

## **PROCEDURA AZIENDALE**

### **PDTA SEPSI**

Rev. /RM del	Approvata dal Comitato per il Rischio Clinico	Verificato dal Responsabile della U.O.S. Rischio Clinico e Qualità Dr. Giovanni Ruta	Autorizzato alla diffusione dalla Direzione Strategica Aziendale Commissario Straordinario Dott. Giuseppe Drago
Pagine 113			

## Indice

1. Scopo .....	3
2. Campo di applicazione.....	4
3. Matrice delle responsabilità.....	4
4. Modalità operativa.....	5
- Sepsi nell'adulto.....	5
- Sepsi nel paziente neutropenico.....	31
- Sepsi e Covid-19.....	39
- Sepsi nel bambino.....	40
- Sepsi nel neonato.....	51
- Shock settico nel neonato.....	63
- Meningite neonatale.....	68
5. Bibliografia.....	72
6. Allegati.....	95

## 1. Scopo

Ridurre la mortalità per sepsi e shock settico attraverso l'attivazione di idonei percorsi diagnostici e terapeutici, sulla base delle raccomandazioni fornite dalle Linee Guida SSC 2023 per la gestione della sepsi nell'adulto e dalle Linee Guida Pediatriche aggiornate al 2020 e dalle Linee Guida SIN aggiornate al 2021

## 2. Campo di Applicazione

Unità operative mediche e chirurgiche e aree critiche di Pronto Soccorso e Rianimazione degli Ospedali aziendali dell'ASP di Ragusa.

## 3. Matrice delle Responsabilità

ATTIVITA'
<b>Direzione Sanitaria Aziendale</b>
<b>U.O.S.D Malattie Infettive Ospedale GP II Ragusa</b>
<b>UOC Anestesia e Rianimazione Ospedale GP II Ragusa</b>
<b>U.O.C. Anestesia e Rianimazione Ospedale Maggiore di Modica</b>
<b>U.O.C. Anestesia e Rianimazione Ospedale Guzzardi di Vittoria</b>
<b>UOC Cardiologia Ospedale GP II Ragusa</b>
<b>UOC Pediatria Ospedale GP II Ragusa</b>
<b>UOC Neonatologia Ospedale GP II Ragusa</b>
<b>U.O.C. Pronto Soccorso Ospedale GP II Ragusa</b>
<b>U.O.C. Pronto Soccorso Ospedale Maggiore di Modica</b>
<b>U.O.C. Pronto Soccorso Ospedale Guzzardi di Vittoria</b>
<b>U.O.C. Laboratorio Analisi Ospedale GP II Ragusa</b>

## 4. Modalità operativa

### Introduzione

La sepsi/shock settico è una condizione pericolosa per la vita e dipendente dal tempo che richiede una gestione tempestiva per ridurre la mortalità.

Per sepsi s'intende una sindrome da risposta infiammatoria sistemica associata ad un processo infettivo certo o presunto anche sulla base della diagnostica strumentale e microbiologica eseguita.

La gestione della sepsi/shock settico ha fatto notevoli progressi negli ultimi anni. Migliorare la conoscenza dei principali pilastri terapeutici di questa difficile condizione è fondamentale per ottenere risultati migliori per i pazienti.

La sepsi è definita come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata dell'ospite all'infezione. Lo shock settico dovrebbe essere considerato un sottogruppo di sepsi in cui le anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche sottostanti contribuiscono a un rischio maggiore di mortalità rispetto a quello posto dalla sola sepsi.

Sia la sepsi che lo shock settico hanno un peso globale crescente e rappresentano una sfida per i medici di emergenza a causa della loro crescente incidenza e della grande complessità fisiopatologica, molecolare, genetica e clinica. L'incidenza della sepsi e dello shock settico è aumentata costantemente dalla prima definizione di Sepsis nel 1991, raggiungendo circa 49 milioni di casi di sepsi e 11 milioni di decessi correlati alla sepsi in tutto il mondo nel 2017. Questi dati hanno portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a dichiarare la sepsi una priorità sanitaria globale

Questo allarmante aumento di incidenza può essere attribuito a diversi fattori: l'età media avanzata dei pazienti, soprattutto nei paesi occidentali; l'aumento del numero di procedure invasive; l'ampio utilizzo di farmaci immunosoppressori e chemioterapici; l'emergere della resistenza agli antibiotici.

Nonostante i significativi progressi nella gestione terapeutica, i pazienti settici presentano un alto rischio di mortalità intraospedaliera, la sepsi inoltre rappresenta circa il 20% delle cause di decesso a livello globale.

La frequenza dei microrganismi identificabili nella sepsi/shock settico è variata nel tempo, con un'attuale preponderanza di batteri Gram-positivi e un aumento del significato clinico ed epidemiologico della sepsi fungina. Tra i batteri Gram-positivi, i patogeni più frequentemente isolati sono *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, mentre tra i batteri Gram-negativi quelli più comunemente identificati sono *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas spp.* Tra le infezioni fungine associate alla patologia, il ruolo predominante è giocato da *Candida spp.*, che spesso può essere identificata in pazienti immunodepressi o neoplastici sottoposti a trattamento prolungato con farmaci chemioterapici e immunosoppressori. Le principali sedi di infezione correlate alla sepsi sono il tratto respiratorio/parenchima polmonare (43%); il sistema urinario (16%); l'addome (14%); il SNC (14%); e altri siti/cause (13%).

Recentemente sono state definite le modificazioni cellulari correlate alla sepsi ed è stata sottolineata l'importanza del microcircolo nella progressione dalla sepsi allo shock settico.

In questo contesto, l'endotelio è stato identificato come l'unità funzionale fondamentale nella fisiopatologia della sepsi per il suo ruolo nella regolazione della microcircolazione e nella modulazione dei meccanismi di coagulazione e dei processi di segnalazione infiammatoria e antinfiammatoria.

Una diagnosi di sepsi è confermata nel caso di un punteggio SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)  $\geq 2$ . Lo shock settico è definito dalla necessità di utilizzo di un vasopressore per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) del paziente  $\geq 65$  mmHg e un livello di lattato sierico  $\geq 2$  mmol/l.

### RICONOSCIMENTO PRECOCE

#### *Considerazioni generali*

Il riconoscimento precoce della sepsi/shock settico è un punto cardine dell'intera gestione della sepsi in quanto permette di anticipare i trattamenti e migliorare la sopravvivenza. Al momento attuale però non

esiste un metodo o uno score clinico che si sia dimostrato chiaramente superiore ad un altro nel favorire tale riconoscimento.

Il qSOFA si basa su solo 3 variabili, (alterazioni della pressione, della coscienza e della frequenza respiratoria), è di facile esecuzione anche in situazioni povere di risorse e non richiede l'utilizzo di esami di laboratorio. Risulta essere il migliore score nell'ambito extra-ospedaliero.

E' stato proposto di associare il qSOFA al dosaggio dei lattati venosi in Triage, in quanto è dimostrato che un livello superiore a 2 mmol/l si associ ad un outcome peggiore in termini di mortalità, ammissione in TI e uso di vasopressori. Un recente lavoro di Ortega ha confrontato la performance di qSOFA, SIRS, NEWS e standard triage nella identificazione al triage dei pazienti con Sepsis. qSOFA ha dimostrato un maggiore valore predittivo positivo in termini di mortalità, mentre NEWS è risultato migliore per il riconoscimento precoce della sepsi. Ad analoghe conclusioni è giunto anche un lavoro pubblicato di Usman et al.

### **Raccomandazioni per il riconoscimento della sepsi/shock settico in Triage:**

*Rilevazione dei seguenti dati oggettivi al Triage nei pazienti ritenuti potenzialmente settici (FC, SatO2, FR, PA, Tc, STATO DI COSCIENZA)*

*Utilizzo del qSOFA per l'identificazione della sepsi in ambito preospedaliero*

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

*Misurazione precoce del lattato nel paziente identificato come potenzialmente settico*

### **MEWS (Modified Early Warning System)**

	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory Rate per minute		Less than 8		9-14	15-20	21-29	More than 30
Heart Rate per minute		Less than 40	40-50	51-100	101-110	111-129	More than 129
Systolic Blood Pressure	Less than 70	71-80	81-100	101-199		More than 200	
Conscious level (AVPU)	<b>U</b> nresponsive	Responds to <b>P</b> ain	Responds to <b>V</b> oice	<b>A</b> lert	New agitation Confusion		
Temperature (°C)		Less than 35.0	35.1-36	36.1-38	38.1-38.5	More than 38.6	
Hourly Urine For 2 hours	Less than 10mls / hr	Less than 30mls / hr	Less than 45mls / hr				

Il punteggio ottenibile con MEWS va da 0 a 14. Un punteggio uguale o superiore a 5 identifica un paziente critico e instabile, le cui condizioni possono rapidamente evolvere anche verso un esito infausto.

## NEWS (National Early Warning Score)

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Level of Consciousness				A			V, P, or U

Nel sistema NEWS un punteggio globale maggiore di 7 o un livello pari a 3 per un singolo parametro definiscono un elevato livello di allarme che richiede un intervento immediato.

## SOFA SCORE (Sequential Organ Failure Assessment)

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

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

<sup>a</sup>Catecholamine doses are given as μg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> for at least 1 h.

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

Un punteggio del SOFA > 2 depone per sepsi grave o esito sfavorevole di sospetta infezione.

### qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)

qSOFA criteria (two or more)
Systolic blood pressure < 100 mmHg
Respiratory rate > 20/min
Glasgow Coma Scale ≤ 14

Un punteggio qSOFA > 2 suggerisce esito sfavorevole per paziente con sepsi.

### Candida score

Predictive factor	Rounded risk score
Surgery	1
Multifocal colonisation*	1
Total parenteral nutrition	1
Severe sepsis	2

Un risultato > 3 indica necessità di terapia antimicotica precoce.

La febbre può essere uno dei sintomi di esordio della sepsi. Essendo però un sintomo aspecifico in quanto comune a molte patologie infettive e non infettive, dovrebbe essere correttamente indagato al fine di discriminare la causa.

Hyperpyrexia Differential in the ED
Sepsis
Heat Exposure/Heat Stroke
Neuroleptic Malignant Syndrome
Malignant Hyperthermia
Serotonin Syndrome
Intracranial Hemorrhage
Thyroid Storm
Anticholinergic toxidrome (e.g. tricyclic antidepressants)
Sympathomimetic toxidrome (e.g. amphetamines, cocaine)



Infectious causes of fever	Non-infectious causes of fever
<b>Bacterial Infections</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UTI</li> <li>- Tubo-ovarian abscess</li> <li>- Prostatitis</li> <li>- Meningitis</li> <li>- Cavernous sinus thrombosis</li> <li>- Brain abscess</li> <li>- Cholangitis</li> <li>- Appendicitis</li> <li>- Cholecystitis</li> <li>- Diverticulitis</li> <li>- Cellulitis</li> <li>- Necrotizing fasciitis</li> <li>- Osteomyelitis</li> <li>- Pneumonia</li> <li>- Retropharyngeal abscess</li> <li>- Otitis media</li> <li>- Sinusitis</li> <li>- Endocarditis</li> <li>- Pericarditis</li> <li>- Myocarditis</li> </ul>	<b>Malignancy</b> (e.g. leukemia, lymphoma, pheochromocytoma)  <b>Autoimmune</b> (e.g. rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus)  <b>Drug Reaction</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergic reaction</li> <li>- Metabolic consequences of drug</li> <li>- Ingestion (anticholinergic, sympathomimetic)</li> </ul> <b>Seizure</b>  <b>Environmental Fever</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- High external temperatures (e.g. heat stroke)</li> <li>- Excess exercise</li> </ul> <b>Hyperthyroid</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thyroid storm</li> </ul>
<b>Viral Infections</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pharyngitis</li> <li>- Gastroenteritis</li> <li>- Aseptic meningitis</li> <li>- HIV</li> <li>- Influenza</li> </ul>	<b>Neurologic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intracranial/subarachnoid hemorrhage</li> </ul>
<b>Parasitic Infections</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malaria</li> <li>- Toxoplasmosis</li> <li>- Giardiasis</li> </ul>	<b>Embolic vs. Thrombosis vs. Infarction</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myocardial infarction</li> <li>- Renal Infarct</li> <li>- Pulmonary embolus</li> </ul>
<b>Arthropod Infections</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lyme</li> <li>- Rocky Mountain Spotted fever</li> <li>- Babesiosis</li> </ul>	<b>Blood Transfusion Reaction</b>  <b>Factious Fever</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Munchausen's vs. Munchausen's by proxy</li> </ul>
<b>Fungal Infections</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidiasis</li> <li>- Blastomycosis</li> <li>- Histoplasmosis</li> </ul>	<b>Neuroleptic Malignant Syndrome</b>  <b>Malignant Hyperthermia</b>  <b>Serotonin Syndrome</b>

## LABORATORIO IN PS

### Raccomandazioni per esecuzione di esami di laboratorio in PS

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

*Determinazione della procalcitonina in PS nel paziente con sospetta sepsi*

La gestione della sepsi/shock settico è impegnativa e coinvolge diversi aspetti fisiopatologici, che comprendono il trattamento antimicrobico empirico (che deve essere prontamente somministrato dopo l'esecuzione degli esami colturali), l'infusione di liquidi (cristalloidi), da stabilire in base alla tolleranza e alla

reattività dei fluidi, e di agenti vasoattivi, che vengono impiegati per mantenere la pressione arteriosa media superiore a 65 mmHg e ridurre il rischio di sovraccarico di liquidi. Se è indicata la ventilazione meccanica, il volume corrente deve essere ridotto da 10 a 6 ml/min. Per prevenire la tromboembolia venosa viene somministrata eparina e si raccomanda il controllo glicemico. L'efficacia di altri trattamenti (ad esempio inibitori della pompa protonica, bicarbonato di sodio, ecc.) è ampiamente dibattuta e tali trattamenti potrebbero essere utilizzati caso per caso.

La procalcitonina (PCT), un peptide precursore della calcitonina, è ampiamente utilizzata per differenziare le infezioni batteriche da quelle non batteriche o altre condizioni infiammatorie. Tuttavia, come espresso nelle linee guida SSC, la PCT associata alla valutazione clinica è risultata meno efficace della sola valutazione clinica per quanto riguarda la decisione su quando iniziare la terapia antimicrobica. Recentemente, la presepsina (PSP), un frammento solubile N-terminale del cluster della proteina marcatore di differenziazione 14 (CD14), è stato proposto come biomcatore alternativo alla PCT per la sua maggiore accuratezza nell'identificazione e nella previsione prognostica della sepsi/shock settico. Tuttavia, a causa dei costi più elevati e della minore disponibilità di laboratorio, la PSP rimane meno testata della PCT.

## EMOCOLTURA E TERAPIA ANTIBIOTICA

Prima di iniziare la terapia antibiotica è necessario ottenere campioni colturali appropriati. La terapia antibiotica dovrebbe basarsi su criteri clinici/epidemiologici ed essere somministrata tempestivamente, **idealmente entro 1 ora**. È consigliabile una frequente rivalutazione della condizione clinica del paziente e dei livelli di PCT per pianificare un'adeguata strategia di deescalation. Quando possibile, possono essere indicati brevi cicli di trattamenti antimicrobici.

<b><i>Raccomandazioni per esecuzione emocolture e inizio terapia antibiotica in PS</i></b>
<i>Esecuzione di almeno due set di emocolture il più precocemente possibile dal sospetto di sepsi/shock settico, prima della somministrazione dell'antibioticoterapia</i>
<i>Somministrazione della terapia antibiotica il più precocemente possibile nel paziente con sepsi/shock settico, auspicabilmente entro la prima ora dal riconoscimento</i>
<i>Iniziare le azioni diagnostiche di ricerca del focus infettivo già in PS, compatibilmente con le priorità di gestione dell'emodinamica e delle funzioni vitali</i>
<i>Disponibilità tempestiva di antibiotici ad ampio spettro, utilizzabili in Pronto Soccorso 24 ore su 24 e sette giorni su sette, in grado di agire anche sui principali patogeni multi resistenti</i>
<i>Considerare la sede probabile di infezione responsabile della sepsi, i fattori di rischio del paziente inerenti a patogeni Multi Drug Resistant (MDR) e lo stato immunologico del paziente Per la scelta del tipo di antibiotico da usare empiricamente</i>
<i>Utilizzo di linee guida locali basate su dati epidemiologici per le indicazioni sull'antibioticoterapia empirica nella sepsi/shock settico</i>
<i>Valutare giornalmente la possibilità di una deescalation della terapia antibiotica</i>

La somministrazione di una terapia antimicrobica tempestiva ed empirica al momento dell'identificazione della sepsi e dopo la raccolta delle colture appropriate è un passo cruciale nella gestione farmacologica. I campioni microbiologici devono essere valutati il prima possibile al momento dell'ammissione al pronto soccorso e includono sangue e fluidi o tessuti provenienti da altri siti ritenuti idonei sulla base di una valutazione clinica (ad esempio, urina o liquido cerebrospinale). Infatti, soprattutto nei casi di shock settico, ogni ora di ritardo è associata a un aumento significativo della mortalità.

La scelta della terapia antimicrobica empirica basata su criteri clinici (ovvero sito di infezione, precedente uso di antibiotici, immunosoppressione e fattori di rischio per organismi resistenti) ed epidemiologici è fondamentale. Inizialmente, per quanto riguarda lo shock settico, dovrebbero essere utilizzati regimi antimicrobici multifarmaco con un ampio spettro di attività (ad esempio, carbapenemi e antimicrobici anti-Gram-negativi con doppia copertura). Una doppia copertura per gli organismi Gram-negativi potrebbe

essere appropriata nei casi di elevato sospetto di organismi multiresistenti (ad esempio, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*). Per i pazienti ad alto rischio di infezione dovuta a questi agenti patogeni deve essere presa in considerazione la doppia copertura per gli organismi Gram-positivi e per lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA).

Fattori di rischio per infezioni fungine includono diabete mellito, insufficienza epatica, insufficienza renale cronica, presenza prolungata di dispositivi intravascolari (cateteri per emodialisi, cateteri venosi centrali), nutrizione parenterale, recente chirurgia maggiore, soprattutto addominale, prolungata somministrazione di antibiotici ad ampio spettro, prolungate degenze in ospedale o in strutture sanitarie, recenti infezioni micotiche, infezioni severe di cute e tessuti molli, colonizzazione micotica multisito. La terapia antimicotica dovrebbe essere valutata anche se persiste instabilità emodinamica, nonostante corretta terapia antibiotica empirica.

Il dosaggio appropriato del farmaco è fondamentale.

Il trattamento antimicrobico dovrebbe essere rivalutato quotidianamente con l'obiettivo di una corretta descalation, non appena saranno disponibili i risultati dei test colturali.

Le attuali linee guida propongono la somministrazione di antimicrobici immediatamente, idealmente entro 1 ora, nei pazienti per i quali la sepsi è altamente sospettata con/senza shock o quando la sepsi è possibile e lo shock è rilevabile. Nei casi con un rischio da basso a moderato di sepsi senza segni di shock, la somministrazione di antimicrobici è raccomandata entro 3 ore se persiste il timore di un'infezione e dopo aver eseguito una valutazione delle cause infettive rispetto a quelle non infettive.

L'uso di echinocandine (ad esempio caspofungin) può essere preso in considerazione nella sospetta candidosi febbrile invasiva o in altre micosi potenzialmente pericolose per la vita, in particolare nei pazienti immunocompromessi.

#### Terapia antibiotica empirica rispetto al sito di infezione (IDSA)

<b>PERITONITE/PERFORAZIONE</b>	Bacilli gram negativi, aerobi e anaerobi	Controllo della sorgente in emergenza + Meropenem 1 g ogni 8 h o Ciprofloxacina 400 mg ev ogni 8 h + Metronidaziolo 500 mg ev ogni 8 h	Alternative: ceftolozano/tazobactam 1,5 g ogni 8 h + metronidazolo 500 mg ogni 8 h o ceftazidime/avibactam 2,5 g in 2 h ogni 8 h + metronidazolo 500 mg ogni 8 h
<b>POLMONITE</b>			
<b>Neonatale (fino a 1 mese), ospedalizzati, febbrili</b>	Virus: CMV, rosolia, HSV  Batteri: streptococco gruppo B, Listeria, coliformi, S. aureus,	Ampicillina 200-300 mg/kg/die  + Gentamicina	

	P. aeruginosa, Chlamidia trachomatis, Treponema pallidum	+ cefotaxime.  Se MRSA aggiungere vancomicina (vedi dosaggi nella sezione allegati).  Per Chlamidia eritromicina 1,25 mg/kg x1/die per 14 gg	
<b>Età 1-3 mesi, ospedalizzati, febbrili</b>	Virus: RSV, Virus parainfluenzali, metapneumovirus  Batteri: Chlamidia trachomatis, Bordetella, S. pneumoniae	Cefotaxime 200 mg/kg/die ogni 8 h,  o  ceftriaxone 75-100 mg/kg/die ogni 24 h	
<b>Età 3 mesi-18 anni</b>	Virus: RSV, Metapneumovirus, rhinovirus, virus influenzale e parainfluenzale  Batteri: H. influenzae, S. pneumoniae	Se si sospetta infezione batterica, in bambini immunizzati:  ampicillina 50 mg/kg ogni 6 h ev;  bambini non completamente immunizzati: cefotaxime 150 mg/kg/die ogni 8 h oppure  ceftriaxone 75/100 mg/kg/die ogni 24 h	Solitamente origine virale che non richiede trattamento
<b>Adulti, CAP</b>	S. aureus, Legionella	Ceftriaxone 1-2 g ev ogni 24 h o Ceftarolina 600 mg ev ogni 12 h,  +  Azitromicina 500 mg/die o Levofloxacin 750 mg/die  Per 5-7 gg	Per CAP grave beta- lattamico + macrolide. Raccomandati emocolture ed esame colturale dell'espettorato  Interruzione terapia antibiotica sicura a negativizzazione della PCT, non necessaria ripetizione imaging
<b>Adulti, HAP e VAP</b>	S. aureus, Legionella, Gram	Cefepime 2 g ev ogni 12 h o Piperacillina/tazobactam	Se prevalenza MRSA > 10% in ospedale o fattori

	negativi	4,5 mg ogni 6 h. ceftazidime/avibactam o meropenem/vaborbactam.	di rischio per MRSA aggiungere vancomicina o linezolid. Se sospetta infezione da P. aeruginosa aggiungere Ciprofloxacina, levofloxacina, tobramicina o amikacina.  Aztreonam può essere usato come alternativa in caso di ipersensibilità ai beta-lattamici ma non copre S. aureus
<b>COLECISTITE ACUTA, COLANGITE, SEPSI A PARTENZA DALLE VIE BILIARI</b>	Enterobacteriaceae, Enterococchi, Bacteroides, Clostridium, raramente Candida	Drenaggio chirurgico  + Piperacillina/tazobactam 4,5 ogni 8 h  o  ertapenem 1 g ogni 24 h. Se pericolo di vita imipenem 0,5 mg ogni 6 h, o meropenem 1 g ogni 8 h	
<b>SEPSI DA FERITE DA USTIONE</b>	S. pyogenes, Enterobacter, S. aureus, S. epidermidis, E. faecalis, E. coli, P. aeruginosa	Vancomicina 30-60 mg/kg/die in 2-3 dosi (AUC 400/600 microg/ml/h)  +  Meropenem 1 g ogni 8 h o Cefepime 2 g ogni 8 h  +  Fluconazolo 6 mg/kg ev ogni 24 h	Sostituire meropenem con ceftazidime/avibactam  o meropenem/vaborbactam per ceppi carbapenemasi produttori;  azteronam può sostituire beta lattamici in caso di ipersensibilità.  Se allergia o intolleranza a vanco usare Dapto 8-10 mg/kg ogni 24 h
<b>FERITA INFETTA AGLI ARTI POST TRAUMA, PAZIENTE FEBBRILE</b>	polimicrobica	Piperacillina/tazobactam  o  imipenem, meropenem  o ertapenem	allergia ai beta lattamici Cipro o levo

		+ vancomicina 30-60 mg/kg/die in 3 dosi	
<b>FERITA INFETTA POST-OPERATORIA, FEBBRILE, INTERVENTO NON A CARICO APP GENITALE FEMMINILE O GASTRO-INTESTINALE</b>		Vancomicina. Alternative Daptomicina 8-10 mg/kg ogni 24 h  o telavancina 10 mg/kg ogni 24 h	
<b>FASCITE NECROTIZZANTE</b>	1) streptococco gruppo A, C e G; 2) Clostridi; 3) polimicrobica (aerobi + anaerobi); 4) MRSA; 5) V. vulnificus; 6) Klebsiella; 7) Aeromonas	Eliminazione chirurgica del tessuto necrotico + terapia antibiotica: Penicillina G e clindamicina 900 mg ev ogni 6 h Se streptococchi o clostridi;  imipenem o meropenem se polimicrobica;  se MRSA vanco o dapto. IVIG se streptococco gruppo A (0,5 g/kg al giorno 1, poi 25 g ai giorni 2 e 3)	
<b>ASCESSO PERITONSILLARE</b>	Fusobacterium necrophorum, Streptococco gruppo A	Drenaggio chirurgico + piperacillina/tazobactam  O Metronidazolo 500 mg ogni 8 h  + ceftriaxone 2 g ogni 24 h	Evitare i macrolidi perche Fusobacterium resistente
<b>PIELONEFRITE</b>	Gram negativi	Basso rischio di batteri mdr: cipro 500 mg/die  o Levo750 mg/die per 5-7 gg o  ceftriaxone 1 g per 10 gg;  alto rischio batteri MDR:	

		ertapenem 1 g/die o meropenem 1 g ogni 8 h	
<b>BATTERIEMIE</b>			
<b>Neonati, &lt; 7 gg</b>	Streptococco gruppo B, E. coli, Klebsiella, Enterobacter. Rari S. aureus e Listeria	Ampicillina 150 mg/kg/die ogni 8 h + cefotaxime 100 mg/kg/die ogni 12 h  + / -  Gentamicina 5 mg/kg ogni 24 h.  Se meningite aumentare dosaggio ampicillina a 200 mg/kg/die ogni 6 h e cefotaxime a 150 mg/kg/die ogni 8 h	
<b>Bambini, non neutropenici</b>	S. pneumoniae, meningococchi, MSSA e MRSA, H. influenzae (adesso raro)	Cefotaxime 50 mg/kg ogni 8 h  O  Ceftriaxone 100 mg/kg ogni 24 h  +  Vancomicina 60-80 mg/kg/die in 3-4 dosi	
<b>Adulti, rash petecchiale</b>	meningococcemia	Ceftriaxone 2 g ogni 12 h	
<b>Bambini e adulti neutropenici (PMN &lt;500 /mm<sup>3</sup>). Oncologici o trapiantati</b>	Bacilli aerobi Gram-, P. aeruginosa, S. viridans R alle cefalosporine, MRSA	Monoterapia empirica: imipenem, meropenem o piperacillina/tazobactam. Aggiungere vanco se device vascolari, ipotensione, polmonite, infezione cute e tessuti molli.	Se febbre continua dopo 5 gg di terapia antibiotica empirica aggiungere Caspofungina 70 mg/die il 1 giorno, poi 50 mg/die; o micafungina 100 mg/die o anidulafungina 200 mg/die giorno 1 poi 100 mg/die; o voriconazolo 6 mg/kg ev ogni 12 h per 2 dosi, poi 4 mg/kg ev ogni 12 h
<b>Batteriemia da K. Pneumoniae produttori di</b>		Ceftazidime/avibactam	

<b>carbapenemasi</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>o meropenem/vaborbactam</li> <li>o imipenem/relebactam</li> </ul>	
<b>ENCEFALITE</b>	HSV, VZV, M. tuberculosis, Listeria, West Nile, rabbia, Lyme, Parvo B19, Bartonella, Micoplasma, EBV	<p>Aciclovir + Doxiciclina se sospetto R. rickettsii, Anaplasma o Ehrlichia, Micoplasma;</p> <p>Ceftriaxone 2 g ogni 24 h</p> <p>O</p> <p>doxi per 14 gg per encefalite di Lyme</p>	Diagnosi differenziale con encefaliti autoimmuni
<b>MENINGITE "ASETTICA"</b>  Pleiocitosi fino a 100 cellule, glicorachia nella norma, coltura batterica negativa	Enterovirus, HSV-2, HIV, farmaci, Lyme, leptospirosi	<p>Per leptospirosi Doxiciclina 100 mg ev ogni 12 h</p> <p>O</p> <p>Penicillina G 5 milioni UI ogni 6 h ev o Ampicillina 0,5-1 g ogni 6 h.</p> <p>Per HSV-2 aciclovir 5-10 mg/kg ogni 8 h</p>	<p>Sospensione di farmaci quali FANS, metronidazolo, carbamazepina, lamotrigina, TMP-SMX, detuximab, infliximab.</p> <p>HSV-2 concomitano lesioni genitali.</p> <p>Leptospirosi concomitano epatite, congiuntivite, dermatite, nefrite</p>
<b>MENINGITE BATTERICA</b>		Rachicentesi e terapia antibiotica entro 30 minuti. Se segni neurologici focali, prima TC encefalo.	
<b>Pazienti immunocompetenti, neonati pretermine, età &lt;1 mese</b>	Streptococco gruppo B, E. coli, Listeria, Gram negativi	<p>Ampicillina 75-100 mg/kg/die ev ogni 6 h</p> <p>+</p> <p>cefotaxime 75-100 mg/kg/die ev ogni 6 h</p> <p>+</p> <p>Gentamicina 2,5 mg/kg/die ogni 8 h oppure 5-7 mg/kg/die ogni 24 h.</p> <p>se elevato rischio di MRSA Vancomicina + cefotaxime</p>	




<p><b>Età 1 mese-50 anni</b></p>	<p>S. pneumoniae, meningococchi, raramente oggi H. influenzae. Listeria improbabile in adulti immunocompetenti (ev aggiungere ampicillina 2 g ogni 4 h ev)</p>	<p>Dosaggio adulti: cefotaxime 2 g ogni 4-6 h ev oppure ceftriaxone 2 g ev ogni 12 h + desametasone (0,15 mg/kg ogni 6 h ev per 2-4 gg, da somministrare contemporaneamente o subito prima la I dose di antibiotico) + vancomicina 30-60 mg/kg/die in 2-3 dosi</p>	
<p><b>Età &gt; 50 o immunodepressione</b></p>	<p>S. pneumoniae, Listeria, meningococchi, bacilli Gram negativi</p>	<p>Ampicillina 2 g ogni 4 h ev + ceftriaxone 2 g ev ogni 12 h o cefotaxime 2 g ogni 4-6 h ev + desametasone + vancomicina</p>	<p>Se grave allergia a beta lattamici sostituire con aztreonam o ciprofloxacina per copertura Gram negativi</p>
<p><b>BATTERIEMIE CORRELATE A CVC</b></p>		<p>Per Gram positivi vancomicina o daptomicina per gram negativi meropenem o imipenem; se rischio elevato di candidemie caspofungina o isavuconazolo</p>	<p>Per la diagnosi emocolture dal CVC e da vena periferica.  Una differenza di tempo nella positivizzazione delle colture &gt; 2 h depone a favore di infezione di CVC.</p>
<p><b>SEPSI IN GRAVIDANZA</b></p>		<p>Ampicillina/sulbactam 3 g ogni 6 h +/-</p>	

		amikacina 15-20 mg/kg/die (max 5 gg)	
<b>SEPSI DURANTE IL PUERPERIO</b>		Piperacillina/tazobactam 4,5 g LD, poi 16/2 g/die in i.c.  +  amikacina 15-20 mg/kg/die (max 5 gg).  Se sospetto MRSA aggiungere vancomicina 30-40 mg/kg/die in i.c.	


Si aggiunge per praticità la tabella per sepsi/batteriemia di origine sconosciuta estrapolata da Manuale AWAre del 2023.

**Rx Sepsis clinica di origine sconosciuta**


*Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale*

 Cefotaxima 2 g q8h EV


————— OPPURE —————

 Ceftriaxone 2 g q24h EV

————— IN ASSOCIAZIONE A —————

 Amikacina 15 mg/kg q24h EV

————— OPPURE —————

 Gentamicina 5 mg/kg q24h EV

*Amikacina (e in misura minore gentamicina) mantiene un'attività contro i ceppi che producono ESBL e può essere considerata come un'opzione per la razionalizzazione dei carbapenemi*

La sepsi può alterare la farmacocinetica e la farmacodinamica degli antimicrobici. Quindi il dosaggio degli antibiotici dovrebbe essere personalizzato per fornire risultati efficaci e tempestivi per il trattamento di infezioni potenzialmente letali, mentre allo stesso tempo è utile limitare gli effetti avversi dei farmaci. Un dosaggio subterapeutico può portare alla mancata eliminazione dell'infezione, sviluppo di antibiotico-resistenza, prolungare la disfunzione d'organo. Una percentuale sostanziale di pazienti affetti da sepsi è a rischio di alterazione del metabolismo e/o della clearance del farmaco, incluso quelli con disfunzione renale ed epatica e quelli trattati con terapie extracorporee. Il monitoraggio terapeutico dei farmaci, ove disponibile, può consentire il dosaggio antimicrobico personalizzato per ottenere il massimo effetto riducendo al minimo la tossicità.

Nella sepsi, l'uso di infusioni continue o prolungate con dosi di carico, rispetto al dosaggio intermittente, può portare a risultati migliori nei pazienti trattati con antibiotici betalattamici. L'infusione continua di vancomicina può consentire il raggiungimento di concentrazioni ottimali in molte situazioni (VEDI DOSAGGIO ANTIBIOTICI PER INFUSIONE CONTINUA NELLA SEZIONE ALLEGATI).

L'antibioticoterapia empirica dovrebbe basarsi anche sui dati di epidemiologia locale. Nel nostro report 2021 di confronto tra dati provinciali e nazionali per i batteri alert è emerso quanto segue:

- **S. aureus:** La R in Italia per la Clindamicina si attesta intorno al 32,5%. A Modica si attesta al 14,5%, a Ragusa intorno al 18,7%, a Vittoria al 17%. La R all'eritromicina in Italia è intorno al 36,8%. A Modica al 18,7%, a Ragusa intorno al 21,9%, a Vittoria intorno al 13,2%. La R alla Levofloxacina in Italia è intorno al 28,7%. A Modica si attesta intorno al 6,9%, a Ragusa al 4,8%, a Vittoria al 7,4%. Infine la R all'oxacillina in Italia è del 29,9%. A Modica al 8,3%, a Vittoria al 12,02%
- **MRSA:** Per Staphylococcus aureus, la percentuale di isolati resistenti alla meticillina (MRSA) dai dati nazionali, dopo un periodo di stabilità, ha subito una flessione (29,9%). Per quel che riguarda i

nostri dati provinciali, i ceppi di MRSA presentano le seguenti percentuali di R: riduzione di R alla benzilpenicillina dal 2021 al 2022, alla daptomicina, alla gentamicina, alla mupirocina, alla tetraciclina, alla oxacillina. Segnaliamo invece aumento della R dal 2021 al 2022 per ceftarolina, clindamicina, eritromicina, levofloxacina, rifampicina

- **E. faecalis:** In Italia, nel 2021, la percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (gentamicina, streptomina) in *E. faecalis* si è attestata al 42%, in aumento nel 2020 e 2021 dopo due anni di decremento nel 2018 e 2019; inoltre, dai dati emerge che la resistenza alla vancomicina si è mantenuta bassa, inferiore al 2%. In confronto ai dati nazionali in cui la R alla streptomina si attesta al 34,7%, dai nostri dati provinciali emerge invece che la R allo stesso antibiotico si attesta al 29,27% per il distretto di Modica, al 22,8% per il distretto di Ragusa e al 10% per il distretto di Vittoria. Anche per altri antibiotici quali gentamicina, ampicillina, teicoplanina e vancomicina le nostre percentuali di R sono molto più basse rispetto ai dati nazionali: 1,04% per ampicillina a Ragusa, 0,52% per vancomicina a Ragusa, 2,44% per gentamicina a Modica.
- **E. faecium:** Confrontando i dati nazionali e provinciali del 2021 emergono i seguenti dati: in Italia la R alla ampicillina si attesta intorno al 89,7%, mentre a Modica è del 15,15%, a Ragusa del 16,59% e a Vittoria del 14,29%; la R alla streptomina ad alto dosaggio nei dati nazionali è del 63,20%, mentre a Modica è del 12,12%, a Ragusa del 10,4% e a Vittoria del 4,76%; la R alla teicoplanina nazionale è del 28,10%, mentre a Modica del 3,79%, a Ragusa del 3,98% e a Vittoria del 3,17%. La R alla vancomicina sul territorio nazionale è del 28,2%, a Modica del 3,79%, a Ragusa del 3,54%, a Vittoria del 3,17%. La R alla gentamicina in Italia è del 54,1%, mentre nei tre distretti si attesta intorno allo 0,1%
- **E. coli:** Rispetto ai dati nazionali le percentuali di R ad amikacina, cefalosporine, fluorochinoloni, gentamicina e meropenem sono più basse.
- **K. pneumoniae:** Dal confronto dei dati nazionali con i nostri provinciali le percentuali di R ad aminoglicosidi, cefalosporine, ciprofloxacina e carbapenemi sono sostanzialmente più basse.
- **P. aeruginosa:** Dall'analisi di confronto dei dati nazionali e provinciali per *P. aeruginosa* risulta: per amikacina, imipenem, gentamicina e levofloxacina le percentuali di R provinciali sono molto più basse di quelle nazionali. Per ceftazidime, ciprofloxacina, meropenem e piperacillina/tazobactam le R sono simili a quelle nazionali.
- **A. baumannii:** Le specie di *Acinetobacter* sono intrinsecamente resistenti alla maggior parte degli agenti antimicrobici grazie alla loro capacità selettiva di impedire a varie molecole di penetrare nella loro membrana esterna. I ceppi multi-resistenti rappresentano un grande problema di sanità pubblica, poiché le opzioni terapeutiche per il trattamento delle infezioni causate da questi microrganismi sono molto limitate e l'implementazione delle misure di controllo pone alcune difficoltà. Tra le misure da adottare per contrastare la diffusione delle infezioni da *Acinetobacter* multi-resistente ci sono la rapida diagnosi di laboratorio, lo screening e l'isolamento dei pazienti ad alto rischio, le procedure di controllo delle infezioni e la stewardship antibiotica. Per *Acinetobacter* spp. si sono riscontrati valori di resistenza e di multi-resistenza particolarmente elevati e in ulteriore aumento nell'ultimo anno. Nel 2021 la percentuale più alta di resistenza si è osservata per i fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, 88,1%), seguita dagli aminoglicosidi (gentamicina, amikacina, 87,3%) e dai carbapenemi (imipenem, meropenem, 86,9%). Dal confronto dei dati nazionali e provinciali del 2021 le percentuali di R provinciali agli antibiotici testati risultano fondamentalmente inferiori rispetto a quelli nazionali.

