

---

**Dr. Francesco Artom**

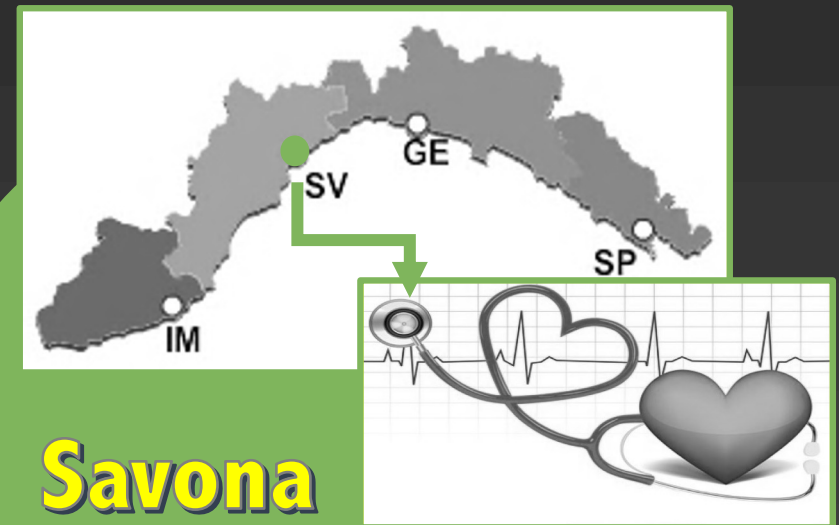
---

*Ospedale San Paolo – Savona  
Area Critica Medicina Interna  
U.T.I.M.*

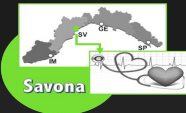
---

**SEPSI e SHOCK**  
**SETTICO**

# **Area Critica in Medicina Interna**



**Sabato 20 Maggio 2023**  
**Nh Darsena Hotel**



# Il riconoscimento precoce...

- Patologia tempo-dipendente il cui esito dipende dalla rapidità del riconoscimento e l'efficacia della gestione a partire fin dalla prima ora.
- Comprensione della fisiopatologia in continua evoluzione
- Incidenza e mortalità in aumento. 1.4 milioni di sepsi/anno in Europa (mortalità 20-40%). Invecchiamento popolazione, cronicità malattie, devices, interventi invasivi aumentano l'incidenza.
- Manca percezione di patologia come nella Golden Hour al pari di IMA, ACC, Insuff. Respiratoria, ICTUS, Trauma
- Talvolta presentazione subdola. Sintomi non specifici



EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS

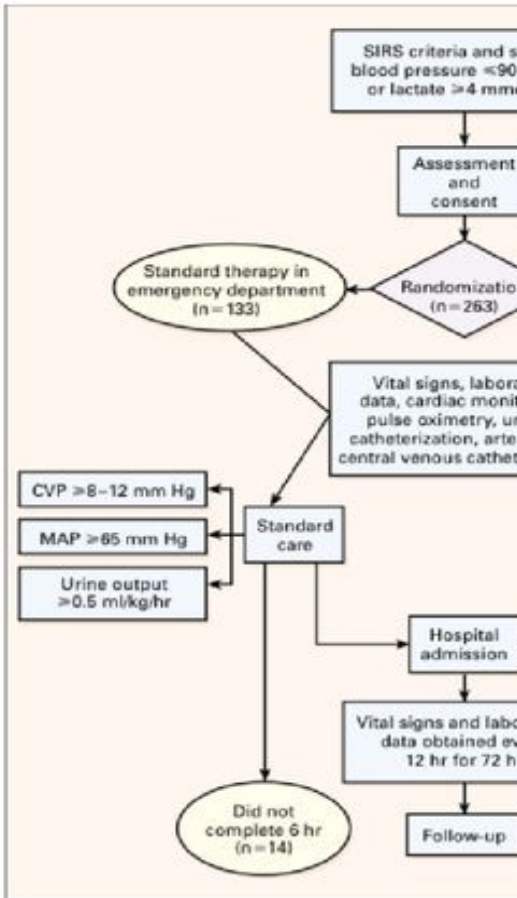
EMANUEL RIVERS  
ALEXANDRIA MUZZIN, E

The New England Journal of Medicine

JULIE RESSLER, B.S.,  
MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S.,  
ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,  
FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP\*



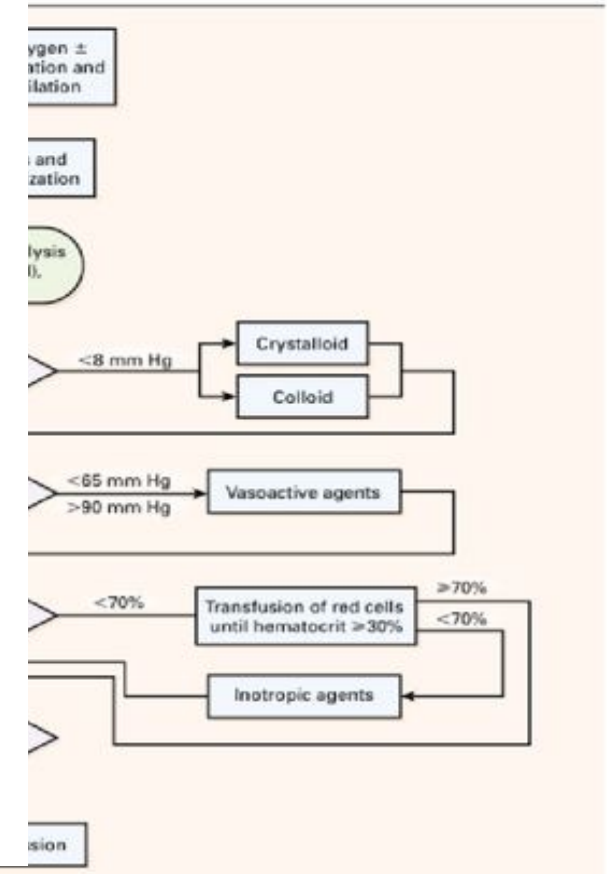
VARIABLE

VARIABLE	STANDARD THERAPY (N=133)	EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY (N=130)
In-hospital mortality†		
All patients	59 (46.5)	38 (30.5)
Patients with severe sepsis	19 (30.0)	9 (14.9)
Patients with septic shock	40 (56.8)	29 (42.3)

Rivers E et al. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.

