaca, della frequenza cardiaca, della diuresi, del riempimento capillare, dello stato di coscienza. I bambini in genere hanno una pressione arteriosa più bassa degli adulti e prevengono la riduzione della pressione arteriosa con la vasocostrizione e l'aumento della frequenza cardiaca, quindi la pressione arteriosa di per sé non è un parametro attendibile. Tuttavia, se si registrasse un'ipotensione, il collasso cardiovascolare potrebbe subito verificarsi. L'epatomegalia si osserva nei pazienti pediatrici quando iperidratati, questo può essere un segno di grande aiuto per valutare l'adeguatezza della rianimazione con i fluidi. Grandi deficit di fluidi sono tipici e la rianimazione iniziale può richiedere da 40 a 60 ml/Kg, e a volte anche di più [112-113-114].

3. *Vasopressori/inotropi* (devono essere impiegati solo dopo un'appropriata rianimazione volemica): i bambini con sepsi severa possono presentare shock con bassa gittata cardiaca e alte resistenze

vascolari periferiche, alta gittata cardiaca e basse resistenze o bassa gittata cardiaca e basse resistenze periferiche. A seconda della situazione che si verifica, gli inotropi devono essere iniziati in caso di shock refrattario ai fluidi o gli inotropi vanno associati a vasocostrittori o a vasodilatatori. La dopamina è l'agente iniziale di scelta nei pazienti pediatrici in ipotensione refrattaria alla rianimazione con i fluidi. La scelta del vasoattivo è determinata dalla valutazione clinica. Lo shock refrattario alla dopamina potrebbe rispondere all'adrenalina o alla noradrenalina [114]. I pazienti pediatrici con una bassa gittata cardiaca possono beneficiare dell'impiego della dobutamina. L'uso dei vasodilatatori può regredire lo shock nei pazienti emodinamicamente instabili con alte resistenze periferiche nonostante la rianimazione con i fluidi e l'incremento del supporto con gli inotropi [114-115]. I vasodilatatori nitroderivati con emivita molto breve (il nitroprussiato e la nitroglicerina) sono usati come terapia di prima linea nei bambini con shock a bassa portata cardiaca ed alte resistenze vascolari sistemiche, resistente all'adrenalina. In uno studio controllato randomizzato, l'inalazione di ossido nitrico ha ridotto l'uso dell'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) nei neonati a termine con persistente ipertensione polmonare (PPHN) e sepsi [116]. Quando i pazienti pediatrici rimangono in uno stato normotensivo di bassa portata cardiaca ed alte resistenze vascolari sistemiche, malgrado l'impiego di nitrovasodilatatori e di adrenalina, allora deve essere considerato l'impiego di un inibitore della fosfodiesterasi [117-118-119]. In uno studio controllato e randomizzato la pentossifillina (non disponibile in USA) ha migliorato l'outcome nei neonati prematuri con sepsi se somministrata per 6h/ al giorno per 5 giorni [120].

4. *Obiettivi terapeutici*: Gli obiettivi terapeutici sono il riempimento del letto vascolare capillare < di 2 secondi, la presenza di polsi normali senza differenze tra quelli periferici e centrali, le estremità calde, la diuresi >1 ml/Kg h⁻¹, un livello di coscienza normale, la diminuzione dei lattati nel sangue, l'aumento del deficit di basi, una SvO₂ (saturazione venosa mista e saturazione nella vena cava superiore) >70%. Se si utilizzano dei sistemi di misura per riuscire ad identificare una portata cardiaca accettabile in bambini con ipossiemia sistemica arteriosa secondaria ad esempio ad una cardiopatia congenita cianotizzante o ad una grave malattia polmonare, la differenza tra il contenuto di O₂ venoso ed arterioso è un parametro migliore della saturazione venosa mista dell'ossigeno. L'ottimizzazione del precarico migliora l'indice cardiaco (CI). Come sottolineato in precedenza, la pressione arteriosa, per se stessa, non è un "end-point" affidabile per la rianimazione. Se è inserito un catetere in arteria polmonare, gli obiettivi terapeutici sono: un CI >3.3 e <6 L.min.m⁻² con una normale pressione di perfusione (pressione arteriosa media–pressione venosa centrale) in rapporto all'età del malato.