## BATTERI MULTIRESISTENTI

- **Enterobacterales resistenti a carbapenemi**
- **Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenemi**
- **Acinetobacter baumannii resistente a carbapenemi**

- **Staphylococcus aureus resistente alla meticillina**
- **Enterococcacee resistenti alla Vancomicina (VRE)**

## **RACCOMANDAZIONI**

1. Nei pazienti critici, si raccomanda l'uso di test diagnostici microbiologici rapidi (RDTs) poiché essi hanno il potenziale di ridurre il tempo che intercorre tra la sindrome settica e l'inizio della terapia appropriata e possibilmente di migliorare l'outcome clinico.
2. L'uso dei rapid diagnostic tests (RDTs) può portare a un uso più giudizioso degli antibiotici e dovrebbe essere considerato come parte dello standard di cura nei pazienti con batteriemia.
3. In setting ad alta prevalenza di ESBL e CRE oppure in pazienti colonizzati da ceppi ESBL e/o CRE, si raccomanda l'uso di test molecolari su emocolture in quanto ciò si associa a:
  - una più rapida somministrazione di una terapia antibiotica appropriata e può portare a una riduzione della mortalità del paziente,
  - riduzione del tempo tra infezione e inizio di una terapia antimicrobica appropriata nei pazienti settici,
  - miglioramento del timing alla terapia efficace nelle batteriemie (BSIs) causate da microrganismi resistenti,
  - ridurre la durata della degenza ospedaliera (LOS), migliorando l'outcome dei pazienti per i quali sono necessarie modifiche della terapia antibiotica iniziale.
4. Si raccomanda l'implementazione dei test diagnostici rapidi (RDT) unitamente all'attivazione di un programma di stewardship antimicrobica, incluso un piano d'azione per garantire una corretta interpretazione, segnalazione e refertazioni in tempo reale e una guida sulla terapia antibiotica ottimale.
5. I dati locali aggiornati relativi ai profili di sensibilità specifici per patogeni devono essere prodotti almeno una volta l'anno insieme ai dati sull'uso degli antimicrobici per ottimizzare le raccomandazioni per la terapia empirica
6. Nei pazienti con infezioni causate da Enterobacterales resistenti a carbapenemi (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE), si raccomanda di utilizzare test molecolari rapidi per identificare le specifiche famiglie di carbapenemasi (ad es. KPC, NDM, VIM, OXA-48-like) responsabili della resistenza fenotipica ai carbapenemi. Il clinico deve adottare strategie di trattamento differenziate in base al tipo di carbapenemasi prodotte dalle Enterobacterales. A tal proposito, si raccomanda l'uso dei nuovi agenti beta-lattamici quali:
  - **Ceftazidime-avibactam e Meropenem-vaborbactam** come opzioni terapeutiche di prima linea
  - l'uso di Imipenem-relebactam e Cefiderocol come opzioni alternative.
  - Se infezioni causate da Enterobacterales resistenti a carbapenemi (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) produttori di metallo-beta-lattamasi (MBL), si raccomanda la combinazione **Ceftazidime-avibactam + Aztreonam come prima linea di trattamento**.
  - l'uso di Cefiderocol come opzione alternativa in questo setting
7. Nei pazienti con infezioni invasive da Pseudomonas aeruginosa con resistenza difficult-to-treat (DTR-PA), sulla base di dati preclinici e clinici, si raccomandano:
  - **nuovi agenti beta-lattamici come Ceftolozane-tazobactam o Ceftazidime-avibactam** quali opzioni di terapia mirata di prima linea
  - l'uso di Imipenem-cilastatin-relebactam e Cefiderocol così come di regimi contenenti Colistina quali potenziali alternative.
8. La terapia di combinazione non dovrebbe essere una scelta routinaria, ma può essere presa in considerazione caso per caso, sulla base di consulenza da parte dello specialista infettivologo. In

particolare, si suggeriscono regimi di combinazione che includano Fosfomicina come agente partner qualora si opti per una terapia di combinazione

9. Non esistono dati convincenti sulla terapia antibiotica ottimale per le infezioni da Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi (CRAB). Si raccomanda la valutazione dello specialista infettivologo nei pazienti con infezioni da CRAB. Nei pazienti in terapia con regimi contenenti Colistina, si raccomanda lo stretto monitoraggio della funzionalità renale a causa dell'elevato rischio di nefrotossicità. Il Cefiderocol rappresenta un'opzione antibiotica promettente nei pazienti con infezioni da carbapenem resistant Acinetobacter baumannii (CRAB). Sono necessari ulteriori studi per consolidare questa raccomandazione e per valutare l'uso di Cefiderocol in monoterapia o in combinazione con altri antibiotici.
10. Per il trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli causate da Staphylococcus aureus meticillino-resistente (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) si raccomanda l'uso di:
  - **Ceftarolina, Dalbavancina, Daptomicina, Delafloxacin, Linezolid, Oritavancina e Tedizolid** quali possibili alternative ai glicopeptidi. *La scelta tra tali molecole non deve basarsi esclusivamente sui costi, ma deve essere adattata ad ogni singolo paziente in base alle caratteristiche dei diversi farmaci disponibili (disponibilità di formulazione orale, aderenza al trattamento ambulatoriale, possibilità di trattamento ambulatoriale o di dimissione precoce, profilo di tossicità).*
  - prendere in considerazione Trimetoprim/sulfametossazolo o clindamicina per il trattamento ambulatoriale di infezioni cutanee lievi e non complicate (secondariamente all'eventuale drenaggio degli ascessi cutanei)
11. **Ceftobiprol, Ceftarolina, Linezolid o vancomicina per il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) causata da MRSA.**
12. Si raccomanda l'uso di **Linezolid, Ceftobiprol o Vancomicina** per il trattamento della polmonite nosocomiale da MRSA in pazienti non ventilati
13. **Linezolid o vancomicina** sono raccomandati per il trattamento della polmonite associata al ventilatore (ventilator-associated pneumonia, VAP) causata da MRSA
14. Si raccomanda l'uso di **Daptomicina o Vancomicina** per il trattamento della batteriemia da Staphylococcus aureus meticillino-resistente (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA). Si suggerisce l'aggiunta di Fosfomicina a Daptomicina o di penicilline antistafilococciche (o altri beta-lattamici) a Vancomicina o a Daptomicina per il trattamento della batteriemia da MRSA nell'ambito di un trattamento di salvataggio.
15. **Non somministrare Trimetoprim/sulfametossazolo** in monoterapia per le infezioni gravi causate da Staphylococcus aureus meticillino-resistente
16. **Il monitoraggio terapeutico dei farmaci, cosiddetto therapeutic drug monitoring (TDM)**, riduce il rischio di outcome sfavorevole nei pazienti con infezione da organismi multiresistenti, massimizzando l'efficacia clinica, riducendo al contempo la probabilità di comparsa di resistenza o tossicità.

Farmaco	Target PK/PD di efficacia	Target TDM
AMIKACINA	C <sub>max</sub> /MIC >8	C <sub>max</sub> 20 – 60 mg/L C <sub>min</sub> <5 mg/L
COLISTINA	C <sub>max</sub> /MIC >8	2 – 5 mg/L
DAPTOMICINA	AUC/MIC >660	C <sub>min</sub> <25 mg/L

	C max/MIC >60	Cmax >100 mg/L
GENTAMICINA	C max/MIC >8	Cmin 0.5 – 2.0 mg/L Cmax 5 – 10 mg/L
LINEZOLID	AUC/MIC >100	C min 2 – 8 mg/L
MEROPENEM	C min >MIC	Cmin <44
SULFAMETOXAZOLO	-	C max 100-150 mg/L
TEICOPLANINA	Cmax/MIC >8	Cmin 10 – 60 mg/L
VANCOMICINA	AUC/MIC >400	C min 10 – 20 mg/L C max 30 – 40 mg/L

NB: i pazienti critici che presentano una clearance renale aumentata, ipoalbuminemia, obesità o infezioni causate da patogeni Gram-positivi multiresistenti con MIC $\geq$ 2 mg/L possono richiedere un dosaggio di linezolid superiore allo standard

17. Nei pazienti affetti da batteriemia da Staphylococcus aureus meticillino-resistente (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA), Enterococchi, gram negativi, si raccomanda l'esecuzione di **emoculture di follow-up** volte a documentare la persistenza della batteriemia e favorire l'outcome positivo qualora tale valutazione si inserisca in un insieme di interventi (ad esempio, consulenza infettivologica, controllo precoce della fonte d'infezione, ecocardiografia e così via); i tempi esatti del follow-up devono ancora essere stabiliti

## FLUIDI E INOTROPI IN PS

Il secondo pilastro del trattamento della sepsi/shock settico è la rianimazione con infusione di fluidi. La sepsi è accompagnata da grave vasoplegia, secondaria all'alterazione del glicocalice che può portare a shock distributivo. Il supporto efficace delle funzioni emodinamiche è essenziale per la sopravvivenza dei pazienti con sepsi/shock settico. In passato, il trattamento "ideale" per un paziente settico era basato su un massiccio rifornimento di volume. Recentemente questo approccio è stato messo in discussione. Infatti, a causa del disaccoppiamento emodinamico, la perfusione del microcircolo non necessariamente migliora con la stabilizzazione dei parametri cardiovascolari; inoltre, le anomalie del glicocalice e la disfunzione endoteliale possono addirittura essere peggiorate da trattamenti aggressivi.

I cristalloidi sono divisi in due categorie principali: soluzioni ricche di cloruro e cristalloidi bilanciati; secondo le precedenti linee guida, dovrebbero essere considerati i liquidi di scelta nei pazienti con sepsi/shock settico. La somministrazione di cristalloidi bilanciati per la rianimazione con fluidi dei pazienti settici è preferibile per due ragioni: hanno una composizione elettrolitica più vicina a quella del plasma e le soluzioni ricche di cloruro sono associate ad un alto rischio di acidosi ipercloremica (soprattutto in grandi volumi). Ad oggi, il volume dei liquidi da infondere in un paziente settico nelle prime fasi del trattamento è ampiamente dibattuto e, pertanto, rimane non completamente definito.

In passato, i fluidi preferiti erano i colloidi (ad esempio, amido idrossietilico, gelatine e destrani), poiché si pensava che le molecole di peso maggiore riducessero le perdite extravascolari e aumentassero il volume intravascolare a lungo termine. Tuttavia, poiché l'integrità del glicocalice è alterata nei pazienti settici, il volume intravascolare effettivo di questi fluidi è apparentemente inferiore al previsto. Inoltre, nessun dato ha dimostrato in modo coerente la superiorità dei colloidi rispetto ai cristalloidi riguardo la riduzione della mortalità per sepsi. Diversi studi hanno evidenziato un aumento del rischio di necrosi tubulare e danno

renale acuto dopo il trattamento con colloidali. Pertanto, il comitato per la sicurezza dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato di sospendere l'autorizzazione alla commercializzazione delle soluzioni di amido idrossietilico in Europa.

L'uso dell'albumina nel trattamento della sepsi è stato ampiamente dibattuto. Nonostante il vantaggio teorico dell'albumina rispetto ai cristalloidi nel mantenimento della pressione oncotica, numerosi studi randomizzati e meta-analisi hanno riportato che l'infusione di albumina non ha migliorato la mortalità a breve e a lungo termine.

I **cristalloidi bilanciati** sono il fluido di scelta (**30 ml/Kg di peso ideale entro le prime tre ore**) secondo le SSC. Poiché l'evidenza clinica è equivoca e non sono state mostrate differenze rispetto alle strategie restrittive rispetto a quelle liberali, riteniamo ragionevole adottare un approccio basato su piccoli e ripetuti boli (250-500 mL) di cristalloidi con monitoraggio emodinamico continuo per evitare un sovraccarico di liquidi. La risposta al carico fluidico, terminata la rianimazione iniziale, dovrebbe essere valutata sulla base di indici dinamici (Cardiac Output, Stroke volume variation, Pulse pressure variation; ecocardiografia con valutazione del grado di collapsabilità della Vena Cava Inferiore con gli atti del respiro; Passive Leg Raising, PLR) piuttosto che in base all'applicazione di grandi volumi a protocolli standardizzati. Laddove non sia possibile un monitoraggio emodinamico avanzato (MCAU, reparti internistici), si possono utilizzare criteri clinici: Capillary refill, marezze cutanee, temperatura alle estremità. Lo studio ANDROMEDA-SHOCK ha dimostrato come una rianimazione avente come target la normalizzazione del Capillary Refill Time, fosse superiore alla riduzione dei lattati in termini di disfunzione d'organo, misurate tramite il SOFA score a 3 giorni.

L'utilizzo dei farmaci inotropi rappresenta uno dei capisaldi del trattamento dello shock settico. Le linee guida del 2016 indicavano un target di PA media (MAP) >65 mmHg. Negli ultimi anni sono, però, stati pubblicati vari studi che dimostrano non solo che un target di MAP più elevato non migliora l'outcome, ma che anzi una "ipotensione permissiva" (MAP target 60, 65 mmHg) non presenta differenze in termini di mortalità rispetto ad un target più elevato.

**NA (noradrenalina)** è un agonista adrenergico  $\alpha$ -1/ $\beta$ -1 che manifesta i suoi effetti prevalentemente a livello vascolare, aumentando la pressione di riempimento vascolare e ridistribuendo il flusso sanguigno attraverso il suo effetto venocostrittore. Inoltre, migliora la contrattilità miocardica e la gittata cardiaca (aumentando il precarico) pur avendo un impatto minore sulla frequenza cardiaca. Idealmente, una valutazione del farmaco inotropo dovrebbe avvenire entro la prima ora se la sola infusione di liquidi non è sufficiente per raggiungere la MAP desiderata. Vari studi hanno dimostrato che la somministrazione precoce di NA (alla dose di 0,1-1,2  $\mu$ g/kg/min) può migliorare gli esiti dei pazienti settici, sebbene i risultati rimangano controversi. In particolare, si è dimostrata efficace nel ridurre la durata del ricovero e nel ridurre la mortalità. Poiché la componente  $\beta$ -adrenergica dei cardiomiociti non è stata ancora alterata nelle prime fasi dello shock, una tempestiva infusione di NA migliora la perfusione coronarica aumentando la pressione diastolica atriale. Inoltre, la somministrazione precoce di inotropi sembra rianimare con successo la microcircolazione, con un conseguente miglioramento della perfusione e dell'ossigenazione dei tessuti. Infine, attraverso i suoi effetti vasoattivi sulla circolazione periferica, la NA consente la somministrazione di una quantità minore di cristalloidi, evitando così il rischio di sovraccarico di liquidi. La noradrenalina può causare danni tissutali se strava fuori vena, ma può essere infusa con catetere di plastica in una vena antecubitale dell'arto superiore. Sono da evitare situazioni che possano causare stasi venosa, quali quella dovuta al bracciale dello sfigmomanometro e l'incannulamento delle vene superficiali degli arti inferiori.

La **vasopressina (VP)** può essere considerata una scelta di seconda linea per il trattamento dello shock settico. Secondo le raccomandazioni del SSC può essere somministrato (alla dose di 0,25–0,5  $\mu$ g/kg/min) in



aggiunta alla NA per ottenere la MAP target diminuendo il dosaggio di quest'ultima e riducendo gli effetti collaterali dovuti al sovraccarico adrenergico.

L'**adrenalina** dovrebbe essere considerata come trattamento di terza linea per lo shock settico e il suo uso dovrebbe essere limitato a quei casi con livelli di MAP inadeguati nonostante la somministrazione di NA e VP. Per il suo importante effetto  $\beta$ -adrenergico, l'uso dell'adrenalina è maggiormente indicato nei casi di disfunzione cardiaca. Inoltre, la sua somministrazione può portare a più effetti collaterali rispetto a quelli indotti dalla NA (ad esempio, tachicardia, tachiaritmia e aumento delle concentrazioni di lattato nel sangue).

La **dobutamina** dovrebbe essere riservata a casi selezionati in cui sia dimostrabile o almeno sospettabile una portata cardiaca insufficiente alle richieste metaboliche, nonostante un'adeguata pressione di riempimento del ventricolo sinistro. Il monitoraggio ottimale dell'efficacia della dobutamina non dovrebbe limitarsi alla sola funzione cardiaca ma dovrebbe includere anche indici di perfusione tissutale. Quanto sopra fa sì che l'utilizzo della dobutamina abbia un basso livello di evidenza e nel contempo richieda un livello tecnico di gestione complesso, nonché un sistema di monitoraggio che in PS può essere difficile ottenere.

Molti autori hanno proposto un uso precoce di vasopressori nei pazienti settici, già in ambito pre-ospedaliero; i risultati sono dibattuti, tuttavia sembra che la somministrazione precoce di Noradrenalina possa ridurre l'eccessivo carico fluidico (soprattutto in pazienti con alterata tolleranza al riempimento idrico) e migliorare l'outcome di questi pazienti.

L'**Ossigeno** rappresenta il più comune trattamento somministrato a tutti i pazienti con emergenza medica, di qualsivoglia natura; nella pratica clinica l'ossigenoterapia è usata in eccesso poiché, sebbene sia ampiamente dimostrata in letteratura una correlazione tra ipossiemia ed incremento della mortalità nel paziente con stroke, trauma cranico o arresto cardiaco, tale relazione non è affatto chiara nel paziente con sepsi/shock settico. Le ultime SSC non danno una raccomandazione univoca sull'utilizzo dell'ossigenoterapia nel paziente settico o su quali siano i target di ossigenazione da raggiungere (generalmente definiti come una PaO<sub>2</sub> tra 55 e 70 mmHg ed una SpO<sub>2</sub> tra 88% e 92%). Una recente meta-analisi ha concluso che c'è una debolissima evidenza in favore dell'uso dell'ossigenoterapia per raggiungere un'ossigenazione ottimale nel paziente critico, ma solo due dei cinquanta studi considerati includono pazienti con sepsi/shock settico.

**La terapia con ossigeno deve essere iniziata a 15 l/min tramite una maschera serbatoio e titolata in modo da puntare a SpO<sub>2</sub> 94-98% o SpO<sub>2</sub> 88-92% se il paziente è a rischio di insufficienza respiratoria ipercapnica (ad esempio, ha una storia di BPCO, malattie polmonari, obesità grave, ecc.).**

Le linee guida SSC non dimostrano chiaramente un vantaggio della ventilazione non invasiva (NIV) rispetto alla ventilazione meccanica invasiva (VM); **Per i pazienti sottoposti a NIV/MV, comunque è opportuno utilizzare un basso volume corrente basso (6 ml/kg).** Due recenti reviews hanno dimostrato che l'applicazione di bassi tidal volumes hanno migliorato l'outcome dei pazienti critici ventilati meccanicamente, riducendo anche le complicanze legate alla ventilazione meccanica. Per i pazienti con grave acidosi metabolica deve essere preso in considerazione un approccio ventilatorio individualizzato e cauto. L'applicazione di una pressione intratoracica elevata da NIV/MV può avere un effetto significativo sulla funzione cardiovascolare, riducendo il ritorno venoso e, di conseguenza, la gittata cardiaca. Pertanto, per evitare questo effetto, è stato proposto l'uso di una cannula nasale ad alto flusso (HFNC) per i pazienti con sepsi e insufficienza respiratoria ipossica acuta.

Per i pazienti con ARDS è opportuno utilizzare una strategia ventilatoria protettiva: bassi volumi correnti (4-6 ml/Kg, accettando anche una "ipercapnia permissiva"), basse pressioni di Plateau (<30 cm/H<sub>2</sub>O). Contestualmente, nei pazienti con ARDS sono richieste elevate Pressioni positive di

fine espirazione (Peep) per evitare i fenomeni di apertura e chiusura degli alveoli a fine espirazione (che causano il cosiddetto Ventilator Induced Lung Injury o VILI); sono altresì indicate manovre di reclutamento alveolare con metodi tradizionali (reclutamento manuale, “sospirone”) ma evitando il metodo della “Peep incrementale” (gravato da eccessive complicanze meccaniche e cardiovascolari). Ove indicato, nel paziente con ARDS può essere presa in considerazione la pronazione del paziente a cicli di 12 ore. Se indicato per adattare il paziente con ARDS alla ventilazione meccanica, le SSC suggeriscono di utilizzare brevi periodi di curarizzazione intermittente, evitando l’infusione continua di miorilassanti (Neuro muscular blocking agents, NMBA).

Le linee guida SSC raccomandano fortemente la **profilassi del tromboembolismo venoso (TEV)** mediante la somministrazione di **eparina a basso peso molecolare (LMWH)** invece dell'eparina non frazionata (UFH).

Nei pazienti critici, l’infusione di **insulina** deve sempre essere preferita ai trattamenti antidiabetici orali. Il **target glicemico** ideale nel paziente settico non deve essere troppo restrittivo per evitare pericolose ipoglicemie: **tra 144 e 180 mg/dl**.

Nelle linee guida del 2016, il SSC ha fortemente raccomandato l’uso della profilassi dell’ulcera gastrica da stress per i pazienti settici. Questa raccomandazione è stata declassata nel 2021 a causa della debole evidenza relativa al rapporto beneficio-rischio. Vari studi hanno dimostrato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) non migliorano significativamente la prognosi dei pazienti critici, portando a una modesta riduzione del sanguinamento gastrointestinale. Tuttavia l’evidenza è ancora, seppur con forza della raccomandazione debole, a favore della somministrazione della profilassi, che è economica, richiede scarso impiego di risorse e può essere applicata ovunque.

<b>Raccomandazioni per uso di fluidi e inotropi</b>
<i>Somministrare 30 ml/kg di cristalloidi entro le prime 3 ore nei pazienti con ipoperfusione correlata alla sepsi</i>
<i>Non utilizzare i colloidali nella rianimazione volemica del paziente settico</i>
<i>Monitoraggio accurato del paziente sottoposto a fluidoterapia e adeguamento dell’infusione dei liquidi quando si accerti o sospetti il sovraccarico idrico</i>
<i>Uso dell’ecografia polmonare per il monitoraggio della ridotta fluido-tolleranza.</i>
<i>Uso della noradrenalina come agente vasopressorio di prima scelta (dose di 0,1-1,2 µg/kg/min)</i>
<i>Qualora necessario, l’uso della noradrenalina in vena periferica può essere iniziato in PS</i>
<i>Considerare la dobutamina solo in pazienti ben selezionati ed in una fase successiva al trattamento iniziale in PS</i>
<i>Profilassi TEV con eparina a basso peso molecolare</i>

**Schema di somministrazione della Noradrenalina**  
fl da 2 mg 1 ml

**Utilizzabile in vena periferica**

3 fiale in SF 250cc = 24 mcg/ml

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

**Utilizzabile in vena centrale**

8 fiale in SF 50cc = 320 mcg/ml

	50 Kg	60 Kg	70 Kg	80 Kg
0,05 mcg/Kg/min	0,5 ml/h	0,6 ml/h	0,7 ml/h	0,8 ml/h
0,1 mcg/Kg/min	0,9 ml/h	1,1 ml/h	1,3 ml/h	1,5 ml/h
0,15 mcg/Kg/min	1,4 ml/h	1,7 ml/h	2 ml/h	2,3 ml/h
0,2 mcg/Kg/min	2 ml/h	2,3 ml/h	2,6 ml/h	3 ml/h
0,3 mcg/Kg/min	3 ml/h	3,4 ml/h	3,9 ml/h	4,5 ml/h
0,4 mcg/Kg/min	4 ml/h	4,5 ml/h	5,3 ml/h	6 ml/h

**ULTERIORI RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE**

Il **danno renale acuto** (AKI) è definito come un aumento della creatinina sierica di  $\geq 0,3$  mg/dl entro 48 ore o di  $\geq 1,5$  mg/dl rispetto ai valori basali nei 7 giorni precedenti o una diminuzione del volume delle urine  $< 0,5$  ml/kg/h dopo 6 ore. L'AKI è una complicanza comune che colpisce rispettivamente circa il 40% e fino al 64% dei pazienti con shock settico, aumentando così i tassi di mortalità. Anche se l'AKI è una complicanza comune nei pazienti settici, la sepsi da sola non costituisce un'indicazione alla dialisi. Pertanto, suggeriamo di fare riferimento a linee guida AKI specifiche la gestione di questa complicanza. Per quanto riguarda le tecniche di sostituzione renale, le SSC non forniscono elementi di superiorità della CRRT (Continuous Renal Replacement therapy rispetto all'emodialisi (Intermittent haemodialysis, IHD). Le linee guida suggeriscono di NON iniziare la RRT (sia essa continua o intermittente) in assenza di chiare indicazioni alla stessa (uremia, acidosi refrattaria, iperkaliemia, fluid overload). Sui sistemi di purificazione del sangue (set speciali per emofiltrazione mediante emoperfusione con filtri adsorbenti contenenti Polimixina B), le attuali linee guida non forniscono una raccomandazione al loro utilizzo.

Nonostante il ruolo degli steroidi sia stato enfatizzato da Fong et al., l'uso di routine dei glucocorticoidi (da soli o in combinazione con fludrocortisone) nella gestione dello shock settico non è adeguatamente supportato dalle prove attuali. L'uso dell'idrocortisone può essere preso in considerazione per i pazienti con una MAP inadeguata e resistente ai vasopressori. **Le attuali SSC consigliano l'utilizzo di Idrocortisone ev al dosaggio di 200 mg/die in infusione continua o a dosi rifratte (50 mg x 4), da iniziare qualora il dosaggio della noradrenalina superi 0,25 mcg/Kg/min a 4 ore dall'inizio dell'infusione.**

I pazienti settici possono avere evidenza di iperinflamazione ed immunosoppressione; da qui il razionale all'uso di immunoglobuline (IgGAM); nonostante rispetto al 2016, siano stati identificati nuovi studi pubblicati, sembra che non ci sia un beneficio dimostrato nel migliorare l'outcome del paziente con sepsi/shock settico. Per tali motivi le SSC ne sconsigliano l'impiego.

Nonostante le prove controverse, il bicarbonato di sodio è un trattamento ragionevole per i pazienti settici con grave acidosi metabolica/lattica (livelli di bicarbonato  $< 7,1$ ) o AKI di stadio 2 o 3. Pertanto, questa terapia dovrebbe essere indicata come un ponte da attraversare prima dei principali pilastri del

trattamento iniziano ad essere efficaci. Negli studi recenti non è stata rilevata alcuna differenza di mortalità nei pazienti settici trattati, ma il gruppo trattato con Bicarbonato ha avuto maggiori effetti collaterali. **Le attuali linee guida suggeriscono di NON impiegare Bicarbonato di Sodio per migliorare l'emodinamica o ridurre l'impiego di vasopressori nei pazienti senza insufficienza renale o AKI.**

Per i pazienti in shock settico è raccomandato l'utilizzo di una strategia trasfusionale restrittiva (tipicamente con soglia trasfusionale a 7 g/dl di Hb). Ovviamente la decisione di trasfondere o no deve essere presa non solo sulla base del target di Hb, ma sempre su una valutazione complessiva del paziente, che comprenda situazioni quali: ipossia severa, cardiopatia ischemica o emorragia in atto.

**Le SSC suggeriscono inoltre di iniziare precocemente la nutrizione enterale (NE) nel paziente con sepsi/shock settico (entro 72 ore dal ricovero); l'inizio di una NE, in questa fase, non deve avere come target l'introito calorico, bensì il mantenimento dell'integrità della mucosa intestinale e la prevenzione della traslocazione batterica.**

Pillars of Treatment	Emergency Physician's Perspectives
<b>Antimicrobials</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Culture samples are required before administration of antimicrobials;</li> <li>- Treatments should be based on clinical/epidemiological criteria and promptly started;</li> <li>- Frequent re-assessments of patients' condition and PCT levels are advisable for an adequate reduction strategy;</li> <li>- Short courses of antimicrobial treatments may be indicated.</li> </ul>
<b>Fluids</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Balanced crystalloids are the fluid of choice;</li> <li>- Individualized resuscitation strategies based on FT and FR are preferable;</li> <li>- Approaches based on small and repeated boluses (250–500 mL) of crystalloids with continuous hemodynamic monitoring are advised.</li> </ul>
<b>Vasoactive Agents</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasopressors are required if a patient's MAP is &lt;65 mmHg despite fluid replacement;</li> <li>- NE at a dose of 0.1–1.2 µg/kg/min is the drug of choice for septic patients;</li> <li>- Early administration of NE could prevent fluid overload, thereby reducing mortality;</li> <li>- VP at a dose of 0.25–0.5 µg/kg/min may be combined with NE if target MAP is not achieved.</li> </ul>
<b>Oxygenation and Ventilation Support</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oxygenation should be started at 15 L/min via a reservoir mask;</li> <li>- The target values for titration should be SpO<sub>2</sub> 94–98% or SpO<sub>2</sub> 88–92% if the patient is at risk of hypercapnic respiratory failure;</li> <li>- If NIV/MV is needed, a low tidal volume (6 mL/kg) is advisable;</li> <li>- HFNC may be used in septic patients with hypoxic respiratory failure.</li> </ul>
<b>Other Treatments</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Heparin <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMWH rather than UFH should be used to prevent VTE;</li> <li>- Mechanical prophylaxis is advised for patients unsuitable for heparin treatment.</li> </ul> </li> <li>(2) Insulin <ul style="list-style-type: none"> <li>- The use of insulin is advisable to achieve a glucose target between 144–180 mg/dL.</li> </ul> </li> <li>(3) Proton Pump Inhibitors <ul style="list-style-type: none"> <li>- PPI treatment may be necessary to prevent stress ulcers.</li> </ul> </li> <li>(4) Renal Replacement Therapy <ul style="list-style-type: none"> <li>- Although AKI is a common complication of sepsis, RRT may only be indicated in some subsets of patients.</li> </ul> </li> <li>(5) Steroids <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydrocortisone may be considered in patients with vasopressor-resistant, inadequate MAP.</li> </ul> </li> <li>(6) Sodium Bicarbonate <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sodium bicarbonate may be given to patients with severe bicarbonate levels &lt; 5 mEq/L and/or pH &lt; 7.1 or AKI stage 2 or 3.</li> </ul> </li> <li>(7) Acetaminophen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acetaminophen should be administered as a symptomatic drug.</li> </ul> </li> </ol>

Note: AKI: acute kidney injury; FR: fluid responsiveness; FT: fluid tolerance; HFNC: high-flow nasal cannula; LMWH: low-molecular-weight heparin; MAP: mean arterial pressure; NE: norepinephrine; PCT: procalcitonin; PPI: proton pump inhibitor; RRT: renal replacement therapy; SSC: surviving sepsis campaign; UFH: unfractionated heparin; VP: vasopressin; VTE: venous thromboembolism.

## ERADICAZIONE DEL FOCOLAIO

Ogni paziente settico deve essere studiato per escludere la presenza di una fonte di infezione eradicabile tramite misure di controllo quali drenaggio nel caso di un ascesso, asportazione di tessuto necrotico infetto, rimozione di presidi potenzialmente infetti, drenaggio delle vie urinarie. Se un focolaio infettivo viene identificato deve essere trattato il più rapidamente possibile per via chirurgica, endoscopica o di radiologia interventistica. L'intervento tempestivo o d'emergenza è di vitale importanza nei pazienti affetti da necrosi infetta dei tessuti molli o con ischemia intestinale.

## MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN PS

<b>Raccomandazioni per il monitoraggio del paziente settico in PS</b>
<i>Oltre ai parametri vitali di base si raccomanda il monitoraggio clinico (stato di coscienza, tempo di Refill, variazione marezza cutanea, monitoraggio diuresi oraria)</i>
<i>Monitoraggio dei lattati</i>
<i>Ecografia clinica integrata</i>

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

La diagnosi di appendicite acuta, di raccolte purulente nei tessuti molli e nelle articolazioni, entrambe per l'identificazione della fonte settica; e la valutazione della funzione sistolica ventricolare destra (TAPSE)

### **STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E DEFINIZIONE DELLA SEDE DI CURA**

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

La terapia con amine vasoattive e il monitoraggio della terapia con fluidi mediante la valutazione della fluid responsiveness è una terapia medica da attuare in P.S., tramite gestione condivisa con l'Anestesista/Rianimatore, precocemente entro le 3 ore e contestualmente all'esecuzione degli esami di laboratorio/culturali/radiologici necessari all'inquadramento diagnostico. Si precisa che la destinazione del paziente verrà valutata nel corso delle 3 ore in PS durante le quali il paziente verrà sottoposto ad inquadramento diagnostico e a stabilizzazione emodinamica e verrà stabilito il reparto cui destinare il paziente.

Non è indicata la valutazione dell'AR e il ricovero in Terapia Intensiva per quei pazienti settici terminali la cui anamnesi depona per gravissime comorbidità non suscettibili di miglioramento e in cui un eventuale trattamento rianimatorio risulterebbe futile e inappropriato, in quanto non in grado di modificare la prognosi quoad vitam, secondo linee guida di cure di fine vita.

<b>Raccomandazioni per la gestione del paziente dopo il PS</b>
<i>Il tempo consigliato per la permanenza del paziente settico in PS non dovrebbe superare le tre ore e il trasferimento del paziente nel setting assistenziale adeguato dovrebbe avvenire entro le 6 ore</i>
<i>Si ritiene appropriato il ricovero in Terapia Sub-Intensiva per la gestione dei pazienti che richiedano supporto avanzato per una singola o plurime funzioni d'organo, escluso il paziente con supporto respiratorio invasivo e/o che possono beneficiare di un più accurato monitoraggio rispetto a quanto consentito in una degenza ordinaria</i>
<i>Si ritiene appropriato il ricovero in Terapia Intensiva per la gestione dei pazienti che richiedano supporto avanzato per una singola o plurime funzioni d'organo, che superi le possibilità offerte dalla locale Terapia Subintensiva</i>
<i>In ogni ospedale dovrebbe essere presente un protocollo condiviso e validato localmente per il riconoscimento precoce e la gestione della sepsi fin dalle prime fasi che comprenda un percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per la gestione del paziente con sepsi/shock settico applicabile h24 con sistemi di attivazione di competenze multidisciplinari</i>
<i>Gli accertamenti e le consulenze specialistiche necessarie per la gestione del paziente settico dovrebbero essere espletati nel più breve tempo possibile</i>

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

*È opportuna la presenza di un gruppo interprofessionale e multidisciplinare permanente per il coordinamento, la realizzazione e la supervisione del percorso sepsi che organizzi eventi interni di verifica per la valutazione processo*

## SEPSI NEL PAZIENTE NEUTROPENICO

La neutropenia rappresenta un'importante condizione predisponente per lo sviluppo di sepsi. La neutropenia è definita come una conta assoluta dei neutrofili (ANC) <1500 o 1000 cellule/microL, mentre la neutropenia grave è generalmente definita come un ANC <500 cellule/microL o un ANC che potrebbe diminuire a <500 cellule/microL nelle successive 48 ore. Il rischio di infezione clinicamente importante aumenta quando la conta dei neutrofili scende al di sotto di 500 cellule/microL ed è maggiore nei pazienti con una durata prolungata della neutropenia (>7 giorni). Il rischio di infezione batteriemia aumenta quando l'ANC scende al di sotto di 100 cellule/microL. Inoltre la presenza di leucemia acuta, una degenza ospedaliera prolungata, malattia oncologica avanzata, ritardo nell'accesso in PS, presenza di catetere venoso centrale, precedente trattamento antibiotico o chemioterapico sono ulteriori fattori di rischio per infezioni del torrente ematico, sepsi e shock settico in pazienti oncologici e oncoematologici con neutropenia.

### Patients with chemotherapy-induced neutropenic fever who are at high risk for serious complications

Patients with **any** of the following characteristics are considered to be at high risk for serious complications during episodes of neutropenic fever:

Receipt of cytotoxic therapy sufficiently myelosuppressive to result in anticipated severe neutropenia (ANC <500 cells/mcL) for >7 days\*

MASCC risk index score <21<sup>Δ</sup>

CISNE score of ≥3<sup>Δ</sup> (in patients with solid tumors)

Presence of any active uncontrolled comorbid medical problems, including, but not limited to:

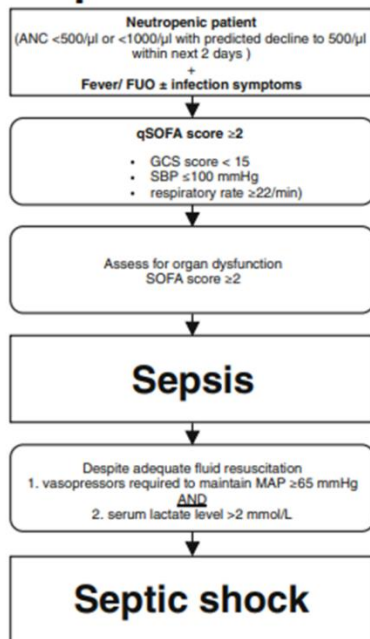
- Signs of severe sepsis or septic shock (eg, hemodynamic instability, mental status changes of new onset, respiratory dysfunction, oliguria)
- Oral or gastrointestinal mucositis that interferes with swallowing or causes severe diarrhea
- Gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, nausea and vomiting, or diarrhea
- Intravascular catheter infection, especially catheter tunnel infection
- New pulmonary infiltrate or hypoxemia
- Underlying chronic lung disease
- Complex infection at the time of presentation

Alemtuzumab or CAR-T cell use within the past two months

Uncontrolled or progressive cancer<sup>¶</sup>

Evidence of hepatic insufficiency (defined as aminotransferase levels >5 times normal values) or renal insufficiency (defined as a creatinine clearance of <30 mL/minute)

## Sepsis definition



Le manifestazioni cliniche di sepsi e/o shock settico nei pazienti neutropenici possono non essere eclatanti. Le modificazioni del sistema immunitario possono essere differenti nei pazienti neutropenici in risposta alla sepsi. Per cui infezione e sepsi nel paziente neutropenico devono essere indagate da questi punti di vista. Pochi studi sono stati pubblicati riguardanti la sepsi nel paziente neutropenico. Attualmente la sepsi è una delle principali cause di morte nei pazienti oncologici neutropenici che accedono in PS.

Sia il punteggio rapido Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) che il punteggio Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) non possono essere utilizzati senza restrizioni nei pazienti neutropenici per i seguenti motivi: lo stato mentale può cambiare indipendentemente dall'esordio della sepsi e la valutazione è pertanto a volte limitata, i sintomi o le complicanze associati al tumore possono portare a deficit neurologici; la conta piastrinica non può essere utilizzata a causa della trombocitopenia associata alla chemioterapia o correlata al tumore e l'aumento della bilirubina e della creatinina indotto dalla chemioterapia può influenzare il calcolo del punteggio SOFA.

Il punteggio qSOFA recentemente introdotto facilita certamente lo screening al letto del paziente per il riconoscimento precoce di sepsi. Tuttavia, un punteggio qSOFA negativo (<2) non dovrebbe causare ritardi nell'inizio del trattamento per la sepsi se vi è sospetto clinico nella popolazione di pazienti neutropenici ad alto rischio.

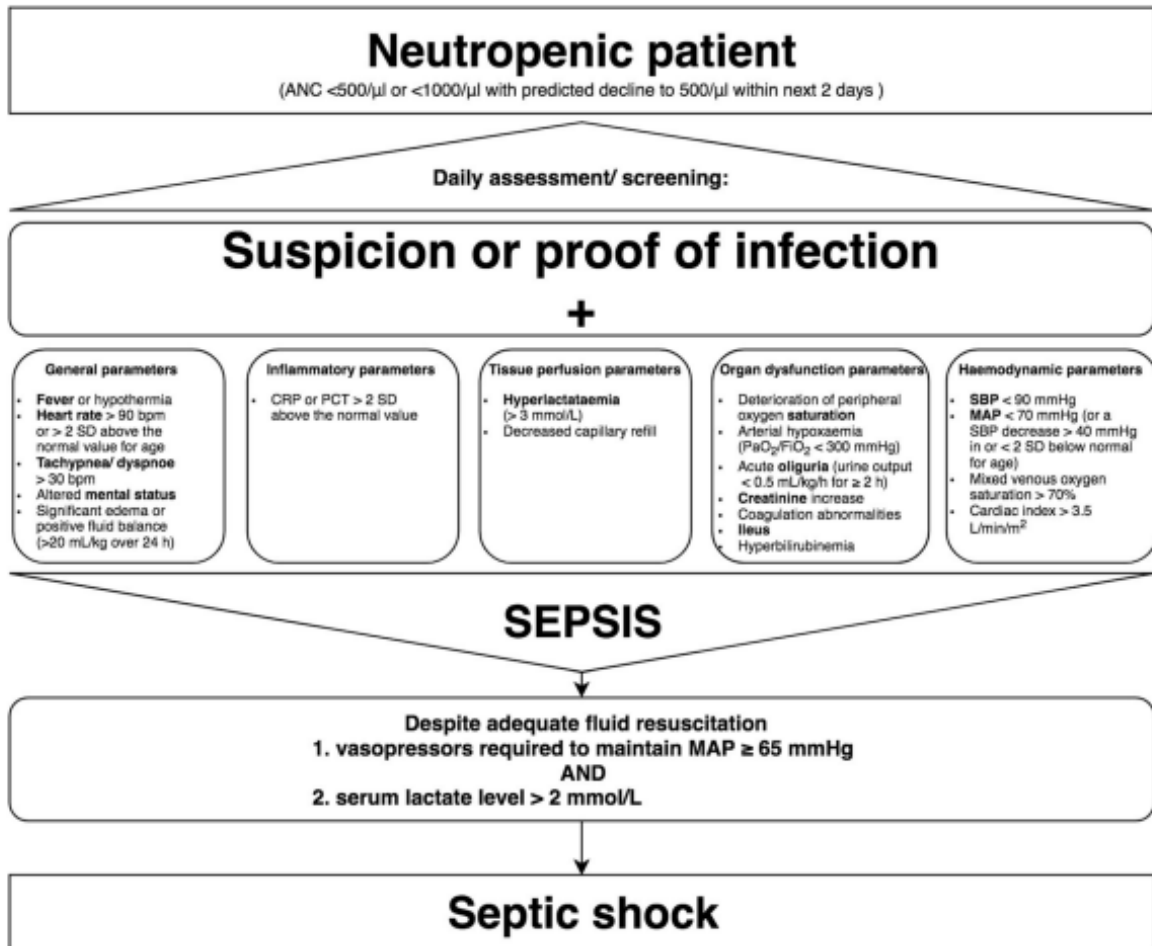
Sebbene la neutropenia sia un fattore di rischio indipendente per l'aumento della mortalità, non vi sono prove a sostegno di alcuna differenza nella rianimazione iniziale dei pazienti settici neutropenici. Sono stati esplicitamente menzionati cinque obiettivi da raggiungere entro la prima ora: misurazione del livello di lattato, emocolture, somministrazione di un antibiotico ad ampio spettro, somministrazione rapida di liquidi ed eventualmente di vasopressori per mantenere la MAP > 65 mmHg nel paziente con shock settico. Se un paziente è stato ricoverato in terapia intensiva, si raccomandano incontri giornalieri tra oncologi e intensivisti per la pianificazione delle cure e l'attuazione dei protocolli adeguati per il paziente neutropenico, proprio perché i pazienti settici neutropenici non presentano un quadro clinico tipico. Lo screening giornaliero per la sepsi nel paziente neutropenico è stato associato a una diminuzione della mortalità.