STANDARD THERAPY (N=133)      EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY (N=130)

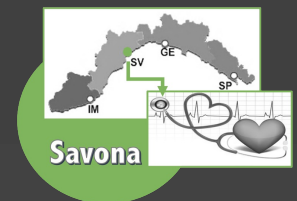
no. (%)



# EGDT in discussione

- 2014 pubblicazione di 3 grossi studi multicentrici: ProCESS (Protocol-Based Care for Early Septic Shock) USA, ARISE (Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation) Australia e Nuova Zelanda, ProMISE (Protocolized Management in Sepsis) UK dimostrano la sostanziale parità di efficacia di un trattamento standard, basato sul giudizio del clinico, con il protocollo dell'EGDT, mentre numerosi studi confermano la validità di un approccio basato sul riconoscimento precoce, inizio di una adeguata terapia antibiotica e gestione del profilo emodinamico.
- 2016 nuove Linee Guida della Survive Sepsis Campaign

Area Critica  
in Medicina Interna



Sabato 20 Maggio 2023  
Nh Darsena Hotel



# VARIE DEFINIZIONI

- **INFEZIONE** = Processo patologico causato dall'invasione di microorganismi patogeni o potenzialmente tali, in tessuti, fluidi o cavità corporee normalmente sterili.

- **SIRS** = Risposta infiammatoria sistemica a un'ampia varietà di processi non specifici (infezioni, traumi, ustioni, pancreatiti,...). E' caratterizzata dalla presenza di almeno 2 dei seguenti criteri:

- Temperatura corporea  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frequenza cardiaca  $> 90$  bpm
- Frequenza respiratoria  $> 20$  atti/min o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
- Conta dei globuli bianchi  $> 12000/\text{ml}$  o  $< 4000/\text{ml}$  o di neutrofili immaturi  $> 10\%$ .

- **SEPSI** = risposta infiammatoria sistemica (SIRS) conseguente a un'infezione, documentata o fortemente sospetta. La diagnosi di sepsi richiede la presenza di almeno 2 criteri SIRS.

- **SHOCK SETTICO** = Sepsi severa caratterizzata da un'ipotensione arteriosa non riconducibile ad altre cause ( $\text{PAS} < 90$  mmHg,  $\text{MAP} < 70$  mmHg o una riduzione della PAS di  $> 40$  mmHg rispetto alla PAS basale), che non risponde alla riespansione volemica.

La possibilità di risolvere l'ipotensione con farmaci vasopressori o inotropi non esclude la diagnosi di shock settico.

Lo shock settico è definito refrattario se persiste per più di un'ora e non risponde né alla somministrazione di liquidi, né ai farmaci vasopressori.



# 2016

## SEPSI (3)

**infezione complicata da una disfunzione di organo, pericolosa per la sopravvivenza e causata da una risposta sregolata dell'organismo**

- Iperperfusione indotta dalla Sepsi
- Aumento dei lattati oltre i limiti normali di laboratorio
- Diuresi  $< 0.5 \text{ mL/kg/ora}$  per più di 2 ore nonostante adeguata rianimazione con fluidi
- Danno polmonare acuto  $\text{Pao}_2/\text{FiO}_2 < 250$  in assenza di polmonite
- Danno polmonare acuto  $\text{Pao}_2/\text{FiO}_2 < 200$  in presenza di polmonite
- Creatinina  $> 2.0 \text{ mg/dL}$  ( $176.8 \text{ } \mu\text{mol/L}$ )
- Bilirubina  $> 2 \text{ mg/dL}$  ( $34.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$ )
- Conta piastrinica  $< 100.000 / \mu\text{L}$
- Coagulopatia ( $\text{INR} > 1.5$ )

**E' importante ricordare che per fare diagnosi di Sepsi il danno d'organo:**

- a. Non deve essere sede del focolaio infettivo (unica eccezione il polmonare)
- b. Né essere imputabile ad altre condizioni cliniche (es. Patologie croniche) ma "presumibilmente correlabile" all'evento settico

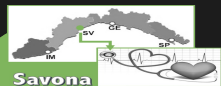
Tabella 2 – Definizione sepsi - Surviving Sepsis Campaign (Singer et Al. 2016, Dellinger et al. 2012)

## SHOCK SETTICO (3)

*Lo shock settico è un sottoinsieme della Sepsi dove profonde anomalie circolatorie metaboliche e cellulari sono associate ad un rischio maggiore di mortalità rispetto alla sola sepsi*

**In particolare lo shock settico è definito dalla presenza delle seguenti condizioni:**

- $\text{PAS} < 90 \text{ mmHg}$  o  $\text{PAM} < 70 \text{ mmHg}$  o decremento  $> 50 \text{ mmHg}$  della PAS rispetto ai valori di PA abituali ( paziente iperteso) nonostante un adeguato rimpiazzo volemico
- Necessità di somministrare farmaci vasopressori per mantenere la  $\text{PAS} > 90 \text{ mmHg}$  o la  $\text{PAM} > 70 \text{ mmHg}$  nonostante un adeguato rimpiazzo volemico
- Lattacidemia ( $> 4 \text{ mmol/L}$ ) in assenza di ipotensione (=shock settivo 'criptico') nonostante un adeguato rimpiazzo volemico
- Adeguato rimpiazzo volemico= carico idrico di  $30 \text{ ml/kg}$  di cristalloidi effettuato in uno o più boli in massimo 30-60 minuti