5. *Approccio allo shock settico pediatrico*: l'APPENDICE H contiene un algoritmo riassuntivo un possibile approccio allo shock settico pediatrico [121].

6. *Steroidi*: La terapia con idrocortisone dovrebbe essere riservata ai bambini con resistenza alle catecolamine e sospetta o provata insufficienza surrenalica. I pazienti a rischio sono quelli con porpora e shock settico [122-123], i bambini trattati precedentemente con steroidi per la cura di malattie croniche e quelli con malattie ipofisarie o surrenaliche. Non esistono definizioni precise, ma l'insufficienza surrenalica, in caso di shock settico resistente alle catecolamine, si determina con una cortisolemia prelevata a random < a 18 µg/dl (496 nmol/l). Non esiste un chiaro consenso sul ruolo degli steroidi o sul dosaggio migliore da utilizzare dei bambini in shock settico. Un aumento del cortisolo ≤9 µg/dl (248nmol/l), dopo 30-60 minuti dalla somministrazione di una dose test di ACTH, orienta i clinici verso la diagnosi di insufficienza surrenalica. Due studi controllati randomizzati hanno usato la dose "shock" di idrocortisone (25 volte più alta della dose "stress") in bambini con febbre da malattia di dengue. I risultati sono stati conflittuali [124-125]. Le dosi raccomandate variano da 1 a 2 mg/Kg per la copertura dallo stress (diagnosi clinica d'insufficienza surrenale) fino a 50 mg/Kg per la terapia empirica dello shock, seguita dalla stessa dose infusa in 24 ore.

7. *Proteina C e rhAPC*: I valori di proteina C nei bambini di 3 anni sono uguali a quelle dell'adulto; ciò può indicare che è importante reintegrare sia la proteina C che il rhAPC, che nei bambini è ancora più elevato rispetto agli adulti. Esiste uno studio di confronto tra placebo e concentrato di proteina C che ha dimostrato effetti positivi, non sulla mortalità, ma sui disturbi della coagulazione indotti dalla sepsi [126-127]. Nessuno studio randomizzato controllato è stato effettuato usando rhAPC.

8. *Fattori stimolanti la crescita di granulociti-macrofagi (GM-CSF)*: i fattori della crescita o le trasfusioni di leucociti vengono somministrati ai pazienti neutropenici con sepsi secondaria a chemioterapia o a deficienza immunitaria primaria. Uno studio randomizzato controllato ha dimostrato il miglioramento della sopravvivenza in neonati con sepsi e una conta assoluta dei neutrofili < 1500/µl (1,5 x 10⁹/L) trattati con con GM-CSF per 7 giorni [128-129].

9. *Profilassi della TVP*: molte TVP sono causate dai cateteri centrali nei pazienti pediatrici. Gli accessi femorali sono comunemente usati nei bambini e nel 25% sono associati a TVP. Non ci sono dati riguardo l'uso della profilassi con eparina per prevenire la TVP.

10. *Profilassi dell'ulcera da stress*: non ci sono studi che analizzano l'uso della profilassi dell'ulcera. Alcuni autori hanno dimostrato che la frequenza del sanguinamento gastrointestinale clinicamente

importante nei bambini, avviene in percentuali simili a quelle degli adulti [130-131]. Come nell'adulto, la coagulopatia, la ventilazione rappresentano fattori di rischio per un sanguinamento gastrointestinale clinicamente importante. La profilassi dell'ulcera da stress con anti H₂ è comunemente usata nel bambino ventilato anche se i suoi effetti non sono noti.

11. *La terapia di supporto renale*: l'emofiltrazione continua (CVVH, continuous venovenous hemofiltration) potrebbe essere clinicamente utile nel bambino con grave oliguria/anuria o sovraccarico di fluidi ma non sono mai stati effettuati ampi studi controllati randomizzati.