I seguenti parametri clinici sono stati inclusi nel sistema NEWS: frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, temperatura, pressione sanguigna sistolica, valutazione del sistema nervoso centrale e della diuresi oraria.



Alcune infezioni insieme alla neutropenia sono associate a esiti estremamente sfavorevoli o ad elevata mortalità (ad esempio, infezione da *Fusarium*).

### ALGORITMO DIAGNOSTICO PER SEPSI IN PAZIENTI NEUTROPENICI



Il trattamento antimicrobico empirico con antibiotici ad ampio spettro anti-*Pseudomonas* deve essere iniziato immediatamente nei pazienti neutropenici con sepsi. Si consiglia il trattamento iniziale con piperacillina/tazobactam o meropenem o imipenem/cilastatina. Un trattamento combinato con un aminoglicoside può essere preso in considerazione nei pazienti neutropenici con shock settico. In caso di pazienti clinicamente stabilizzati o di rilevamento di agenti patogeni sensibili ai  $\beta$ -lattamici, si raccomanda di sospendere la somministrazione di aminoglicosidi. In pazienti con fattori di rischio per infezioni fungine o in caso di instabilità emodinamica che persiste nonostante ottimizzazione della terapia antibiotica deve essere presa in considerazione una terapia antifungina. *Candida* e *Aspergillus* spp rappresentano i principali agenti etiologici delle infezioni fungine invasive durante la neutropenia.

Anche nei pazienti neutropenici priorità deve essere data al controllo della sorgente. I pazienti neutropenici hanno spesso un accesso venoso centrale che deve essere rimosso in caso di sospetta infezione. Gli interventi chirurgici non devono essere ritardati a causa della pancitopenia concomitante.

### Range of pathogens encountered in febrile neutropenic patients

Commonly cultured organisms	Less commonly cultured organisms	Additional organisms
<b>Gram-negative bacteria</b>	<b>Gram-negative bacteria</b>	<b>Fungi</b>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus</i> spp	<i>Cryptococcus</i> spp
<i>Klebsiella</i> spp	<i>Haemophilus</i> spp	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Enterobacter</i> spp	<i>Serratia</i> spp	<i>Coccidioides</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Mucorales
<i>Citrobacter</i> spp	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (formerly <i>P. carinii</i> )
<i>Acinetobacter</i> spp	<i>Legionella</i> spp	<b>Viruses</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella</i> spp	Herpes simplex virus 1,2
<b>Gram-positive bacteria</b>	<b>Gram-positive bacteria</b>	Varicella-zoster virus
Coagulase-negative staphylococci	<i>Bacillus</i> spp	Cytomegalovirus
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Epstein-Barr virus
<i>Enterococcus</i> spp	<i>Stomatococcus</i> spp	Human herpesvirus 6
Viridans group streptococci	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Enteroviruses
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Respiratory syncytial virus
<i>Streptococcus pyogenes</i>		Influenza virus
<b>Other bacteria</b>		Parainfluenza virus
<i>Clostridioides difficile</i>		<b>Other</b>
Anaerobes		<i>Babesia</i> spp
Mycobacteria		<i>Plasmodium</i> spp (the cause of malaria)
<b>Fungi</b>		<i>Toxoplasma</i> spp
<i>Aspergillus</i> spp		<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Candida</i> spp		<i>Nocardia</i> spp

Non ci sono prove che lo shock settico nei pazienti con neutropenia debba essere trattato diversamente rispetto ai pazienti non neutropenici riguardo l'utilizzo di amine vasoattive. Tuttavia spesso i pazienti neutropenici oncologici sono a più alto rischio di scompenso cardiaco a causa della chemioterapia, per cui l'insufficienza cardiaca dovrebbe essere indagata come parte della terapia con amine vasoattive.

L'uso di corticosteroidi non presenta raccomandazioni diverse nei pazienti neutropenici rispetto ai pazienti non neutropenici.

Si consiglia di effettuare la trasfusione di globuli rossi solo quando la concentrazione di emoglobina diminuisce a < 7,0 g/dL (4,3 mmol/L) negli adulti in assenza di circostanze particolari, come ischemia miocardica, grave ipossiemia o emorragia acuta. Non è necessario eseguire trasfusioni di globuli rossi per concentrazioni di emoglobina ≥ 7 g/dL (4,3 mmol/L) in assenza di fattori di rischio. Per i pazienti settici neutropenici o prima di un intervento con un aumentato rischio di sanguinamento, la trasfusione di piastrine dovrebbero essere individualizzata.

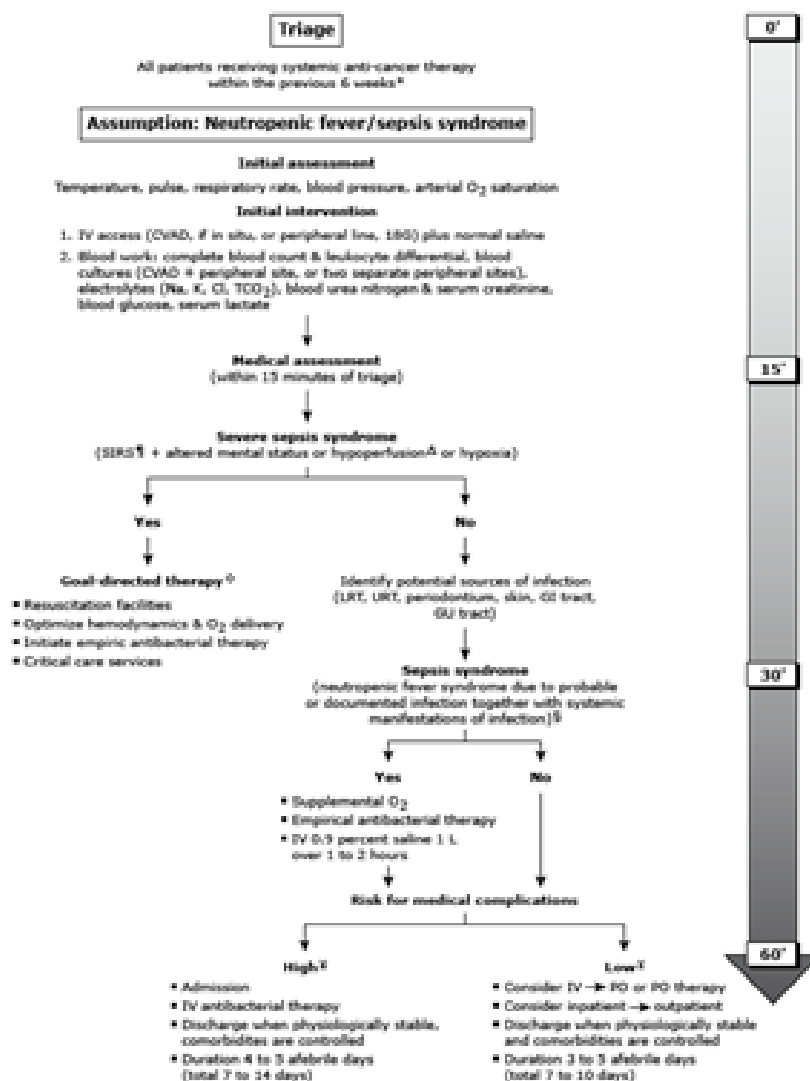
Sebbene l'uso routinario di due fattori di crescita in pazienti senza infezione sia generalmente ben tollerato, esiste un numero crescente di pubblicazioni sul deterioramento respiratorio con ARDS durante il recupero della neutropenia indotta da G-CSF/GM-CSF.

Nei pazienti con deficit anticorpale rilevante (e noto) si raccomanda il trattamento con IVIG.

Non ci sono prove che la sepsi e lo shock settico nei pazienti con neutropenia debbano essere trattati diversamente rispetto ai pazienti non neutropenici riguardo ventilazione meccanica, correzione dell'iperglicemia iperglicemia, trattamento sostitutivo in caso di insufficienza renale, profilassi ulcera da stress, nutrizione.

Si consiglia la profilassi farmacologica con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare per la profilassi del tromboembolismo venoso in assenza di controindicazioni, nei pazienti neutropenici, così come viene consigliato per i pazienti non neutropenici.

### Time-dependent algorithm for the initial assessment and management of cancer patients with neutropenic fever and suspected sepsis syndrome



## Valutazione diagnostica dei pazienti con febbre e neutropenia

ITEM	SCOPO	COMMENTI
Cronologia mirata	Cerca siti sospetti per infezione	Consente il rilevamento dei sintomi di infezione
Esame obiettivo con enfasi su pelle, cavo orale, orofaringe, polmoni, addome, area perianale	Rilevamento di siti sospetti per infezione; guida la selezione delle colture e dell' <a href="#">imaging</a>	dolore e/o l'eritema possono indicare un'infezione; il pus non viene trovato a causa della mancanza di neutrofili; l'esame del torace può essere insignificante anche con la polmonite; la dolorabilità addominale può suggerire un'enterocolite <a href="#">neutropenica</a> ; la dolorabilità perianale o emorroidaria può indicare un'infezione da Gram-negativi o da anaerobi
Emocromo completo con differenziale	Definisce la profondità della neutropenia	Più bassa è la conta iniziale dei neutrofili, maggiore è la probabilità di infezione grave o batteriemia; i conteggi giornalieri consentono la prognosi
Creatinina, test di funzionalità epatica, elettroliti	Definisce le condizioni di comorbidità	Consente la selezione e la dose ottimali di agenti antimicrobici e il monitoraggio seriale delle tossicità
Emocolture (due set: uno periferico e uno da catetere venoso centrale); test di sensibilità antimicrobica	Rilevazione di batteriemia	La febbre può essere l'unico segno di batteriemia; consente l'adeguamento del regime antibiotico, se necessario
Test microbiologici da sedi sospette di infezione	Rilevazione dell'eziologia infettiva	Le macchie batteriche e fungine possono essere utili; il test per la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è indicato per tutti i pazienti durante la pandemia
Studi di <a href="#">imaging</a> (generalmente consigliati solo se il sito è sospettato dall'anamnesi o dall'esame)	Rilevazione del sito infettivo	Le scansioni di tomografia computerizzata (TC) sono generalmente più utili delle radiografie normali; gli infiltrati polmonari possono essere invisibili alla radiografia normale durante la neutropenia profonda e possono manifestarsi solo dopo il recupero dei neutrofili; pareti intestinali ispessite sono viste dalla TAC con enterocolite <a href="#">neutropenica</a>

## RIASSUNTO DELLE RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLA SEPSI NEL PAZIENTE NEUTROPENICO

Topic	Recommendations
Section Initial resuscitation	There is no evidence that sepsis and septic shock in patients with neutropenia need to be treated differently to non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.
Section Screening criteria for sepsis and performance improvement	<p>Before admission to the ICU, the treatment goals and the prognosis should be identified. No patients should be admitted to the intensive care unit against their wishes.</p> <p>Patients in neutropenia and signs or symptoms of infection should be screened for sepsis daily. A structured checklist diagnosis is not possible, but the treating physician must decide clinically whether the patient has sepsis.</p> <p>Early warning scoring system and early involvement of intensive care teams on hemato-oncology ward is recommended.</p> <p>In clinically unclear situations, a neutropenic patient should be admitted early to an ICU.</p> <p>Neutropenia should be used as triage criterion in cancer patients considered for ICU admission.</p> <p>In critically ill neutropenic cancer patients, ICU admission should not be delayed if indicated.</p> <p>If a patient has been admitted to the ICU, daily meetings between oncologists and intensivists for care planning and implementation of protocols are recommended.</p>
Section Diagnosis	<p>There is no evidence that sepsis and septic shock in patients with neutropenia differ to non-neutropenic septic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p> <p>Neutropenic cancer patients with a suspicion or proof of an infection should be screened for signs of acute organ dysfunction(s) daily.</p> <p>Biomarkers can be used to support the diagnosis of bacterial/fungal infections but are unable to confirm or rule out an infection.</p> <p>Modified multiplex PCR protocols might be used to support the diagnosis of an infection leading to sepsis.</p>
Section Antimicrobial therapy	<p>Empirical antimicrobial treatment using anti-pseudomonal broad-spectrum antibiotics must be started immediately in neutropenic patients with sepsis.</p> <p>We recommend initial treatment with piperacillin/tazobactam or meropenem or imipenem/cilastatin. A combination treatment with an aminoglycoside may be considered in neutropenic patients with septic shock.</p> <p>In case of clinically stabilizing patients or detection of pathogens sensitive to <math>\beta</math>-lactam, it is recommended to stop the aminoglycosides.</p> <p>Risk factors for invasive fungal infections and/or for uncontrolled cardiopulmonary instability, an antifungal therapy should be considered.</p>
Section Source control	<p>There is no evidence that source control is different in septic neutropenic patients than non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p> <p>A source control (e.g., surgery or CT-controlled puncture) should be done as soon as possible.</p> <p>If possible, all intravascular devices should be removed in case of suspected infection.</p>
Section Fluid therapy	<p>There is no evidence that septic neutropenic patients need to be treated differently to non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p> <p>Balanced crystalloids should be used for intravenous fluid administration.</p>
Section Vasoactive medications	<p>There is no evidence that septic neutropenic patients need to be treated differently to non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p>
Section Corticosteroids	<p>There is no evidence that septic shock in patients with neutropenia needs to be treated differently than non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines.</p> <p>The continuation of a cortisone therapy should be evaluated individually.</p>
Section Blood products	<p>There is no evidence that sepsis and septic shock in patients with neutropenia require different treatment than non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p> <p>Red blood cell (RBC) transfusion: we recommend that RBC transfusion occurs only when hemoglobin concentration decreases to <math>&lt; 7.0</math> g/dL (4.3 mmol/L) in adults in the absence of particular circumstances, such as myocardial ischemia, severe hypoxemia, or acute hemorrhage. No RBC transfusions should be performed for hemoglobin concentrations <math>\geq 7</math> g/dL (4.3 mmol/L) in the absence of risk factors.</p> <p>Granulocytes transfusion: there is low-grade evidence that patients do not benefit from therapeutic granulocyte transfusions in terms of clinical resolution of infection.</p> <p>Platelet transfusion: in the absence of other risk factors for bleeding prophylactic, platelet transfusions should be given using the standard trigger level (<math>\leq 10 \times 10^9/L</math>).</p> <p>For neutropenic septic patients or prior to an intervention with an increased risk of bleeding, platelet transfusions should be indicated individually.</p>
Section Hematopoietic growth factors	<p>We do not recommend the routine additional use of G-CSF or GM-CSF to standard treatment of sepsis and septic shock in patients with neutropenia.</p> <p>G-CSF-induced neutropenia recovery carries a risk of respiratory status deterioration with acute lung injury or ARDS.</p>
Section Immunoglobulins	<p>There is marginally degree of evidence to support the use of intravenous immunoglobulins (IVIG) in sepsis and septic shock in patients with neutropenia.</p>
Section Blood purification	<p>Cytokine adsorption cannot be recommended at this time for sepsis and septic shock in patients with neutropenia.</p>

Topic	Recommendations
Section Anticoagulants	<p>There are no studies supporting the use of heparin in sepsis and septic shock in patients with neutropenia.</p> <p>There is insufficient evidence to support antithrombin substitution in any category of critically ill participants including the subset of patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation.</p>
Section Mechanical ventilation	<p>There is no evidence that septic neutropenic patients need to be treated differently to non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p> <p>NIV should not be used in patients with a respiratory failure and a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> lower than 150 mmHg. NIV did not improve survival compared to oxygen only.</p> <p>High-flow nasal cannula (HFNC) oxygen when compared with standard oxygen did not reduce intubation or survival rates and may be used in special circumstances.</p> <p>Prone position is recommended for patients with severe ARDS.</p>
Section Sedation and analgesia	<p>There is no evidence that sepsis and septic shock in patients with neutropenia need to be treated differently than non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p> <p>A strategy for whole-body physiotherapy—consisting of interruption of sedation and physical and occupational therapy in the earliest days of critical illness—is recommended.</p> <p>The use of standardized weaning protocols is recommended.</p>
Section Glucose control	<p>There is no evidence that sepsis and septic shock in patients with neutropenia need to be treated differently than non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p>
Section Management of renal dysfunction—renal replacement therapy (RRT)	<p>There is no evidence that sepsis and septic shock in patients with neutropenia need to be treated differently to non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p>
Section Bicarbonate therapy	<p>There is no evidence that septic shock in patients with neutropenia needs to be treated differently than non-neutropenic patients according to the sepsis guidelines 2016.</p>
Section Venous thromboembolism prophylaxis	<p>We recommend pharmacologic prophylaxis with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in the absence of contraindications.</p>
Section Stress ulcer prophylaxis	<p>There is no evidence that sepsis and septic shock in patients with neutropenia need to be treated differently than non-neutropenic patients.</p>
Section Nutrition	<p>There is no evidence that sepsis and septic shock in patients with neutropenia need to be treated differently than non-neutropenic patients.</p> <p>In patients with severe neutropenic enterocolitis, severe viral or bacterial gastrointestinal infections, or severe gastrointestinal graft-versus-host disease (GVHD), enteral nutrition should be paused or, at least, carried out with caution.</p> <p>Concomitant cancer-associated cachexia should not result in hyperalimentation.</p> <p>Enteral nutrition is preferred over parenteral nutrition, because it is associated with a lower rate of infections.</p>
Section Setting goals of care	<p>Treatment goals and the short- and long-term prognosis of intensive care should be discussed with the patient and the relatives before admission to the intensive care unit.</p> <p>Full-code ICU management (without limitations of ICU resources) should be offered to all critical ill cancer patients if long-term survival may be compatible with the general prognosis of the underlying malignancy.</p> <p>Immediately after admission to intensive care, we recommend discussing care and prognosis goals with patients and families.</p> <p>There should be a daily exchange between intensive care physician and oncologists.</p> <p>Therapy goals and prognosis must be re-evaluated daily and communicated to the relatives.</p> <p>Possibilities for a better comprehension and therapy goal finding should be offered to the intensive care team and/or relatives. This includes printed information, structured communication, palliative care consultation, ethics consultation, or the use of structured family conferences conducted by the usual ICU team.</p> <p>At any time point, all issues discussed must be communicated throughout the whole intensive care team. Differences in therapy goals should be recognized and discussed in the team.</p>

## SEPSI E COVID-19

### **Considerazioni generali**

A causa della nota diffusione mondiale dell'epidemia da SARS-CoV-2 e delle numerose similitudini che questa infezione presenta, nelle sue forme più gravi, con lo stato settico, si è ritenuto opportuno inserire nel PDTA anche la gestione del SARS-COV2.

Inoltre, l'infezione da SARS-CoV-2 può predisporre a condizioni di sovrainfezione batterica o fungina concomitanti, che possono portare a stati settici secondari.

Inoltre, uno dei trattamenti attualmente condivisi per l'infezione da SARS-CoV-2 nelle sue fasi più severe è rappresentato dalla somministrazione della terapia steroidea, che viene suggerita anche in caso di shock settico refrattario.

Grado di severità del COVID-19	Fenotipo clinico
Forme gravi	Segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) associati ad almeno uno fra: <ul style="list-style-type: none"> <li>- FR &gt; 30 atti/minuto</li> <li>- Distress respiratorio</li> <li>- SpO<sub>2</sub> &lt; 90% in aria ambiente</li> </ul>
Forme critiche	ARDS con insufficienza respiratoria che richieda ventilazione, insufficienza multiorgano che consenta di definire uno stato settico o di shock settico

Nel nostro PS all'arrivo del paziente con sospetta patologia respiratoria in aggiunta agli esami in urgenza elencati precedentemente si esegue tampone antigenico per Sars-Cov2.

Nel nostro presidio esegue tampone antigenico anche il paziente che accede in PS e viene poi ricoverato in qualsiasi reparto.

Per i pazienti con sintomatologia respiratoria oltre agli esami ematici e all'EGA viene eseguita diagnostica per immagini (TC torace).

Il paziente positivo per Sars-Cov2 viene valutato in consulenza in urgenza dal medico di malattie infettive h24 per candidatura a terapia antivirale.

Il paziente meritevole di ricovero viene trasferito nel più breve tempo possibile presso i reparti di degenza (con distinzione paziente con covid/paziente covid).

## SEPSI NEL BAMBINO

Con il termine bambino si intende il paziente dalla nascita fino a 18 anni di età.

La sepsi è una delle principali cause di morbilità, mortalità e ricorso all'assistenza sanitaria per i bambini in tutto il mondo. A livello globale, si stima che si verifichino 22 casi di sepsi infantile ogni 100.000 persone-anno e 2.202 casi di sepsi neonatale ogni 100.000 nati vivi, che si traducono in 1,2 milioni di casi di sepsi infantile all'anno. Oltre il 4% di tutti i pazienti ospedalizzati di età inferiore a 18 anni e circa l'8% dei pazienti ricoverati in PICU nei paesi ad alto reddito presentano sepsi. La mortalità per i bambini affetti da sepsi varia dal 4% fino al 50%, a seconda della gravità della malattia, dei fattori di rischio e della posizione geografica. La maggior parte dei bambini che muoiono di sepsi soffrono di shock refrattario e/o sindrome da disfunzione multiorgano, con molti decessi che si verificano entro le prime 48-72 ore di trattamento. L'identificazione precoce, la rianimazione e la gestione appropriate sono quindi fondamentali per ottimizzare i risultati per i bambini affetti da sepsi.

La definizione di sepsi nel bambino richiede almeno un criterio tra: iper o ipotermia e leucocitosi/neutrofilia in associazione a tachicardia e/o tachipnea persistenti. La presenza di un rialzo termico, anche consistente, in età pediatrica è un'evenienza frequente: si è calcolato che il 20-40% dei bambini, specie quelli dei primi anni di vita, accedano ad un Pronto Soccorso perché hanno febbre; in generale la febbre rappresenta in età pediatrica la seconda causa di accesso all'Ospedale. In oltre il 90% dei bambini con febbre, la febbre è solo l'espressione di un'infezione virale a risoluzione spontanea. In circa il 10% dei casi la febbre può, tuttavia, avere un'importanza decisamente maggiore perché può essere la prima manifestazione di un'infezione batterica grave. La distinzione tra queste due possibilità diagnostiche non è facile, specie nel bambino dei primi giorni o dei primi mesi di vita.

E', tuttavia, da sottolineare che negli ultimi anni il problema del rischio di comparsa di febbre associata a gravi patologie batteriche si sia fortemente ridimensionato nel bambino di età superiore all'anno che abbia regolarmente completato il ciclo di vaccinazioni oggi raccomandato dalle autorità sanitarie. La grande maggioranza degli episodi di febbre associati a grave infezione batterica è, infatti, sostenuta da *Streptococcus pneumoniae*, un batterio per il quale esiste un vaccino attivo che, nei soggetti regolarmente vaccinati, è in grado di prevenire almeno l'80% delle infezioni sostenute da questo agente infettivo.

## Valutazione in PS

L'infermiere di Triage in PS ha il compito di:

- valutare rapidamente l'aspetto generale,
- misurare la temperatura corporea: in ambiente ospedaliero la temperatura corporea va rilevata in sede ascellare con termometro elettronico nei bambini fino a 4 settimane di vita oppure in sede ascellare con termometro elettronico o in sede timpanica con termometro a infrarossi nei bambini oltre le 4 settimane di vita,
- rilevare i principali parametri vitali: tramite saturimetro con sensore adeguato all'età (sonda neonatale a fascetta da posizionare sul dito, sulla mano o sul piede; sonda pediatrica a ditalino); sfigmomanometro elettronico con bracciali di misura adeguata alla dimensione dell'arto (pari a circa 2/3 della lunghezza)
- raccogliere i dati anamnestici del paziente.



I principali parametri relativi alle funzioni vitali devono essere valutati secondo lo schema seguente:

A. <i>airways</i> , vie aeree	Valutare la pervietà.
B. <i>breathing</i> , respiro	Valutare: <ul style="list-style-type: none"> <li>• frequenza respiratoria (FR);</li> <li>• impegno respiratorio (rientramento spazi intercostali e giugulo, alitamento pinne nasali, presenza di rumori respiratori, tosse)</li> <li>• ossigenazione (presenza di segni di cianosi e saturazione periferica dell'ossigeno [SpO<sub>2</sub>])</li> </ul>
C. <i>circulation</i> , circolo.	Valutare: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aspetto della cute (colorito, cianosi, mazzatura);</li> <li>• frequenza cardiaca (FC) e pressione arteriosa (PA);</li> <li>• tempo di refill capillare (un rapido controllo del refill capillare si ottiene premendo la cute sul tronco per 5 secondi in sede sternale, in ambiente termoneutrale. La compressione rimuove il sangue contenuto nei capillari. La valutazione considera il tempo necessario affinché la cute torni nuovamente rosea. Il tempo di riempimento dei capillari di norma è inferiore a 2 secondi);</li> <li>• diuresi (dato anamnestico e monitoraggio).</li> </ul>
D. <i>disability</i> , disabilità	Valutazione neurologica secondo AVPU: A, alert: è vigile; V, verbal: risponde a stimoli vocali; P, pain: risponde a stimoli dolorosi; U, unresponsive: non risponde.

Per facilitare l'individuazione dei pazienti a rischio di sepsi viene proposta la seguente tabella da applicare al bambino febbrile o ipotermico.

**Codici colore da assegnare secondo il sistema a semaforo per l'identificazione del bambino con febbre a rischio di malattia grave (possibile evoluzione in sepsi)**

	<b>Basso rischio CODICE VERDE</b>	<b>Rischio intermedio CODICE GIALLO</b>	<b>Alto rischio CODICE ROSSO</b>
<b>Colorito (della cute, delle labbra e della lingua)</b>	→Colorito normale	→Pallore riferito dai genitori o da chi si occupa del bambino	→Pallido, mazzato, griagiastro o cianotico
<b>Attività</b>	→Risponde normalmente agli stimoli →È contento, sorride →Resta sveglio o si sveglia rapidamente →Normale pianto vigoroso o non piange	→Non risponde normalmente agli stimoli →Non sorride →Si sveglia solo dopo stimolazioni prolungate →Attività diminuita	→Non risponde agli stimoli →Sembra malato al personale sanitario →Non risvegliabile o non rimane vigile se risvegliato →Pianto flebile, acuto o continuo
<b>Respirazione</b>		→Alitamento delle pinne nasali →Tachipnea: FR > 50 atti/min (6-12 mesi) <i>oppure</i> FR > 40 atti/min (>12 mesi) →SaO <sub>2</sub> ≤ 92% in aria →Crepitii all'auscultazione	→Respiro appoggiato →Tachipnea: FR > 60 atti/min →Rientramenti intercostali moderati o severi →SaO <sub>2</sub> ≤ 92% con FiO <sub>2</sub> ≥ 50%
<b>Circolo ed idratazione</b>	→Cute ed occhi normali →Mucose umide	→Tachicardia: > 160 bpm (<12 mesi) <i>oppure</i> > 150 bpm (1-2 anni) <i>oppure</i> > 140 bpm (>2 anni) →Tempo di refill capillare ≥ 3 s →Mucose aride →Difficoltà di alimentazione (lattanti) →Diuresi ridotta (≤1 ml/Kg/ora)	→Ridotto turgore della cute →Tempo di refill capillare ≥ 5 s

<b>Altri segni e sintomi</b>	Assenza di segni e sintomi della categoria gialla o rossa	Età 3-6 mesi: →Temperatura ≥ 39 °C →Febbre ≥ 5 giorni →Rigidità →Tumefazione di un arto-articolazione →Non carica un arto, non usa un'estremità	Età <3 mesi: →Temperatura ≥ 38°C →Rash che non impallidisce →Fontanella tesa →Rigidità nucale →Stato epilettico →Segni neurologici focali →Crisi focali
------------------------------	---	--	--

## Esami diagnostici

Esame emocromocitometrico: conta globuli bianchi, eventuale presenza di piastrinopenia/piastrinosi e di anemia associata.

Proteina C reattiva: rappresenta ad oggi il marker sierologico di infezione più utilizzato con una specificità > 90% e sensibilità 60-75%.

Procalcitonina: rispetto alla PCR si innalza più velocemente in seguito a insulto infettivo. Determinazioni seriate di PCT possono essere di aiuto per prendere decisioni in merito alla terapia antibiotica intrapresa nel sospetto di una sepsi. Negli adulti con infezioni gravi e sepsi, è stato dimostrato che la procalcitonina guida con successo la de-escalation della terapia antibiotica, con una riduzione della mortalità. Riduzioni della durata della terapia antimicrobica sono state ottenute con sicurezza anche nei neonati, utilizzando la procalcitonina come guida. Attualmente, non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'adozione di routine della procalcitonina per la de-escalation antimicrobica nei bambini.

Emogasanalisi: i livelli di lattato nel sangue forniscono un prezioso indicatore indiretto di ipoperfusione tissutale. Negli adulti, il lattato superiore a 2 mmol/L è ora incluso nella definizione di shock settico come indicazione di disfunzione metabolica cellulare e la misurazione del lattato è inclusa nel bundle di esami da eseguire in urgenza, con raccomandazione di ripetere la misurazione del lattato se il valore iniziale supera 2 mmol/l. Nei bambini, diversi studi osservazionali hanno dimostrato un'associazione tra elevati livelli di lattato nel sangue ed esiti avversi nello shock settico. Tuttavia, la soglia ottimale per definire "iperlattatemia" nel bambino rimane poco chiara. I livelli di lattato dovrebbero pertanto essere interpretati come parte di un quadro più completo.

Colture: emocolture e raccolta di altri campioni biologici a seconda del sito sospetto di infezione (ad esempio, urina, liquido cerebrospinale, aspirato tracheale, lavaggio broncoalveolare, drenaggio da raccolte)

## Terapia antimicrobica

Nei bambini con shock settico si consiglia di **iniziare terapia antimicrobica il prima possibile, entro 1 ora dal riconoscimento**, così come fortemente raccomandato nell'adulto. Raccomandiamo una terapia empirica ad ampio spettro con uno o più antimicrobici per coprire tutti i probabili agenti patogeni. La scelta iniziale degli antimicrobici empirici dovrebbe tener conto della storia clinica specifica (età, sede dell'infezione, stati patologici concomitanti, condizioni di comorbidità, permanenza dispositivi) e dell'epidemiologia pediatrica delle infezioni. Pazienti con esposizione ospedaliera recente o attuale dovrebbero ricevere una terapia empirica che consideri l'infezione nota o colonizzazione, nonché qualsiasi recente esposizione antimicrobica. Una volta disponibili gli esami colturali e le sensibilità, si consiglia di restringere la copertura della terapia antimicrobica empirica; se non viene identificato alcun agente patogeno si consiglia di restringere o sospendere la terapia antimicrobica empirica secondo i criteri clinici di presentazione, sito di infezione, fattori di rischio dell'ospite.

- Per bambini precedentemente sani con sepsi acquisita in comunità: una cefalosporina di terza generazione (ad esempio ceftriaxone) può essere sufficiente; la vancomicina dovrebbe essere aggiunta in contesti in cui l'MRSA o il ceftriaxone sono resistenti; l'aggiunta di un aminoglicoside oppure la sostituzione con un carbapenemico è appropriata in alcuni contesti dove la resistenza al ceftriaxone è comune per i batteri gram-negativi.

- Per pazienti immunocompromessi o con sepsi nosocomiale una cefalosporina anti-pseudomonas di terza generazione o di generazione superiore (es.cefepime) o un carbapenemico ad ampio spettro (es.

meropenem, imipenem/cilastatina) o combinazione penicillina/inibitore della  $\beta$ -lattamasi (ad es. piperacillina/tazobactam).

- Per i pazienti con una fonte di infezione intra-addominale sospetta o documentata una combinazione a lungo termine di penicillina/inibitore della  $\beta$ -lattamasi o carbapenemi, o aggiunta di clindamicina o metronidazolo per avere un'ampia copertura per agenti patogeni gastrointestinali compresi i batteri anaerobici.
- Per i pazienti che presentano sepsi complicante un'influenza stagionale la terapia con antivirale deve essere iniziata in attesa dell'esito respiratorio dei test per virus respiratori.
- Per i pazienti ad alto rischio di resistenza agli antibiotici dovrebbero essere presi in considerazione l'epidemiologia o il recente uso di antibiotici ad ampio spettro e ricevere un regime terapeutico empirico personalizzato.
- Nei casi di sospetta sindrome da shock tossico o necrotizzante o fascite: il trattamento empirico dovrebbe includere la clindamicina per limitare la produzione di tossine.
- Per la sepsi trattata nelle regioni endemiche per gli agenti patogeni rickettsie o parassiti (ad esempio la malaria) si dovrebbe prendere in considerazione l'aggiunta di una copertura empirica pertinente.

Il trattamento empirico dovrebbe essere rivalutato dopo non più di 48 ore dall'inizio. Se nessun agente patogeno è stato identificato e l'infezione batterica/fungina è ritenuta improbabile, i medici dovrebbero interrompere la terapia antimicrobica empirica per ridurre esposizione non necessaria ad antibiotici/antifungini. Tuttavia, in molti bambini con una diagnosi clinica di shock settico non si riesce ad isolare un patogeno. I risultati microbiologici possono presentare test falsi negativi a causa di precedente trattamento antibiotico, assenza di batteriemia, infezione virale. Pertanto, la decisione di continuare, restringendo, o interrompere la terapia antimicrobica spesso deve essere effettuata sulla base del giudizio clinico e delle informazioni cliniche indirette, prendendo in considerazione la presentazione clinica, la sede e il tipo di infezione, fattori di rischio dell'ospite e adeguatezza del miglioramento clinico. Nonostante la relativa scarsità di dati pediatrici, il controllo della fonte è un aspetto fondamentale del trattamento della sepsi e non dovrebbe essere ritardato. L'importanza del controllo della fonte nei bambini è stata indicata in particolare per ascessi cutanei e dei tessuti profondi e fascite necrotizzante. Una fonte di infezione comune, ma potenzialmente prevenibile è rappresentata dalle infezioni del torrente sanguigno associate ai CVC. La rimozione ritardata di un CVC nei neonati e nei pazienti con fungemia o batteriemia da Enterobacteriaceae aumenta il rischio di morte o rallenta la guarigione.

### Terapia di supporto

- Somministrazione di liquidi: nei sistemi sanitari con disponibilità di terapia intensiva, suggeriamo di somministrare fino a **40–60 ml/kg in bolo (10–20 ml/kg per bolo) nell'arco della prima ora**, interrotto in caso di segni di sovraccarico di liquidi; nei sistemi sanitari senza disponibilità di cure intensive e in assenza di ipotensione, si sconsiglia la somministrazione di liquidi in bolo. Per valutare il sovraccarico di liquidi, si può valutare il riempimento ecografico della vena cava inferiore. Le Linee Guida SSC pediatriche del 2020 suggeriscono di utilizzare i **crystalloidi**, piuttosto che l'albumina, per la rianimazione iniziale di bambini con shock settico o altra disfunzione d'organo associata alla sepsi.
- Inotropi: le linee guida pediatriche aggiornate al 2020 non sono state in grado di emettere una raccomandazione per una specifica infusione di farmaci vasoattivi di prima linea per i bambini con shock settico. Tuttavia dai dati emergenti dalla pratica clinica sono consigliate epinefrina o noradrenalina come farmaci di prima linea. È ragionevole iniziare le infusioni vasoattive dopo bolo

40-60 ml/kg di rianimazione con liquidi se il paziente continua ad avere evidenza di perfusione anormale o prima se presente sovraccarico di liquidi o si verificano altri problemi relativi alla somministrazione di liquidi. Può essere somministrata sia **epinefrina che norepinefrina** attraverso una vena periferica (o intraossea, se presente). Dopamina può sostituire i farmaci di prima linea e può essere somministrata sia perifericamente che centralmente, se epinefrina o norepinefrina non sono facilmente disponibili. Tuttavia un accesso venoso centrale dovrebbe essere ottenuto non appena possibile.

- Intubazione: le linee guida pediatriche aggiornate al 2020 non sono state in grado di fornire una raccomandazione in merito all'intubazione dei bambini con ipotensione refrattaria alla somministrazione di liquidi e catecolamine. Tuttavia dai dati emergenti dalla pratica clinica è opportuno intubare i bambini con ipotensione refrattaria alla somministrazione di liquidi e/o con shock settico resistente all'infusione di catecolamine.
- Altre terapie: suggeriamo di non usare l'idrocortisone IV per trattare i bambini con shock settico se si esegue rianimazione con fluidi e vasopressori; si sconsiglia la terapia insulinica per mantenere a target della glicemia pari o inferiore a 140 mg/dl (7,8 mmol/l); si sconsigliano le Immunoglobuline IV nei bambini con shock settico sebbene alcuni pazienti selezionati potrebbero trarre beneficio da tale trattamento poiché rafforza l'immunità passiva attraverso la neutralizzazione delle tossine batteriche, promuovendo l'opsonizzazione dei batteri e l'inibizione della proliferazione delle cellule immunitarie e dei mediatori infiammatori.
- Gestione della febbre (antipiretici sì o no): la febbre è una risposta fisiologica complessa associata con la sepsi e non è chiaro se la febbre sia benefica o invece sia una risposta dannosa all'infezione. Potenziali vantaggi includono l'inibizione della crescita di alcuni agenti patogeni e l'aumento della produzione di neutrofili e della proliferazione dei linfociti. Al contrario, la febbre è associata ad un aumento delle richieste metaboliche (che può o meno avere effetti dannosi sui pazienti con sepsi) e può compromettere la funzione di alcuni componenti del sistema immunitario. La febbre può inoltre aumentare il discomfort dei pazienti.
- Trasfusione di emazie: si sconsiglia la trasfusione di globuli rossi se l'emoglobina nel sangue è maggiore o uguale a 7 g/dL in bambini emodinamicamente stabilizzati con shock settico o altra disfunzione d'organo associata alla sepsi.
- Trasfusione di piastrine: le linee guida pediatriche sulla sepsi aggiornate al 2020 sconsigliano la trasfusione piastrinica in profilassi basata esclusivamente sui livelli piastrinici nei bambini senza sanguinamento.
- Terapia sostitutiva renale: da utilizzare per prevenire o trattare il sovraccarico di liquidi nei bambini con shock settico o altra disfunzione d'organo associata alla sepsi che non rispondono alla restrizione di liquidi e alla terapia diuretica.
- ECMO: come terapia di salvataggio nei bambini con shock settico solo se refrattari a tutti gli altri trattamenti.