# SOFA

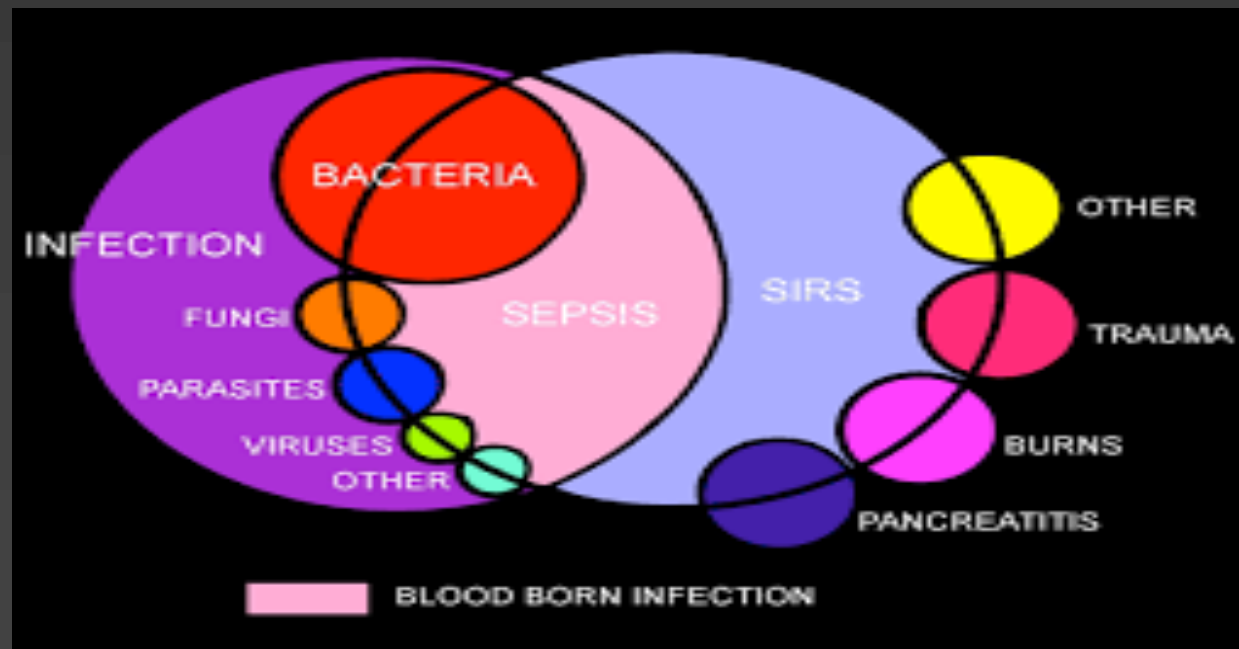
BIOMARKER	SOFA SCORE				
	0	1	2	3	4
Respiratory system- PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	> 400	<400	<300	<200 with respiratory support	<100 with respiratory support
Nervous system- Glasgow Coma Scale	15	13-15	10-12	6-9	<6
Cardiovascular system- Mean arterial pressure (MAP)	MAP > 70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine ≤ 5 µg/kg/min or dobutamine (any dose)	Dopamine > 5 µg/kg/min	Dopamine > 15 µg/kg/min
Liver- Bilirubin (mg/dl) [µmol/L]	< 1.2 (< 20)	1.2-1.9 [20-32]	2.0-5.9 [33-101]	6.0-11.9 [102-204]	>12.0 [> 204]
Coagulation- Platelets ×10 <sup>3</sup> /ml	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Kidneys- Creatinine (mg/dl) [µmol/L]; urine output	< 1.2 [< 110]	1.2-1.9 [110-170]	2.0-3.4 [171-299]	3.5-4.9 [300-440] (or urine output < 500 ml/day)	> 5.0 [> 440]; urine output < 200 ml/day

• Un **SOFA score di 2** si associa ad un rischio di mortalità di circa il 10% nella popolazione generale ospedalizzata con sospetta infezione.

• Il **qSOFA** per rendere più immediato ed efficace il riconoscimento del pz settico.

- 1) Alterazione dello stato di coscienza (GCS<15)
- 2) PAS < 100 mmHg
- 3) FR > 22/min

# Confronto SIRS vs qSOFA

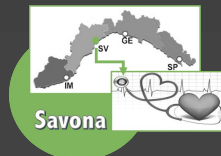


→ sensibilità ↓



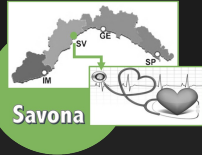
→ specificità ↓

Area Critica  
in Medicina Interna



Sabato 20 Maggio 2023  
Mil Baracca Hotel





# NEWS

TABELLA 1

PARAMETRI FISIologici	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza del respiro	≤ 8		9-11	12-20		20-24	≥ 25
Saturazione d'ossigeno	Totale: ≥ 5		Almeno ogni ora		L'infermiere informa il team medico. Il medico responsabile valuta urgentemente il paziente. Il livello assistenziale deve essere adeguato alla gravità clinica.		
Ossigeno supplementare	3 in un solo parametro						
Temperatura corporea	Totale: ≥ 7		<u>Monitoraggio continuo</u>				
Pressione sistolica							
Frequenza Cardiaca							
Stato di coscienza				Vigile			Richiamo verbale dolore provocato coma

## National Early Warning Score Triage Tool for Septic Patients

This article was published in the following DC  
Infection and Drug Resistance

Abdulaziz Almutary<sup>1</sup>  
Saqer Althunayyan<sup>2</sup>  
Khaled Alenazi<sup>3</sup>  
Abdulrahman Alqahtani<sup>4</sup>  
Badar Alotaibi<sup>5</sup>  
Marwa Ahmed<sup>6</sup>  
Isam S Osman<sup>7</sup>  
Adil Kakpuri<sup>8</sup>  
Abdulaziz Alanazi<sup>9</sup>  
Mohammed Arafat<sup>10</sup>  
Abdulmajeed Al-Mutairi<sup>11</sup>  
Fatma Bashraheel<sup>12</sup>  
Faisal Almazroua<sup>1</sup>

## Clinical Scores and Formal Triage for Screening of Sepsis and Adverse Outcomes on Arrival in an Emergency Department All-Comer Cohort

Ricardo Nieves Ortega<sup>1</sup>, Christiane Rosin<sup>1</sup>, Roland Bingisser<sup>1</sup>, Christian H Nickel<sup>1</sup>

**Purpose:** We assessed the National Early Warning Score (NEWS) in emergency triage for predicting sepsis-related outcomes.

**Methods:** A retrospective chart review of all cases enrolled in the sepsis management protocol for a one-year duration. The prevalence of sepsis in the triage area. Primary outcome was ICU and intrahospital mortality. Sensitivity was calculated for a given NEWS.

**Results:** A total of 444 patients were reviewed with a mean age of 58.7 years. A NEWS  $\geq 5$  was more predictive of ICU admission, and/or mortality. Specificity for the NEWS was 0.667 for predicting ICU admission or mortality.

**Conclusion:** The NEWS was a sensitive tool for predicting sepsis-related outcomes. However, it was not specific, and

Review

> Cureus. 2018 Oct 29;10(10):e3511. doi: 10.7759/cureus.3511.

## Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Versus Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Predicting Organ Dysfunction and

Clinical Trial > PLoS One. 2019 May 7;14(5):e0216560. doi: 10.1371/journal.pone.0216560.

eCollection 2019.