12. *Il controllo della glicemia*: generalmente i bambini sono a rischio di ipoglicemia quando dipendono dai fluidi somministrati per via parenterale; ciò significa che è consigliabile fornire 4-6 mg/Kg min⁻¹ o un mantenimento con glucosio al 10% in NaCl 0.45%. Non ci sono studi che analizzano gli effetti di un rigido controllo della glicemia nel bambino con l'uso dell'insulina. Questo dovrebbe solo essere effettuato con un monitoraggio frequentissimo della glicemia in vista dei gravi rischi che può comportare l'ipoglicemia.

13. *Sedazione/analgesia*: l'appropriatezza della sedazione/analgesia rappresenta lo standard di cura per il bambino ventilato meccanicamente anche se non ci sono indicazioni e dati significativi su quali particolari farmaci o regimi terapeutici sia meglio utilizzare.

14. *Emocomponenti/emoderivati*: in assenza di dati, appare ragionevole mantenere la concentrazione d'emoglobina entro il range normale per l'età [≥ 10 g/dl (100g/l)] nei bambini con sepsi severa e shock settico.

15. *Immunoglobuline per via endovenosa*: le immunoglobuline policlonali hanno dimostrato migliorare la sopravvivenza e rappresentano una promettente terapia adiuvante nel trattamento della sepsi e dello shock settico. Nei bambini, tuttavia, sono stati condotti trials limitati e la totalità dell'evidenza è scarsa ed insufficiente a sostenere una conclusione definitiva riguardo all'eventuale effetto benefico di questa terapia. La terapia aggiuntiva con immunoglobuline monoclonali rimane sperimentale [132]

16. *ECMO*: l'ECMO è stato impiegato in bambino in shock settico, ma la sua efficacia non è chiara. La sopravvivenza nello shock refrattario o nell'insufficienza respiratoria associata alla sepsi è dell'80% nei neonati e del 50% nei bambini. Esiste uno studio che analizza 12 pazienti con sepsi meningococcica trattati con ECMO. 8 dei 12 pazienti sono sopravvissuti, e 6 hanno recuperato un livello di vita normale dopo una mediana di 1 anno di follow-up (range 4 mesi a 4 anni). I bambini con sepsi sottoposti ad ECMO non hanno prognosi

peggiori di quelli senza sepsi in follow-up a più lungo termine [133-134].

Fig. 2

Riassunto e direzioni future

Nonostante diverse Raccomandazioni basate sull'evidenza siano state pubblicate nella letteratura medica, la verifica del loro impatto sulla prognosi del paziente è limitata. La prossima fase della "Surviving Sepsis Campaign" ha come obiettivo quello di incoraggiare l'uso di un "set" di Raccomandazioni negli ospedali che hanno la possibilità di misurare, con maggiore precisione, il cambiamento prodotto dalle linee guida nel comportamento e nella diagnosi clinica della malattia. Il primo passo, in questa III fase, sarà uno sforzo congiunto con l'Institute of Healthcare Improvement (IHI) per usare delle bande di cambiamento o "change bundle" basate sull'uso di un insieme fondamentale di Raccomandazioni nel sistema dell'IHI. L'esame dei dati ricavati dall'IHI, sarà in grado di misurare il cambiamento nella pratica clinica e nella prognosi clinica. Generare un cambiamento basato sull'evidenza, attraverso strategie motivazionali, e misurare l'impatto avuto su tutti gli operatori sanitari, potrebbe rappresentare la chiave di volta per migliorare l'outcome nella sepsi severa.