**PAEDIATRIC\* LIFE SUPPORT 2021**

**5 TOP MESSAGES**

\*0-18y, except newborns 'at birth'



- 1.** Use ABCDE as common language  
- Work as a team – Be competent.
- 2.** Titrate oxygen therapy to SpO<sub>2</sub> 94-98%  
- only if impossible to measure, start high flow O<sub>2</sub> based on signs of circulatory/respiratory failure.
- 3.** In 'shock', give 1 or more fluid bolus(es) of 10ml/kg of (preferably balanced) crystalloids (or blood products). Reassess after each bolus. Start vasoactive drugs early.
- 4.** For basic life support, use the specific PBL algorithm (ABC - 15:2) if you are trained to do so. Both improving the quality of CPR and limiting the hands-off time are considered crucial. Consider provider safety.
- 5.** For advanced life support, use the specific PALS algorithm. Actively search for and treat reversible causes. Use 2-person BMV as the first line ventilatory support. Only if intubated, provide asynchronous ventilation at an age-dependent rate (10-25'/').

## Flow chart PALS 2021

### Accesso Intraosseo

Nei casi di shock scompensato / arresto cardiocircolatorio si ricorre al posizionamento di accesso intraosseo dopo fallimento nel posizionamento di accesso venoso per più di 1 minuto. Viene utilizzato per l'infusione di farmaci, fluidi ed emoderivati, boli di fluidi possono essere iniettati con pressione manuale; è possibile inoltre eseguire un prelievo ematico al posizionamento. L'infusione intraossea deve essere sostituita da un accesso venoso appena il bambino è stabile (entro 24 ore).

Gli aghi da intraossea possono essere di due tipi:

- Aghi con trochar ed unico foro a un'estremità e due fori sui lati (Figura 1) che richiedono un'inserzione manuale (in alternativa utilizzabile anche ago per aspirato midollare). Le dimensioni appropriate per età sono: neonato – 6 mesi: 18 G ; 6 mesi – 18 mesi: 16 G ; >18 mesi: 14 G.
- Ago meccanico con pistola per l'inserimento automatico (con trochar) a profondità predefinita (0,5 – 1,5 cm nei bambini in rapporto all'età, al sito d'inserzione). Dimensioni: 15 G. (Figura 2).

Riguardo l'inserzione si utilizza un repere anatomico:

- età < 6 anni: superficie anteromediale della tibia 2-3 cm sotto la tuberosità tibiale
- età > 6 anni: lato mediale della tibia, 3 cm sopra il malleolo mediale, oppure la superficie distale esterna del femore, 3 cm al di sopra del condilo laterale.

Questi siti in particolare evitano la cartilagine di accrescimento delle ossa lunghe (metafisi).

L'ago deve essere posizionato attraverso il periostio e la corteccia, entro la cavità midollare. Non deve essere praticata su ferite infette o arti fratturati dato che può predisporre allo sviluppo di una sindrome compartimentale.

La tecnica di posizionamento consiste:

1. identificare la sede di inserzione;
2. disinfettare la cute con una soluzione alcolica;
3. infiltrare lidocaina all'1% il periostio se indicato (in bambini coscienti, NON in bambini incoscienti e/o in arresto cardio-circolatorio);
4. l'arto deve essere immobilizzato con la mano non dominante (non posizionare la mano al di sotto dell'arto);
5. inserire nella sede prescelta con un'angolazione di 90°;
6. continuare ad avanzare con movimenti di rotazione con mano precisa e non oscillante, mantenendo un'angolazione di 90° fino a sentire un cedimento al superamento della corticale. L'ago deve essere inserito a 1-2 cm di profondità;
7. dopo aver rimosso il trochar, connettere un rubinetto a tre vie a una siringa e alla fonte di liquidi. Eseguire prelievo ematico e infondere soluzione salina per confermare il posizionamento corretto. Non deve comparire alcun stravasato;
8. connettere la siringa da 50 mL con i liquidi da infondere e somministrare in bolo.

Le complicanze correlate al posizionamento di questo tipo di accesso sono:

- stravasato (possibile sindrome compartimentale);
- embolia grassosa (< 1%);
- infezione (osteomielite);
- frattura ossea;
- necrosi cutanea.



Figura 1



Figura 2



Figura 3

### Descrizione delle attività mediche e classificazione delle strutture sanitarie in rapporto all' assistenza pediatrica fornita

Tutte le AO devono garantire il primo soccorso e la stabilizzazione dei pazienti a rischio per sepsi. Gli Ospedali possono essere classificati secondo la Tabella 2.

#### Classificazione degli Ospedali per livello di assistenza pediatrica

Ospedale	Medico PS	Anestesista-Rianimatore
Livello 1	Per adulti	Per adulti
Livello 2	Pediatra	Per adulti
Livello 3	Pediatra	Pediatrico con TIP

TIP: terapia intensiva pediatrica.

## Gestione e trattamento da parte del pediatra o del medico di PS in assenza di un rischio di vita immediato (codice verde e giallo)

L'**anamnesi** è di estrema importanza nell'identificazione del paziente di età pediatrica a rischio di sepsi. Dal punto di vista anamnestico è necessario considerare:

- l'età del paziente;
- lo stato vaccinale (con particolare attenzione alle vaccinazioni pneumococcica, meningococcica, anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b contenuta nel vaccino esavalente e influenzale);
- la presenza di eventuali malattie croniche di base (ad esempio, cardiopatie, malattie respiratorie, malattie renali, epatopatie, neoplasie, immunodeficienze congenite o acquisite, patologie reumatologiche, diabete o altre malattie metaboliche, malattie genetiche, patologie neurologiche);
- un'eventuale terapia immunosoppressiva assunta dal paziente;
- malformazioni anatomiche congenite (con particolare attenzione a quelle delle vie urinarie);
- la presenza di catetere venoso centrale;
- se si tratta di un paziente post-chirurgico per terapia chirurgica d'elezione o d'urgenza;
- eventuali viaggi all'estero.

E' necessaria la **valutazione clinica** con particolare attenzione a segni e sintomi associati con patologie specifiche.

In caso di paziente **con febbre e codice verde**, non vanno effettuati routinariamente esami diagnostici né somministrate terapie antibiotiche. E' innanzitutto fondamentale valutare la possibile eziologia della febbre prestando particolare attenzione alla presenza di segni e sintomi indicativi di polmonite. Se la febbre è, però, di origine sconosciuta, per assenza di segni e sintomi di localizzazione d'organo, è opportuno effettuare stick urine e urinocoltura.

Nei bambini di età superiore a 3 mesi con febbre di origine sconosciuta, può essere considerato un periodo di osservazione ospedaliera in cui eseguire o non eseguire esami secondo l'anamnesi e il giudizio clinico per differenziare le forme gravi da quelle non gravi.

Nella decisione sulla dimissione del paziente, oltre ai parametri clinici è importante considerare:

- il contesto sociale e familiare;
- la presenza di patologie croniche sottostanti che interessano il bambino o i suoi familiari;
- lo stato d'ansia dei genitori;
- il contatto recente con altre persone con patologie gravi;
- recenti viaggi in Paesi tropicali/subtropicali o in aree ad alto rischio di malattie infettive endemiche;
- ripetute visite mediche per l'episodio febbrile in corso;
- l'assenza di un'eziologia definita e la persistenza prolungata ( $\geq 5$  giorni) della febbre.

Se il paziente può essere dimesso e gestito a domicilio, è comunque importante fornire ai suoi genitori e a chi si occupa del bambino informazioni precise, verbali e scritte, che descrivano quando sia necessario rivolgersi al Medico e quali sono i segnali di allarme per malattia grave.

In caso di **codice giallo** nel paziente di età pediatrica a rischio di sepsi è indicato il **ricovero in pediatria** (strutture ospedaliere con assistenza pediatrica di 2 o 3 livello). Il monitoraggio dei parametri vitali va effettuato in relazione al quadro clinico e con frequenza comunque non superiore all'ora. Se il paziente si mantiene stabile, la **rivalutazione clinica** da parte del pediatra deve essere effettuata **entro due ore** dalla precedente visita. E' importante prevedere la somministrazione d'ossigeno in caso di SpO<sub>2</sub> <92%.

Nella tabella seguente viene riportato l'**approccio diagnostico-terapeutico** raccomandato nei pazienti con febbre e possibile evoluzione in sepsi grave/ shock settico.



### Approccio diagnostico-terapeutico raccomandato in pazienti di età pediatrica con febbre e possibile evoluzione in sepsi grave/ shock settico

	Età < 3 mesi	Età ≥ 3 mesi
Esami diagnostici In ordine di priorità	Emogasanalisi ed elettroliti Emocoltura Esame emocromocitometrico + formula leucocitaria Proteina C reattiva INR, ALT, Creatinina, Bilirubina Stick urine e urinocoltura	Emogasanalisi ed elettroliti Emocoltura Esame emocromocitometrico + formula leucocitaria Proteina C reattiva INR, ALT, Creatinina, Bilirubina Stick urine e urinocoltura
	Rachicentesi in tutti i neonati (età <1 mese) e nei lattanti di 1-3 mesi con codice rosso o con leucociti <5.000/μL o >15.000/μL	Valutare rachicentesi in tutti coloro con codice rosso e in coloro con codice giallo di età <1 anno
	Radiografia del torace se segni di interessamento respiratorio Coprocultura se diarrea	Radiografia del torace in tutti coloro con codice rosso (indipendentemente dai segni di interessamento respiratorio, dalla temperatura corporea e dalla conta dei leucociti) o con codice giallo in presenza di febbre >39°C e leucociti >20.000/μL
Terapia antibiotica	In tutti i neonati (età <1 mese): Ampicillina 150 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere ev + Cefotaxima 150 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere ev  <i>Oppure</i> Ampicillina 150 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere ev + Gentamicina 5-7,5 mg/kg/die in 1 dose giornaliera ev	In tutti coloro con shock, ridotto livello di coscienza, segni di malattia meningococcica, segni di meningite batterica: Ceftriaxone 100 mg/kg/die in unica dose giornaliera ev
	Nei lattanti di 1-3 mesi con codice rosso o con leucociti <5.000/μL o >15.000/μL: Ceftriaxone 100 mg/kg/die in unica dose giornaliera ev  <i>Oppure</i> Cefotaxima 100 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere ev	In caso di febbre di origine sconosciuta, in attesa dell'esito degli esami colturali: Ceftriaxone 100 mg/kg/die in unica dose giornaliera ev  <i>Oppure</i> Cefotaxima 100 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere ev

	Considerare terapia d'elezione per patologia infettiva d'organo, se presente
	Considerare terapia con Aciclovir 30 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere ev in caso di sospetta encefalite erpetica
	In caso di catetere venoso centrale associare, alla terapia con cefalosporina di 3° generazione, Vancomicina 40 mg/kg/die in 3 dosi giornaliere ev
	In caso di neutropenia da terapia immunosoppressiva associare, alla terapia con cefalosporina di 3° generazione, Amikacina 20 mg/kg/die in unica somministrazione giornaliera ev

Ev: per via endovenosa.

### **Gestione e trattamento del paziente con codice rosso e rischio di sepsi grave/shock settico**

L'assegnazione di un **codice colore rosso** e la presenza di un rischio di sepsi grave/shock settico implica che il paziente abbia una compromissione delle funzioni vitali e, pertanto, la presa in carico del caso deve avvenire prontamente. Il monitoraggio deve essere continuo e i parametri vitali devono essere registrati con una frequenza non superiore all'ora e ad ogni significativa variazione, sul modulo in uso (FR, FC, PA, SpO<sub>2</sub>). Nel caso di Ospedale di livello 1 e 2 è indispensabile contattare con urgenza la TIP dell'Ospedale di riferimento zonale di livello 3, per consulenza e disponibilità del posto letto per successivo trasferimento.

Di seguito sono riportati gli interventi che devono essere svolti **entro 1 ora (golden hour)**:

1. somministrazione di ossigeno ad alto flusso e monitoraggio continuo della SpO<sub>2</sub>;
2. posizionamento di n.2 ago-cannule per avere la disponibilità di 2 accessi venosi periferici (utilizzare l'accesso intraosseo se vena periferica non reperibile);
3. somministrazione endovenosa di liquidi: bolo di 20 mL/Kg di cristalloidi in 5-10 minuti, ripetibili fino a 60 mL/Kg;
4. esecuzione degli esami ematochimici/colturali: disponibilità immediata dell'emogasanalisi con determinazione dei lattati mediante emogasanalizzatore/*point of care* in dotazione al Pronto Soccorso. A seguire, completamento esami;
5. somministrazione di antibiotici;
6. posizionamento di catetere vescicale per monitoraggio diuresi 24 ore;
7. **contestualmente** all'espletamento delle misure assistenziali descritte, allertare il medico anestesista/rianimatore.

## SEPSI NEL NEONATO

### SEPSI PRECOCE

Nonostante il miglioramento delle cure prenatali e il più diffuso utilizzo della profilassi antibiotica intrapartum, che hanno contribuito in modo significativo alla diminuzione dell'incidenza della sepsi neonatale precoce, essa rimane ad oggi una causa importante di morbilità e di mortalità neonatale, in particolare nei neonati prematuri. Diversi studi hanno riportato un rischio di morte e di danno neurologico significativamente più elevato nei neonati prematuri che avevano sviluppato una sepsi precoce. Il timore di una evoluzione sfavorevole della sepsi e delle sequele a distanza spingono spesso il neonatologo a intraprendere una terapia antibiotica non necessaria, talvolta basata solo sulla presenza di fattori di rischio, ostacolando in tal modo il corretto sviluppo della flora microbica intestinale e favorendo la comparsa di antibiotico-resistenza. Sicuramente la difficoltà diagnostica, dovuta sia alla aspecificità dei segni clinici di sepsi nel neonato sia alla mancanza di test diagnostici sufficientemente rapidi, sensibili e specifici non è di aiuto per il neonatologo.

Il National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network definisce **sepsi la positività di una o più emocolture, in presenza di segni clinici o sintomi suggestivi di infezione; quando l'agente patogeno isolato è uno Stafilococco Coagulasi-negativo (CoNS) la diagnosi può essere posta solo in presenza di una seconda emocoltura positiva o di alterati indici di laboratorio (conta dei globuli bianchi, proteina C reattiva).**

La sepsi ad esordio precoce (early-onset sepsis) si manifesta entro le prime 96-120 ore di vita. Il neonato contrae l'infezione nel periodo perinatale (infezione a trasmissione verticale), o per via ematica transplacentare o per via ascendente a partenza dall'apparato genitale materno o per via discendente durante il passaggio attraverso il canale del parto.

L'incidenza di sepsi precoce è intorno allo 0,9-0,98‰ nati vivi; nei neonati VLBW l'incidenza è molto più elevata, attestandosi intorno a valori dell'1%, con un range da 0 a 3,2%. La mortalità varia dal 3 al 50% ed è più elevata nelle sepsi sostenute dai microrganismi Gram negativi. Sicuramente il largo utilizzo della profilassi antibiotica intrapartum ha ridotto in modo significativo l'incidenza dell'infezione neonatale precoce da Streptococco b-emolitico di gruppo B o Streptococcus agalactiae (SGB). Tuttavia l'agente patogeno più frequentemente causa di sepsi precoce nella popolazione neonatale generale rimane lo SGB, seguito dagli enterobatteri Gram-negativi, in particolare Escherichia coli. Lo SGB e l'E. coli sono i patogeni più frequentemente responsabili di sepsi precoce anche nella popolazione dei neonati VLBW.

Non tutti i neonati esposti ad un potenziale agente patogeno sviluppano una sepsi precoce; sono stati individuati alcuni fattori di rischio sia materni sia neonatali, la cui conoscenza è indispensabile per procedere ad un corretto approccio assistenziale.

#### **Fattori di rischio materni:**

- parto per via vaginale
- razza nera
- basso livello socio-economico
- assunzione di droghe (oppiacei, cocaina)
- ridotta attività antibatterica del liquido amniotico (ad es. per malnutrizione, malattie materne, oligoidramnios)
- liquido amniotico maleodorante o contenente meconio
- manovre ostetriche invasive (ad es. villocentesi, amniocentesi, prelievo di sangue fetale, cerchiaggio cervicale, monitoraggi intrauterini)
- corioamnionite

- infezione materna al momento del parto, in particolare infezione del tratto genitale o delle vie urinarie
- temperatura corporea al parto  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- prolungata rottura delle membrane; il rischio è tanto più elevato quanto più lungo è l'intervallo tra la rottura delle membrane e il parto (intervallo  $\geq 18$  ore = rischio elevato)
- in assenza di profilassi antibiotica intrapartum completa: tampone vagino-rettale positivo per SGB durante l'attuale gravidanza, precedente neonato con infezione sistemica da SGB, batteriuria da SGB durante l'attuale gravidanza.

#### **Fattori di rischio neonatali:**

- sesso maschile
- razza nera
- basso peso alla nascita
- prematurità
- alterazioni della frequenza cardiaca fetale
- patologie associate (ad es. asfissia, distress respiratorio, immunodeficienze congenite, malattie del metabolismo).

L'esordio clinico della sepsi precoce è spesso subdolo e aspecifico. L'infezione dovrebbe essere sospettata in qualsiasi neonato che, senza altra apparente ragione, "non sembra star bene". Possono essere presenti:

- alterazioni a carico della cute: colorito pallido/grigio, ittero, petecchie, porpora, rash
- alterazioni della termoregolazione: febbre ( $\text{TR} > 38^{\circ}\text{C}$  per almeno 4 ore) o ipotermia ( $< 35^{\circ}\text{C}$ ), instabilità della temperatura corporea
- alterazioni del metabolismo: ipoglicemia/iperglicemia, acidosi metabolica
- disturbi a carico del sistema nervoso centrale: ipotonia/iporeattività/torpore/letargia, convulsioni, fontanella tesa
- disturbi respiratori: apnea  $> 15$  sec, tachipnea ( $\text{FR} > 60$  atti/min), dispnea
- disturbi cardiocircolatori: bradicardia ( $\text{FC} < 100$  bpm), tachicardia ( $\text{FC} > 160$  bpm), ipotensione ( $\text{PA} < 2$  DS dalla media per età gestazionale), oliguria (diuresi  $< 0,8$  ml/kg/ora), capillary refilling time  $\geq 3$  sec
- disturbi gastrointestinali: intolleranza alimentare/vomito, ristagno gastrico biliare, sanguinamento rettale, diarrea, distensione addominale.

## **APPROCCIO DIAGNOSTICO**

### **Esami microbiologici**

- **Emocoltura.** L'emocoltura rappresenta il gold standard per confermare la diagnosi di sepsi e dovrebbe essere sempre eseguita prima di iniziare la terapia antibiotica. E' necessario raccogliere un volume di sangue adeguato, non inferiore a 1 ml, per ridurre in modo significativo la possibilità di falsi negativi. E' altrettanto importante una disinfezione accurata della cute prima del prelievo per evitare possibili contaminazioni della coltura. L'emocoltura, pur rappresentando il gold standard per la diagnosi di sepsi, è gravata da una percentuale non trascurabile di falsi negativi, in particolare nei neonati nati da madre trattata con terapia antibiotica prima del parto. L'esecuzione di due emocolture a tempi ravvicinati prima di iniziare la terapia antibiotica aumenta la possibilità di identificazione del patogeno, tuttavia ciò non sempre è possibile considerata la necessità di iniziare tempestivamente il trattamento in un neonato settico. L'emocoltura, inoltre, presenta il grosso limite di avere tempi di risposta lunghi (48-72 ore); sono disponibili oggi metodi di coltura con strumentazione automatica, che accorciano i tempi di risposta e consentono di evidenziare la crescita di batteri come lo SGB e l'Escherichia coli entro 24 ore. Considerato il rischio elevato di meningite per SGB sierotipo III e per Escherichia coli K1, i ceppi andrebbero tipizzati in caso di isolamento di questi batteri.

- **Polymerase Chain Reaction (PCR).** Sono stati messi a punto e studiati metodi in biologia molecolare che permettono di identificare i patogeni entro poche ore (6 ore) dal prelievo, consentendo una diagnosi eziologica rapida e l'inizio tempestivo di una antibiotico-terapia mirata. Sistemi in real-time PCR, attraverso l'amplificazione e rivelazione in tempo reale in fluorescenza di sequenze di acidi nucleici con l'utilizzo di primer e sonde marcate, consentono di identificare il 90-95% delle specie rilevate dai metodi colturali tradizionali. La possibilità di falsi positivi e soprattutto il costo elevato del test e la necessità di disporre di uno staff di laboratorio dedicato e ben addestrato rappresentano ad oggi dei limiti all'introduzione di questo test nella pratica clinica; se possibile, il suo utilizzo, in combinazione con i test microbiologici di routine, costituisce un valido aiuto per il clinico nella gestione del neonato con sospetta sepsi.

- **Liquorcoltura.** La puntura lombare per l'esame chimico-fisico e colturale del liquor andrebbe presa in considerazione per ogni neonato con sospetta sepsi; la meningite accompagna la sepsi in una percentuale di casi che può arrivare al 15%. La ricerca nel liquor degli antigeni solubili dello SGB e dell'Escherichia coli può costituire un valido ausilio diagnostico, particolarmente se sono già stati somministrati antibiotici alla madre o al neonato.

- **Altri esami colturali.** L'esame colturale delle urine non è raccomandato nel neonato con sospetta early-onset sepsis. L'esecuzione di colture di superficie (naso, faringe, canale auricolare, cute, ombelico, retto, aspirato gastrico) è controversa. Le colture di superficie, se positive, dimostrano una colonizzazione del neonato, ma non un'infezione invasiva sistemica; il loro basso valore predittivo positivo di sepsi (7,5%) non ne ha fatto raccomandare l'utilizzo. Tuttavia la colonizzazione può rappresentare un fattore di rischio di infezione e secondo alcuni autori la conoscenza dei microrganismi patogeni isolati nelle colture di superficie può guidare la terapia antibiotica in caso di sospetta sepsi.

#### **Esami ematochimici.**

Il neonato con sospetta early-onset sepsis dovrebbe essere sottoposto ad esami ematochimici di screening; la negatività di questi, tuttavia, non deve condizionare la decisione di iniziare il trattamento antibiotico quando il sospetto clinico di sepsi è forte.

- **Esame emocromocitometrico:** Conta delle piastrine, conta totale e differenziata dei globuli bianchi, rapporto neutrofili immaturi/neutrofili totali (I/T). Un numero di leucociti totali inferiore a 5000/mm<sup>3</sup> è considerato patologico, così come un rapporto I/T > 0,2 e un numero di neutrofili totali < 1500/mm<sup>3</sup>; per interpretare in modo corretto la conta dei neutrofili, che varia considerevolmente nei primi giorni di vita, va fatto riferimento alle curve di Manroe per il neonato a termine e di Mouzinho per il neonato VLBW. Le conte leucocitarie presentano un ampio range di sensibilità (17-90%) e di specificità (31-100%), mentre un rapporto I/T > 0,2 raggiunge una sensibilità del 60-90% e un valore predittivo negativo del 98%.

- **Proteina C-reattiva (PCR):** La PCR rappresenta ad oggi il marker sierologico di infezione più utilizzato (specificità > 90%, sensibilità 60-75%). Tuttavia, numerose situazioni non-infettive, come la sindrome da aspirazione di meconio, insulti tissutali di natura traumatica o ischemica, emolisi o corioamnionite istologica possono causare un aumento dei valori di PCR. E' considerato anormale nei primi giorni di vita un valore di PCR superiore a 1 mg/dl. Il grosso limite del test è rappresentato dall'intervallo di tempo che intercorre tra l'esordio della malattia e il raggiungimento di concentrazioni sieriche elevate; un rialzo della PCR può non rendersi evidente fino a 12-24 ore dopo la comparsa dei segni clinici. L'esame, se negativo all'esordio dei sintomi, deve essere ripetuto a distanza di 12 ore e non deve costituire una controindicazione al trattamento; al contrario, un modesto rialzo della PCR in assenza di segni clinici di infezione non rappresenta un sufficiente motivo per iniziare una terapia antibiotica. L'esecuzione di PCR seriate in corso di sepsi può essere di aiuto per monitorare la risposta alla terapia antibiotica.

- **Procalcitonina (PCT):** rispetto alla PCR si innalza più velocemente in seguito a insulto infettivo. Tuttavia, così come la PCR, nei primi giorni di vita la PCT può essere influenzata da numerose variabili (corioamnionite materna, colonizzazione materna da SGB, rottura delle membrane prolungata, rianimazione in sala parto, distress respiratorio). Determinazioni seriate di PCT possono essere di aiuto per prendere decisioni in merito alla terapia antibiotica intrapresa nel sospetto di una sepsi.

- **Presepsina.** È il frammento circolante derivato dal CD14, è stata molto studiata negli ultimi 15 anni negli adulti e si è rivelata essere negli adulti un buon marker diagnostico e prognostico di sepsi. Inoltre non sembra essere influenzata dalle variabili che alterano i valori di PCR e PCT nei primi giorni di vita. Servono però altri studi per definire il suo ruolo nella sepsi neonatale.

## APPROCCIO TERAPEUTICO

### Terapia empirica iniziale

In caso di sospetta sepsi deve essere tempestivamente iniziata, previa esecuzione degli esami colturali, una terapia antibiotica empirica per via endovenosa. E' necessario utilizzare antibiotici a spettro il più possibile ristretto. Quando la sintomatologia si manifesta nei primi 3 giorni di vita, la terapia iniziale deve comprendere agenti antibatterici attivi contro i cocchi Gram-positivi, in particolare lo SGB, altri streptococchi, la *Listeria monocytogenes* e gli enterobatteri Gram-negativi (*Escherichia coli*). Deve essere sempre utilizzata una combinazione di due antibiotici. **La terapia di scelta è rappresentata dall'associazione penicillina/ampicillina + aminoglicoside (gentamicina, tobramicina). Una combinazione di 3 antibiotici (ampicillina + aminoglicoside + cefalosporina di III generazione) è raccomandata in caso di meningite o di grave peggioramento clinico.**

### Ruolo delle cefalosporine di III generazione

Le cefalosporine di III generazione (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) possiedono una eccellente attività in vitro nei confronti dello SGB, dell'*Escherichia coli* e di altri enterobatteri Gram-negativi, mentre nessuna cefalosporina è attiva contro la *Listeria monocytogenes* (sensibile ad ampicillina) e gli enterococchi (comunemente sensibili ad ampicillina o vancomicina). Il ceftriaxone interferisce con il legame bilirubina-albumina, pertanto il suo utilizzo non è raccomandato in epoca neonatale. **Le cefalosporine di III generazione non devono essere utilizzate come terapia empirica, se non in caso di meningite (elevato potere battericida nel liquido cefalorachidiano), in quanto il loro utilizzo favorisce la rapida emergenza nelle neonatologie di ceppi Gram-negativi multiresistenti; è stata anche dimostrata una correlazione tra utilizzo di cefalosporine di III generazione nelle TIN e infezioni sistemiche da *Candida*.**

### Proseguimento della terapia

#### Sepsi accertata

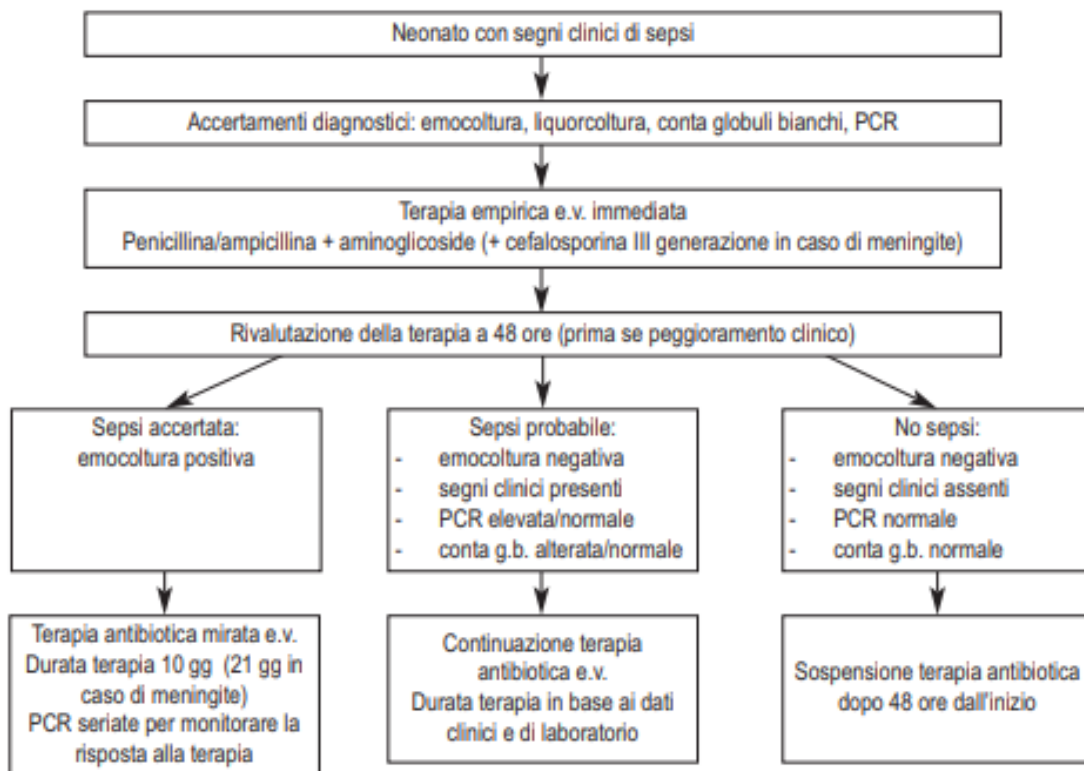
La scelta della terapia antimicrobica deve essere rivalutata alla luce dei risultati delle colture (emocoltura, liquorcoltura). **La terapia per via endovenosa deve essere proseguita per 10 giorni in caso di sepsi documentata da un'emocoltura positiva e in assenza di localizzazioni d'organo e per almeno 21 giorni in caso di meningite.** La determinazione dei livelli ematici degli aminoglicosidi dovrebbe essere eseguita quando la terapia con questi farmaci viene proseguita per più di 72 ore o in presenza di insufficienza renale; se i livelli sierici si mantengono al di sotto di 2 µg/ml, il rischio di ototossicità e di nefrotossicità si riduce significativamente. Al contrario degli aminoglicosidi, le cefalosporine non hanno una tossicità dose-correlata e pertanto la determinazione della loro concentrazione sierica non è necessaria.

## Sepsi probabile

In caso di negatività delle colture (emocoltura, liquorcoltura), la terapia per via endovenosa deve essere continuata se persiste il sospetto clinico di sepsi, con o senza alterazione degli indici di laboratorio di infezione (conta dei globuli bianchi, PCR), fino a normalizzazione del quadro clinico e di laboratorio. Le colture eseguite alla nascita possono essere negative, anche se il neonato è sicuramente infetto, quando alla madre sono stati somministrati antibiotici intrapartum.

## Interruzione della terapia

Se il sospetto di sepsi non è confermato dai dati clinici e di laboratorio la terapia antimicrobica deve essere sospesa dopo 36-48 ore.



## Follow up del neonato con sepsi precoce

Il neonato a termine che ha sviluppato sepsi precoce deve essere seguito nel tempo solo in caso di sequele dovute a localizzazione d'organo (meningite, meningoencefalite, artrite). Il neonato VLBW invece merita follow up neurocomportamentale e della crescita in considerazione dell'outcome sfavorevole della sepsi precoce in questa popolazione di pazienti.

## SEPSI TARDIVE

Sepsi neonatale a insorgenza tardiva o late-onset (late-onset neonatal sepsis, LONS): sepsi a esordio dopo le prime 96-120 ore di vita. Dati recenti dal “Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network” indicano una incidenza di LONS del 36% in neonati con età gestazionale alla nascita di 22-28 settimane. L’età media al momento del primo episodio di LONS è di circa 2-3 settimane. Neonati con malattie gastrointestinali, malattia polmonare cronica o portatori di catetere venoso centrale (CVC) che richiedono cure intensive prolungate sono a rischio di sepsi anche dopo i primi 2 mesi di vita: VLONS.

## DATI ANAMNESTICI

### Neonato ricoverato in UTIN (sepsi nosocomiali)

Valutare la presenza di fattori di rischio per sepsi nosocomiale: Basso peso (< 1500 g) e bassa età gestazionale (< 32 settimane) alla nascita. Il rischio aumenta con il diminuire di entrambi (per sepsi fungine: rischio fortemente aumentato in pazienti con peso alla nascita < 1000 g ed età gestazionale < 28 settimane); Presenza di un CVC: sepsi CVC correlate (sepsi che si manifesta in un neonato portatore di CVC, ed in assenza di evidenza clinica, di laboratorio o strumentale di un sito di partenza dell’infezione diverso dal CVC stesso ad es. infezione delle vie urinarie, meningite, enterocolite necrotizzante; Presenza di catetere venoso o arterioso ombelicale; Nutrizione parenterale totale (NPT) ed uso di emulsioni lipidiche nelle sacche di NPT (incrementa principalmente il rischio di LONS causate da CoNS o da Candida); Ventilazione meccanica (specialmente se per periodi superiori a 29 giorni); Nasal Cannula-Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP); Utilizzo postnatale di steroidi somministrati per via sistemica per il trattamento della malattia polmonare cronica (incrementa notevolmente il rischio di sepsi, ed in particolare il rischio di sepsi fungina); Displasia broncopolmonare; Distress respiratorio; Interventi chirurgici; Terapia antiacida (H2-inibitori, inibitori della pompa protonica): aumenta il rischio di sepsi, soprattutto da batteri Gram-negativi e funghi, ed aumenta il rischio di enterocolite necrotizzante; Antibiotico terapia empirica e prolungata ad ampio spettro (cefalosporine di terza generazione o carbapenemici): favorisce le infezioni fungine e seleziona ceppi di batteri Gram-negativi multiresistenti (produttori di extended spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL e di carbapenemasi); la antibiotico terapia empirica prolungata ( $\geq 5$  giorni) durante la prima settimana di vita in presenza di esami colturali negativi è un fattore di rischio di LONS, enterocolite necrotizzante (NEC) e aumentata mortalità; NEC e patologie congenite e acquisite del tratto gastroenterico: si associano ad aumentato rischio di sepsi causate principalmente da batteri Gram-negativi o da Candida; Ritardo nell’introduzione dell’alimentazione enterale; Colonizzazione del tratto gastroenterico da parte di Candida spp.: fattore di rischio per sepsi da Candida; Posizionamento di drenaggi toracici; Derivazioni ventricolari esterne o derivazioni ventricolo peritoneali.

### Neonato proveniente dal domicilio

Eeguire una accurata raccolta anamnestica su: Sintomatologia iniziale. I segni e sintomi iniziali di più frequente riscontro sono: suzione poco valida o assente; pianto flebile o assente; ipotonia muscolare agli arti o generalizzata; vomito o distensione addominale; cute fredda, marezzata; rientramenti del torace; Durata della sintomatologia; Fattori di rischio noti (es. neonato precedentemente ricoverato in UTIN con uno dei fattori di rischio sopra elencati per le sepsi nosocomiali).

## CLINICA NEONATALE

La sintomatologia iniziale di una sepsi può essere aspecifica e sfumata, e può associarsi ad alcune complicanze: distress respiratorio, coagulazione intravascolare disseminata (CID), NEC, ipertensione polmonare persistente, shock settico. Rispetto alle EONS, le LONS hanno esordio e decorso più lenti, e sono



gravate da minor mortalità (10-20%); frequentemente coinvolgono il sistema nervoso centrale. Tra i dati di laboratorio che orientano verso il sospetto clinico di sepsi vi sono: un incremento degli indici di flogosi, acidosi metabolica, iperglicemia. Benché i segni clinici e di laboratorio della sepsi siano aspecifici e generalmente non aiutino ad orientare il sospetto clinico verso uno specifico agente eziologico, si può affermare che: le forme a decorso fulminante, non sempre febbrili, riconoscono spesso come agente eziologico lo Streptococco b emolitico di gruppo B; frequentemente le sepsi da batteri Gram-negativi si presentano già all'esordio sotto forma di shock settico da endotossinemia (lipopolisaccaride, LPS); le sepsi causate da CoNS hanno decorso più spesso subdolo piuttosto che fulminante; è possibile porre il sospetto di sepsi fungina in neonati sintomatici con età gestazionale < 28 settimane, portatori di CVC o di tubo endotracheale, esposti a cefalosporine ad ampio spettro o carbapenemi, con trombocitopenia (<100.000/ml). In tal caso le indagini di laboratorio e strumentali dovranno essere orientate alla ricerca di segni di infezione fungina invasiva.

Manifestazioni cliniche di sepsi neonatali per organi e apparati.

<b>GENERALI</b> ipotermia, febbre, suzione poco valida, scleredema
<b>APPARATO GASTROINTESTINALE</b> anoressia, ristagno gastrico, vomito, diarrea, distensione addominale, epatomegalia
<b>APPARATO RESPIRATORIO</b> cianosi, tachipnea, dispnea, apnea, gemito, retrazione spazi intercostali e giugulo
<b>APPARATO CARDIOVASCOLARE</b> pallore, cute fredda e mazzata, tachicardia, bradicardia, ipotensione
<b>SNC</b> irritabilità, letargia, tremori, convulsioni, iporefflessia, ipotonia, fontanella tesa, respiro irregolare, pianto acuto
<b>SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI</b> petecchie, porpora, splenomegalia, pallore, ittero, sanguinamento
<b>APPARATO URINARIO</b> oliguria

## PROTOCOLLO DIAGNOSTICO DEL NEONATO CON SEPSI TARDIVA

### Valutazione del neonato con sospetta sepsi

Obiettivo della valutazione clinica (raccolta anamnestica ed esame obiettivo) è l'individuazione dei neonati con sospetta sepsi che devono essere sottoposti ad accertamenti di laboratorio, colturali e strumentali e ad antibiotico terapia empirica in attesa dei risultati delle colture. Neonati sintomatici, con o senza fattori di rischio, in cui l'insieme dei segni clinici non è spiegabile da una causa non infettiva devono essere sottoposti ai seguenti accertamenti e valutazioni.

### Esame obiettivo

Ricerca di segni clinici suggestivi di infezione o di segni di localizzazione di infezione (infezione d'organo: meningite, polmonite, infezioni delle vie urinarie, enterocolite necrotizzante, osteomielite).

**Esame emocromocitometrico** - Conta dei globuli bianchi: valori > 34.000 o < 5.000/ml sono suggestivi di infezione; - Conta differenziale dei granulociti neutrofili: valori < 1750 possono essere indicativi di infezione; la neutropenia grave, < 500/ml, in un neonato settico è indicazione al trattamento con G-CSF; - Conta delle piastrine: una piastrinopenia < 100.000 può essere suggestiva di infezione fungina o può rappresentare un segno di CID indipendentemente dal microrganismo in causa.

**Indici ematochimici di flogosi:** - Proteina C Reattiva (PCR): valore patologico >1 mg/dl; Altri indici di flogosi sono: - Procalcitonina (PCT): valore patologico >0,5 mg/l.

**Emocoltura:** Deve essere effettuata sempre prima dell'inizio della terapia antibiotica, senza tuttavia per questo ritardarne l'inizio. Si stima che il 50% circa delle emocolture neonatali siano false negative. Se possibile e se le condizioni del neonato lo consentono, eseguire due prelievi di sangue da inviare per emocoltura (al fine di aumentare l'accuratezza della diagnosi di sepsi: ridurre i falsi positivi causati dalla contaminazione delle colture da parte dei CONS ed aumentare la probabilità di isolare un microrganismo riducendo così il numero delle emocolture false negative). Cercare una possibile sorgente della sintomatologia infettiva e di partenza della sepsi. In particolare: Se il neonato è portatore di CVC, se possibile e se le condizioni del neonato lo consentono, eseguire prima dell'inizio del trattamento due prelievi di sangue, uno da CVC ed uno da vena periferica. In caso di colture positive per CoNS (possibili contaminanti) è possibile distinguere: - entrambe le emocolture (da vena periferica e da CVC) sono positive per lo stesso microrganismo: probabile batteriemia. - emocoltura da CVC positiva ed emocoltura da sangue periferico negativa in un neonato in condizioni cliniche stabili e in assenza, al momento del risultato delle colture, di segni clinici e di laboratorio che supportino l'iniziale sospetto di infezione/sepsi: possibile colonizzazione del CVC. - emocoltura da sangue periferico positiva e coltura da CVC negativa in un neonato in condizioni cliniche stabili e in assenza, al momento del risultato delle colture, di segni clinici e di laboratorio che supportino l'iniziale sospetto di infezione/sepsi: probabile contaminazione della coltura.