## Use of prehospital qSOFA in predicting in-hospital mortality in patients with suspected infection: A retrospective cohort study

1, Gabriel Williams<sup>1</sup>, Ravi V Patel<sup>1</sup>,

Satoshi Koyama<sup>1 2</sup>, Yutaka Yamaguchi<sup>1 2</sup>, Koichiro Gibo<sup>1</sup>, Izumi Nakayama<sup>3</sup>, Shinichiro Ueda<sup>2</sup>



Sabato 20 Maggio 2023  
Mh Darsena Hotel



# RACCOMANDAZIONI

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### RICONOSCIMENTO PRECOCE

**1) Rilevazione dei seguenti dati oggettivi al Triage nei pazienti ritenuti potenzialmente settici (FC, SatO<sub>2</sub>, FR, PA, Tc, STATO DI COSCIENZA)**

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

**3) Uso combinato del qSOFA con criteri di allerta aggiuntivi per aumentarne la sensibilità per l'identificazione del paziente settico al Triage di Pronto Soccorso**

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

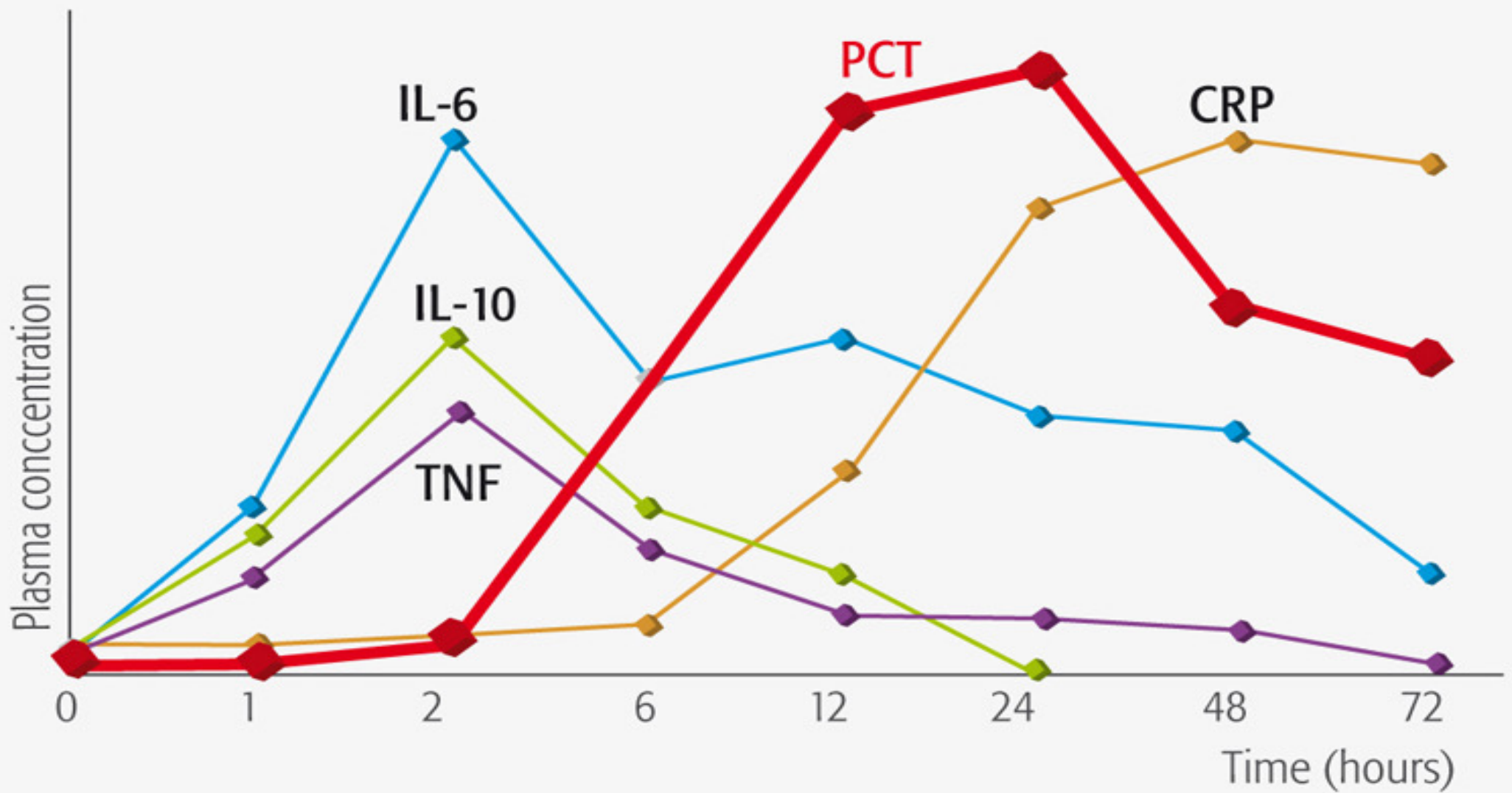
*Livello di evidenza: III (studi di coorte retrospettivi non randomizzati).*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

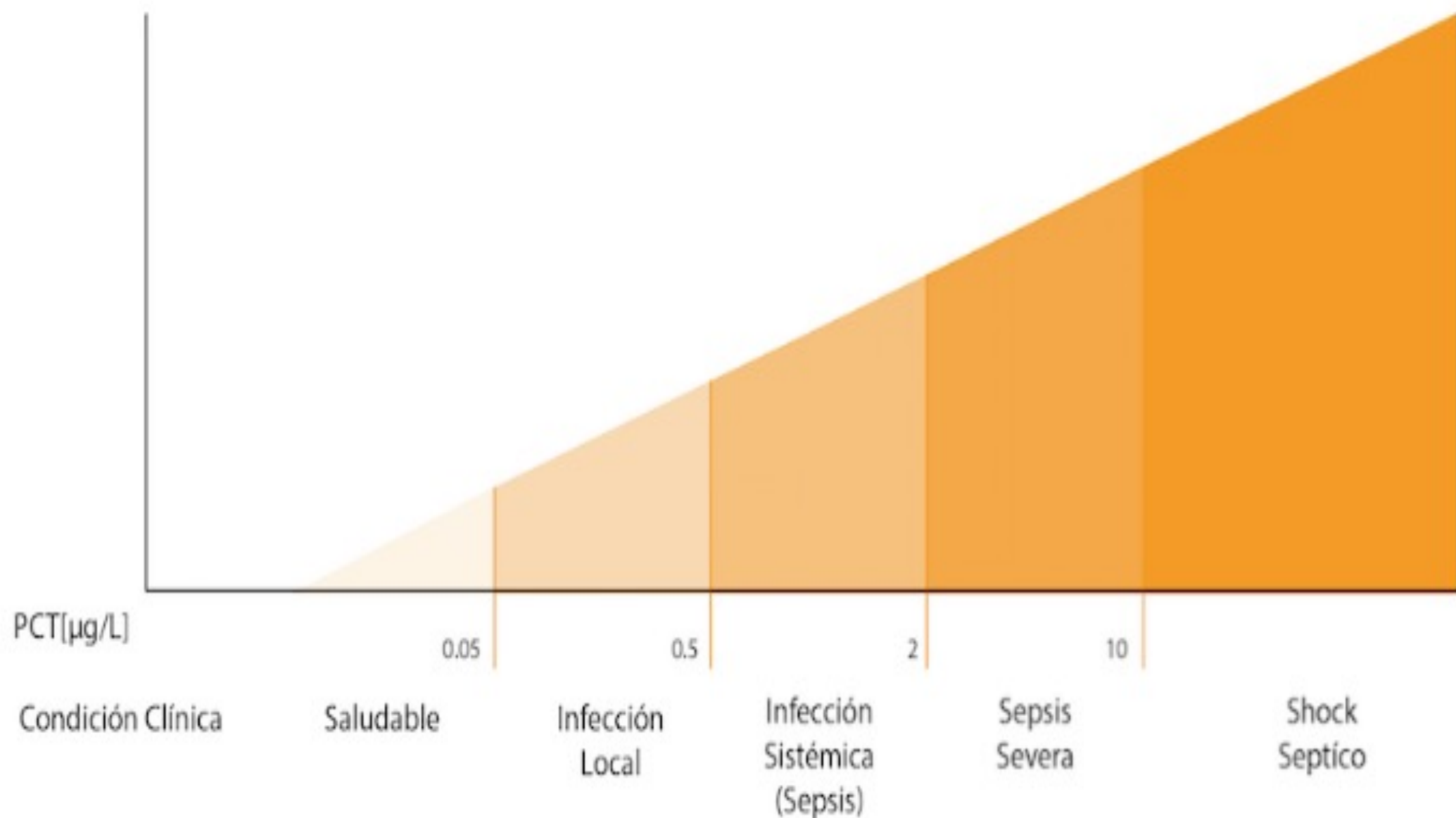
*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: II (studio randomizzato).*