Il lettore deve ricordare che, anche se il documento è statico, il trattamento della sepsi severa e dello shock settico è dinamico, ed è un processo in continua evoluzione. Nuovi interventi saranno sperimentati e gli studi già accreditati, come quelli definiti nelle correnti Raccomandazioni, potranno essere ulteriormente modificazioni o approfonditi. Questa pubblicazione rappresenta il punto di partenza di un processo sempre in movimento. La "Surviving Sepsis Campaign" ed i membri del Comitato hanno la consapevolezza di supportare un processo dinamico, basato sulla possibilità di usare i mezzi informatici per promuovere e migliorare le linee guida. Si prevede che nuove evidenze saranno disponibili, e delle revisioni saranno adottate dal Comitato, accompagnate dall'approvazione delle Organizzazioni Internazionali elencate inizialmente, i cambiamenti saranno presentati nelle Linee Guida Elettroniche, e saranno disponibili via posta elettronica su tutti i siti Web di tutte le 11 Organizzazioni. Si anticipa un processo formale d'aggiornamento che avverrà ogni anno.

Fig. 1 Modalità di valutazione dei periodi di prova in respiro spontaneo nei pazienti con ARDS in svezzamento (weaning)

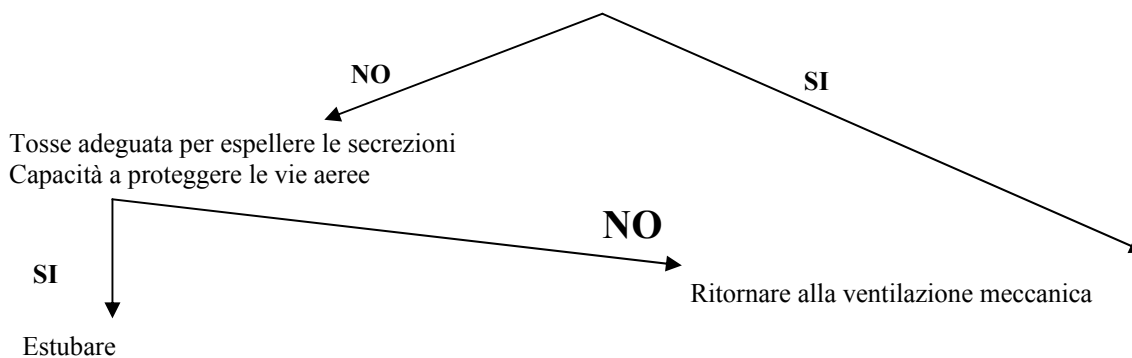
La malattia primitiva deve essere in risoluzione: nessuna nuova malattia
Nessun vasopressore e nessun uso di sedativi in infusione continua
Tosse provocata durante la tracheo e bronco aspirazione
 $PaO_2/FiO_2 > 200$ mmHg
 $PEEP \leq 5$ cmH₂O
Ventilazione minuto < 15 L/min
F/TV rapporto ≤ 105 durante 2 minuti di un trial a respiro spontaneo



Trial in respiro spontaneo* (30-120 minuti)

Frequenza respiratoria > 35 /minuto
Saturazione di ossigeno $< 90\%$
Frequenza del polso > 140 /min o cambiamento $\geq 20\%$
Pressione arteriosa sistolica > 180 mmHg o < 90 mmHg
Agitazione, sudorazione o ansia
Rapporto Frequenza/Volume corrente > 105