Sospettare sempre una possibile meningite associata a sepsi in presenza di segni e sintomi clinici suggestivi o in presenza di sepsi fungina; in tali situazioni eseguire rachicentesi per esame chimico-fisico e colturale del liquido cefalo-rachidiano. In presenza di segni di laboratorio (all'esame chimico-fisico del liquor) di meningite associata a sepsi è indicato l'inizio di una antibiotico terapia con tripla associazione o, in caso di sepsi fungina associata a meningite, è indicata l'associazione della 5-fluorocitosina al farmaco di prima scelta. Nota: poiché l'incidenza di meningite è elevata (fino al 23%) in neonati con batteriemia, e poiché le emocolture possono essere negative in neonati con meningite (fino al 38% dei neonati con meningite hanno emocoltura negativa), la rachicentesi è indicata 1) in ogni neonato il cui decorso clinico e/o i dati di laboratorio siano fortemente suggestivi di sepsi batterica o fungina, 2) in ogni neonato con emocoltura positiva, e 3) in ogni neonato che presenti un peggioramento clinico nonostante l'iniziale antibiotico terapia. Se le condizioni cardiorespiratorie rischiano di essere compromesse dalla procedura, la rachicentesi come procedura di valutazione di una sospetta sepsi può essere differita fino a quando il paziente non presenta maggiore stabilità clinica.

In caso di sospetta urosepsi oppure in caso di neonato senza fattori di rischio e senza una evidente sorgente di infezione, inviare in laboratorio campioni di urine per esame chimico-fisico e colturale; se vi è evidenza di infezione delle vie urinarie è indicato il monitoraggio nel tempo dell'esame chimico-fisico delle urine e dell'urinocoltura (per verificare la negativizzazione di entrambi) e l'avvio degli accertamenti strumentali per malformazioni delle vie urinarie.

In caso di sospetta sepsi fungina In tutti i neonati con sospetta sepsi da funghi, ai fini della ricerca di una localizzazione d'organo della specie fungina in causa, fa parte della valutazione diagnostica l'esecuzione di: ecografia cerebrale, ecocardiografia, ecografia renale, fundus oculi, esame chimico-fisico delle urine e striscio di urine su vetrino per esame microscopico per la ricerca di ife, esame chimico-fisico e colturale del liquido cefalo-rachidiano.

In caso di sospetta osteomielite associata a sepsi ricerca di segni clinici quali dolore alla digitopressione, presenza di ridotta mobilità di un arto: esecuzione degli accertamenti diagnostici strumentali (esame radiografico, esame ecografico; v. capitolo sulle osteomieliti).

In caso di shock settico: monitorare parametri vitali (pressione arteriosa, saturazione di O<sub>2</sub>, frequenza cardiaca), esame emocromocitometrico, funzionalità renale ed epatica, elettroliti ed equilibrio acido-base, glicemia, coagulazione.

### Diagnosi di sepsi certa o microbiologica

In età neonatale si parla di “sepsi microbiologica” quando si ottiene l’isolamento di un microrganismo da una emocoltura di un neonato con segni clinici di infezione. A causa della difficoltà tecnica di eseguire routinariamente due prelievi per emocoltura in neonati con “aspetto settico”, una singola coltura positiva in neonati sintomatici viene considerata generalmente evidenza di sepsi in atto. Per i CoNS, comuni contaminanti delle colture e tra i più frequenti agenti eziologici di LONS, la diagnosi di sepsi richiede invece l’isolamento del microrganismo da due emocolture o una singola emocoltura positiva associata ad altri segni di laboratorio di sepsi come l’aumento della PCR o di altri indici di flogosi. In particolare, negli studi clinici, il National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network utilizza le seguenti definizioni per le infezioni da CoNS: **Infezione certa**: due emocolture positive da prelievo eseguito a distanza di non più di 2 giorni l’uno dall’altro, o una emocoltura positiva ed aumento della PCR entro 2 giorni dal prelievo per l’emocoltura. **Infezione possibile**: una emocoltura positiva da neonato sottoposto a trattamento con oxacillina, vancomicina o con un antibiotico antistafilococcico per 5 o più giorni. **Probabile contaminazione**: una emocoltura positiva non accompagnata ad aumento della PCR o ad antibiotico terapia antistafilococcica come descritto sopra.

### Diagnosi di sepsi clinica o probabile

In età neonatale si parla di “sepsi clinica o probabile” in presenza di evidenti segni clinici e di laboratorio di sepsi ma con emocolture e colture profonde negative.

### PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Tutti i neonati con sospetta LONS devono essere sottoposti ad antibiotico terapia empirica. L’atteggiamento terapeutico più vantaggioso consiste nell’iniziare una terapia antibiotica empirica in tutti i neonati con sospetto di infezione, specialmente se pretermine, e mirare la terapia sulla base degli esami colturali e dell’antibiogramma o sospendere il trattamento non appena i dati clinici e di laboratorio e gli esami colturali escludono l’infezione (dopo 36-48 ore). La terapia antibiotica delle infezioni neonatali batteriche, ove non possa essere mirata, e comunque in attesa dei risultati delle indagini batteriologiche e colturali, data la possibile disparata eziologia, dovrà essere condotta con antibiotici a spettro sufficientemente ampio da coprire tutti i microrganismi potenzialmente responsabili di LONS.

### Antibiotico terapia empirica

Nella terapia empirica di una sospetta LONS è necessario utilizzare una associazione antibiotica, e la scelta di questa deve essere guidata dalla conoscenza dei microrganismi più frequentemente isolati e dai loro pattern di suscettibilità all’interno delle singole UTIN. **Possibili associazioni nella terapia empirica iniziale di una sospetta LONS**: - **Penicillina penicillinasi-resistente (antistafilococcica) (oxacillina, flucloxacillina, nafcillina) + aminoglicoside (gentamicina, amikacina, netilmicina)**. Tale associazione garantisce sufficiente iniziale copertura per la maggior parte dei microrganismi responsabili di LONS, inclusi i microrganismi Gram-positivi, nelle UTIN in cui i ceppi di CoNS comunemente isolati siano sensibili a tali antibiotici.

- **Vancomicina + aminoglicoside** è l’associazione consigliata in caso di infezione sospetta o accertata da Stafilococco (sepsi, osteomielite), quando sia documentato o si sospetti sulla base dei pattern di sensibilità del reparto che vi sia resistenza da parte del microrganismo alle penicilline penicillinasi-resistenti. Benché i CoNS siano spesso sensibili ai b-lattamici, sempre più frequentemente vengono isolati ceppi resistenti. La vancomicina è attiva sia nei confronti dei CoNS che di *S. aureus*

meticillino-resistente. Data l'elevata frequenza di CoNS come agenti eziologici di LONS, in molti centri la terapia empirica iniziale di una LONS prevede l'uso della vancomicina, anche se è stato dimostrato che limitare tale antibiotico ai casi di sepsi accertata da CoNS non aumenta i tassi di morbilità e mortalità. Un aminoglicoside come la gentamicina o la amikacina è attivo contro la maggior parte dei batteri Gram-negativi.

- **Vancomicina + piperacillina/tazobactam.** La piperacillina/tazobactam rappresenta una valida alternativa all'aminoglicoside, offrendo copertura anche contro *Pseudomonas* spp. e alcune specie di batteri anaerobi (può essere indicato in situazioni con associata sintomatologia addominale). L'ampio spettro di azione potrebbe tuttavia favorire le infezioni fungine e la comparsa di ceppi resistenti.
- **Cefalosporina di III° generazione + aminoglicoside.** Al fine di minimizzare la comparsa di ceppi di batteri Gram-negativi produttori di ESBL e la comparsa di infezioni fungine invasive, l'uso empirico delle cefalosporine di III° generazione dovrebbe essere il più possibile limitato nelle UTIN. Tuttavia una cefalosporina di III° generazione rappresenta l'antibiotico di scelta in caso di sospetta meningite o interessamento del sistema nervoso centrale (sepsi associata a meningite).
- **Carbapenemi (meropenem) ± aminoglicoside.** I carbapenemi sono antibiotici ad ampio spettro il cui utilizzo favorisce l'emergere di ceppi batterici resistenti e le infezioni fungine. Non andrebbero pertanto mai utilizzati come farmaci di prima scelta in UTIN, ma solo in caso di sepsi o infezione causata da microrganismi resistenti ad altre associazioni di antibiotici, o in UTIN in cui i pattern di suscettibilità di precedenti isolamenti batterici (ad esempio nel corso di un evento epidemico) abbiano dimostrato un elevato rischio di infezione da parte di ceppi resistenti ad altre associazioni di antibiotici. Il meropenem, il carbapeneme più utilizzato in età neonatale, ha buona penetrazione nel sistema nervoso centrale e può rappresentare una alternativa alle cefalosporine di terza generazione in caso di meningite.

### **Durata dell'antibioticoterapia dopo le prime 36-48 ore di terapia empirica**

La durata della terapia dipende dalla efficacia del trattamento ed in particolare dalla iniziale risposta al trattamento antibiotico; l'esecuzione di colture ripetute nel tempo è di fondamentale importanza nella valutazione dell'efficacia della terapia antibiotica e nella decisione della durata del trattamento antibiotico. Eventuali modifiche della terapia in corso di sepsi dovranno essere effettuate sulla base dell'antibiogramma (al fine di mirare la terapia, restringendo lo spettro degli antibiotici utilizzati o sostituendo antibiotici inefficaci). Colture positive: la terapia di una sepsi causata da batteri Gram-positivi, in assenza di infezioni focali profonde o invasive, richiede un trattamento della durata di 10 giorni. Le sepsi causate da batteri Gram-negativi richiedono generalmente tempi di terapia più lunghi (15-21 giorni). Indipendentemente dal microrganismo in causa, la concomitanza di infezioni d'organo invasive e profonde richiede tempi più lunghi di trattamento. Colture negative: se le colture sono negative e se i dati clinici e di laboratorio rendono ragionevole pensare che i segni clinici iniziali non fossero causati da una sepsi, il trattamento empirico va sospeso dopo 36-48 ore. Al contrario, se le condizioni del neonato rimangono precarie, ed in presenza di significativi segni clinici e di laboratorio che orientino verso un processo infettivo, la terapia deve essere continuata: in tal caso la ripetizione degli esami colturali (emocoltura e colture profonde), il monitoraggio degli indici aspecifici di infezione e la rivalutazione clinica del neonato sono di utilità nella valutazione dell'efficacia della terapia. **Particolari situazioni - sepsi associata a perforazione intestinale o NEC: la scelta dell'antibioticoterapia empirica iniziale si basa sulla conoscenza dei germi più frequentemente isolati in corso di NEC nelle diverse UTIN (ampicillina o oxacillina o vancomicina + aminoglicoside o piperacillina/tazobactam + metronidazolo).** Tale tripla associazione garantisce copertura ad ampio spettro anche nei confronti dei batteri anaerobi. Il meropenem andrebbe riservato a casi di Enterobacteriaceae produttrici di ESBL e non sensibili ad altri antibiotici quali gli aminoglicosidi o la piperacillina/tazobactam. - **sepsi associata a meningite:** può essere opportuno utilizzare una **tripla associazione costituita da**

**ampicillina + aminoglicoside + cefalosporina di III° generazione** in modo da ottenere una copertura antibiotica più ampia possibile, eliminando uno dei tre antibiotici dopo aver preso visione dell'antibiogramma. La durata della terapia della meningite è di 15-21 giorni. - **sepsi associata a osteomielite e osteoartrite:** più comunemente causate da *S. aureus*, si utilizzerà l'associazione **vancomicina + aminoglicoside o vancomicina + cefalosporina di III° generazione**. Il trattamento antibiotico deve essere prolungato per 4-5 settimane. - LONS causate da stafilococco in neonati già sottoposti a terapia con vancomicina: può essere indicato l'uso del linezolid. - **gravi infezioni nosocomiali causate da batteri multiresistenti: può essere necessario utilizzare i carbapenemi**, antibiotici ad ampio spettro d'azione (coprono quasi tutte le specie di Gram-positivi e Gram-negativi) in virtù della resistenza all'attività idrolitica delle  $\beta$ -lattamasi note. Il più utilizzato è il meropenem, che ha dimostrato maggiore efficacia contro *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*; ed inferiore attività convulsivante rispetto all'imipenem/cilastatina.

E' raccomandata l'immediata rimozione del CVC in presenza di batteriemia causata da *S. aureus* o da bacilli Gram-negativi o in caso di fungemia. E' possibile mantenere in situ il CVC in caso di una singola coltura positiva per CONS che si sospetti essere una contaminazione, ma una seconda coltura positiva è indicazione alla immediata rimozione del CVC. Il CVC non andrebbe riposizionato prima della eliminazione del microrganismo dal sangue, che generalmente avviene dopo 48-72 ore di terapia.

Sulla base di recenti trial clinici, l'impiego delle immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG), precedentemente considerate un trattamento aggiuntivo della sepsi, non è attualmente indicato. Il numero e la funzione dei leucociti possono essere migliorati mediante somministrazione di G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), importante per la differenziazione, proliferazione e sopravvivenza dei precursori midollari e per la modulazione della funzione dei neutrofili. Il G-CSF alla dose di 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  per via sottocutanea o endovenosa lenta per 3-10 giorni si è dimostrato in grado di migliorare la conta dei neutrofili e di ridurre la mortalità in pazienti sintomatici con sepsi associata a neutropenia severa ( $<500/\mu\text{l}$ ). La somministrazione va interrotta se la conta dei neutrofili supera i 20.000/ $\mu\text{l}$ .

L'exanguinotrasfusione può essere effettuata con un volume di sangue fresco da trasfondere di circa 160-180 ml/kg, pari al doppio della volemia del neonato e può eventualmente essere ripetuta dopo 12-24 ore. Gli effetti favorevoli consistono nella rimozione di sostanze tossiche (endotossine batteriche, sostanze vasoattive e permeabilizzanti gli endoteli vascolari), nel miglioramento della perfusione polmonare e dei tessuti e nel potenziamento dei meccanismi di difesa immunitaria conseguente all'infusione di anticorpi, complemento, granulociti. Considerando che si tratta di una pratica invasiva con possibilità di effetti collaterali anche gravi e con il rischio di trasmissione di agenti infettivi, l'exanguinotrasfusione va di solito riservata a pazienti con sepsi grave, complicata da shock o da coagulazione intravascolare disseminata.

L'infusione di plasma fresco (10-20 ml/kg) è stata utilizzata in passato per fornire complemento e fattori della coagulazione, dei quali il neonato settico è particolarmente carente; ma si tratta di una pratica oggi poco usata a causa dei rischi connessi con la trasfusione.

### **Terapia di supporto**

- Correzione delle diselettrolitemie (iponatremia, ipocalcemia; sindrome da inappropriata secrezione di ADH);
- Correzione degli squilibri metabolici (ipoglicemia, acidosi metabolica);
- Sostegno del circolo (correzione dell'ipovolemia, agenti inotropi, idrocortisone);
- Correzione dell'ipossia (ossigenoterapia, ventilazione meccanica);
- Trattamento di eventuali anemia, piastrinopenia, coagulazione intravascolare disseminata;

- Mantenimento o correzione dello stato nutrizionale del neonato (esigenze di nutrizione parenterale totale o parziale, applicazione di gavage, continuo o discontinuo);
- Terapia sintomatica di eventuali convulsioni in caso di meningite.

## **PREVENZIONE**

Le strategie in grado di permettere il controllo delle infezioni nosocomiali sono numerose e mirano principalmente a interrompere la trasmissione dei microrganismi all'interno dei reparti, a limitare la suscettibilità e ad aumentare le difese del paziente, a promuovere un utilizzo mirato dei farmaci antimicrobici.

### **Cura del cordone ombelicale**

Utilizzo di soluzioni antisettiche per la disinfezione del cordone ombelicale che riducano l'incidenza di infezioni cutanee e sistemiche causate da *S. aureus*. Prevenzione delle infezioni associate all'uso di cateteri venosi centrali: massime precauzioni durante le procedure di posizionamento e durante le manipolazioni del CVC: uso di cuffia, maschera, guanti e camice sterile; riduzione dei tempi di permanenza del CVC (rimuovere immediatamente quando non più strettamente necessario).

### **Profilassi antibiotica**

Attualmente non esiste evidenza che la somministrazione di antibiotici a scopo di profilassi riduca l'incidenza di LONS. L'utilizzo di tecniche per la profilassi delle infezioni nosocomiali in pazienti portatori di catetere venoso centrale quali l'infusione di vancomicina o la antibiotic lock technique (instillazione nel catetere per due volte al giorno di 0,4 ml di soluzione fisiologica eparinata contenente 25 mg/ml di vancomicina, lasciati in sede per 20 minuti), sebbene abbiano dato risultati positivi, non sono oggi consigliate di routine.

### **Profilassi antifungina**

Neonati VLBW e ELBW possono beneficiare di una profilassi con antifungini (fluconazolo e.v. o per os, nistatina per os) per la prevenzione delle infezioni fungine invasive. Il fluconazolo si è ripetutamente dimostrato, in diversi trial clinici, in grado di ridurre l'incidenza di sepsi da *Candida*. Tuttavia i rischi/benefici di tale profilassi devono essere valutati in ogni UTIN sulla base della incidenza locale di infezioni fungine. Rimane altresì ancora da definire quali siano le popolazioni di neonati pretermine che maggiormente possono trarre vantaggio da una profilassi antifungina, se l'utilizzo del fluconazolo aumenti il rischio della comparsa di ceppi resistenti, quali siano le conseguenze neuroevolutive a lungo termine dell'utilizzo del fluconazolo in neonati pretermine, e quali siano i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo del fluconazolo rispetto ad antifungini orali non assorbibili quale la nistatina.

### **Immunoprofilassi**

La profilassi delle infezioni con immunoglobuline e.v. non è attualmente indicata di routine. Benché in linea teorica interventi di immunoprofilassi passiva basati sulla somministrazione di anticorpi neutralizzanti specifici possano prevenire le sepsi causate da specifici microrganismi, non esistono ad oggi anticorpi specifici antimicrobici che si siano dimostrati efficaci, in trial clinici, nella prevenzione della LONS. Il G-CSF ed il GM-CSF non sono indicati nella prevenzione delle sepsi nosocomiali in neonati neutropenici.

### **Promozione dell'allattamento con latte materno**

La promozione dell'uso precoce di latte umano sembra ridurre l'incidenza delle sepsi nosocomiali, specialmente nei neonati di basso peso.

### **Altri possibili interventi preventivi delle LONS:**

- è raccomandata la riduzione dell'utilizzo di farmaci gastroprotettori inibitori dei recettori H2 dell'istamina, la cui somministrazione dovrebbe essere limitata a casi selezionati sulla base di specifiche esigenze cliniche.

- La lattoferrina bovina, omologa della lattoferrina umana, è una proteina naturalmente presente nel latte umano fresco e si è dimostrata efficace, in un trial clinico randomizzato controllato, nella riduzione delle sepsi nosocomiali nei neonati VLBW. Sono in corso studi clinici randomizzati per confermare tale risultato.

- I probiotici si sono dimostrati efficaci nella prevenzione della NEC, ma non sembrano avere effetto sulla incidenza di LONS.

Il latte materno, la lattoferrina, l'utilizzo limitato di H2-inibitori, e l'utilizzo giudizioso degli antibiotici svolgono probabilmente almeno parte dei loro effetti attraverso la modulazione della flora microbica (microbioma) del neonato, favorendo la crescita di un microbioma protettivo.

### **FOLLOW-UP**

Monitoraggio nel tempo di:

- Emocolture: per valutazione dell'efficacia della terapia;
- Indici di flogosi: per valutazione dell'efficacia della terapia.

### **SHOCK SETTICO**

Lo shock settico è una condizione patologica di inadeguata perfusione tissutale, secondaria alla disfunzione cardiovascolare che si verifica in corso di infezione sistemica certa o sospetta con richiesta di supporto di fluidi o inotropi. La sepsi grave può evolvere in shock settico nell'1-5% dei casi. Durante lo shock settico le tossine batteriche e i mediatori dell'infiammazione sono causa di depressione della funzione miocardica e del danneggiamento delle pareti vascolari, soprattutto del microcircolo capillare. La riduzione dell'output cardiaco determina un aumento compensatorio delle resistenze vascolari sistemiche al fine di mantenere la PA stabile per un'adeguata perfusione degli organi vitali. Questo spiega le estremità fredde e marezzate riscontrate nello shock freddo. La perdita del tono vascolare invece può determinare vasodilatazione, riduzione delle resistenze vascolari periferiche e aumento della permeabilità di parete con passaggio di liquidi nel terzo spazio. Grazie all'incremento della funzione cardiaca la cute rimane perfusa e calda (shock caldo). In questo caso il tempo di riperfusione può essere normale, allungato (refill >2") o ridotto (refill < 1"). L'ipossia e l'ipoperfusione determinano acidosi metabolica e danno multiorgano. La mancata applicazione delle adeguate manovre rianimatorie innesca una condizione di shock irreversibile cui segue la morte del neonato nel 10-50% dei casi.

È importante verificare la storia materna positiva per corioamnionite, febbre intrapartum, rottura prolungata delle membrane (PROM), e fattori di rischio neonatali come terapia con steroidi, sesso maschile, peso alla nascita < 1000 g, ipogammaglobulinemia, nutrizione parenterale, presenza di accessi vascolari centrali, ventilazione meccanica prolungata, prolungata ospedalizzazione, alterazione dell'integrità cutanea.

### **Clinica**

Lo shock settico deve essere sospettato in tutti i neonati con tachicardia (FC > 160 bpm), bradicardia (FC < 90 bpm), distress respiratorio, inappetenza, ipotonia, pallore, tachipnea, diarrea o ridotta perfusione, ipotermia o ipertermia, alterazione dello stato di coscienza, vasodilatazione o vasocostrizione, tempo di refill > 2". L'elemento clinico predominante è l'insufficienza cardiocircolatoria, che può coesistere con il danno multiorgano, con la coagulopatia grave, il danno metabolico da acidosi e le turbe elettrolitiche. Clinicamente lo shock può essere suddiviso in 3 stadi: compensato, scompensato e irreversibile.

Inizialmente la pressione arteriosa rimane normale grazie alla vasocostrizione periferica e all'aumento delle resistenze vascolari sistemiche. L'output cardiaco (CO) viene conservato grazie all'incremento della frequenza cardiaca (output cardiaco = gittata cardiaca x frequenza cardiaca). I segni clinici sono il pallore, l'allungamento del tempo di riperfusione (refill > 2") la tachicardia, la riduzione della diuresi, una condizione di moderata irritabilità, espressione dell'ipoperfusione cerebrale. Il superamento dei meccanismi di compenso conduce alla riduzione del CO con conseguente riduzione dell'ossigenazione e incremento dei meccanismi metabolici anaerobici, con accumulo di acido lattico, quindi acidosi sistemica. Il gradiente termico centro-periferia aumenta e le estremità diventano fredde e mazzate, il polso piccolo e debole, l'oliguria peggiora fino all'anuria. L'ulteriore peggioramento della perfusione cerebrale determina irritabilità, sonnolenza e deterioramento del sensorio. Nonostante permanga vasocostrizione periferica, insorge ipotensione. Nel frattempo le condizioni cliniche del neonato diventano critiche. La mancata applicazione delle adeguate manovre rianimatorie innesca una condizione di shock irreversibile cui segue la morte del neonato. Secondari al coinvolgimento di organi ed apparati sono l'edema polmonare da danneggiamento capillare e disfunzione miocardica, il distress respiratorio secondario all'occlusione dei vasi polmonari determinata dall'aggregazione piastrinica e dei neutrofili, l'aumento plasmatico dell'angiotensina, della renina e delle transaminasi da ridotta perfusione renale ed epatica. Inoltre nel neonato lo shock settico può essere complicato dalla fisiologica transizione dalla circolazione fetale a quella neonatale. Alla nascita l'acidosi e l'ipossia sepsi-indotte, infatti possono determinare un mancato calo delle resistenze polmonari e il mantenimento della pervietà del dotto di Botallo (PDA), con conseguente persistenza della circolazione fetale che determinerà un sovraccarico del ventricolo destro testimoniato da epatomegalia e rigurgito tricuspidalico.

## Diagnosi

Il pronto riconoscimento dello shock permette di stabilire una terapia adeguata e salvaguardare la vita del neonato. La diagnosi rimane primariamente clinica. Idealmente lo shock dovrebbe essere riconosciuto prima dell'insorgenza dell'ipotensione. Nell'iter diagnostico è importante differenziare lo shock settico da quello cardiogeno dovuto alla chiusura del dotto arterioso in presenza di cardiopatia congenita complessa dotto-dipendente. Tutti i neonati con shock ed epatomegalia, cianosi o gradiente pressorio tra arti superiori ed inferiori dovrebbero iniziare trattamento con prostaglandine fino ad esclusione della cardiopatia congenita. La diagnosi di laboratorio si basa essenzialmente sul controllo dell'emogasanalisi, emocromo con formula leucocitaria, dosaggio ematico di glicemia, elettroliti, albumina, azotemia creatinina, lattati, piruvati, parametri della coagulazione, osmolarità serica e urinaria, colture con antibiogramma (emocoltura, urino-coltura, coltura di cateteri o drenaggi), proteina C reattiva (PCR). La procalcitonina serica in diversi studi si è rivelata marker più efficace della PCR. I lattati sono un'importante biomarker, espressione della ridotta capacità metabolica che si viene a creare in condizione di anaerobiosi. La radiografia del torace, l'ECG, le ecografie cerebrale, cardiaca e renale, il monitoraggio della pressione venosa centrale (PVC), della pressione arteriosa centrale (PAC) sono le principali indagini strumentali necessarie per la diagnosi e la gestione dello shock. Le variabili emodinamiche includono la pressione di perfusione media arteriosa (PAM), la pressione venosa centrale (PVC), l'output cardiaco (CO) e/o il flusso della vena cava superiore (fvCS). La misura dell'output urinario, della clearance della creatinina rivestono un ruolo importante come indicatori di adeguati flusso ematico e pressione di perfusione. Nei neonati di peso molto basso alla nascita (VLBW), la misura del fvCS si è rivelata utile per valutare la prognosi e l'efficacia dei trattamenti adottati, poiché esprime il flusso ematico. Valori del fvCS > 40 ml/kg/min si associano ad outcome neurologico migliore e maggiore probabilità di sopravvivenza. La pressione arteriosa (PA) non dovrebbe essere utilizzata come unico marker del flusso ematico sistemico nei neonati, poiché il rilascio dell'ossigeno alle cellule dipende dal CO e un neonato può essere ipoteso ma avere un adeguato rilascio di ossigeno. Tuttavia se nei pretermine non settici bassi livelli di PA possono essere tollerati se associati ad adeguata perfusione cerebrale e CO normale, nello shock settico l'ipotensione non è permissiva



e necessita un intervento terapeutico poiché il neonato ha una scarsa capacità di aumentare lo stroke volume o la contrattilità miocardica. Da considerare inoltre che nei neonati pretermine l'ipotensione refrattaria può essere legata alla PDA o all'emorragia intraventricolare (IVH).

### **Trattamento**

In caso di insorgenza di un quadro di shock settico è necessario adottare una gestione rapida e aggressiva perché ogni ora di persistenza dello stato di shock aumenta di 2 volte il rischio di morte. L'obiettivo immediato è quello di ottimizzare la perfusione, il rilascio di ossigeno e nutrienti ai tessuti. Secondo le linee guida dell'American College of Critical Care Medicine, 60 min è il tempo medio necessario per assicurare un adeguato supporto emodinamico e bloccare l'evoluzione dello shock. Elemento fondamentale nella gestione terapeutica dello shock settico è il precoce riconoscimento dell'infezione. **La terapia empirica antibiotica, che va iniziata entro 15' dal sospetto diagnostico, dopo aver eseguito l'emocoltura, si basa sull'associazione ampicillina/aminoglicoside, attiva su enterococchi, E. coli, Proteus, Klebsiella, streptococchi, Listeria monocytogenes.** L'associazione ampicillina/cefalosporina non si è dimostrata superiore, tranne in casi di meningite da E. coli resistenti alla penicillina, e sconsigliata come prima scelta per il rischio di resistenze e insorgenza di infezioni fungine. Un'efficace associazione è data da oxacillina o nafcillina + aminoglicoside. **In caso di sepsi associata a meningite è possibile utilizzare la tripla associazione ampicillina + aminoglicoside + cefalosporina di III° generazione. In caso di infezione da stafilococco, valida l'associazione vancomicina+aminoglicoside o teicoplanina + aminoglicoside.** La clindamicina e la vancomicina sono raccomandate per gli MRSA. Il linezolid si è dimostrato efficace nei confronti dei Gram-positivi. In caso di batteri multiresistenti i carbapenemici si sono dimostrati validi nei confronti di Haemophilus influenzae, Enterobacteriacee, Pseudomonas. Nella candidosi sistemica amfotericina B, fluconazolo e mikafungina sono gli antimicotici più utilizzati.

### **Altre terapie di supporto**

**Supporto renale.** L'oliguria, può rispondere alla terapia con espansori di volume e strategie per migliorare l'output cardiaco. A volte è necessaria una restrizione idrica al 70% del fabbisogno, con lo scopo di ridurre lo stravasamento extravascolare. La furosemide deve essere utilizzata con giudizio. In caso di anuria persistente la dialisi peritoneale può risultare efficace.

**Supporto neurologico.** In caso di ipertensione endocranica, secondaria all'insorgenza di edema cerebrale, è necessario garantire adeguata ventilazione per migliorare la funzione miocardica (quindi della perfusione cerebrale). Possono essere somministrate soluzioni saline ipertoniche o mannitolo (0,2-0,5 g/kg) dopo adeguato trattamento dello shock.

**Supporto metabolico.** La glicemia può essere elevata o bassa, più comune l'ipocalcemia. Il supporto nutrizionale è considerato un importante elemento terapeutico. Sono raccomandati 4-8 mg/kg/min di glucosio, un intake giornaliero di proteine di 2-3 g/kg/die e un ristretto apporto di lipidi a favore della somministrazione di acidi grassi essenziali. La precoce nutrizione enterale si è dimostrata migliorare l'outcome dei pazienti critici e deve essere iniziata non appena il paziente diventa emodinamicamente stabile. L'acidosi metabolica persistente e lattati > 2,5 mmol/l su sangue arterioso sono espressione di ipoperfusione e metabolismo anaerobio. Un pH arterioso < 7,25 compromette la funzione miocardica ed è causa di non responsività alle catecolamine. In questi casi è possibile somministrare piccole dosi di bicarbonato di sodio per raggiungere valori di pH >7,25 e un anion gap < 16.

**Gestione della coagulazione intravascolare disseminata.** Largamente utilizzato il plasma (10-15 ml/kg), che non solo aiuta a restaurare i ridotti livelli dei fattori della coagulazione e del fibrinogeno, ma anche della proteina C, proteina S e AT III. Nei soggetti con coagulopatia grave, basse dosi di eparina (10 u/kg/h) possono essere utilizzate senza rischio di sanguinamento. In numerosi casi viene riportata la terapia

sostitutiva con concentrato di proteina C coagulativa alla dose di 100 UI/kg seguiti da 50 UI/6h. Altri trattamenti comprendono la prostaciclina, l'AT III, l'attivatore tissutale del plasminogeno, soprattutto nei pazienti con ischemia periferica, la trasfusione di piastrine in caso di conta  $< 30.000/mm^3$  anche senza sanguinamento in atto. In caso di piastrine  $< 50.000/mm^3$ , nella prima settimana di vita per peso alla nascita  $< 1000$  g, instabilità clinica, sanguinamenti maggiori o minori in atto.

### **Lo shock settico nel neonato pretermine**

La condotta terapeutica dei nati al di sotto delle 32 settimane di gestazione con peso  $< 1000$  g è influenzata dalla peculiare risposta emodinamica e da molteplici fattori. L'evidenza ecocardiografica, di una riduzione della funzionalità ventricolare destra e sinistra, conduce all'utilizzo di espansori di volume e inotropi per migliorare la gittata cardiaca, la contrattilità e la pressione arteriosa. Il relativo deficit ormonale tiroideo, paratiroideo e surrenalico può necessitare di terapia a base di ormoni tiroidei, calcio o idrocortisone. L'immatùrità dei meccanismi termogenetici richiede una particolare attenzione delle misure di riscaldamento. Le ridotte riserve di glicogeno e di massa muscolare per la neoglucomogenesi richiedono il mantenimento di adeguati livelli di glicemia. Un altro fattore aggravante è rappresentato dalla persistenza della pervietà del dotto arterioso, responsabile, in caso di rapida infusione di fluidi, di shunt sx/dx, di insufficienza cardiaca congestizia e sovraccarico ventricolare.

### **Altre opzioni terapeutiche**

La dopexamina (1-6  $\mu g/kg/min$ ) è una catecolamina sintetica che incrementa l'output cardiaco mediante la riduzione delle resistenze sistemiche e polmonari. Determina un aumento del flusso ematico splancnico o la redistribuzione del flusso intestinale alla mucosa. Può avere un ruolo nelle situazioni chirurgiche d'emergenza. Il levosimendan è un promettente vasodilatatore con effetti inotropi, ha un'emivita di 1 h e durata d'azione di 4 giorni. La dose somministrata in esperienze su bambini è di 6-24  $\mu g/kg$  in bolo, seguito da infusione continua a 0,1-4  $\mu g/kg/min$ . Incrementa la sensibilità dei miofilamenti di calcio, migliora il rilasciamento diastolico, causa vasodilatazione e non aumenta il consumo cardiaco di ossigeno. Può essere utilizzato con agenti inotropi convenzionali in singola dose. Il Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors (G-CSF, GM-CSF) portano a un incremento del numero di globuli bianchi circolanti. Le immunoglobuline policlonali e IgM arricchite si sono dimostrate efficaci nel ridurre la mortalità. Il naloxone è stato utilizzato in alcuni casi per antagonizzare l'azione ipotensiva degli oppioidi endogeni. Il concentrato di proteina C non attivata in neonati a termine e pretermine ha migliorato i parametri micro e macrocircolatori, emodinamici e della coagulazione. La melatonina si è rivelata efficace nel combattere varie infezioni virali e batteriche grazie alle sue proprietà antinfiammatorie. In modelli sperimentali animali di shock settico, sono stati riportati effetti benefici sull'arresto del danno cellulare e dell'insufficienza multiorgano. La somministrazione di 20 mg di melatonina nei neonati settici entro 12 ore dalla diagnosi migliora l'outcome clinico dopo 24 e 48 ore. A livello sperimentale si è studiato un anticorpo monoclonale anti TNF che si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità in caso di shock settico. Il naloxone è un antagonista degli oppioidi il cui rilascio è causa di ipotensione e riduzione del CO. È stato somministrato alla dose di 0,1-0,3 mg/kg. Da tenere in considerazione la concomitante somministrazione di oppioidi (fentanyl, morfina). Il blu di metilene (1 mg/kg  $> 1$  h) utilizzato come inibitore della sintesi di NO.

### **PREVENZIONE**

Le strategie di prevenzione si basano sui programmi che mirano all'interruzione della trasmissione delle infezioni, sul miglioramento delle difese immunitarie dei piccoli pazienti, sull'utilizzo mirato degli antibiotici. Inoltre devono essere attuate tutte le misure di monitoraggio e trattamento delle possibili infezioni in gravidanza. FOLLOW-UP Il neonato con shock settico dovrebbe essere sottoposto a controlli clinici entro una settimana dalla dimissione ospedaliera per verificare l'eventuale insorgenza di superinfezioni o

colonizzazioni batteriche associate ad antibiotico terapia prolungata, valutare la crescita e l'adeguato assetto nutrizionale. L'insorgenza di shock settico si accompagna ad importanti sequele a carico dei diversi organi ed apparati, primo fra tutti il sistema nervoso centrale. Se in corso di shock l'ipossia è stata prolungata o se vi è stata localizzazione meningea saranno necessari un'attenta valutazione neuromotoria, l'esecuzione di indagini strumentali come l'ecografia cerebrale, i potenziali evocati uditivi, la risonanza magnetica e, se necessari, interventi riabilitativi precoci nel contesto di una gestione multidisciplinare.

**0-5 min**

Riconoscere la riduzione di perfusione, la cianosi, la presenza di RDS  
Mantenere la pervietà delle vie aeree, stabilire un accesso vascolare

- ▶ Infondere in bolo 10 cc/kg sol. cristalloide isotonica o colloide fino a 60 cc/kg, fino a migliorare la perfusione o all'insorgenza di epatomegalia
- ▶ Correggere l'ipoglicemia e l'ipocalcemia, iniziare gli antibiotici.
- ▶ Iniziare l'infusione di prostaglandine fino ad esclusione di cardiopatia dotto-dipendente

**15 min**

**Shock refrattario ai fluidi?**

Infondere dopamina (< 10 µg/kg/min)+/- dobutamina

**60 min**

**Shock refrattario ai fluidi e resistente alla Dopamina??**

Infondere adrenalina (0,05-0,3 µg/kg/min)

**Shock resistente alle catecolamine?**

**Ottenere:**

normale-PAM-PVC + SaO<sub>2</sub> VC > 70%, flusso VCS > 40 ml/kg/min o IC > 3,3 L/m<sup>2</sup>/min

**Shock resistente alle catecolamine**

**Shock freddo**

PA normale  
Insufficienza ventricolare sx  
SaO<sub>2</sub> VC < 70%  
VCS < 40 ml/kg/min  
oppure IC < 3,3 l/m<sup>2</sup>/min?

Nitrovasodilatatori  
(milrinone/Imrinone) con  
supporto di volume

**Shock freddo**

Insufficienza ventricolare dx, PPHN  
SaO<sub>2</sub> VC < 70%  
VCS < 40 ml/kg/min  
oppure IC < 3,3 l/m<sup>2</sup>/min?

Inalare NO  
Inalare ilprost/adenosina e.v.  
milrinone/amrinone

**Shock caldo**

PA bassa?

Espansori di volume  
Aggiungere Noradrenalina  
Angiotensione?  
Mantenere SaO<sub>2</sub>VCe > 70%  
VCS > 40 ml/kg/min o IC > 3,3 l/m<sup>2</sup>/min

**Shock refrattario?**

Drenare PNX, versamento pericardico. Somministrare idrocortisone se insufficienza surrenalica, e T3 se ipotiroidismo.  
Iniziare la pentossifillina se VLBW. Considerare la chiusura del PDA se emodinamicamente significativo

**Shock refrattario?**

ECMO 110 ml/kg/min

## MENINGITE NEONATALE

L'incidenza di meningite in epoca neonatale è pari a circa 0,5-1 caso/1000 nati vivi; il tasso di mortalità è pari al 10% dei casi e le sequele psicomotorie riguardano il 20%-58% dei casi a seconda dell'agente eziologico. La meningite è presente nel 15% dei casi di sepsi, ma i neonati prematuri presentano un rischio di meningite 3 volte superiore rispetto ai nati a termine; tale rischio è aumentato anche nei portatori di shunt ventricolo-peritoneale. La diffusione dei microrganismi alle meningi ed al sistema nervoso centrale (SNC) avviene in genere per via ematogena, sebbene alcune malformazioni cerebrali e scheletriche (es. mielomeningocele) possano facilitare la diffusione di germi presenti sulla cute o nell'ambiente circostante. L'infezione dal sangue diffonde ai plessi corioidei, quindi al sistema ventricolare provocando una ventricolite che rende più difficoltosa l'eradicazione del germe infettante. In seguito coinvolge anche gli spazi perivascolari con conseguente vasculite responsabile prima di edema cerebrale vasogenico e successivamente di emorragia, trombosi e necrosi tissutale (infarto). Il decorso può essere complicato anche da effusioni subdurali e formazione di ascessi cerebrali e cerebellari, più frequentemente causati da quei batteri che causano meningite con intensa vasculite come *Enterobacter sakazakii*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia marcescens*. Inoltre la malattia può complicarsi con ventricolite, edema cerebrale, infarto e necrosi dei neuroni corticali, leucomalacia periventricolare. La compresenza di ventricolite è stata descritta nel 20-90% dei casi e rappresenta la causa più frequente di persistenza dei batteri nel liquor nonostante adeguata terapia. Le complicanze tardive sono rappresentate da idrocefalo ostruttivo o comunicante, encefalopatia multicistica, atrofia cerebrale e danni ai nervi cranici.