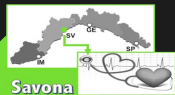


**Kinetic profiles of different biomarkers of bacterial infection.**

Adapted from Meisner M.<sup>1</sup>



(2). Muñoz AC, Rincón LP, Nieto P, Martín SS, Sáenz LM, Buces EG, et al. Marcadores de sepsis: situación Actual. Apuntes de Ciencia Boletín científico del HGUCR (Madrid). 2014; 1-13.



# Algoritmo guidato da **Procalcitonina** per pazienti con sospetta **SEPSI** in Terapia Intensiva/Rianimazione

Algoritmi guidati da PCT elaborati da Bouadma L, et al. Lancet 2010 e Schuetz P, et al. Arch Intern Med. 2011 con raccomandazioni a valutare il trattamento antibiotico per massimizzare la sicurezza del paziente

**⚠ I valori di PCT non sostituiscono la valutazione ed il giudizio del clinico.**

## LIMITAZIONI

Cause comuni di aumento insufficiente dei valori di PCT: infezioni in fase molto precoce, infezioni localizzate, endocarditi subacute o negli immunosoppressi

Cause comuni di aumento aspecifico dei valori di PCT:

- nei neonati con meno di 48 ore di vita (aumento fisiologico)
- sindromi respiratorie acute
- nei primi giorni dopo traumi ed interventi chirurgici importanti, ustioni severe, trattamenti con anticorpi OKT3 o altri farmaci che inducono il rilascio di citochine pro-infiammatorie
- infezioni fungine invasive o infezioni acute da *Plasmodium falciparum*
- shock cardiogenico prolungato o severo, anomalie di perfusione d'organo prolungate o severe, cancro polmonare a piccole cellule, carcinoma midollare delle cellule-C della tiroide

**< 0,25**

**0,25 - < 0,5**

**0,5 - < 1,0**

**≥ 1,0**

- **AVVIARE** antibiotico-terapia empirica immediatamente **se è forte il sospetto di SEPSI**
- Se dopo la valutazione clinica non si sospetta una SEPSI, considerare una diagnosi alternativa