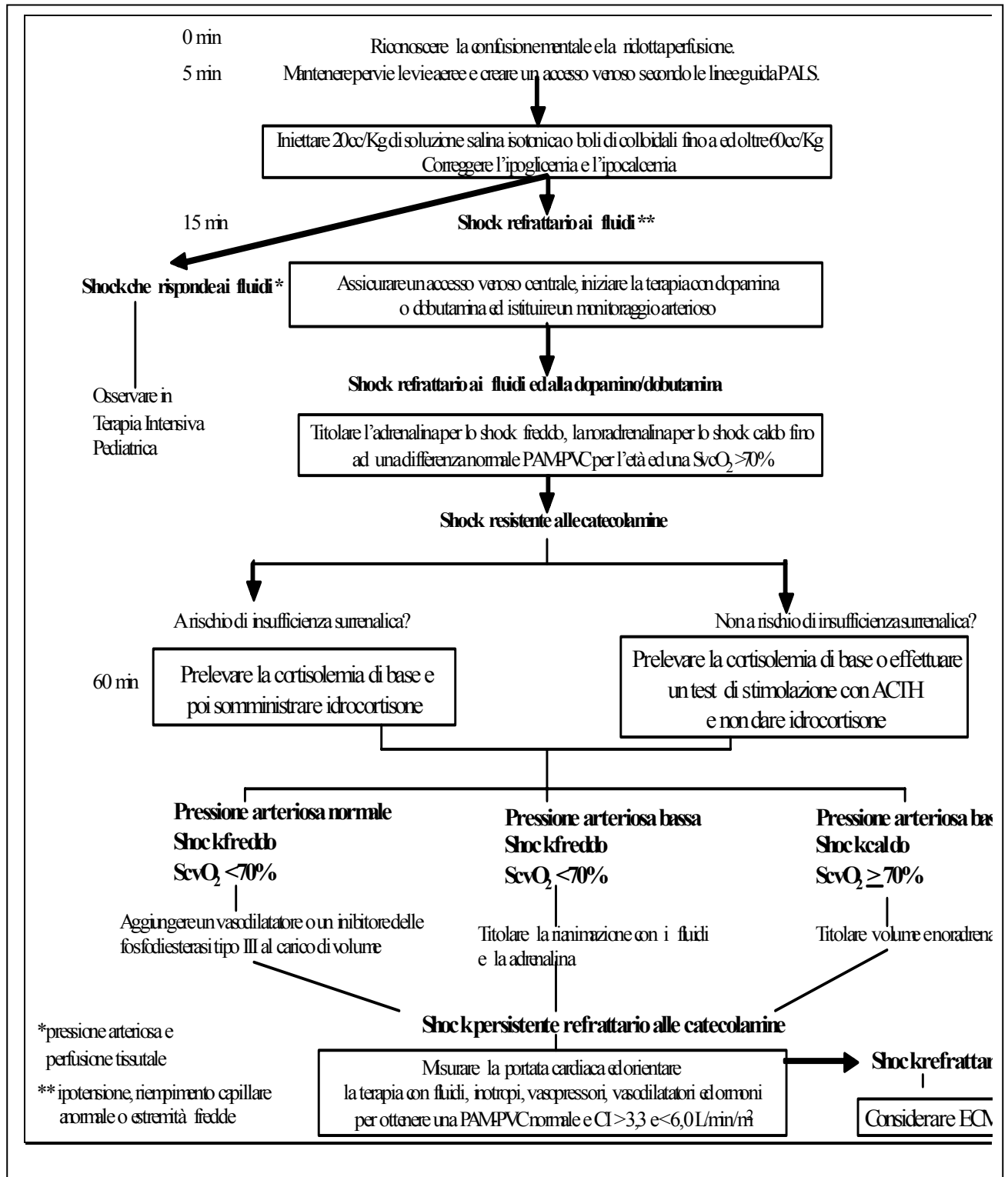
Nota: non raggiungere ciascun criterio, per un periodo consistente di tempo, in ogni momento durante il trial, rappresenta il fallimento dello svezzamento e la necessità di ritornare alla ventilazione meccanica



PEEP, pressione positiva di fine espirazione; F/Tv, frequenza/ Volume corrente; SBP, pressione sanguigna sistolica; Mv, ventilazione meccanica.

* le opzioni includono: il tubo a T, CPAP 5 cmH₂O o bassi livelli (5-10 cmH₂O tipicamente basati sul diametro del tubo endotracheale) di Pressure Support Ventilation (78-80,135)

Fig. 2 Rianimazione nello shock settico pediatrico



Appedici

Appendice A

Source control (ricerca ed eliminazione del focolaio settico)

Tecnica di controllo del focolaio settico	Esempi
Drenaggio	<ul style="list-style-type: none">• Ascesso intra-addominale• Empiema pleurico• Artrite settica• Pielonefrite, colangite
Asportazione	<ul style="list-style-type: none">• Fascite necrotizzante• Necrosi pancreatica infetta• Infarto intestinale• Mediastinite
Rimozione di presidi	<ul style="list-style-type: none">• Catetere vascolare infetto• Catetere urinario• Tubo endotracheale colonizzato• Device intrauterino infetto
Controllo definitivo	<ul style="list-style-type: none">• Resezione del sigma per diverticolite• Colectomia per colecistite gangrenosa• Amputazione per mionecrosi da clostridio