## EZIOLOGIA

Tutti i germi responsabili di sepsi in epoca neonatale possono causare anche meningite. A seconda del periodo di insorgenza distinguiamo diversi agenti eziologici: le forme ad insorgenza precoce (entro le 72 ore di vita) sono più frequentemente sostenute da *Streptococcus agalactiae* (Streptococco beta emolitico di gruppo B, SGB), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Listeria monocytogenes*, *Herpes simplex virus 1-2* (HSV) ed *Enterovirus* mentre le forme tardive sono più spesso causate da Gram negativi (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*), *Streptococcus pneumoniae*, *Stafilococcus aureus*, ma anche da GBS, *E. coli*, *Enterococcus species*, *Candida*, HSV ed *Enterovirus*. In caso di presenza di shunt ventricolo-peritoneale gli agenti più frequentemente responsabili di meningite sono lo *Stafilococcus aureus* e gli stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS). Rari i funghi e batteri anaerobi. Le meningiti virali (HSV, enterovirus, cytomegalovirus-CMV) possono presentarsi come manifestazione isolata o nell'ambito di forme generalizzate. In particolare l'infezione neonatale da HSV è altamente probabile in caso di infezione primaria materna avvenuta tardivamente in gravidanza o in prossimità del parto.

## CLINICA NEONATALE

I sintomi ed i segni clinici della meningite sono aspecifici, soprattutto nei primi giorni di vita. In particolare le forme sostenute da HSV possono verificarsi in assenza di vescicole cutanee. Il quadro clinico della meningite può comprendere: - Febbre o ipotermia (62% dei casi) - Irritabilità o letargia (52% dei casi) - Scarsa tolleranza alimentare o inappetenza o vomito (48% dei casi) - Tachipnea o apnea (41% dei casi) - Fontanella anteriore estroflessa e tesa (nelle fasi avanzate) (35% dei casi) - Convulsioni (31% dei casi) - Diarrea (28% dei casi) - Irritabilità alla flessione del collo ed atteggiamento in estensione fino all'opistotono (16% dei casi) - Rash (petecchiale, vescicolare, maculare o mucoso) - Ittero - Shock - Ipotonia - Interessamento dei nervi cranici - Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) (nelle fasi avanzate).

## DIAGNOSI

Poiché i segni clinici di meningite sono aspecifici e l'emocoltura non è predittiva (risulta negativa nel 15-30% dei casi di meningite confermata dall'isolamento di batteri nel liquor) l'esame del liquor cefalorachidiano ottenuto tramite rachicentesi rappresenta il gold standard nella diagnosi di meningite. Pertanto la puntura lombare è raccomandata in caso di sospetta meningite, ma anche in presenza di segni clinici suggestivi di sepsi o di emocoltura positiva. Non esiste un riferimento univoco nella interpretazione dei reperti liquorali nel neonato, in quanto i valori citometrici e biochimici variano a seconda dei giorni di vita e dell'età gestazionale. Infatti nel liquor del neonato sano si riscontra un maggiore contenuto in cellule rispetto al bambino più grande e spesso sono presenti leucociti polimorfonucleati, probabilmente conseguenti ad una irritazione meningea avvenuta durante il travaglio e il parto e ad una maggiore permeabilità della barriera emato-encefalica. Il liquor dei prematuri mostra, in condizioni normali, una concentrazione di proteine molto più elevata rispetto ai neonati a termine, mentre il numero dei leucociti e la concentrazione di glucosio sono simili nei bambini a termine e pretermine. La diagnosi di meningite si basa sia sui dati dell'esame cito-chimico (cellularità, proteinorachia e glicorachia) sia sui dati microbiologici (colture per batteri e virus e Polymerase Chain Reaction PCR per virus). In caso di meningite si osserva un notevole aumento dei leucociti e delle proteine e una riduzione del glucosio (la glicorachia va sempre valutata in rapporto alla glicemia: i valori del glucosio nel liquor devono essere la metà o i due terzi del valore su sangue). In particolare nelle forme batteriche si riscontra una predominanza cellulare di leucociti polimorfonucleati, e le anomalie cellulari e biochimiche sono più marcate in caso di infezioni batteriche rispetto alle infezioni virali, e di batteri Gram negativi rispetto a *Listeria monocytogenes* o SGB. Inoltre in caso di infezione da *Listeria* la coltura può risultare negativa come conseguenza della bassa carica presente nel liquor. Se la puntura lombare viene eseguita precocemente (prima della risposta infiammatoria) l'esame cito-chimico può avere valori normali, ma la coltura può essere già positiva. Il riscontro diagnostico definitivo è dato dalla positività della coltura del liquor; va tenuto presente che i germi Gram-positivi non sono più evidenziabili mediante coltura dopo 36 ore dall'inizio della terapia antimicrobica appropriata, mentre in caso di bacilli enterici Gram-negativi la coltura può rimanere positiva per alcuni giorni. In caso di puntura traumatica con contaminazione ematica, la puntura lombare può essere ripetuta dopo 24-48 ore e se questa risulta normale per conta leucocitaria, si può escludere la presenza di meningite. La puntura ventricolare può essere presa in considerazione quando il bambino con meningite non risponde clinicamente o microbiologicamente alla terapia antibiotica, soprattutto se si evidenzia una ostruzione tra ventricoli e liquor lombare. La diagnosi di ventricolite si basa sulla presenza di una conta leucocitaria elevata (>100 cellule/mm<sup>3</sup>) o l'isolamento del batterio/ antigene/ genoma virale mediante appropriata ricerca microbiologica. Controindicazioni all'esecuzione della rachicentesi: condizioni cliniche a rischio di complicanze cardiache o respiratorie; segni di ipertensione endocranica marcata, disordini coagulativi, infezione nel punto di inserzione dell'ago. Se le condizioni cliniche del bambino sono molto instabili si procede alla raccolta di sangue ed urine (nel caso di forme tardive), si inizia l'antibiotico e, appena possibile, si esegue TAC cerebrale. Quando le condizioni del bimbo si saranno stabilizzate si potrà eseguire comunque la puntura lombare per ricercare pleiocitosi o altre anomalie chimiche del liquor, segni di una eventuale risposta infiammatoria che persistono per alcuni giorni; la coltura del liquor potrà risultare invece già sterile. Complicanze secondarie a rachicentesi: traumatismi, infezioni, erniazioni del sistema nervoso (in caso di elevate pressioni intracraniche), stress ipossico.

---

#### Fattori di rischio per meningite batterica in epoca neonatale

---

- prematurità
  - prematura rottura delle membrane
  - indice di Apgar < 7 a 5 min
  - rottura di membrane prolungata (> 18 ore)
  - corioamnionite
  - travaglio prolungato
  - infezione tratto urinario materno
  - colonizzazione materna da GBS
  - profilassi materna intrapartum
  - malattie materne durante la gravidanza ed in prossimità del parto
  - febbre materna durante o subito dopo il travaglio (temperatura cutanea  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- 

#### Protocollo diagnostico della meningite

---

Glicemia poco prima di eseguire la rachicentesi + emocromo con formula + funzionalità epatica + indici di flogosi

---

Puntura lombare per esame del liquor:

- conta globuli bianchi + formula
  - glucosio
  - proteine
  - coltura batteri e miceti
  - coltura/PCR per virus (HSV, CMV, HIV, enterovirus)
- 

Emocoltura

---

Urinocoltura (nelle forme tardive)

---

Sierologia dove indicato da anamnesi o clinica (madre o bambino)

---

Ecoencefalo (di ausilio nella diagnosi di ventricolite, aree infartuate, idrocefalo, encefalopatia multicistica)

---

RM e/o TAC indicate nel sospetto di encefalomalacia, atrofia, ascesso, soffiunzione subdurale, trombosi, emorragia, infarto e comunque nel caso in cui il decorso clinico non migliori rapidamente.

---

#### PROTOCOLLO TERAPEUTICO

La terapia antibiotica/antivirale empirica endovenosa deve essere iniziata al più presto, subito dopo l'esecuzione della rachicentesi. L'uso di ampicillina associata ad un aminoglicoside assicura la completa eradicazione del GBS, e l'associazione di aminoglicoside con cefotaxime (buona penetrazione nel liquor, ottima attività battericida in vitro e in vivo anche nei confronti di Gram negativi resistenti agli aminoglicosidi) è necessaria per il trattamento di bacilli enterici Gram negativi fino a quando non sarà disponibile l'antibiogramma. Il ceftriaxone, a causa della sua capacità di dissociare la bilirubina dall'albumina sierica, di provocare colestasi ed idrope della colecisti, deve essere limitato ai casi di comprovata necessità. **La terapia empirica si basa sull'impiego di ampicillina + gentamicina + cefotaxime nella prima settimana di vita e successivamente sull'impiego di ampicillina + aminoglicoside + cefotaxime con aggiunta di aciclovir:** sulla base del germe che verrà isolato e del relativo antibiogramma la terapia verrà successivamente mirata. **In caso di neonato portatore di shunt ventricolo-peritoneale o prematuro di basso peso in cui si sospetti una infezione nosocomiale o di neonato sottoposto a precedenti cicli di terapia antibiotica, nel sospetto di infezione da enterococchi o bacilli enterici Gram negativi con profili di antibiotico-resistenza, è indicata l'associazione di vancomicina + aminoglicoside + cefotaxime (o ceftazidime nel sospetto di *Pseudomonas aeruginosa*).** L'uso del carbapenemico (in associazione all'aminoglicoside) deve essere limitato ai casi in cui sia stato isolato un germe con resistenze antibiotiche multiple (soprattutto germi produttori di b-lattamasi ad ampio spettro). Dopo 24-48 ore dall'inizio della

terapia antibiotica è necessario ripetere la puntura lombare per documentare la sterilizzazione del liquor. La sterilizzazione del liquor si ottiene dopo 24-48 ore di terapia per i Gram positivi e dopo 72 ore per i Gram negativi. Se il liquor è ancora positivo dopo 48-72 ore di terapia appropriata e/o si sospettano complicanze neurologiche si devono eseguire ulteriori indagini (ecografia cerebrale e/o TAC encefalo) per escludere la presenza di un focus (ventricolite ostruttiva, empiema subdurale, trombosi dei piccoli vasi) e proseguire la terapia oltre le due-tre settimane facendosi guidare dai risultati delle colture microbiologiche o PCR per virus eseguite su liquor. In caso di complicanze accertate bisogna rivalutare la scelta e la durata dell'antibioticoterapia e l'eventualità di somministrazione per via intratecale. Al termine della terapia, soprattutto se si è verificato un rapido miglioramento clinico ed una rapida sterilizzazione del liquor, non è necessario ripetere la puntura lombare. Al momento attuale non esistono evidenze sull'uso del desametasone nel neonato: in particolare due studi condotti su un numero ristretto di casi non hanno evidenziato un miglioramento nel tasso di mortalità e di morbilità a due anni nei bambini trattati.

### **COMPLICANZE E FOLLOW-UP**

I neonati affetti da meningite devono essere seguiti per valutare l'eventuale insorgenza di complicanze acute e croniche, riportate nel 17-60% dei bambini sopravvissuti a meningite da batteri enterici Gram negativi o GBS. Tra le acute ricordiamo convulsioni, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), aumento della pressione intracranica e segni neurologici generalizzati o focali. Le complicanze a lungo termine, più frequenti nelle forme batteriche da Gram negativi e nelle forme da HSV, sono rappresentate da epilessia, idrocefalo, ipoacusia/sordità, ipovisione/cecità, paralisi, paralisi dei nervi cranici, difficoltà del linguaggio, disordini comportamentali e ritardo cognitivo. I fattori predittivi di rischio di sequele tardive sono rappresentati da shock, insufficienza respiratoria, deficit neurologici focali, convulsioni (soprattutto se di lunga durata), coma, leucopenia, trombocitopenia, presenza di SIADH, anomalie maggiori all'EEG, coltura microbiologica del liquor ancora positiva dopo 72 ore di terapia appropriata oppure documentata infezione da *Citrobacter koseri* o *Enterobacter sakazakii* (maggior tendenza a formare ascessi cerebrali). L'ecografia cerebrale può fornire dati utili sulle dimensioni dei ventricoli e sulla presenza di emorragie; la TAC evidenzia ascessi cerebrali e, nelle fasi avanzate, aree di encefalomalacia. Anche la risonanza magnetica cerebrale, da eseguire dopo 10 giorni di terapia, è utile per escludere la presenza di complicanze. Nel follow-up è necessario valutare la funzione uditiva mediante potenziali uditivi evocati in quanto il difetto uditivo è la complicanza più frequente, spesso presente in forma isolata.

## 5. Riferimenti Bibliografici

1. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Coopersmith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315, 801–810.
2. Evans, L.; Rhodes, A.; Alhazzani, W.; Antonelli, M.; Coopersmith, C.M.; French, C.; Machado, F.R.; McIntyre, L.; Ostermann, M.; Prescott, H.C.; et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021, 47, 1181–1247.
3. Gauer, R.; Forbes, D.; Boyer, N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am. Fam. Physician* 2020, 101, 409–418.
4. Chiu, C.; Legrand, M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2021, 34, 71–76.
5. WHO. Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis: Current Evidence, Identifying Gaps and Future Directions; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
6. Vakkalanka, J.P.; Harland, K.K.; Swanson, M.B.; Mohr, N.M. Clinical and epidemiological variability in severe sepsis: An ecological study. *J. Epidemiol. Community Health* 2018, 72, 741–745.
7. Yealy, D.M.; Mohr, N.M.; Shapiro, N.I.; Venkatesh, A.; Jones, A.E.; Self, W.H. Early care of adults with suspected sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann. Emerg. Med.* 2021, 78, 1–19.
8. Schlapbach, L.J.; Kisson, N.; Alhawsawi, A.; Aljuaid, M.H.; Daniels, R.; Gorordo-Delsol, L.A.; Machado, F.; Malik, I.; Nsutebu, E.F.; Finfer, S.; et al. World Sepsis Day: A global agenda to target a leading cause of morbidity and mortality. *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020, 319, L518–L522.
8. Belousoviene, E.; Kiudulaite, I.; Pilvinis, V.; Pranskunas, A. Links between Endothelial Glycocalyx Changes and Microcirculatory Parameters in Septic Patients. *Life* 2021, 11, 790.
9. Dugar, S.; Choudhary, C.; Duggal, A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Clevel. Clin. J. Med.* 2020, 87, 53–64.
10. Pappas, P.G.; Kauffman, C.A.; Andes, D.; Clancy, C.J.; Marr, K.A.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A.C.; Schuster, M.G.; Vazquez, J.A.; Walsh, T.J.; et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016, 62, 409–417.
11. Guo, Y.; Gao, W.; Yang, H.; Ma, C.; Sui, S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung* 2016, 45, 454–459.
12. Uddin, T.M.; Chakraborty, A.J.; Khusro, A.; Zidan, B.R.M.; Mitra, S.; Emran, T.B.; Dhama, K.; Ripon, M.K.H.; Gajdacs, M.; Sahibzada, M.U.K.; et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J. Infect. Public Health* 2021, 14, 1750–1766.
13. Klompas, M.; Calandra, T.; Singer, M. Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 2018, 320, 1433–1434.
14. Prescott, H.C.; Iwashyna, T.J. Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019, 16, 426–429.
15. Baggs, J.; Jernigan, J.A.; Halpin, A.L.; Epstein, L.; Hatfield, K.M.; McDonald, L.C. Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin. Infect. Dis.* 2018, 66, 1004–1012.



16. Branch-Elliman, W.; O'Brien, W.; Strymish, J.; Itani, K.; Wyatt, C.; Gupta, K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis with Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* 2019, 154, 590–598.
17. Ong, D.S.Y.; Frencken, J.F.; Klein Klouwenberg, P.M.C.; Juffermans, N.; van der Poll, T.; Bonten, M.J.M.; Cremer, O.L.; MARS consortium. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2017, 64, 1731–1736.
18. Tamma, P.D.; Avdic, E.; Li, D.X.; Dzintars, K.; Cosgrove, S.E. Association of Adverse Events with Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern. Med.* 2017, 177, 1308–1315.
19. Teshome, B.F.; Vouri, S.M.; Hampton, N.; Kollef, M.H.; Micek, S.T. Duration of Exposure to Antipseudomonal  $\beta$ -Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance. *Pharmacotherapy* 2019, 39, 261–270.
20. Contou, D.; Roux, D.; Jochmans, S.; Coudroy, R.; Guérot, E.; Grimaldi, D.; Ricome, S.; Maury, E.; Plantefève, G.; Mayaux, J.; et al. Septic shock with no diagnosis at 24 hours: A pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit. Care* 2016, 20, 360.
21. Rhee, C.; Kadri, S.S.; Danner, R.L.; Suffredini, A.F.; Massaro, A.F.; Kitch, B.T.; Lee, G.; Klompas, M. Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: A survey of intensivists using case vignettes. *Crit. Care* 2016, 20, 89.
22. Liu, V.X.; Fielding-Singh, V.; Greene, J.D.; Baker, J.M.; Iwashyna, T.J.; Bhattacharya, J.; Escobar, G.J. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017, 196, 856–863.
23. Peltan, I.D.; Brown, S.M.; Bledsoe, J.R.; Sorensen, J.; Samore, M.H.; Allen, T.L.; Hough, C.L. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest* 2019, 155, 938–946.
24. Abe, T.; Kushimoto, S.; Tokuda, Y.; Phillips, G.S.; Rhodes, A.; Sugiyama, T.; Komori, A.; Iriyama, H.; Ogura, H.; Fujishima, S.; et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: A descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit. Care* 2019, 23, 360.
25. Ko, B.S.; Choi, S.H.; Kang, G.H.; Shin, T.G.; Kim, K.; Jo, Y.H.; Ryoo, S.M.; Kim, Y.J.; Park, Y.S.; Kwon, W.Y.; et al. Time to Antibiotics and the Outcome of Patients with Septic Shock: A Propensity Score Analysis. *Am. J. Med.* 2020, 133, 485–491.e4.
26. Rothrock, S.G.; Cassidy, D.D.; Barneck, M.; Schinkel, M.; Guetschow, B.; Myburgh, C.; Nguyen, L.; Earwood, R.; Nanayakkara, P.W.B.; Nannan Panday, R.S.; et al. Outcome of Immediate Versus Early Antibiotics in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Emerg. Med.* 2020, 76, 427–441.
27. Weinberger, J.; Rhee, C.; Klompas, M. A Critical Analysis of the Literature on Time-to-Antibiotics in Suspected Sepsis. *J. Infect. Dis.* 2020, 222 (Suppl. 2), S110–S118.
28. Alam, N.; Oskam, E.; Stassen, P.M.; Exter, P.V.; van de Ven, P.M.; Haak, H.R.; Holleman, F.; Zanten, A.V.; Leeuwen-Nguyen, H.V.; Bon, V.; et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: A multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 2018, 6, 40–50.
29. Bloos, F.; Rüdgel, H.; Thomas-Rüdgel, D.; Schwarzkopf, D.; Pausch, C.; Harbarth, S.; Schreiber, T.; Gründling, M.; Marshall, J.; Simon, P.; et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-

- infectious measures on sepsis mortality: A cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017, 43, 1602–1612.
30. Yan, S.T.; Sun, L.C.; Jia, H.B.; Gao, W.; Yang, J.P.; Zhang, G.Q. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am. J. Emerg. Med.* 2017, 35, 579–583. [
31. Peng, F.; Chang, W.; Xie, J.F.; Sun, Q.; Qiu, H.B.; Yang, Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2019, 85, 158–166.
32. Velissaris, D.; Zareifopoulos, N.; Karamouzou, V.; Karanikolas, E.; Pierrakos, C.; Koniari, I.; Karanikolas, M. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus* 2021, 13, e15019.
33. Di Pasquale, M.F.; Sotgiu, G.; Gramegna, A.; Radovanovic, D.; Terraneo, S.; Reyes, L.F.; Rupp, J.; González Del Castillo, J.; Blasi, F.; Aliberti, S.; et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin. Infect. Dis.* 2019, 68, 1482–1493.
34. Kabak, E.; Hudcova, J.; Magyarics, Z.; Stulik, L.; Goggin, M.; Szijártó, V.; Nagy, E.; Stevens, C. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: A single-center prospective observational study. *BMC Infect. Dis.* 2019, 19, 756.
35. Ternes, B.; Wagenlehner, F.M.E. Guideline-based treatment of urinary tract infections. *Urologe A* 2020, 59, 550–558
36. Tseng, W.P.; Chen, Y.C.; Yang, B.J.; Chen, S.Y.; Lin, J.J.; Huang, Y.H.; Fu, C.M.; Chang, S.C.; Chen, S.Y. Predicting Multidrug Resistant Gram-Negative Bacterial Colonization and Associated Infection on Hospital Admission. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2017, 38, 1216–1225.
37. Augustine, M.R.; Testerman, T.L.; Justo, J.A.; Bookstaver, P.B.; Kohn, J.; Albrecht, H.; Al-Hasan, M.N. Clinical Risk Score for Prediction of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Bloodstream Isolates. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2017, 38, 266–272.
38. Wall, E.C.; Chan, J.M.; Gil, E.; Heyderman, R.S. Acute bacterial meningitis. *Curr. Opin. Neurol.* 2021, 34, 386–395.
39. Bystritsky, R.J. Cellulitis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2021, 35, 49–60.
40. Peetermans, M.; de Prost, N.; Eckmann, C.; Norrby-Teglund, A.; Skrede, S.; De Waele, J.J. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 8–17.
41. Shields, A.; de Assis, V.; Halscott, T. Top 10 Pearls for the Recognition, Evaluation, and Management of Maternal Sepsis. *Obstet. Gynecol.* 2021, 138, 289–304.
42. Sarah DeWitt Summer A Chavez, Jack Perkins, Brit Long, Alex Koyfman. Evaluation of fever in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2017 Nov;35(11):1755-1758.
43. Niederman, M.S.; Baron, R.M.; Bouadma, L.; Calandra, T.; Daneman, N.; DeWaele, J.; Kollef, M.H.; Lipman, J.; Nair, G.B. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit. Care* 2021, 25, 307.
44. Lamoth, F. Novel Therapeutic Approaches to Invasive Candidiasis: Considerations for the Clinician. *Infect. Drug Resist.* 2023, 16, 1087–1097.
45. Tansarli, G.S.; Andreatos, N.; Pliakos, E.E.; Mylonakis, E. A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019, 63, e02495-18.

46. Montravers, P.; Tubach, F.; Lescot, T.; Veber, B.; Esposito-Farèse, M.; Seguin, P.; Paugam, C.; Lepape, A.; Meistelman, C.; Cousson, J.; et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: The DURAPOP randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018, 44, 300–310.
47. Bloos, F.; Trips, E.; Nierhaus, A.; Briegel, J.; Heyland, D.K.; Jaschinski, U.; Moerer, O.; Weyland, A.; Marx, G.; Gründling, M.; et al. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2016, 176, 1266–1276.
48. de Jong, E.; van Oers, J.A.; Beishuizen, A.; Vos, P.; Vermeijden, W.J.; Haas, L.E.; Loef, B.G.; Dormans, T.; van Melsen, G.C.; Kluiters, Y.C.; et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 2016, 16, 819–827.
49. Xu, X.L.; Yan, F.D.; Yu, J.Q.; Chen, Q.H.; Lin, H.; Zheng, R.Q. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017, 97, 343–346.
50. Rhodes, A.; Evans, L.E.; Alhazzani, W.; Levy, M.M.; Antonelli, M.; Ferrer, R.; Kumar, A.; Sevransky, J.E.; Sprung, C.L.; Nunnally, M.E. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017, 45, 486–552.
51. Brown, R.M.; Wang, L.; Coston, T.D.; Krishnan, N.I.; Casey, J.D.; Wanderer, J.P.; Ehrenfeld, J.M.; Byrne, D.W.; Stollings, J.L.; Siew, E.D.; et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019, 200, 1487–1495.
52. Corl, K.A.; Prodromou, M.; Merchant, R.C.; Gareen, I.; Marks, S.; Banerjee, D.; Amass, T.; Abbasi, A.; Delcompare, C.; Palmisciano, A.; et al. The Restrictive IV Fluid Trial in Severe Sepsis and Septic Shock (RIFTS): A Randomized Pilot Study. *Crit. Care Med.* 2019, 47, 951–959.
53. Tseng, C.H.; Chen, T.T.; Wu, M.Y.; Chan, M.C.; Shih, M.C.; Tu, Y.K. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: A systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit. Care* 2020, 24, 693.
54. Casey, J.D.; Brown, R.M.; Semler, M.W. Resuscitation fluids. *Curr. Opin. Crit. Care* 2018, 24, 512–518.
55. Mayerhöfer, T.; Wiedermann, C.J.; Joannidis, M. Use of albumin: State of the art. *Med. Klin. Intensivmed. Notf.* 2021, 116, 655–664.
56. Park, C.H.L.; de Almeida, J.P.; de Oliveira, G.Q.; Rizk, S.I.; Fukushima, J.T.; Nakamura, R.E.; Mourão, M.M.; Galas, F.R.B.G.; Abdala, E.; Pinheiro Freire, M.; et al. Lactated Ringer's Versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy in Cancer Patients: A Pilot Single-Center Randomized Trial. *Crit. Care Med.* 2019, 47, e798–e805.
57. Kakaei, F.H.S.; Asheghvatan, A.; Zarrintan, S.; Asvadi, T.; Beheshtirouy, S.; Mohajer, A. Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: A randomized clinical trial. *Adv. Biosci. Clin. Med.* 2017, 5, 9–16.
58. Lewis, S.R.; Pritchard, M.W.; Evans, D.J.; Butler, A.R.; Alderson, P.; Smith, A.F.; Roberts, I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 8, CD000567.

59. Martin, G.S.; Bassett, P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care* 2019, *50*, 144–154
60. Marik, P.E.; Byrne, L.; van Haren, F. Fluid resuscitation in sepsis: The great 30 mL per kg hoax. *J. Thorac. Dis.* 2020, *12*, S37–S47.
61. Chaudhuri, D.; Herritt, B.; Lewis, K.; Diaz-Gomez, J.L.; Fox-Robichaud, A.; Ball, I.; Granton, J.; Rochweg, B. Dosing Fluids in Early Septic Shock. *Chest* 2021, *159*, 1493–1502.
62. Lat, I.; Coopersmith, C.M.; De Backer, D.; Coopersmith, C.M.; Research Committee of the Surviving Sepsis Campaign. The surviving sepsis campaign: Fluid resuscitation and vasopressor therapy research priorities in adult patients. *Intensive Care Med. Exp.* 2021, *9*, 10.
63. Gavelli, F.; Castello, L.M.; Avanzi, G.C. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern. Emerg. Med.* 2021, *16*, 1649–1661.
64. Ladzinski, A.T.; Thind, G.S.; Siuba, M.T. Rational Fluid Resuscitation in Sepsis for the Hospitalist: A Narrative Review. *Mayo Clin. Proc.* 2021, *96*, 2464–2473.
65. Bakker, J.; Kattan, E.; Annane, D.; Castro, R.; Cecconi, M.; De Backer, D.; Dubin, A.; Evans, L.; Gong, M.N.; Hamzaoui, O.; et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med.* 2022, *48*, 148–163.
66. Kattan, E.; Castro, R.; Miralles-Aguiar, F.; Hernández, G.; Rola, P. The emerging concept of fluid tolerance: A position paper. *J Crit. Care* 2022, *71*, 154070.
67. Monnet, X.; Marik, P.E.; Teboul, J.L. Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann. Intensive Care* 2016, *6*, 111.
68. Monnet, X.; Teboul, J.-L. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann. Intensive Care* 2018, *8*, 54.
69. Bentzer, P.; Griesdale, D.E.; Boyd, J.; MacLean, K.; Sirounis, D.; Ayas, N.T. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2016, *316*, 1298–1309.
70. Messmer, A.S.; Zingg, C.; Müller, M.; Gerber, J.L.; Schefold, J.C.; Pfortmueller, C.A. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit. Care Med.* 2020, *48*, 1862–1870.
71. Fang, J.; Wang, M.; Gong, S.; Cui, N.; Xu, L. Increased 28-day mortality due to fluid overload prior to continuous renal replacement in sepsis associated acute kidney injury. *Ther. Apher. Dial.* 2022, *26*, 288–296.
72. Kattan, E.; Ospina-Tascón, G.A.; Teboul, J.L.; Castro, R.; Cecconi, M.; Ferri, G.; Bakker, J.; Hernández, G.; ANDROMEDA-SHOCK Investigators. Systematic assessment of fluid responsiveness during early septic shock resuscitation: Secondary analysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Crit. Care* 2020, *24*, 23.
73. Monnet, X.; Shi, R.; Teboul, J.L. Prediction of fluid responsiveness. What's new? *Ann. Intensive Care* 2022, *12*, 46.
74. Perner, A.; Cecconi, M.; Cronhjort, M.; Darmon, M.; Jakob, S.M.; Pettilä, V.; van der Horst, I.C.C. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med.* 2018, *44*, 791–798.
75. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network; Shapiro, N.I.; Douglas, I.S.; Brower, R.G.; Brown, S.M.; Exline, M.C.; Ginde, A.A.; Gong, M.N.;

Grissom, C.K.; Hayden, D.; et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N. Engl. J. Med.* 2023, 388, 499–510.

76. Lamontagne, F.; Meade, M.O.; Hébert, P.C.; Asfar, P.; Lauzier, F.; Seely, A.J.E.; Day, A.G.; Mehta, S.; Muscedere, J.; Bagshaw, S.M.; et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: A multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016, 42, 542–550.

77. Lamontagne, F.; Richards-Belle, A.; Thomas, K.; Harrison, D.A.; Sadique, M.Z.; Grieve, R.D.; Camsooksai, J.; Darnell, R.; Gordon, A.C.; Henry, D.; et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients with Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020, 323, 938–949.

78. Hernández, G.; Teboul, J.L.; Bakker, J. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med.* 2019, 45, 687–689.

79. Shi, R.; Hamzaoui, O.; De Vita, N.; Monnet, X.; Teboul, J.L. Vasopressors in septic shock: Which, when, and how much? *Ann. Transl. Med.* 2020, 8, 794.

80. Permpikul, C.; Tongyoo, S.; Viarasilpa, T.; Trainarongsakul, T.; Chakorn, T.; Udompanturak, S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit. Care Med.* 2019, 199, 1097–1105.

81. Ammar, M.A.; Ammar, A.A.; Wieruszewski, P.M.; Bissell, B.D.; TLong, M.; Albert, L.; Khanna, A.K.; Sacha, G.L. Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock. *Ann. Intensive Care* 2022, 12, 47.

82. Alshahrani, M.S.; Alatique, R. Association Between Early Administration of Norepinephrine in Septic Shock and Survival. *Open Access Emerg. Med.* 2021, 13, 143–150.

83. Li, Y.; Li, H.; Zhang, D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* 2020, 24, 488.

84. Jouffroy, R.; Hajjar, A.; Gilbert, B.; Tourtier, J.P.; Bloch-Laine, E.; Ecollan, P.; Boullaran, J.; Bounes, V.; Vivien, B.; Gueye, P.N. Prehospital norepinephrine administration reduces 30-day mortality among septic shock patients. *BMC Infect. Dis.* 2022, 22, 345.

85. Xu, F.; Zhong, R.; Shi, S.; Zeng, Y.; Tang, Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2022, 54, 287–296.

86. Hamzaoui, O.; Jozwiak, M.; Geffriaud, T.; Sztrymf, B.; Prat, D.; Jacobs, F.; Monnet, X.; Trouiller, P.; Richard, C.; Teboul, J.L. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br. J. Anaesth.* 2018, 120, 517–524.

87. Huang, H.; Wu, C.; Shen, Q.; Xu, H.; Fang, Y.; Mao, W. The effect of early vasopressin use on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021, 48, 203–208.

88. Sedhai, Y.R.; Shrestha, D.B.; Budhathoki, P.; Memon, W.; Acharya, R.; Gaire, S.; Pokharel, N.; Maharjan, S.; Jasaraj, R.; Sodhi, A.; et al. Vasopressin versus norepinephrine as the first-line vasopressor in septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Transl. Res.* 2022, 8, 185–199.

89. Jentzer, J.C.; Hollenberg, S.M. Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care. *J. Intensive Care Med.* 2021, 36, 843–856.

90. Belletti, A.; Nagy, A.; Sartorelli, M.; Mucchetti, M.; Putzu, A.; Sartini, C.; Morselli, F.; De Domenico, P.; Zangrillo, A.; Landoni, G.; et al. Effect of Continuous Epinephrine Infusion on Survival in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit. Care Med.* 2020, 48, 398–405.
91. Font, M.D.; Thyagarajan, B.; Khanna, A.K. Sepsis and Septic Shock—Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med. Clin. N. Am.* 2020, 104, 573–585.
92. Cioccarì, L.; Jakob, S.M.; Takala, J. Should Vasopressors Be Started Early in Septic Shock? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2021, 42, 683–688.
93. Ospina-Tascón, G.A.; Hernandez, G.; Alvarez, I.; Calderón-Tapia, L.E.; Manzano-Nunez, R.; Sánchez-Ortiz, A.I.; Quiñones, E.; Ruiz-Yucuma, J.E.; Aldana, J.L.; Teboul, J.L.; et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. *Crit. Care* 2020, 24, 52.
94. Chalfin, D.B. Vasopressor Therapy Early, or Vasopressors Later? Still an Important Question in Septic Shock. *Crit. Care Med.* 2022, 50, 717–718.
95. Yeo, H.J.; Lee, Y.S.; Kim, T.H.; Jang, J.H.; Lee, H.B.; Oh, D.K.; Park, M.H.; Lim, C.M.; Cho, W.H.; Korean Sepsis Alliance (KSA) Investigators. Vasopressor Initiation Within 1 Hour of Fluid Loading Is Associated with Increased Mortality in Septic Shock Patients: Analysis of National Registry Data. *Crit. Care Med.* 2022, 50, e351–e360.
96. O’Driscoll, B.R.; Howard, L.S.; Earis, J.; Mak, V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Respir. Res.* 2017, 4, e000170.
97. Stolmeijer, R.; Bouma, H.R.; Zijlstra, J.G.; Drost-de Klerck, A.M.; Ter Maaten, J.C.; Ligtenberg, J.J.M. A Systematic Review of the Effects of Hyperoxia in Acutely Ill Patients: Should We Aim for Less? *Biomed. Res. Int.* 2018, 2018, 7841295.
98. Barbateskovic, M.; Schjørring, O.L.; Krauss, S.R.; Meyhoff, C.S.; Jakobsen, J.C.; Rasmussen, B.S.; Perner, A.; Wetterslev, J. Higher vs Lower Oxygenation Strategies in Acutely Ill Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest* 2021, 159, 154–173.
99. De Monnin, K.; Terian, E.; Yaegar, L.H.; Pappal, R.D.; Mohr, N.M.; Roberts, B.W.; Kollef, M.H.; Palmer, C.M.; Ablordeppey, E.; Fuller, B.M. Low Tidal Volume Ventilation for Emergency Department Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis on Practice Patterns and Clinical Impact. *Crit. Care Med.* 2022, 50, 986–998.
100. Gottlieb, M.; Chesis, M.; Long, B. What is the Impact of Low Tidal Volume Ventilation for Emergency Department Patients? *Ann. Emerg. Med.* 2022, 81, 162–164.
101. MacIntyre, N.R. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respir. Care* 2019, 64, 617–628.
102. Mauri, T.; Turrini, C.; Eronia, N.; Grasselli, G.; Volta, C.A.; Bellani, G.; Pesenti, A. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017, 195, 1207–1215.
103. Xuan, L.; Ma, J.; Tao, J.; Zhu, L.; Lin, S.; Chen, S.; Pan, S.; Zhu, D.; Yi, L.; Zheng, Y. Comparative study of high flow nasal catheter device and noninvasive positive pressure ventilation for sequential treatment in sepsis patients after weaning from mechanical ventilation in intensive care unit. *Ann. Palliat. Med.* 2021, 10, 6270–6278

104. Tongyoo, S.; Tantibundit, P.; Daorattanachai, K.; Viarasilpa, T.; Permpikul, C.; Udompanturak, S. High-flow nasal oxygen cannula vs. noninvasive mechanical ventilation to prevent reintubation in sepsis: A randomized controlled trial. *Ann. Intensive Care* 2021, 11, 135.
105. Kim, E.; Jeon, K.; Oh, D.K.; Cho, Y.J.; Hong, S.B.; Lee, Y.J.; Lee, S.M.; Suh, G.Y.; Park, M.H.; Lim, C.M.; et al. Failure of High-Flow Nasal Cannula Therapy in Pneumonia and Non-Pneumonia Sepsis Patients: A Prospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 3587.
106. Iba, T.; Levi, M.; Levy, J.H. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020, 46, 89–95.
107. Iba, T.; Levy, J.H.; Warkentin, T.E.; Thachil, J.; van der Poll, T.; Levi, M.; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019, 17, 1989–1994.
108. Li, X.; Ma, X. The role of heparin in sepsis: Much more than just an anticoagulant. *Br. J. Haematol.* 2017, 179, 389–398.
109. Zhang, X.; Li, X. The Role of Histones and Heparin in Sepsis: A Review. *J. Intensive Care Med.* 2022, 37, 319–326.
110. Arabi, Y.M.; Al-Hameed, F.; Burns, K.E.A.; Mehta, S.; Alsolamy, S.J.; Alshahrani, M.S.; Mandourah, Y.; Almekhlafi, G.A.; Almaani, M.; Al Bshabshe, A.; et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 1305–1315.
111. Aleman, L.; Guerrero, J. Hiperglicemia por sepsis: Del mecanismo a la clínica [Sepsis hyperglycemia in the ICU: From the mechanism to the clinic]. *Rev. Med. Chil.* 2018, 146, 502–510.
112. Rivas, A.M.; Nugent, K. Hyperglycemia, Insulin, and Insulin Resistance in Sepsis. *Am. J. Med. Sci.* 2021, 361, 297–302.
113. Zohar, Y.; Zilberman Itskovich, S.; Koren, S.; Zaidenstein, R.; Marchaim, D.; Koren, R. The association of diabetes and hyperglycemia with sepsis outcomes: A population-based cohort analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2021, 16, 719–728.
114. See, K.C. Glycemic targets in critically ill adults: A mini-review. *World J. Diabetes* 2021, 12, 1719–1730.
115. Rim, J.; Gallini, J.; Jasien, C.; Cui, X.; Phillips, L.; Trammell, A.; Sadikot, R.T. Use of oral anti-diabetic drugs and risk of hospital and intensive care unit admissions for infections. *Am. J. Med. Sci.* 2022, 364, 53–58.
116. Fujishima, S.; Gando, S.; Saitoh, D.; Kushimoto, S.; Ogura, H.; Abe, T.; Shiraishi, A.; Mayumi, T.; Sasaki, J.; Kotani, J.; et al. Incidence and Impact of Dysglycemia in Patients with Sepsis Under Moderate Glycemic Control. *Shock* 2021, 56, 507–513.
117. Granholm, A.; Zeng, L.; Dionne, J.C.; Perner, A.; Marker, S.; Krag, M.; MacLaren, R.; Ye, Z.; Møller, M.H.; Alhazzani, W.; et al. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019, 45, 1347–1359.
118. Krag, M.; Perner, A.; Møller, M.H. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Curr Opin Crit. Care* 2016, 22, 186–190.