**ABx  
RACCOMANDATA**

**ABx FORTEMENTE  
RACCOMANDATA**

Terapia empirica raccomandata se c'è il sospetto clinico di infezione

- Rivalutazione clinica consigliata
- Ripetere la PCT dopo 6 - 24 ore

- Rivalutazione clinica consigliata
- Ripetere la PCT ogni 1 - 2 giorni

**< 0,25 O livelli di  
PCT ↘ di più del 90%**

**0,25 - < 0,5 O livelli di  
PCT ↘ di più dell' 80%**

**≥ 0,5 E livelli di PCT ↘  
di meno dell' 80%**

**≥ 1,0 E  
livelli di PCT ↗**

**INTERRUZIONE ABx  
FORTEMENTE  
RACCOMANDATA**  
In caso di miglioramento clinico

**INTERRUZIONE ABx  
RACCOMANDATA**  
In caso di miglioramento clinico

**CONTINUAZIONE ABx  
RACCOMANDATA**

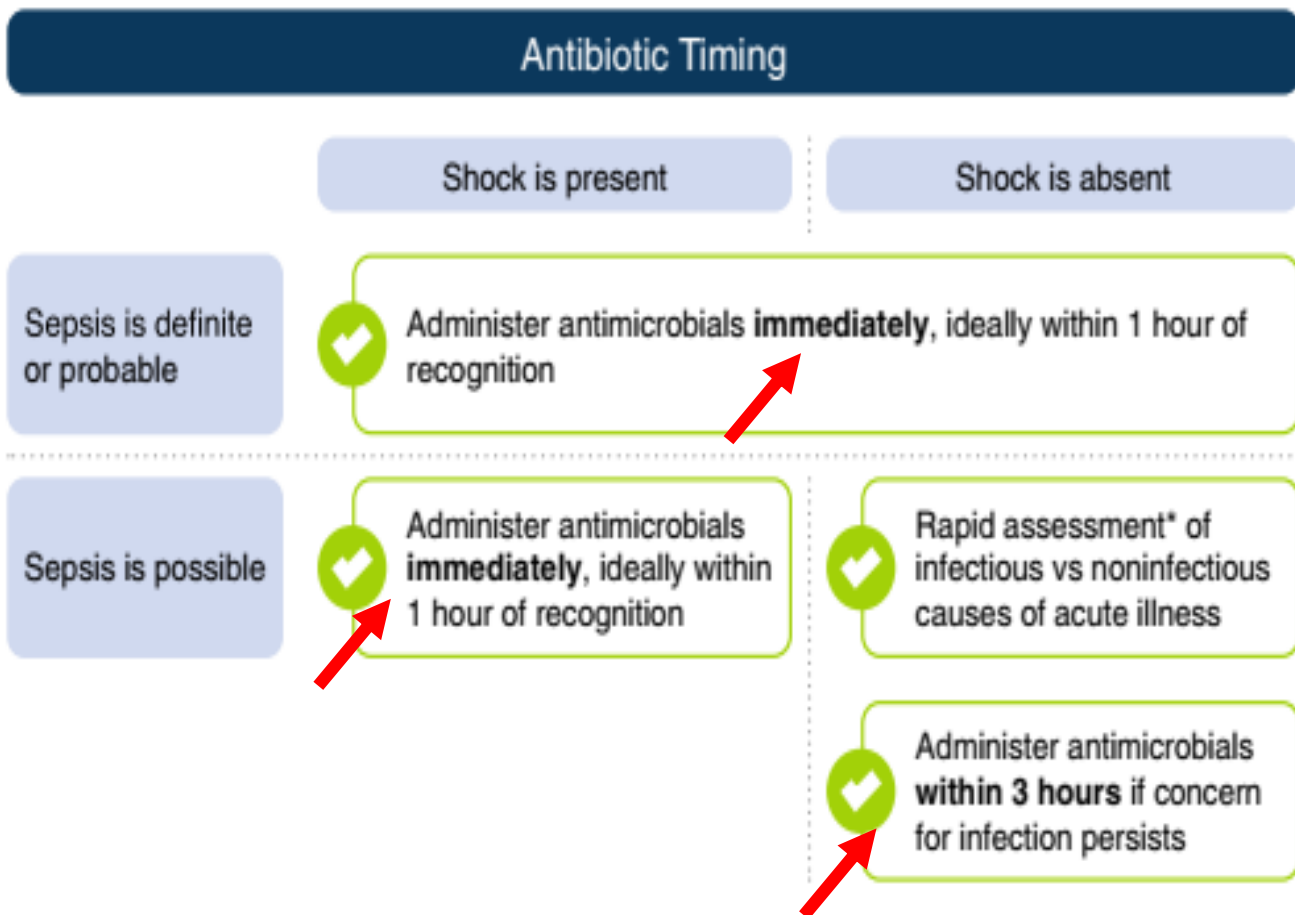
**CONTINUAZIONE ABx  
FORTEMENTE  
RACCOMANDATA**

- Continuare ABx se il paziente è clinicamente instabile

- Rivalutazione clinica consigliata
- Ripetere la PCT ogni 1 - 2 giorni

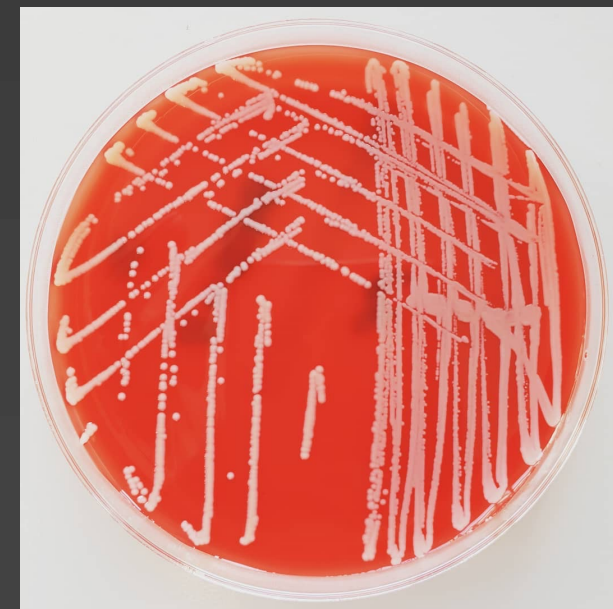
- Rivalutazione clinica consigliata • Ripetere la PCT ogni 1-2 giorni per valutare quando interrompere ABx. Se i livelli di PCT restano alti - probabile fallimento terapeutico

# GOLDEN HOUR ?



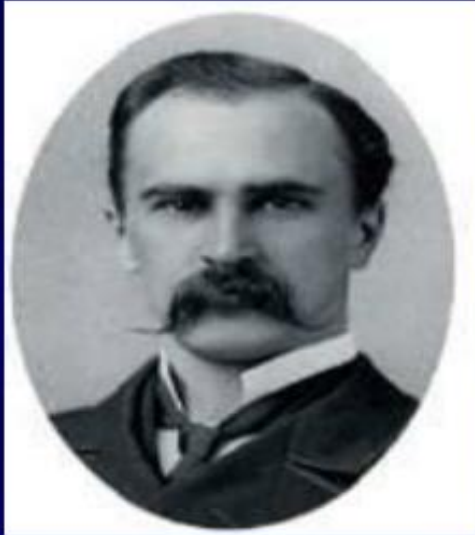
\*Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and non-infectious causes of acute illness and immediate treatment for acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made 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.

Recommendations on timing of antibiotic administration



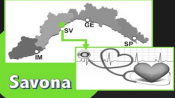
<b>MRSA</b> (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da MRSA (negli ultimi 12 mesi)</li> <li>2. Emodialisi e dialisi peritoneale</li> <li>3. Portatore di CVC e cateteri vascolari a permanenza</li> <li>4. Multipli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