Appendice B

Controindicazioni all'uso della rhAPC (Proteina C attivata umana ricombinante)^a

(leggere le istruzioni sul foglietto illustrativo)

La rhAPC aumenta il rischio di sanguinamento. La rhAPC è controindicata nei pazienti con le seguenti condizioni cliniche: soggetti in cui il sanguinamento potrebbe essere associato ad un alto rischio di morte o ad un significativo aumento della morbidità

- Sanguinamento interno in atto
- Stroke emorragico recente (entro 3 mesi)
- Chirurgia intracranica o intraspinale recente (entro 2 mesi) o grave trauma cranico
- Trauma associato ad aumento del rischio di sanguinamento.
- Presenza di un catetere epidurale
- Neoplasia intracranica o lesione facente massa o evidenza di erniazione cerebrale

^a Il Comitato raccomanda che la conta delle piastrine sia mantenuta a ≥ 30.000 durante l'infusione di rhAPC. Physicians' Desk Reference. 57th Edition. Montvale, NJ, Thomson PDR , 2003, pp 1875-1876

Appendice C

ARDSNET Uso del ventilatore [66]

- Assist-control mode-o volume ventilation
- Ridurre il volume corrente fino a 6 ml/kg di peso corporeo ideale
- Mantenere la Pressione di Plateau (Pplat) < 30 cmH₂O
- Ridurre il Volume Corrente (TV) fino ad un valore pari a 4 ml/kg di peso corporeo ideale* per limitare la Pressione di Plateau (Pplat)

Mantenere SaO₂/SpO₂ 88-95%

Questa sequenza fornisce anticipatamente le impostazioni della PEEP necessarie al variare delle richieste di FiO₂:

FiO₂ 0,3 0,4 0,4 0,5 0,5 0,6 0,7 0,7 0,7 0,8 0,9 0,9 0,9 1,0

PEEP 5 5 8 8 10 10 10 12 14 14 14 16 18 20-24

* calcolo del peso corporeo ideale

Maschio - $50 + 2,3$ (altezza in pollici - 60) o $50 + 0,91$ (altezza in centimetri - 152,4)

Femmina - $45,5 + 2,3$ (altezza in pollici - 60) o $45,5 + 0,91$ (altezza in centimetri - 152,4)

Tv = Volume corrente; SaO₂ saturazione arteriosa di ossigeno; PEEP pressione positiva di fine espirazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 946—955
2. Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26:2078—2086
3. Sackett DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95:2S—4S
4. Sprung CL, Bernard GR, Dellinger RP: In production. *Intensive Care Med* 2001; 27(SupplD):S1—S2
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368—1377
6. Weinstein MP, Reller LP, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteraemia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35—53
7. Blood F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105—109
8. Mermen LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270—272
9. McCabe WR, Jackson GG: Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110: 92—100
10. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR: Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344—355
11. Leibovici L, Shraga, Drucker M, et al: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379—386
12. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146—155
13. Hatala R, Dinh T, Cook Di: Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:717—725
14. Ali MZ, Goetz MB: A meta-analysis of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796—809
15. Amsden GW, Bailow CH, Bertino JS: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-infective Agents. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition. Mandel CL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 253—261
16. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer CS, et al: The importance of pharmacokinetic pharmacodynamic surrogate markers to outcomes. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:143—160
17. Jimenez MF, Marshall JC: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:S49—S62
18. Bufalari A, Ciustozzi C, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197—200
19. Moss RL, Mussemche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *JPediatr Surg* 1996; 31:1142—1146
20. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR* 2002; 51:1—29
21. O'Crady NP, Alexander M, DeHinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281—1307
22. Choi PTL, Yip C, Quinonez LC, et al: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200—210
23. Cook D, Guyatt G: Colloid use for fluid resuscitation: Evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; 135:205—208
24. Schierhout C, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloids solutions in critically ill patients: A systematic review of randomized trials. *BMJ* 1993; 316:961—964
25. Hollenberg SM, Ahrens TS, Astiz ME, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999; 27:639—660
26. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729—2732
27. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47—53
28. Martin C, Papazian L, Perrin C, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826—1831
29. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758—2765
30. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659—1667
31. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139—2143
32. Kellum JA, Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526—1531
33. Sharshar T, Bianchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752—1758
34. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120: 989—1002
35. Malay MB, Ashton RC, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699—705
36. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al: The effects of vasopressin on hemodynamic and renal function in severe septic