119. Huang, M.; Han, M.; Han, W.; Kuang, L. Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers for stress ulcer prophylaxis in patients with sepsis: A retrospective cohort study. *J. Int. Med. Res.* 2021, 49, 3000605211025130.
120. D’Silva, K.M.; Mehta, R.; Mitchell, M.; Lee, T.C.; Singhal, V.; Wilson, M.G.; McDonald, E.G. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021, 27, 697–703.
121. Cobussen, M.; Verhave, J.C.; Buijs, J.; Stassen, P.M. The incidence and outcome of AKI in patients with sepsis in the emergency department applying different definitions of AKI and sepsis. *Int. Urol. Nephrol.* 2023, 55, 183–190.
122. Hellman, T.; Uusalo, P.; Järvisalo, M.J. Renal Replacement Techniques in Septic Shock. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10238.
123. Zarbock, A.; Kellum, J.A.; Schmidt, C.; Van Aken, H.; Wempe, C.; Pavenstädt, H.; Boanta, A.; Gerß, J.; Meersch, M. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016, 315, 2190–2199
124. Pasin, L.; Boraso, S.; Tiberio, I. Early initiation of renal replacement therapy in critically ill patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Anesthesiol.* 2019, 19, 62.
125. Barbar, S.D.; Clere-Jehl, R.; Bourredjem, A.; Hernu, R.; Montini, F.; Bruyère, R.; Lebert, C.; Bohé, J.; Badie, J.; Eraldi, J.P.; et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 1431–1442.
126. Chen, W.Y.; Cai, L.H.; Zhang, Z.H.; Tao, L.L.; Wen, Y.C.; Li, Z.B.; Li, L.; Ling, Y.; Li, J.W.; Xing, R.; et al. The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: The CRTSAKI Study (Continuous RRT Timing in Sepsis-associated AKI in ICU): Study protocol for a multicentre, randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021, 11, e040718.
127. Annane, D.; Renault, A.; Brun-Buisson, C.; Megarbane, B.; Quenot, J.P.; Siami, S.; Cariou, A.; Forceville, X.; Schwebel, C.; Martin, C.; et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 809–818.
128. Annane, D.; Bellissant, E.; Bollaert, P.E.; Briegel, J.; Keh, D.; Kupfer, Y.; Pirracchio, R.; Rochweg, B. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 12, CD002243.
129. Fang, F.; Zhang, Y.; Tang, J.; Lunsford, L.D.; Li, T.; Tang, R.; He, J.; Xu, P.; Faramand, A.; Xu, J.; et al. Association of Corticosteroid Treatment with Outcomes in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2019, 179, 213–223.
130. Keh, D.; Trips, E.; Marx, G.; Wirtz, S.P.; Abduljawwad, E.; Bercker, S.; Bogatsch, H.; Briegel, J.; Engel, C.; Gerlach, H.; et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients with Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016, 316, 1775–1785.
131. Zhao, Y.; Ding, C. Effects of Hydrocortisone on Regulating Inflammation, Hemodynamic Stability, and Preventing Shock in Severe Sepsis Patients. *Med. Sci. Monit.* 2018, 24, 3612–3619.
132. Fong, K.M.; Au, S.Y.; Ng, G.W.Y. Steroid, ascorbic acid, and thiamine in adults with sepsis and septic shock: A systematic review and component network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021, 11, 15777.
133. Suetrong, B.; Walley, K.R. Lactic Acidosis in Sepsis: It’s Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest* 2016, 149, 252–261.



134. Rudnick, M.R.; Blair, G.J.; Kuschner, W.G.; Barr, J. Lactic Acidosis and the Role of Sodium Bicarbonate: A Narrative Opinion. *Shock* 2020, 53, 528–536.
135. Yagi, K.; Fujii, T. Management of acute metabolic acidosis in the ICU: Sodium bicarbonate and renal replacement therapy. *Crit. Care* 2021, 25, 314.
136. Zhang, Z.; Zhu, C.; Mo, L.; Hong, Y. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med.* 2018, 44, 1888–1895.
137. Jaber, S.; Paugam, C.; Futier, E.; Lefrant, J.Y.; Lasocki, S.; Lescot, T.; Pottecher, J.; Demoule, A.; Ferrandière, M.; Asehnoune, K.; et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): A multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018, 392, 31–40.
138. Inage, S.; Yajima, R.; Nagahara, S.; Kazama, A.; Takamura, M.; Shoji, T.; Kadoi, M.; Tashiro, Y.; Ise, Y. Acetaminophen-induced hypotension in sepsis. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2022, 8, 13.
139. Sakkat, A.; Alquraini, M.; Aljazeera, J.; Farooqi, M.A.M.; Alshamsi, F.; Alhazzani, W. Temperature control in critically ill patients with fever: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care* 2021, 61, 89–95
140. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2019; 98:1051.
141. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al: The global burden of paediatric and neonatal sepsis: A systematic review. *Lancet Respir Med* 2018; 6:223–230
142. Ames SG, Davis BS, Angus DC, et al: Hospital variation in riskadjusted pediatric sepsis mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:390–396
143. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al: Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA* 2018; 320:358–367
144. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, et al: Children with chronic disease bear the highest burden of pediatric sepsis. *J Pediatr* 2018;199:194–199.e1
145. Morin L, Ray S, Wilson C, et al; ESPNIC Refractory Septic Shock Definition Taskforce the Infection Systemic Inflammation Sepsis section of ESPNIC: Refractory septic shock in children: A European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med* 2016; 42:1948–1957
146. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, et al; Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group: Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med* 2017; 43:1085–1096
147. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, et al: The epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: When, why, and how children with sepsis die. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:823–830
148. World Health Organization: Guideline: Updates on Paediatric Emergency Triage, Assessment and Treatment: Care of Critically-Ill Children. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2016.

149. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al: The American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: Executive summary. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:884–890
150. NICE. National Institute for Health and Care Excellence: Sepsis: Recognition, Diagnosis and Early Management (NICE Guideline 51). 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>.
151. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
152. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN: Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 2017; 171:e172352
153. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al: Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018; 44:179–188
154. Schlapbach LJ, Kissoon N: Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 2018; 172:312–314
155. Neumann I, Brignardello-Petersen R, Wiercioch W, et al: The GRADE evidence-to-decision framework: A report of its testing and application in 15 international guideline panels. *Implement Sci* 2016; 11:93
156. Alexander PE, Gionfriddo MR, Li SA, et al: A number of factors explain why WHO guideline developers make strong recommendations inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol* 2016; 70:111–122
157. Lane RD, Funai T, Reeder R, et al: High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics* 2016; 138:e20154153
158. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al: Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:817–822
159. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, et al; Canadian Critical Care Trials Group and the EPOCH Investigators: Effect of a pediatric early warning system on all-cause mortality in hospitalized pediatric patients: The EPOCH randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1002–1012
160. Balamuth F, Alpern ER, Abbadessa MK, et al: Improving recognition of pediatric severe sepsis in the emergency department: Contributions of a vital sign-based electronic alert and bedside clinician identification. *Ann Emerg Med* 2017; 70:759–768.e2
161. Bradshaw C, Goodman I, Rosenberg R, et al: Implementation of an inpatient pediatric sepsis identification pathway. *Pediatrics* 2016.
162. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J: Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis-primum non nocere. *JAMA Pediatr* 2019; 173:409–410
163. Leigh S, Grant A, Murray N, et al: The cost of diagnostic uncertainty: A prospective economic analysis of febrile children attending an NHS emergency department. *BMC Med* 2019; 17:48
164. Chapman SM, Wray J, Oulton K, et al: 'The Score Matters': Wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child* 2017; 102:487–495

165. Lambert V, Matthews A, MacDonell R, et al: Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: A systematic review. *BMJ Open* 2017.
166. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J: The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* 2019; 45:82–85
167. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304–377
168. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44:925–928
169. Chen M, Lu X, Hu L, et al: Development and validation of a mortality risk model for pediatric sepsis. *Medicine (Baltimore)* 2017.
170. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, et al: Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. *JAMA Pediatr* 2017; 171:249–255
171. Schlapbach LJ, Maclaren G, Straney L: Venous vs arterial lactate and 30-day mortality in pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 2017; 171:813
172. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, et al: Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr* 2016; 170:149–155.
173. Kortz TB, Axelrod DM, Chisti MJ, et al: Clinical outcomes and mortality before and after implementation of a pediatric sepsis protocol in a limited resource setting: A retrospective cohort study in Bangladesh. *PLoS One* 2017.
174. Long E, Babl FE, Angley E, et al: A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch Dis Child* 2016; 101:945–950.
175. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, et al: Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17.
176. Tuuri RE, Gehrig MG, Busch CE, et al: “Beat the Shock Clock”: An interprofessional team improves pediatric septic shock care. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55:626–638
177. McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, et al: Epidemiology and mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Australian and New Zealand children. *JAMA Pediatr* 2016; 170:979–986.
178. Martinon-Torres F, Salas A, Rivero-Calle I, et al; EUCLIDS Consortium: Life-threatening infections in children in Europe (the EUCLIDS project): A prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2:404–414.
179. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al; Swiss Pediatric Sepsis Study: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: A population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1:124–133

180. Rhee C, Filbin MR, Massaro AF, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program: Compliance with the national SEP-1 quality measure and association with sepsis outcomes: A multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2018; 46:1585–1591.
181. Klompas M, Calandra T, Singer M: Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 2018; 320:1433–1434
182. Mi MY, Klompas M, Evans L: Early administration of antibiotics for suspected sepsis. *N Engl J Med* 2019; 380:593–596
183. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, et al: American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases Red BookR 2018.
184. Sharland M, Butler K, Cant A, et al: European Society for Paediatric Infectious Diseases Manual of Childhood Infections -The Blue Book. 2016.
185. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al: Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2082–2094.
186. Iroh Tam PY, Musicha P, Kawaza K, et al: Emerging resistance to empiric antimicrobial regimens for pediatric bloodstream infections in Malawi (1998-2017). *Clin Infect Dis* 2019; 69:61–68.
187. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, et al: Efficacy and safety of oseltamivir in children: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1492–1500.
188. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, et al; Antibacterial Resistance Leadership Group: A clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organism. *Clin Infect Dis* 2016; 63:896–903
189. Guo Y, Gao W, Yang H, et al: De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung* 2016; 45:454–459
190. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK: Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 2017; 8:658–672
191. Dierig A, Berger C, Agyeman PKA, et al; Swiss Pediatric Sepsis Study: Time-to-positivity of blood cultures in children with sepsis. *Front Pediatr* 2018; 6:222
192. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, et al: Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 2018; 9:2147
193. Sjøvall F, Perner A, Hylander Møller M: Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 2017; 74:331–344
194. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, et al: Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children. *Open Forum Infect Dis* 2018.

195. Hanretty AM, Kaur I, Evangelista AT, et al: Pharmacokinetics of the meropenem component of meropenem-vaborbactam in the treatment of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 2018; 38:e87–e91
196. Shankar K, Radhakrishnan V, Vijayakumar V, et al: Prevalence of multi-drug resistant organisms in stool of paediatric patients with acute leukaemia and correlation with blood culture positivity: A single institution experience. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65.
197. Cies JJ, Moore WS 2nd, Enache A, et al:  $\beta$ -lactam therapeutic drug management in the PICU. *Crit Care Med* 2018; 46:272–279
198. Nehus EJ, Mizuno T, Cox S, et al: Pharmacokinetics of meropenem in children receiving continuous renal replacement therapy: Validation of clinical trial simulations. *J Clin Pharmacol* 2016; 56:291–297
199. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al: Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine. *Crit Care* 2019; 23:104
200. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H, et al: Augmented renal clearance: A common condition in critically ill children. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:1099–1106
201. Rizk NA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, et al: Extended infusion of betalactam antibiotics: Optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15:645–652
202. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, et al: Pediatric antimicrobial stewardship: State of the art. *Curr Infect Dis Rep* 2018; 20:39
203. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819–827
204. Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al; NeoPlnS Study Group: Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: A multicentre, randomised controlled trial (NeoPlns). *Lancet* 2017; 390:871–881
205. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al; Bacteremia Duration Study Group: Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: A noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1091–1098
206. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, et al; Antibacterial Resistance Leadership Group: Comparing the outcomes of adults with *Enterobacteriaceae* bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort. *Clin Infect Dis* 2018; 66:172–177
207. Berrevoets MAH, Kouijzer IJE, Aarntzen EHJG, et al: 18F-FDG PET/CT optimizes treatment in *Staphylococcus Aureus* bacteremia and is associated with reduced mortality. *J Nucl Med* 2017; 58:1504–1510
208. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, et al; ANZPID-ASAP group: Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: Systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:e139–e152

209. Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, et al: Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: A systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:e368–e378
210. Lassi ZS, Imdad A, Bhutta ZA: Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe communityacquired pneumonia in children aged two months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
211. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, et al: Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One* 2018.
212. Rohatgi S, Dewan P, Faridi MMA, et al: Seven versus 10 days antibiotic therapy for culture-proven neonatal sepsis: A randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2017; 53:556–562
213. Lagunes L, Encina B, Ramirez-Estrada S: Current understanding in source control management in septic shock patients: A review. *Ann Transl Med* 2016; 4:330
214. Martinez ML, Ferrer R, Torrents E, et al; Edusepsis Study Group: Impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2017; 45:11–19
215. Vasudevan C, Oddie SJ, McGuire W: Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
216. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, et al: Fluid bolus over 15-20 versus 5-10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2017.
217. Inwald DP, Canter R, Woolfall K, et al; PERUKI (Paediatric Emergency Research in the UK and Ireland) and PICS SG (Paediatric Intensive Care Society Study Group): Restricted fluid bolus volume in early septic shock: Results of the fluids in shock pilot trial. *Arch Dis Child* 2019; 104:426–431
218. Houston KA, George EC, Maitland K: Implications for paediatric shock management in resource-limited settings: A perspective from the FEAST trial. *Crit Care* 2018; 22:119
219. Arya B, Kerstein D, Leu CS, et al: Echocardiographic assessment of right atrial pressure in a pediatric and young adult population. *Pediatr Cardiol* 2016; 37:558–567
220. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:829–839
221. Weiss SL, Keele L, Balamuth F, et al: Crystalloid fluid choice and clinical outcomes in pediatric sepsis: A matched retrospective cohort study. *J Pediatr* 2017; 182:304–310.e10
222. Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C, et al: Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe sepsis. *Crit Care Med* 2017; 45:1177–1183
200. European Medicines Agency: Hydroxyethyl-Starch Solutions for Infusion to Be Suspended – CMDh Endorses PRAC Recommendation. 2018.
223. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, et al: Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 2018; 44:12–21

224. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al: American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2017; 45:1061–1093
225. Razavi A, Newth CJL, Khemani RG, et al: Cardiac output and systemic vascular resistance: Clinical assessment compared with a noninvasive objective measurement in children with shock. *J Crit Care* 2017; 39:6–10
226. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM: Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: A randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 2018; 94:31–39
227. Zhou X, Liu D, Su L, et al: Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 2017; 21:33
228. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, et al: Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fluid-refractory hypotensive septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:e502–e512
229. Patregnani JT, Sochet AA, Klugman D: Short-term peripheral vasoactive infusions in pediatrics: Where is the harm? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:e378–e381
230. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, et al: Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1889–1900
231. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS: Mechanical ventilation: State of the art. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:1382–1400
232. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al; Pediatric Acute Respiratory Distress syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE) Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network: Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): An international, observational study. *Lancet Respir Med* 2019; 7:115–128
233. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al: Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:52–59
234. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, et al: The montreux definition of neonatal ARDS: Biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med* 2017; 5:657–666
235. See KC, Ong V, Tan YL, et al: Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: A retrospective observational study. *Crit Care* 2018; 22:203
236. Yaman A, Kendirli T, Odek C, et al: Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in prevention of intubation and reintubation in the pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 2016; 32:175–181
237. Peters MJ, Agbeko R, Davis P, et al; SCARF Study Investigators and the Pediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Randomized study of early continuous positive airways pressure in acute respiratory failure in children with impaired immunity. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:939–948

238. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al; section Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care: Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017; 43:1764–1780
239. Newth CJL, Sward KA, Khemani RG, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute for Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN): Variability in usual care mechanical ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: Time for a decision support protocol? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:e521–e529
240. Parvathaneni K, Belani S, Leung D, et al: Evaluating the performance of the pediatric acute lung injury consensus conference definition of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:17–25
241. Guo F, Hao L, Zhen Q, et al: Multicenter study on the prognosis associated with respiratory support for children with acute hypoxic respiratory failure. *Exp Ther Med* 2016; 12:3227–3232
242. Yehya N, Thomas NJ: Disassociating lung mechanics and oxygenation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2017; 45:1232–1239
243. Yehya N, Thomas NJ, Khemani RG: Risk stratification using oxygenation in the first 24 hours of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2018; 46:619–624
244. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, et al: Positive end-expiratory pressure lower than the ARDS network protocol is associated with higher pediatric acute respiratory distress syndrome mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:77–89
245. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, et al: Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:S304–S311
246. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al; Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators: Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1335–1345
247. Kang H, Yang H, Tong Z: Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019; 50:1–10
248. Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J, et al: The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: A cochrane systematic review with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2017; 72:106–117
249. Tadphale SD, Rettiganti M, Gossett JM, et al: Is administration of nitric oxide during extracorporeal membrane oxygenation associated with improved patient survival? *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:1080–1087
250. Dowell JC, Thomas NJ, Yehya N: Association of response to inhaled nitric oxide and duration of mechanical ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:1019–1026



251. Bhalla AK, Yehya N, Mack WJ, et al: The association between inhaled nitric oxide treatment and ICU mortality and 28-day ventilator-free days in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2018; 46:1803–1810
252. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, et al: Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 66:CD002787
253. Guo YX, Wang ZN, Li YT, et al: High-frequency oscillatory ventilation is an effective treatment for severe pediatric acute respiratory distress syndrome with refractory hypoxemia. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12:1563–1571
254. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, et al; RESTORE Study Investigators: Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure. A propensity score analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:495–503
255. Samransamruajkit R, Rassameehirun C, Pongsanon K, et al: A comparison of clinical efficacy between high frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation with lung volume recruitment in pediatric acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med* 2016; 20:72–77
256. Wilsterman MEF, de Jager P, Blokpoel R, et al: Short-term effects of neuromuscular blockade on global and regional lung mechanics, oxygenation and ventilation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Intensive Care* 2016; 6:103
257. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al: Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: Population based cohort study. *BMJ* 2017; 357:j1415
258. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, et al: Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: A randomized clinical study. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:155–159
259. Rygard SL, Butler E, Granholm A, et al: Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: A systematic review with metaanalysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44:1003–1016
260. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; CRICS-TRIGGERSEP Network: Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:809–818
261. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:797–808
262. Yehya N, Vogiatzi MG, Thomas NJ, et al: Cortisol correlates with severity of illness and poorly reflects adrenal function in pediatric acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2016; 177:212–218.e1
263. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, et al: Corticosteroids in sepsis: An updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018; 46:1411–1420
264. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, et al: Corticosteroid therapy for sepsis: A clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 362:k3284

265. Menon K, McNally D, O'Hearn K, et al; Canadian Critical Care Trials Group: A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: A pilot feasibility study. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:505–512
266. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al: Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:364–389
267. Agus MSD, Wypij D, Nadkarni, VM: Tight glyceimic control in critically ill children. *N Engl J Med* 2017; 376:e48
268. Chen L, Li T, Fang F, et al: Tight glyceimic control in critically ill pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018; 22:57
269. Zhao Y, Wu Y, Xiang B: Tight glyceimic control in critically ill pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Pediatr Res* 2018; 84:22–27
270. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, et al; Children With Hypoglycemia and Their Later Development (CHYLD) Study Team: Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 2017; 171:972–983
271. Sadhwani A, Asaro LA, Goldberg C, et al: Impact of tight glyceimic control on neurodevelopmental outcomes at 1 year of age for children with congenital heart disease: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2016; 174:193–198.
272. Faustino EVS, Hirshberg EL, Asaro LA, et al; Heart And Lung Failure- Pediatric INSulin Titration (HALF-PINT) Study Investigators: Shortterm adverse outcomes associated with hypoglycemia in critically ill children. *Crit Care Med* 2019; 47:706–714
273. Dotson B, Larabell P, Patel JU, et al: Calcium administration is associated with adverse outcomes in critically ill patients receiving parenteral nutrition: Results from a natural experiment created by a calcium gluconate shortage. *Pharmacotherapy* 2016; 36:1185–1190
274. Marwali EM, Boom CE, Budiwardhana N, et al: Oral triiodothyronine for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2017; 104:688–695
275. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, et al: The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care* 2016; 20:200
276. Drewry AM, Ablordeppey EA, Murray ET, et al: Antipyretic therapy in critically ill septic patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017; 45:806–813
277. Prakash V, Parameswaran N, Biswal N: Early versus late enteral feeding in critically ill children: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:481–482
278. Panchal AK, Manzi J, Connolly S, et al: Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40:236–241
279. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med* 2016; 374:1111–1122

280. van Puffelen E, Vanhorebeek I, Joosten KFM, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: A preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2:505–515
281. van Puffelen E, Hulst JM, Vanhorebeek I, et al: Outcomes of delaying parenteral nutrition for 1 week vs initiation within 24 hours among undernourished children in pediatric intensive care: A subanalysis of the PEPaNIC randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2018; 1
282. Verstraete S, Verbruggen SC, Hordijk JA, et al: Long-term developmental effects of withholding parenteral nutrition for 1 week in the paediatric intensive care unit: A 2-year follow-up of the PEPaNIC international, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7:141–153
283. Al-Biltagi MA, Abo-Elezz AA, Abd-Elhafez MA, et al: Beneficial effects of omega-3 supplement to the enteral feeding in children with mild to moderate sepsis. *J Intensive Care Med* 2017; 32:212–217
284. Tume LN, Bickerdike A, Latten L, et al: Routine gastric residual volume measurement and energy target achievement in the PICU: A comparison study. *Eur J Pediatr* 2017; 176:1637–1644
285. Sonmez Duzkaya D, Yildiz S: Effect of two different feeding methods on preventing ventilator associated pneumonia in the paediatric intensive care unit (PICU): A randomised controlled study. *Aust Crit Care* 2016; 29:139–145
286. Lewis K, Alqahtani Z, Mcintyre L, et al: The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20:259
288. Jordan I, Balaguer M, Esteban ME, et al: Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clin Nutr* 2016; 35:34–40
289. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN): Interaction between 2 nutraceutical treatments and host immune status in the pediatric critical illness stress-induced immune suppression comparative effectiveness trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41:1325–1335
290. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al; Society of Critical Care Medicine; American Society of Parenteral and Enteral Nutrition: Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med* 2016; 44:390–438
291. L Langlois P, Lamontagne F: Vitamin C for the critically ill: Is the evidence strong enough? *Nutrition* 2019; 60:185–190
292. Marik PE: Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol Ther* 2018; 189:63–70
293. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M: Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care* 2018; 43:230–234
294. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, et al: Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 2017; 21:300

295. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, et al: Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 2016; 5:94–100
296. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, et al: Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: A review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care* 2018; 22:283
297. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al: Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017; 151:1229–1238
298. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, et al; Center for Resuscitation Science Research Group: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: A pilot study. *Crit Care Med* 2016; 44:360–367
299. Sankar J, Lotha W, Ismail J, et al: Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: A prospective observational study. *Ann Intensive Care* 2016
300. Ponnarmeni S, Kumar Angurana S, Singhi S, et al: Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36:15–21
301. McNally D, Amrein K, O'Hearn K, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Study protocol for a phase II dose evaluation randomized controlled trial of cholecalciferol in critically ill children with vitamin D deficiency (VITdAL-PICU study). *Pilot Feasibility Stud* 2017; 3:70
302. McNally JD: Vitamin D deficiency in pediatric critical illness: Time to move on from observational studies? *Rev Chil Pediatr* 2016; 87:439–441
303. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukasziewicz J, et al: Vitamin D toxicity-a clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:550
304. Narsaria P, Sankar J, Lodha R: Fatal outcome of accidental vitamin D overdose. *Indian J Pediatr* 2016; 83:1040
305. Muszynski JA, Guzzetta NA, Hall MW, et al; Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network: Recommendations on RBC transfusions for critically ill children with nonhemorrhagic shock from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:S121–S126
306. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, et al: Platelet transfusions in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:e420–e429
307. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al; PlaNeT2 MATISSE Collaborators: Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med* 2019; 380:242–251
308. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, et al: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher* 2016; 31:149–162
309. Carcillo JA, Berg RA, Wessel D, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network.: A multicenter network

assessment of three inflammation phenotypes in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20:1137–1146

310. Fortenberry JD, Nguyen T, Grunwell JR, et al; Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure (TAMOF) Network Study Group: Therapeutic plasma exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure: The Thrombocytopenia-Associated Multiple Organ Failure Network prospective experience. *Crit Care Med* 2019; 47:e173–e181

311. Guo XH, Sun YF, Han SZ, et al: Continuous blood purification in children with severe sepsis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; 31:389–394

312. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al: High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD008075

313. Miao H, Wang F, Xiong X, et al: Clinical benefits of high-volume hemofiltration in critically ill pediatric patients with severe sepsis: A Retrospective Cohort Study. *Blood Purif* 2018; 45:18–27

314. Nasr VG, Raman L, Barbaro RP, et al: Highlights from the extracorporeal life support organization registry: 2006-2017. *ASAIO J* 2019; 65:537–544

315. Barbaro RP, Xu Y, Borasino S, et al; RESTORE Study Investigators: Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in pediatric acute respiratory failure? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:1177–1186

316. Bailly DK, Reeder RW, Winder M, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN): Development of the pediatric extracorporeal membrane oxygenation prediction model for risk-adjusting mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20:426–434

317. Oberender F, Ganeshalingham A, Fortenberry JD, et al: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus conventional therapy in severe pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:965–972

318. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, et al: Effects of the timing of administration of IgM- and IgA-enriched intravenous polyclonal immunoglobulins on the outcome of septic shock patients. *Ann Intensive Care* 2018; 8:122

319. Parks T, Wilson C, Curtis N, et al: Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1434–1436

320. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, et al: Impact of intravenous immunoglobulin on survival in necrotizing fasciitis with vasopressor-dependent shock: A propensity score-matched analysis from 130 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2017; 64:877–885

321. Madsen MB, Lange T, Hjortrup PB, et al: Immunoglobulin for necrotising soft tissue infections (INSTINCT): Protocol for a randomised trial. *Dan Med J* 2016; 63:A5250




322. Manuale di infettivologia neonatale, SIN, 3 edizione

323. Damiani E et al. Effect of Performance Improvement Programs on Compliance with Sepsis Bundles and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. PLoS ONE 10(5): e0125827. doi:10.1371/journal.pone.0125827 <http://www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/default.aspx>
324. Levy MM et al. The sepsis surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. Crit Care Med 2018;46:997-1000 <https://sepsistrust.org/wp-content/uploads/2017/08/Inpatient-adult-NICE-Final-1107-2-1.pdf>
325. Daniels R The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. Emerg Med J 2011;28:507e512
326. NICE. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. NICE Guideline 51. NICE, 2016 (updated September 2017). Available at: [www.nice.org.uk/ng51](http://www.nice.org.uk/ng51)<https://sepsistrust.org/education>
327. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8):801–10.
328. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304–77.
329. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, healthcare-, and hospital-acquired severe sepsis hospitalizations in the University Health System Consortium. Crit Care Med. 2015;43(9):1945–1951.
330. Chanu Rhee, MD, MPH [1,2] for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. JAMA Netw Open. 2019;2(2):e187571;
331. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale RJ, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on Circulatory Shock and Hemodynamic Monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 2014;40:1795–815;
332. Nates Joseph L., Nunnally Mark, Kleinpell Ruth et al. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research Critical Care Medicine 2016,44(8):1553-1602;
333. Flavio Lopes Ferreira, Daliana Peres Bota, Annette Bross, et al. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA. 2001;286(14):1754-1758
334. Patrick Van de Voorde et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support, Resuscitation 161 (2021), 327-387

## 6. Allegati

Surviving Sepsis  
Campaign

# Antibiotic Timing

	 <p><b>Shock is present</b></p>	 <p><b>Shock is absent</b></p>
<p><b>Sepsis is definite or probable</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials <b>immediately</b>, ideally within 1 hour of recognition.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials <b>immediately</b>, ideally within 1 hour of recognition.</p>
<p><b>Sepsis is possible</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials <b>immediately</b>, ideally within 1 hour of recognition.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Rapid assessment* of infectious vs. noninfectious causes of acute illness.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials <b>within 3 hours</b> if concern for infection persists.</p>

*\*Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and noninfectious causes of acute illness, and immediate treatment of acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible, this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood is thought to be high.*

**Table 1.** Main risk factors for multi-drug resistant pathogens.

<b>MRSA</b>	1.	Previous infection/colonization by MRSA in the last 12 months
	2.	Hemodialysis or peritoneal dialysis
	3.	Presence of central venous catheters or intravascular devices
	4.	Administration of multiple antibiotics in the last 30 days (in particular with cephalosporins or fluoroquinolones)
	5.	Immunodepression
	6.	Immunosuppressor treatments
	7.	Rheumatoid arthritis
	8.	Drug addiction
	9.	Patients coming from long-term care facilities or who have undergone hospital stay in the last 12 months
	10.	Close contact with patients colonized by MRSA
<b>ESBL</b>	1.	Previous infection/colonization with ESBL in the last 12 months
	2.	Prolonged hospitalization (>10 days, in particular in ICU/hospice/long-term care facilities)
	3.	Presence of permanent urinary catheter
	4.	Administration of multiple antibiotics in the last 30 days (particularly with cephalosporins or fluoroquinolones)
	5.	Patients with percutaneous endoscopic gastrostomy

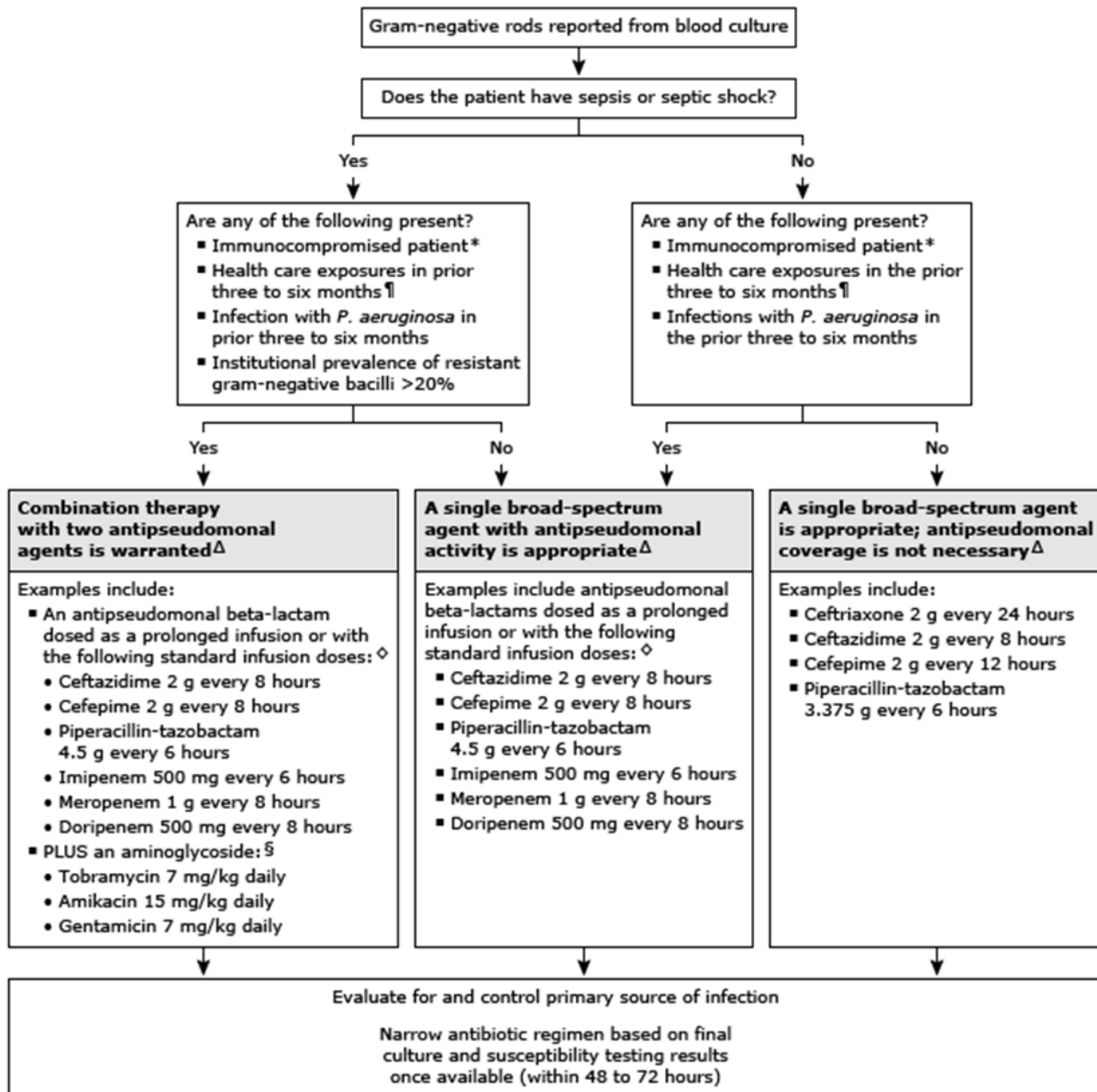
**Table 1. Cont.**

<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	1.	Previous infection/colonization with <i>P. aeruginosa</i> in the last 12 months
	2.	Administration of multiple antibiotics in the last 30 days (particularly with cephalosporins or fluoroquinolones)
	3.	Pulmonary anatomic abnormalities with recurrent infections (e.g., bronchiectasis)
	4.	Elderly patients (>80 years)
	5.	Scarce glycemic control in diabetic subjects
	6.	Presence of permanent urinary catheter
	7.	Prolonged steroid use (>6 weeks)
	8.	Neutropenic fever
	9.	Cystic fibrosis
<b><i>Candida spp.</i></b>	1.	Immunodepression
	2.	Presence of central venous catheters or intravascular devices
	3.	Patients in total parenteral nutrition
	4.	Prolonged hospitalization (>10 days, particularly in an ICU)
	5.	Recent surgery (particularly abdominal surgery)
	6.	Prolonged wide-range antibiotic administration
	7.	Previous necrotizing pancreatitis
	8.	Recent fungal infection/colonization

Note: ESBL: Extended Spectrum Beta-lactamase; ICU: Intensive Care Unit; MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.









## Algorithm for empiric antimicrobial selection for gram-negative bacillary bacteremia




### Dosing for prolonged infusions of beta-lactams<sup>[1-8]</sup>

	Creatinine clearance	Dose	Dosing interval	Infusion time
<b>Piperacillin-tazobactam*</b>	>20 mL/minute	3.375 or 4.5 g	Every 8 hours	4 hours
	≤20 mL/minute or intermittent HD or PD	3.375 or 4.5 g	Every 12 hours	4 hours
	CRRT <sup>§</sup>	3.375 or 4.5 g	Every 8 hours	4 hours
<b>Cefepime<sup>Δ</sup></b>	≥50 mL/minute	2 g	Every 8 hours	3 to 4 hours
	30 to 49 mL/minute	2 g	Every 12 hours	3 to 4 hours
	15 to 29 mL/minute	1 g	Every 12 hours	3 to 4 hours
	<15 mL/minute or intermittent HD	1 g	Every 24 hours	3 to 4 hours
	CRRT <sup>§</sup>	2 g	Every 12 hours	3 to 4 hours
<b>Imipenem<sup>◇</sup></b>	>70 mL/minute	500 mg or 1 g	Every 6 hours	3 hours
	41 to 70 mL/minute	500 mg or 750 mg	Every 8 hours	3 hours
	21 to 40 mL/minute	250 or 500 mg	Every 6 hours	3 hours
	6 to 20 mL/minute or intermittent HD or PD	250 or 500 mg	Every 12 hours	3 hours
	CRRT <sup>§</sup>	500 mg	Every 6 hours	3 hours
<b>Meropenem<sup>§</sup></b>	≥50 mL/minute	1 or 2 g	Every 8 hours	3 hours
	25 to 49 mL/minute	1 or 2 g	Every 12 hours	3 hours
	10 to 24 mL/minute	500 mg or 1 g	Every 12 hours	3 hours
	<10 mL/minute or intermittent HD	500 mg or 1 g	Every 24 hours, given after HD	3 hours
	CRRT <sup>§</sup>	1 or 2 g	Every 12 hours	3 hours
<b>Ceftazidime-avibactam<sup>×</sup></b>	>50 mL/minute	2.5 g	Every 8 hours	2 to 3 hours
	31 to 50 mL/minute	1.25 g	Every 8 hours	2 to 3 hours
	16 to 30 mL/minute	0.94 g	Every 12 hours	2 to 3 hours
	6 to 15 mL/minute	0.94 g	Every 24 hours	2 to 3 hours
	<5 mL/minute or intermittent HD	0.94 g	Every 48 hours, given after HD	2 to 3 hours
	CRRT <sup>§</sup>	1.25 g	Every 8 hours	2 to 3 hours
<b>Ceftolozane-tazobactam</b>	>50 mL/minute	1500 or 3000 mg	Every 8 hours	3 hours
	30 to 50 mL/minute	750 or 1500 mg	Every 8 hours	3 hours
	15 to 29 mL/minute	375 or 750 mg	Every 8 hours	3 hours
	<15 mL/minute or intermittent HD	150 or 375 mg	Every 8 hours (start after loading dose)	3 hours
	CRRT <sup>§</sup>	750 or 1500 mg	Every 8 hours	3 hours
<b>Cefiderocol</b>	≥60 mL/minute	2 g	Every 6 hours	3 hours
	30 to 59 mL/minute	1.5 g	Every 8 hours	3 hours
	15 to 29 mL/minute	1 g	Every 8 hours	3 hours
	<15 mL/minute or intermittent HD	750 mg	Every 12 hours	3 hours
	CRRT <sup>§</sup>	1.5 g	Every 12 hours	3 hours
	<b>Estimated glomerular filtration rate</b>	<b>Dose</b>	<b>Dosing interval</b>	<b>Infusion time</b>
<b>Meropenem-vaborbactam</b>	≥50 mL/minute	4 g	Every 8 hours	3 hours
	30 to 49 mL/minute	2 g	Every 8 hours	3 hours
	15 to 29 mL/minute	2 g	Every 12 hours	3 hours
	<15 mL/minute or intermittent HD	1 g	Every 12 hours	3 hours
	CRRT <sup>§</sup>	2 g	Every 8 hours	3 hours

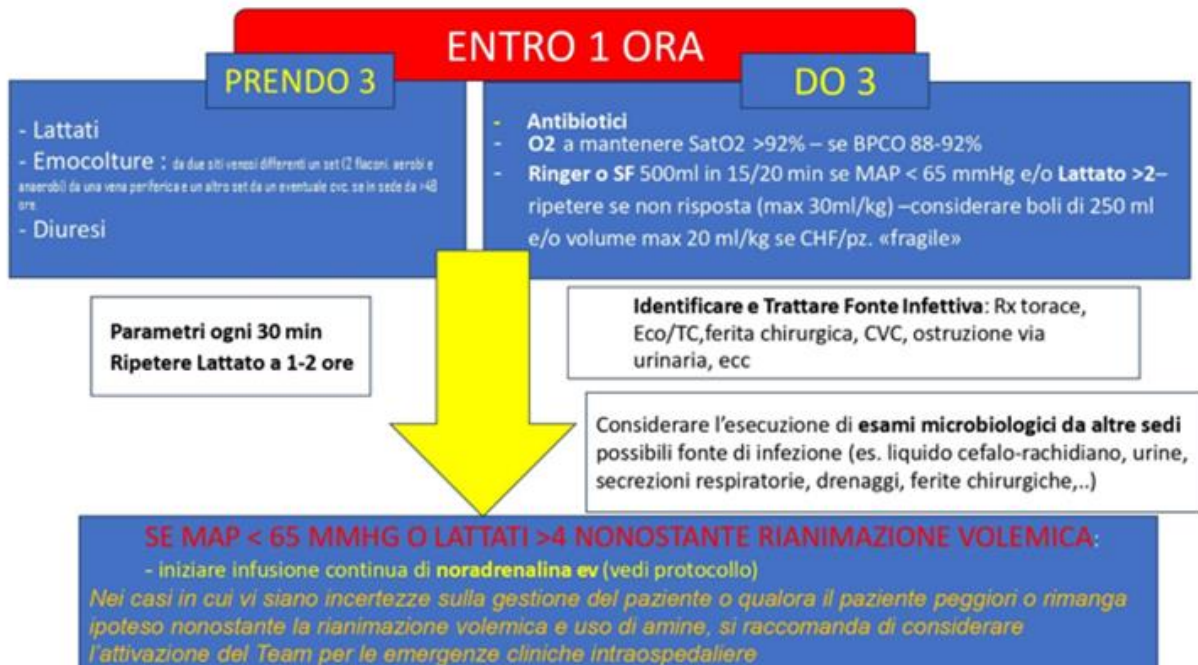
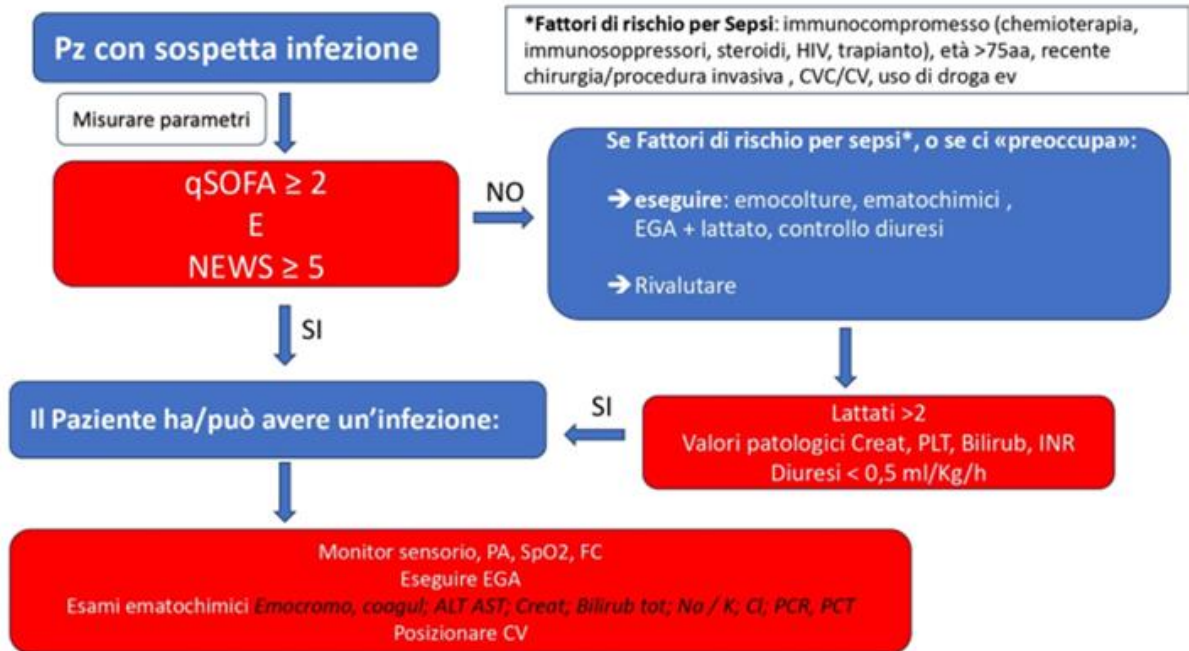
# Vasoactive Agent Management

	 Use norepinephrine as first-line vasopressor.
<i>For patients with septic shock on vasopressors</i>	 Target a MAP of 65 mm Hg.
	 <b>Consider</b> invasive monitoring of arterial blood pressure.
<i>If central access is not yet available</i>	 <b>Consider</b> initiating vasopressors peripherally.*
<i>If MAP is inadequate despite low-to-moderate norepinephrine</i>	 <b>Consider</b> adding vasopressin.
<i>If cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion is present despite adequate volume status and blood pressure</i>	 <b>Consider</b> adding dobutamine or switching to epinephrine.