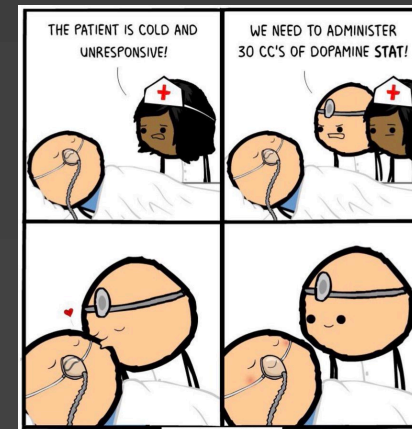
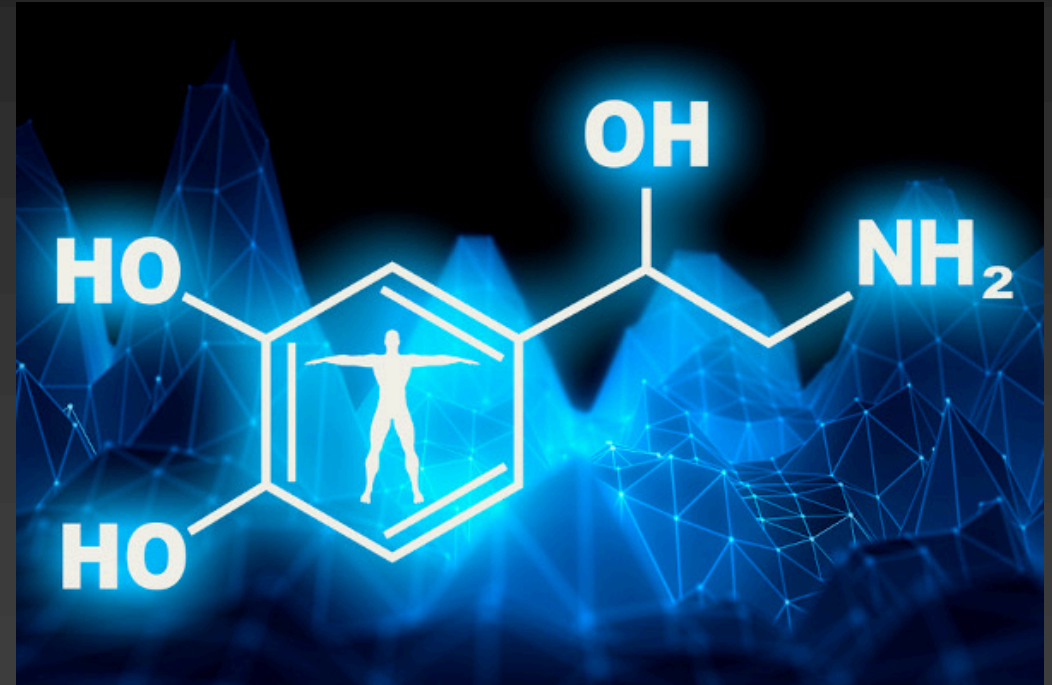
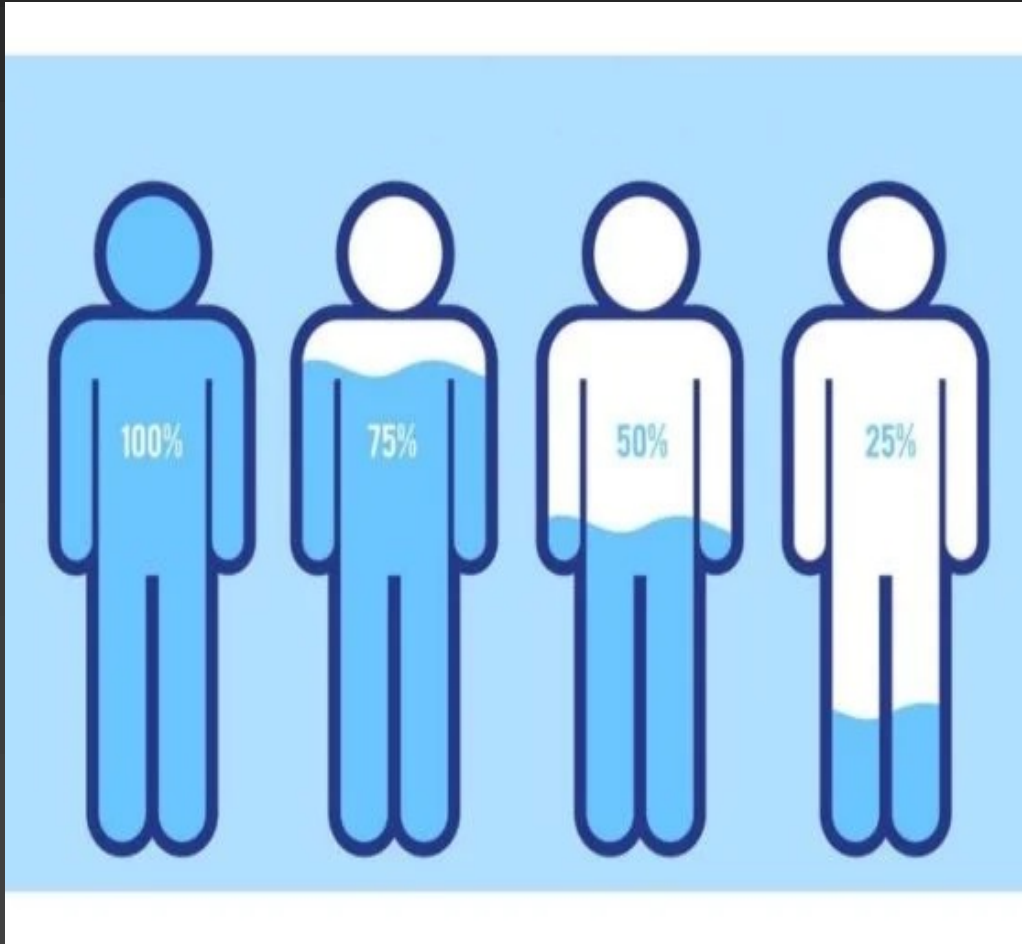


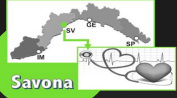
**” Fatte rare eccezioni,  
i pazienti sembrano  
morire più per la  
risposta del proprio  
corpo all’infezione  
che per la infezione stessa. ”**

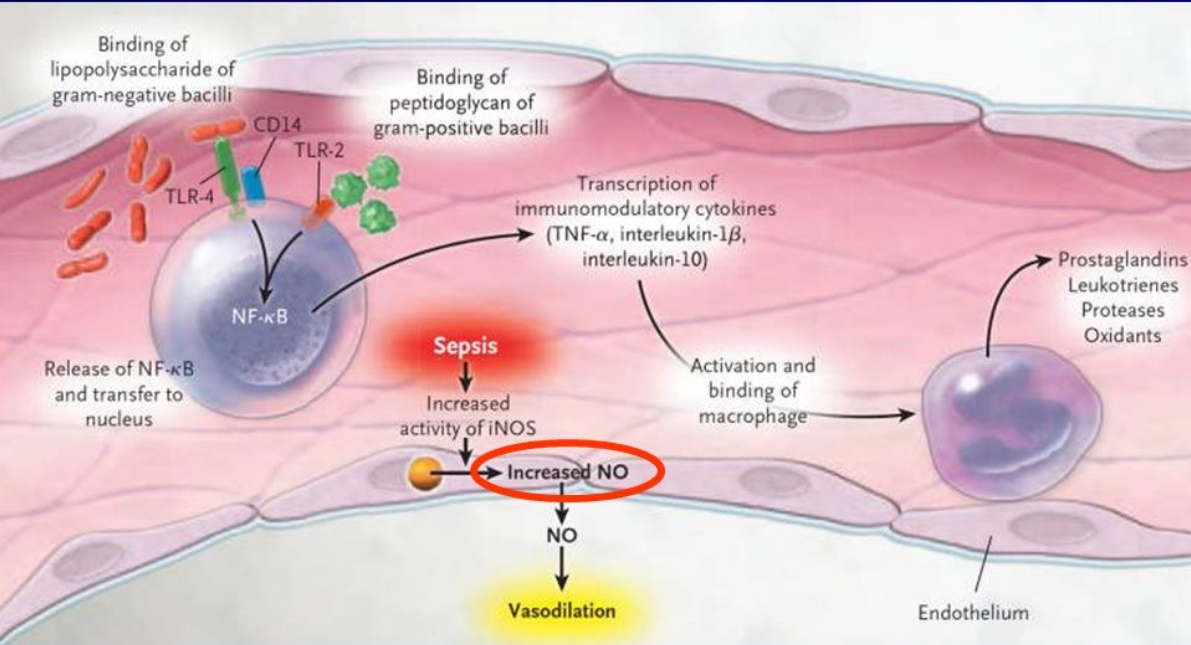
**Sir William Osler – 1904  
The Evolution of Modern Medicine**