- shock: A case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416—1421
37. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Eng J Med*. 1995; 333:1025—1032
38. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Eng J Med*. 1994; 330:1717—1722
39. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862—871
40. Briegel J, Forst H, Halier M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723—732
41. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645—650
42. Annane D, Sebille V, Troche G, et al: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038—1045
43. Annane D, Cavailon JM: Corticosteroids in sepsis: From bench to bedside? *Shock* 2003; 20:197—207
44. Marik PE, Zaioga CP: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med*. 2003; 31: 141—145
45. Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid in sufficiency in acutely ill patients. *N Eng J Med* 2003; 348:727—734
46. Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, et al: Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: A double-blind randomized, placebo controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512—520
47. Bone RC, Fisher CI, Clemmer TP: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 1987; 317:653—658
48. Cronin L, Cook DJ, Carlit J, et al: Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23:1430—1439
49. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group: Effect on high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *NEngJMed* 1987; 317:659—665
50. Bernard CR, Vincent IL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *NEngJMed* 2001; 344:699—709
51. Hébert PC, Wells C, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409-417
52. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *FA/VIA* 1993; 269:3024—3029
53. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312—1318
54. Corwin HL, Cettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 1999; 27:2346—2350
55. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RC, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:2827—2835
56. Practice parameter for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists*. *JAMA* 1994; 271:777—781
57. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Report of the Working Group. *CMAJ* 1997; 156(Suppl):S1—S24
58. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732—747
59. Warren BL, Eid A, Singer P, et al: High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869—1878
60. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1998; 338:347—354
61. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group*. *N Eng J Med* 1998; 338: 355—361
62. Brochard L, Roudat-Thoraval F, Roupie E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:1831—1838
63. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492—1498
64. Brower RG, Fessler HE: Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Chest Med* 2000; 21:491—510
65. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510—1514
66. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Eng J Med* 2000; 342:1301—1308
67. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, et al: Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22:1568—1578
68. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ, et al: Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *Fa/IA* 272:957—962
69. Marini JJ, Ravenscraft SA: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance—Part I: Physiologic de

- terminants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461—1472
70. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, et al: Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275—279
71. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al: Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34—37
72. Stocker R, Neff T, Stein S, et al: Prone positioning and low-volume pressure limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111: 1008 — 1017
73. Lamm WJ, Graham MM, Albert RE: Mechanism by which prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184—193
74. Jolliet P, Bulpa P, Chevolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 1977—1985
75. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568—573
76. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, et al: Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:473—478
77. Drakulovic M, Torres A, Bauer T, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomized trial. *Lancet* 1999; 354:1851—1858
78. Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al: Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:512—518
79. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N. Eng. J. Med* 1996; 335:1864—1869
80. Esteban A, Alia I, Gordo F, et al: Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:459 —465
81. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541—548
82. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471—1477
83. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609—2615
84. Giostra E, Magistris MR, Pizzolato G, et al: Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination. *Chest* 1994; 106:210—220
85. Rossiter A, Souney PF, McGowan S, et al: Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1991; 19:1583—1587
86. Partridge BL, Abrams JH, Bazemore C, et al: Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18:1177—1179
87. Vandenheden BA, Reynolds HN, Gerold KB, et al: Prolonged paralysis after long term vecuronium infusion. *Crit Care Med* 1992; 20:304—307
88. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, et al: Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772—774
89. Manthous CA, Chatila W: Prolonged weakness after withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1441—1443
90. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, et al: Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995; 81:3—12
91. Brandom BW, Yellon FF, Lloyd ME, et al: Recovery from doxacurium infusion administered to produce immobility for more than four days in pediatric patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1997; 84: 307—314
92. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, et al: A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:25575—25583
93. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al: The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62: 503—506
94. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359 — 1367
95. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al: Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290:2041—2047
96. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31:359—366
97. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al: Nutrition support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. A summary of a conference sponsored by the National Institute of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:683—706
98. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001; 60:1154—1163
99. Kellum J, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29—37
100. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: A prospective, controlled clinical