-  Strong recommendations are displayed in green
-  Weak recommendations are displayed in yellow.

\*When vasopressors are used peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein proximal to the antecubital fossa.

## Gestione del paziente adulto settico



# COVID-19 Resources

**Summary of recommendations on the management of patients with COVID-19 and ARDS**

COVID-19 with mild ARDS	COVID-19 with mod to severe ARDS	Rescue/adjunctive therapy
<p><b>DO:</b> Vt 4-8 ml/kg and P<sub>plat</sub> &lt;30 cm H<sub>2</sub>O</p> <p><b>DO:</b> Investigate for bacterial infection</p> <p><b>DO:</b> Target SpO<sub>2</sub> 92% - 96%</p> <p><b>CONSIDER:</b> Conservative fluid strategy</p> <p><b>CONSIDER:</b> Empiric antibiotics</p>	<p><b>CONSIDER:</b> Higher PEEP <i>PEEP should be tailored to individual response</i></p> <p><b>CONSIDER:</b> NMBA boluses to facilitate ventilation targets</p> <p><b>CONSIDER:</b> <i>if PEEP responsive</i> Traditional recruitment maneuvers</p> <p><b>CONSIDER:</b> Prone ventilation 12 -16 h</p> <p><b>CONSIDER:</b> <i>if proning, high P<sub>plat</sub>, asynchrony</i> NMBA infusion for 24 h</p> <p><b>DON'T DO:</b> Staircase recruitment maneuvers</p>	<p><b>CONSIDER:</b> <i>if proning, high P<sub>plat</sub>, asynchrony</i> NMBA infusion for 24 h</p> <p><b>CONSIDER:</b> Prone ventilation 12 -16 h</p> <p><b>CONSIDER:</b> A trial of inhaled nitric oxide <i>STOP if no quick response</i></p> <p><b>CONSIDER:</b> V-V ECMO or referral to ECMO center <i>follow local criteria for ECMO</i></p>

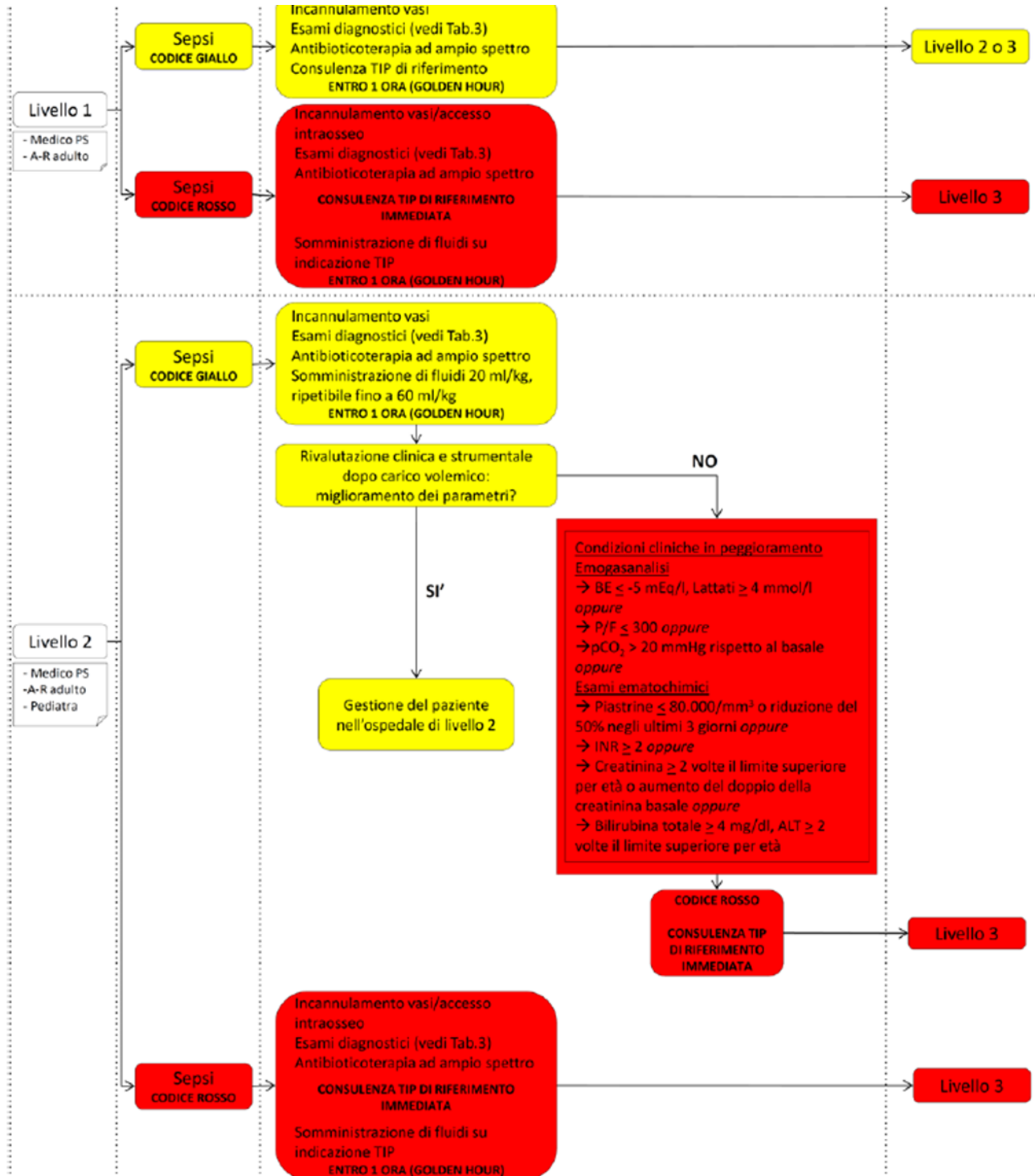
Mod = moderate  
ARDS = adult respiratory distress syndrome  
P<sub>plat</sub> = plateau pressure  
SpO<sub>2</sub> = peripheral capillary oxygen saturation  
PEEP = positive end-expiratory pressure  
NMBA = neuromuscular blocking agents  
ECMO = extracorporeal membrane oxygenation

# COVID-19 Resources

**Summary of recommendations of the COVID-19 guidelines therapeutic update**

Severe COVID-19	Critical COVID-19
<b>DO:</b> Systemic corticosteroids	
<b>CONSIDER:</b> Dexamethasone over other corticosteroids	
<b>DO:</b> Pharmacologic VTE prophylaxis	
<b>CONSIDER:</b> Remdesivir	<b>CONSIDER avoiding:</b> Remdesivir
<b>CONSIDER avoiding:</b> Convalescent plasma outside of clinical trials	
<b>CONSIDER avoiding:</b> Full anticoagulation in patients without VTE outside of clinical trials	
<b>DON'T DO:</b> Hydroxychloroquine	
<b>UNCERTAIN:</b> Awake proning	

## Gestione del bambino con sepsi



## Segni e sintomi da considerare nel bambino a rischio di sepsi

Diagnosi principali da considerare	Sintomi e segni in associazione alla febbre
Malattia meningococcica	Rash che non si schiarisce, con uno o più dei seguenti sintomi e segni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bambino con aspetto sofferente;</li> <li>• lesioni con diametro &gt; 2 mm (porpora);</li> <li>• tempo di refill capillare <math>\geq 3</math> secondi;</li> <li>• rigidità nucale.</li> </ul>
Meningite batterica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidità nucale</li> <li>• Fontanella tesa</li> <li>• Ridotto livello di coscienza</li> <li>• Convulsioni generalizzate</li> </ul> <p>Considerare che nel primo anno di vita i segni classici di meningite sono spesso assenti.</p>
Encefalite erpetica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segni neurologici focali</li> <li>• Convulsioni focali</li> <li>• Ridotto livello di coscienza</li> </ul>
Polmonite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachipnea (FR &gt;60 atti/min, età 0-5 mesi; &gt;50 atti/min, età 6-12 mesi; &gt;40 atti/min, età &gt;12 mesi)</li> <li>• Crepitii all'auscultazione toracica</li> <li>• Alitamento delle pinne nasali</li> <li>• Rientramenti intercostali</li> <li>• SpO<sub>2</sub> <math>\leq 95\%</math></li> </ul>
Infezione delle vie urinarie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vomito</li> <li>• Inappetenza</li> <li>• Letargia</li> <li>• Irritabilità</li> <li>• Dolore o dolorabilità addominale</li> <li>• Pollachiuria o disuria</li> </ul> <p>E' necessario considerare questa diagnosi in tutti lattanti di età inferiore a 3 mesi con febbre di origine sconosciuta.</p>
Artrite settica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumefazione di un arto o di un'articolazione</li> <li>• Non usa un'estremità</li> <li>• Non carica un arto</li> </ul>
Malattia di Kawasaki	<p>Febbre da più di 5 giorni e almeno 4 dei seguenti segni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• iperemia congiuntivale bilaterale;</li> <li>• lesioni della mucose delle alte vie aeree (ad esempio, faringe iperemico, labbra secche fessurate o lingua a fragola);</li> <li>• modifiche alle estremità (ad esempio, edema, eritema o desquamazione );</li> <li>• rash polimorfo;</li> <li>• linfadenopatia cervicale.</li> </ul> <p>E' necessario considerare che in casi rari può essere diagnosticata una malattia di Kawasaki atipica con un numero minore di manifestazioni cliniche.</p>

**Table 1 – Normal values for age: respiratory rate.**

Respiratory rate for age	1 month	1 year	2 year	5 year	10 year
Upper limit of normal range	60	50	40	30	25
Lower limit of normal range	25	20	18	17	14

**Table 2 – Normal values for age: heart rate.**

Heart rate for age	1 month	1 year	2 year	5 year	10 year
Upper limit of normal range	180	170	160	140	120
Lower limit of normal range	110	100	90	70	60

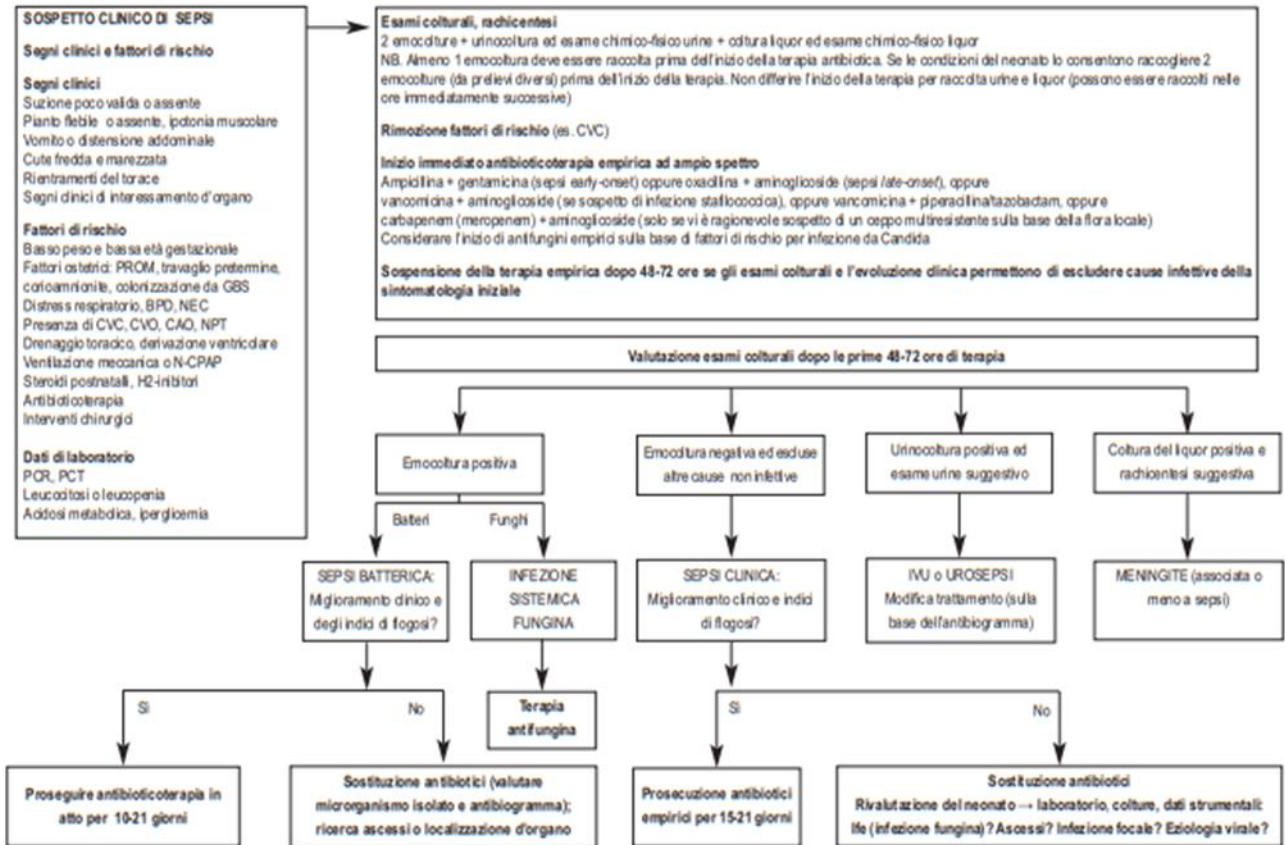
**Table 3 – Normal values for age: systolic and mean arterial blood pressure (MAP). Fifth (p5) and fiftieth (p50) percentile for age.**

Blood pressure for age	1 month	1 year	5 year	10 year
p50 for systolic BP	75	95	100	110
p5 for systolic BP	50	70	75	80
p50 for MAP	55	70	75	75
p5 for MAP	40	50	55	55



## Flow chart diagnostico-terapeutica per la gestione della sepsi nel neonato

### FLOW-CHART DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA



## FLOW-CHART DIAGNOSTICA-TERAPEUTICA

### SOSPETTO CLINICO DI SEPSI

#### SEGNI CLINICI E FATTORI DI RISCHIO

##### Segni clinici

Suzione poco valida o assente  
 Pianto flebile o assente, ipotonia muscolare  
 Vomito o distensione addominale  
 Cute fredda e marezzata  
 Rientramenti del torace  
 Segni clinici di interessamento d'organo

##### Fattori di rischio

- Basso peso e bassa età gestazionale
- Fattori ostetrici: PROM, travaglio pretermine, corioamnionite, colonizzazione da GBS
- Distress respiratorio, BPD, NEC
- Presenza di CVC, CVO, CAO, NPT
- Drenaggio toracico, derivazione ventricolare
- Ventilazione meccanica o N-CPAP
- Steroidi postnatali, H2-inibitori
- Antibiotico terapia
- Interventi chirurgici

##### Dati di laboratorio

PCR, PCT  
 Leucocitosi o leucopenia  
 Acidosi metabolica, iperglicemia

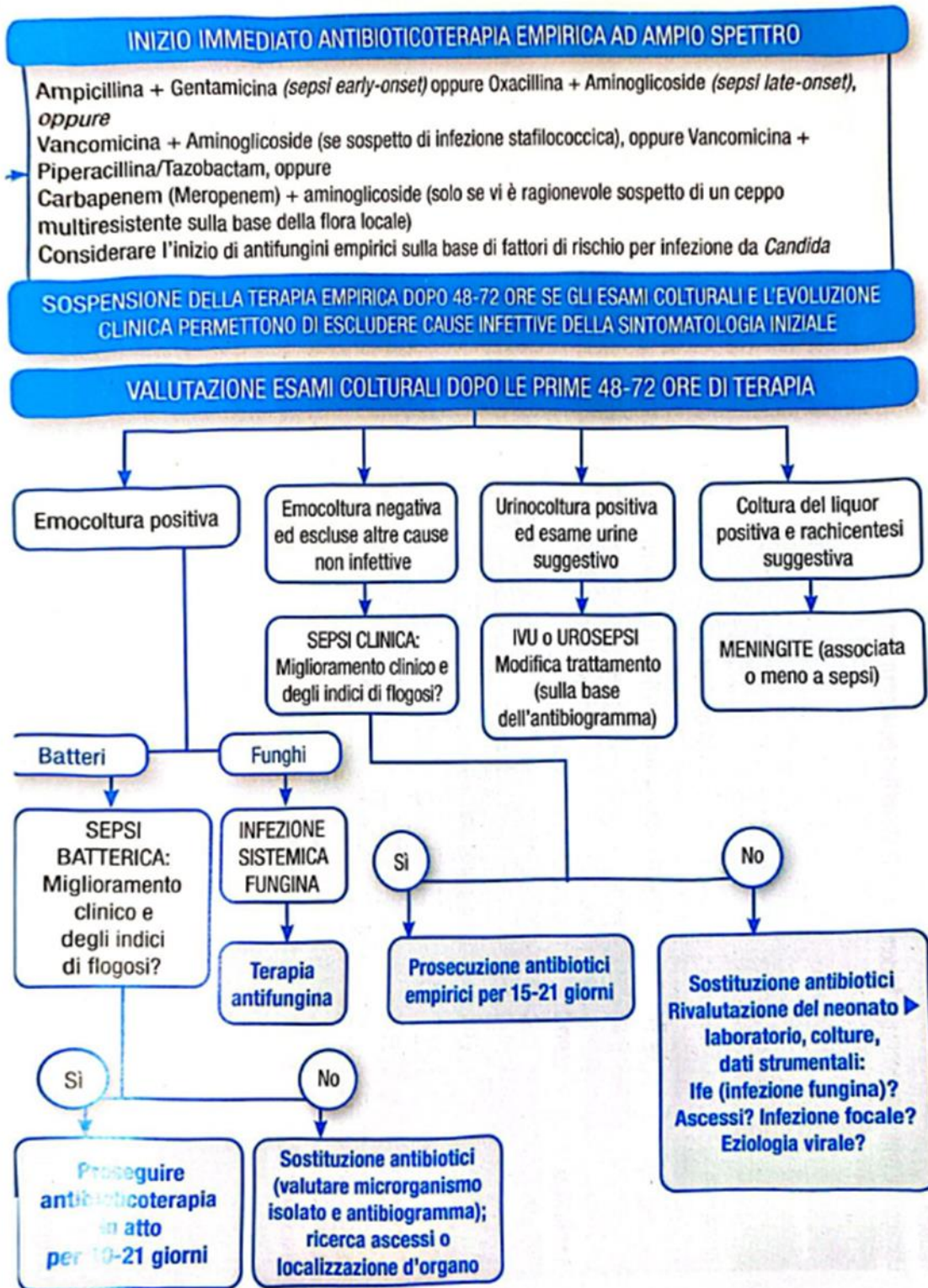
### ESAMI CULTURALI, RACHICENTESI

2 Emocolture + Urinocoltura ed esame chimico-fisico urine + Coltura liquor ed esame chimico-fisico liquor  
 NB. Almeno 1 emocoltura deve essere raccolta prima dell'inizio della terapia antibiotica. Se le condizioni del neonato lo consentono raccogliere 2 emocolture (da prelievi diversi) prima dell'inizio della terapia. Non differire l'inizio della terapia per raccolta urine e liquor (possono essere raccolti nelle ore immediatamente successive). Ricerca di acidi nucleici virali (HSV, *Enterovirus*, SARS-CoV-2) nei liquidi biologici (sangue, liquor, aspirato nasale, feci)

### RIMOZIONE FATTORI DI RISCHIO (AD ES. CVC)

Strategie per ridurre l'incidenza di LONS e limitare l'uso inappropriato di vancomicina

1. *Maximal barrier precautions* durante l'inserzione dei CVC
2. Accurata disinfezione della cute durante il prelievo di sangue per emocoltura
3. Prelevare di routine 2 campioni di sangue per emocoltura e in linea generale considerare come contaminazione l'isolamento di un CONS da un singolo campione
4. Evitare quando possibile l'uso della vancomicina per la terapia empirica di una sospetta LONS
5. Sospendere l'antibiotico terapia dopo 48-72 ore se le colture rimangono negative
6. Non prolungare, se possibile, la terapia di una sepsi da CONS oltre i 10 giorni



Dosaggi consigliati per i principali antibiotici in età neonatale (modificata e tradotta da: Remington JS, Klein JO, et al. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Seventh Edition, 2011)

Antibiotico	Via di somministrazione	Dosaggio (mg/kg) e intervallo di somministrazione				
		Peso <1200 g	Peso 1200-2000 g		Peso > 2000	
Antibiotici		Età 0-4 settimane	Età 0-7 giorni	Età >7 giorni	Età 0-7 giorni	Età 0-7 giorni
Amikacina (DS)	e.v., i.m.	7,5 q12h	7,5 q12h	7,5 q8h	10 q12h	10 q8h
Amikacina (M)	e.v., i.m.	18 q48h	15 q36h	15 q24h	15 q24-36h	15 q24h
Ampicillina						
Meningite	e.v., i.m.	100 q12h	100 q12h	100 q8h	100 q8h	100 q6-8h
Altre infezioni	e.v., i.m.	50 q12h	50 q12h	50 q8h	50 q8h	50 q6-8h
Aztreonam	e.v., i.m.	30 q12h	30 q12h	30 q8h	30 q8-12h	30 q6-8h
Cefazolina	e.v., i.m.	20 q12h	20 q12h	20 q12h	20 q12h	20 q8h
Cefepime	e.v., i.m.	50 q12h	50 q12h	50 q8h	50 q12h	50 q8h
Cefotaxime	e.v., i.m.	50 q12h	50 q12h	50 q8h	50 q12h	50 q8h
Ceftazidime	e.v., i.m.	50 q12h	50 q12h	50 q8h	50 q8h	50 q8h
Clindamicina	e.v., i.m.	5-7,5 q12h	5-7,5 q12	5-7,5 q8h	5-7,5 q8h	5-7,5 q6h
Gentamicina (DS)	e.v., i.m.	2,5 q18h	2,5 q12h	2,5 q8h	2,5 q12h	2,5 q8h
Gentamicina (M)	e.v., i.m.	5 q48h	4 q36h	4 q24h	4 q24h	4 q24h
Imipenem	e.v., i.m.	20 q12h	20 q12h	20 q12h	20 q12h	20 q8h
Linezolid	e.v.	10 q8h	10 q12h	10 q8h	10 q12h	10 q8h
Metronidazolo	e.v.	7,5 q48h	7,5 q24h	7,5 q12h	7,5 q12h	15 q12h
Meropenem	e.v., i.m.	20 q12h	20 q12h	20 q8-12h	20 q8-12h	20 q8h
Nafcillina	e.v.	25 q12h	25 q12h	25 q8h	25 q8h	25-50 q6h
Oxacillina	e.v., i.m.	25 q12h	25 q12h	25 q8h	25 q8h	25-50 q6h
Penicillina G (unità)						
Meningite	e.v.	50000 q12h	50000 q12h	50000 q8h	50000 q8h	50000 q6h
Altre infezioni	e.v.	25000 q12h	25000 q12h	25000 q8h	25000 q8h	25000 q6h
Piperacilina/tazobactam	e.v., i.m.	50-75 q12	50-75 q12h	50-75 q8h	50-75 q8h	50-75 q6h
Rifampina	e.v.	5-10 q12	5-10 q12h	5-10 q12h	5-10 q12h	5-10 q12h
Ticarcillina-clavulanato	e.v., i.m.	75 q12h	75 q12h	75 q8h	75 q8h	75 q6h
Tobramicina (DS)	e.v., i.m.	2,5 q18h	2 q12h	2 q8h	2 q12h	2 q8h
Tobramicina (M)	e.v., i.m.	5 q48h	4 q36h	4 q24h	4 q24h	4 q24h
Vancomicina	e.v.	15 q24h	10-15 q12h	10-15 q8-12h	10-15 q8h	10-15 q8h

DS: dosaggio giornaliero standard; M: monosomministrazione giornaliera; q: ogni.

<b>Vancomicina</b>					
Iniziare con dose da carico di 20 mg/kg seguita da dose di mantenimento secondo i valori di creatinina					
<i>EG &lt;=28</i>		<i>EG &gt;28</i>			
<i>Creatinina sierica (l)</i>	<i>Dose</i>	<i>Creatinina sierica (l)</i>	<i>Dose</i>		
<0,5	15 mg/kg q 12 ore	<0,7	15 mg/kg q 12 ore		
0,5-0,7	20 mg/kg q 24 ore	0,7-0,9	20 mg/kg q 24 ore		
0,8-1	15 mg/kg q 24 ore	1-1,2	15 mg/kg q 24 ore		
1,1-1,4	10 mg/kg q 24 ore	1,3-1,6	10 mg/kg q 24 ore		
>1,4	15 mg/kg q 48 ore	>1,6	15 mg/kg q 48 ore		

### Gestione shock settico nel neonato

<b>Disfunzione cardiovascolare</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Nonostante la somministrazione e.v. di soluzione isotonica in bolo &gt; 40 ml/kg in un'ora.</li> <li>▶ Ipotensione &lt; 5° P per l'età o valori di pressione sistolica &lt; 2 DS per l'età.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Oppure</p> <p>Necessità di farmaci vasoattivi per mantenere la pressione arteriosa nei range di normalità per l'età (dopamina &gt; 5 mg/kg/min o dobutamina, epinefrina o norepinefrina a qualsiasi dose).</p> <p style="text-align: center;">Oppure</p> <p>Due dei seguenti elementi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Acidosi metabolica inspiegabile: deficit di EB &gt; 5mEq/l</li> <li>▶ Lattati 2 volte superiori il limite di normalità</li> <li>▶ Oliguria: diuresi &lt; 0,5 ml/kg/h</li> <li>▶ Tempo di ri-perfusione &gt; 5°.</li> <li>▶ Differenziale della temperatura corporea centro/ periferia &gt; 3°C.</li> </ul>
<b>Disfunzione respiratoria</b>
<p>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300 in assenza di cardiopatia cianogena o preesistente patologia respiratoria</p> <p style="text-align: center;">Oppure</p> <p>PaCO<sub>2</sub> &gt; A 65 torr o 20 mmHg &gt; ai valori basali.</p> <p style="text-align: center;">Oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Necessità di FIO<sub>2</sub> &gt; 50% per mantenere una SaO<sub>2</sub> &gt; 92%</li> <li>▶ Necessità di ventilazione meccanica di tipo invasivo e non</li> </ul>
<b>Disfunzione neurologica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Punteggio della scala di Glasgow &lt; 11</li> <li>▶ Cambiamento acuto dello stato mentale e riduzione del punteggio di Glasgow &gt; 3</li> </ul>
<b>Disfunzione ematologica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Conta delle piastrine &lt; 80.000/mm<sup>3</sup></li> <li>▶ International normalized ratio &gt; 2</li> </ul>
<b>Disfunzione renale</b>
<p>creatinina superiore a 2 volte rispetto ai valori di normalità per l'età</p>
<b>Disfunzione epatica</b>
<p>GOT raddoppiate rispetto ai valori di normalità.</p>

<p><b>Obiettivi (III livello)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Garantire la pervietà delle vie aeree, l'ossigenazione e la ventilazione.</li> <li>▶ Mantenere la circolazione (normale perfusione e pressione)</li> <li>▶ Mantenere la frequenza cardiaca nei range di normalità per l'età</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Risultati attesi (III livello)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Riduzione del tempo di refill &lt; 2"</li> <li>▶ Normalizzazione delle pulsazioni</li> <li>▶ Estremità calde</li> <li>▶ Diuresi &gt; 1 ml/kg/h</li> <li>▶ Miglioramento dello stato di coscienza</li> <li>▶ Normalizzazione della pressione arteriosa</li> <li>▶ Gradiente SaO<sub>2</sub> pre e post-duttale &lt; 5% e SaO<sub>2</sub> &gt; 95%</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Monitoraggio di (III livello):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Temperatura</li> <li>▶ Pulsossimetria pre e post duttale</li> <li>▶ Pressione arteriosa centrale</li> <li>▶ Elettrocardiografia continua</li> <li>▶ pH arterioso</li> <li>▶ Diuresi</li> <li>▶ Glicemia e calcemia</li> </ul>
---

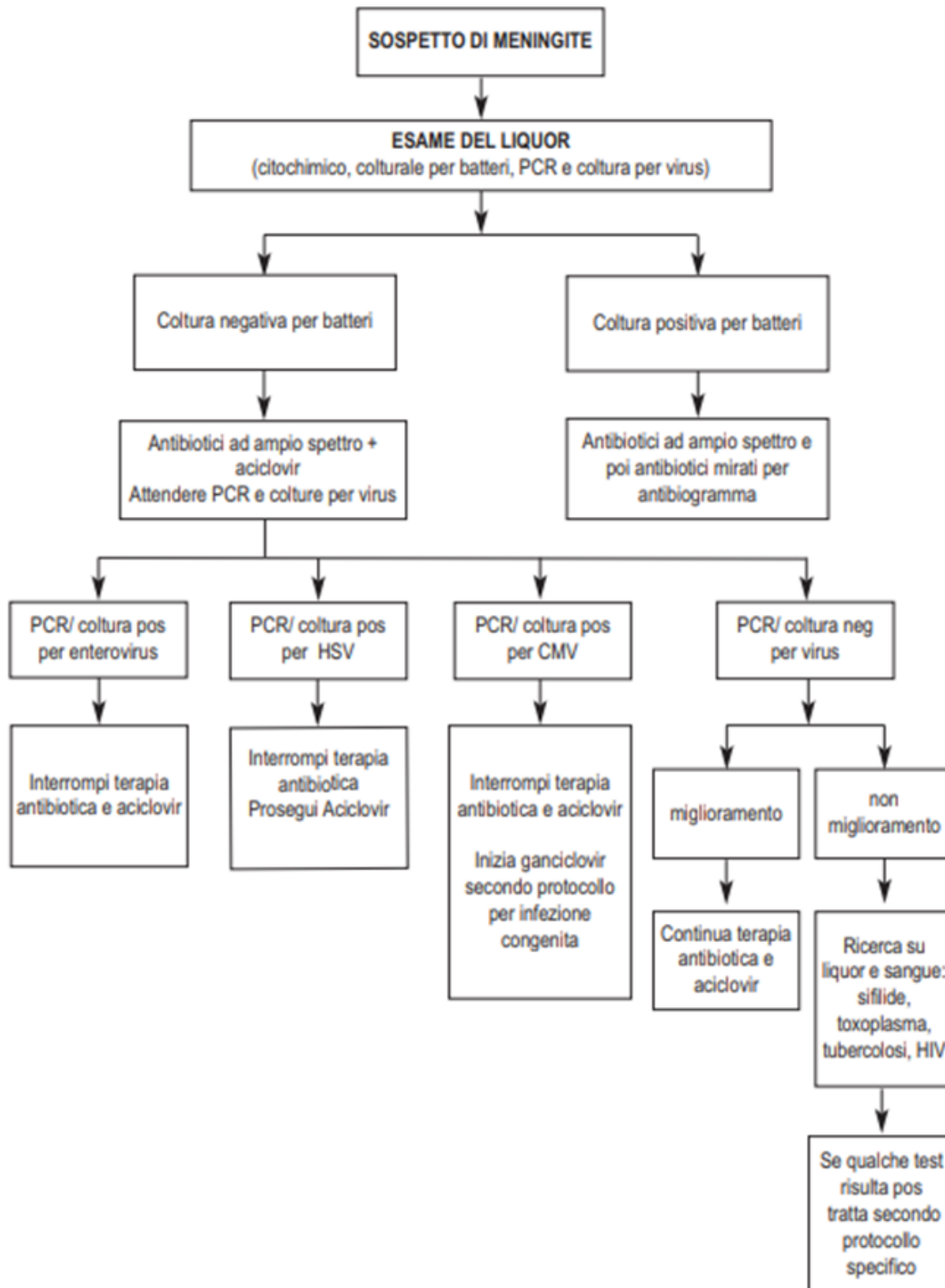
**Figura 2.** ABCs prima ora di rianimazione.

<p><b>Obiettivi (III livello)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Mantenere adeguate frequenza cardiaca, perfusione e pressione</li> </ul> <p><i>Garantire:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ SaO<sub>2</sub> venosa centrale &gt; 70%,</li> <li>▶ CI &gt; 3,3 L/min/m<sup>2</sup></li> <li>▶ flusso VCS &gt; 40ml/kg/min.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Risultati terapeutici attesi (III livello)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Refill capillare &lt; 2"</li> <li>▶ Normalizzazione delle pulsazioni</li> <li>▶ Assenza di differenziale della pulsazione centro/periferia</li> <li>▶ Estremità calde</li> <li>▶ Diuresi &gt; 1ml/kg/h</li> <li>▶ Normale stato di coscienza</li> <li>▶ Normale pressione arteriosa</li> <li>▶ SaO<sub>2</sub> periferica &gt; 95%</li> <li>▶ Gradiente SaO<sub>2</sub> pre e postduttale &lt; 5%</li> <li>▶ SaO<sub>2</sub> centrale venosa &gt; 70%</li> <li>▶ Assenza di <i>shunt</i> dx/sx, rigurgito tricuspidalico o insufficienza ventricolare dx all'esame ecocardiografico</li> <li>▶ Normalizzazione dei livelli ematici di glicemia e Ca<sup>++</sup></li> <li>▶ Flusso VCS &gt; 40 ml/kg/min</li> <li>▶ CI &gt; 3,3 l/min/m<sup>2</sup></li> <li>▶ INR normale</li> <li>▶ Normali <i>anion gap</i> e lattati</li> <li>▶ <i>Overload</i> di fluidi &lt; 10%</li> </ul>
---

<p><b>Monitoraggio (III livello)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pulsossimetria</li> <li>▶ pH arterioso</li> <li>▶ Elettrocardiogramma in continuo</li> <li>▶ Pressione arteriosa continua intra-arteriosa</li> <li>▶ Temperatura</li> <li>▶ Glicemia e calcemia</li> <li>▶ Diuresi (in e output)</li> <li>▶ Pressione venosa centrale e SaO<sub>2</sub></li> <li>▶ CO</li> <li>▶ Flusso VCS</li> <li>▶ INR</li> <li>▶ <i>Anion gap</i> e lattati</li> </ul>
---

**Figura 3.** Stabilizzazione: dopo la prima ora (TIN) supporto emodinamico.

## FLOW CHART DIAGNOSI E TRATTAMENTO della MENINGITE NEONATALE



### Dosaggio antibiotici/antivirali e.v. specifico per meningite

Antibiotico ev	intervallo secondo età cronologica e peso	
Penicillina 50.000 UI/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età > 7 gg:	ogni 6 h
Ampicillina 100 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età > 7 gg:	ogni 6-8 h
Cefotaxime 50 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN > 2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
Ceftazidime 50 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
Gentamicina 2.5 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 18 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN > 2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
Vancomicina 10-15 mg/kg/dose <i>(valutare l'eventualità di somministrazione intraventricolare)</i>	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 24 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8-12h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
Meropenem 20 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8-12h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8-12h
	PN > 2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
Aciclovir 20 mg/kg/dose		ogni 8 h



### Terapia endovenosa mirata per microrganismo identificato nel liquor mediante coltura o PCR

Germe	Antibiotico e.v.		Antibiotico e.v.
Streptococco di gruppo B	Penicillina o ampicillina (o cefotaxime)	+	Gentamicina
	<i>Se il liquor di controllo è sterile e la clinica è migliorata: stop gentamicina Proseguire solo con ampicillina per almeno altri 14 gg di terapia dopo il primo riscontro di liquor negativo alla coltura microbiologica</i>		
Batteri enterici Gram negativi (E coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Proteus, Pseudomonas, Serratia)	Cefotaxime o ceftazidime (se pseudomonas)	+	aminoglicoside
	<i>Se l'antibiogramma è in accordo, questa associazione di antibiotici va proseguita per almeno 14 giorni dopo il primo liquor sterile; poi si prosegue con il cefotaxime da solo per un totale di almeno 21 giorni di terapia</i>		
Listeria monocytogenes	Ampicillina	+	gentamicina
	<i>Se il liquor di controllo è sterile e la clinica è migliorata: stop gentamicina Proseguire solo con ampicillina per almeno altri 14 gg di terapia dopo il primo riscontro di liquor negativo alla coltura microbiologica</i>		
Streptococcus pneumoniae	Penicillina o ampicillina	+	cefotaxime
	<i>Sulla base dell'antibiogramma si può proseguire con uno dei due farmaci</i>		
Enterococcus species	Ampicillina o vancomicina (se ampicillino-resistente)	+	gentamicina
	<i>Proseguire terapia per 14-21 gg</i>		
Coagulase negative staphylococci (CoNS)	Vancomicina <small>valutare la somministrazione intraventricolare</small>	+/-	gentamicina
	<i>Proseguire terapia per 14-21 gg</i>		
Candida species	Amfotericina B	+/-	flucitosina
	<i>Proseguire terapia per 21 gg dopo la sterilizzazione del liquor ed eseguire TAC per frequente associazione con complicazioni</i>		
Herpes Simplex Virus	Aciclovir (vedi patologia specifica)		
	<i>Proseguire terapia per 21 gg</i>		
Cytomegalovirus	Ganciclovir (vedi patologia specifica)		
Enterovirus	Immunoglobuline e.v. (possibile pleconaril, attualmente usato solo nell'adulto)		
HIV	Protocolli multifarmaco antiretrovirali (vedi patologia specifica)		
Sifilide	Penicillina ad alte dosi (vedi patologia specifica)		
Toxoplasma	Pirimetamina e sulfadiazina (vedi patologia specifica)		
Tubercolosi	Protocolli multifarmaco antimicobatteri (vedi patologia specifica)		