- study. *Ann Intern Med* 1990; 112: 492—498
101. Mathieu D, Nerville R, Bill and V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19: 1352—1356
102. Cade JF: High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448—450
103. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al: Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115—117
104. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Eng J Med* 1999; 341: 793—800
105. Borrego E, Bank S, Margolis I, et al: Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med* 1985; 79:62—64
106. Bresalier RS, Grende JH, Cello JP, et al: Sucralfate versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal haemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83:110—116
107. Cook D, Guyatt G, Marshall , et al: A comparison of Sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1998; 338:791—797
108. Stothert JC, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill *Ann Surg* 1980; 192: 169—174
109. Pollard Ai, Britto J, Nadel S, et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290—296
110. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Paediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol *Am J Dis Child* 1986; 140:132—134
111. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204—213
112. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242—1245
113. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vaso pressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1991; 117: 515—522
114. Ceneviva G, Paschall IA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102: e19
115. Keeley SR, Bohn DI: The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467—489
116. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC III, et al: Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Inhaled Nitric Oxide Study Group. N Eng J Med* 1997; 336:605—610
117. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, international study. *Chest* 1996; 109:1302—1312
118. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *Pediatr* 1998; 132:329 —334
119. Irazuzta IE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatric Group Care Med* 2001; 2:24—28
120. Lauterbach R, Pawlick D, Kowalczyk D, et al: Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebo controlled double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27:807—814
121. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365—1378
122. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 330 —336
123. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, et al: Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenalin sufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27: 2257—226 1
124. Mio M, U T, Aye M, et al: Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian Trop Med Public Health* 1975; 6:573—579
125. Sumarmo, Talogo W, Asrin A, et al: Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics* 1982; 69: 45—49
126. Hazelzet JA, de Kleijn ED, de Groot R: Endothelial protein C activation in meningococcal sepsis. *N Eng J Med* 2001; 345: 1776—1777
127. de Kleijn ED, de Groot R, Hack CE, et al: Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003; 31:1839—1847
128. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, et al: A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* : 2001; 107:36—41
129. La Gamma EF, De Castro MH: What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors in the neonatal intensive care unit? *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 109 —116
130. Chaibou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* :1998; 102:933—938
131. Gauvin F, Dugas M, Chaibou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294—298

132. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CDOO1090

133. Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 756—761

134. Goldman AP, Kerr SI, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466—469

135. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al: Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 896—903

Ringraziamenti

Il Dottor Giorgio Tulli ringrazia i suoi collaboratori: Dottor Roberto Oggioni e Dottor Valerio Mangani

La Dottoressa Francesca Rubulotta ringrazia: il Prof Antonino Gullo, il Prof Roberto Fumagalli, il Prof Marco Ranieri ed il Prof Marcello Migliore

per l'aiuto prestato nella traduzione delle Linee Guida

Dottor Giorgio Tulli
Direttore del Dipartimento di Anestesia e Rianimazione
Ospedale Nuovo San Giovanni di Dio di Firenze
Via Torregalli N°3
50143 Firenze
E Mail : gtulli@anicusgd.org

Dottoressa Francesca Rubulotta
Dipartimento di Anestesia e Rianimazione
ASL Cannizzaro Catania
Via Messina,
95126, Catania
E-mail: Francesca_Rubulotta@uz.kuleuven.ac.be
frubulotta@hotmail.com

Prof. Graham Ramsay
President ESICM
Raad van Bestuur Atrium Medisch Centrum Heerlen NL
www.esicm.org