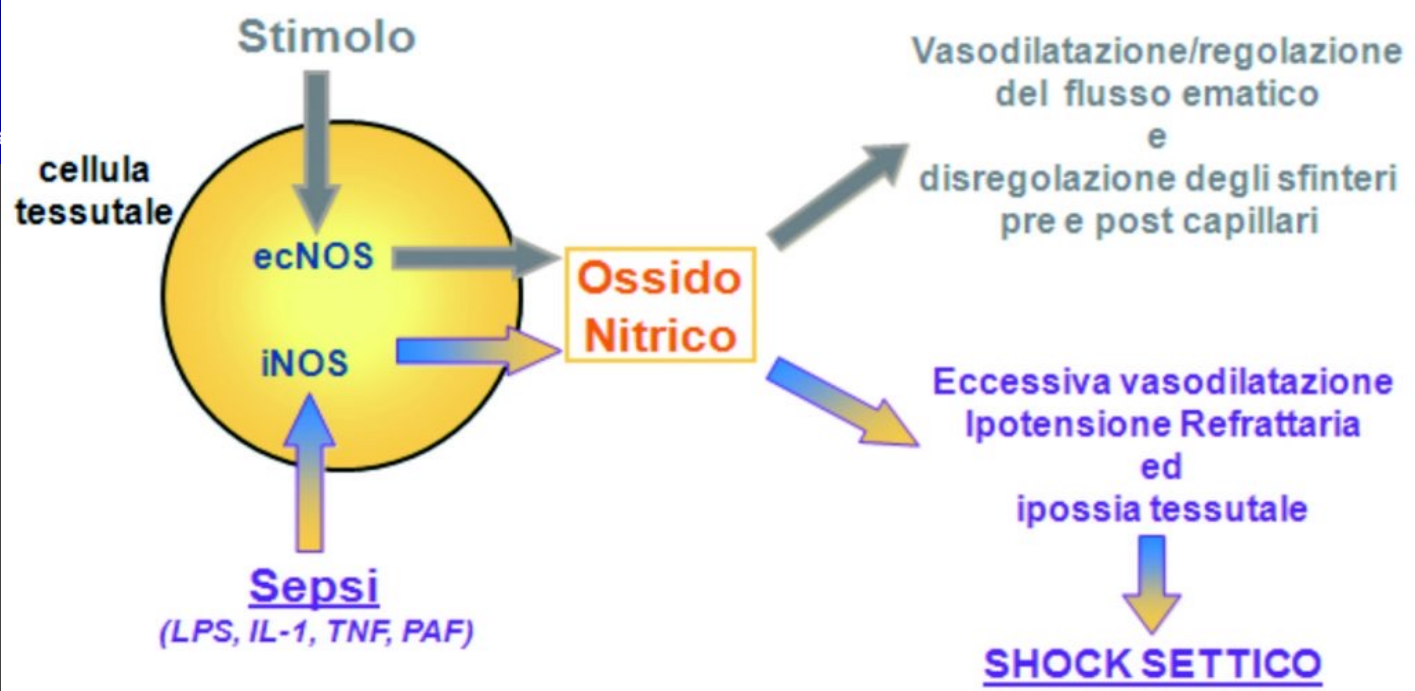
# Emodinamica



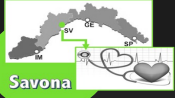




Russ



ecNOS: endothelial constitutive nitric oxide synthase, iNOS: inducible nitric oxide synthase  
LPS: lipopolysaccharide, IL: interleukin, TNF: tumour necrosis factor, PAF: platelet activating factor.



# LA RIANIMAZIONE DEL MICROCIRCOLO

Non esistono studi randomizzati che definiscano un volume fisso di infusione  
(ARISE, ProCESS, ProMISE dosaggio in diminuzione)

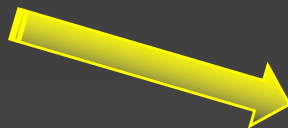
**SIMEU → 30 ml/kg di cristalloidi entro le prime 3 h**

**SIAARTI → boli ripetuti di 5-7 ml/kg + farmaci vasoattivi dopo i primi 2-3boli**

Somministrazione precoce 1 bolo di liquidi seguito da somministrazione a piccoli boli ripetuti  
(valutando efficacia e tollerabilità)

Non utilizzare soluzioni colloidali nella rianimazione volemica del pz settico (studio multicentrico randomizzato controllato)

Albumina ?



**Randomized controlled multicentre study of albumin replacement therapy in septic shock (ARISS): protocol for a randomized controlled trial**

[Yasser Sakr](#), [Michael Bauer](#), [Axel Nierhaus](#), [Stefan Kluge](#), [Ulricke Schumacher](#), [Christian Putensen](#), [Falk Fichtner](#), [Sirak Petros](#), [Christian Scheer](#), [Ulrich Jaschinski](#), [Ivan Tanev](#), [David Jacob](#), [Norbert Weiler](#), [P. Christian Schulze](#), [Fritz Fiedler](#), [Barbara Kapfer](#), [Frank Brunkhorst](#), [Ingmar Lautenschlaeger](#), [Katja Wartenberg](#), [Stefan Utzolino](#), [Josef Briegel](#), [Onnen Moerer](#), [Petra Bischoff](#), [Alexander Zarbock](#), on behalf of SepNet - Critical Care Trials Group [+ Show authors](#)

# MONITORAGGIO

- 1) Uso incontrollato liquidi può aumentare rischi di complicanze
- 2) Mancano studi randomizzati per stabilire quali parametri siano da considerare dopo la prima fase di rianimazione del microcircolo

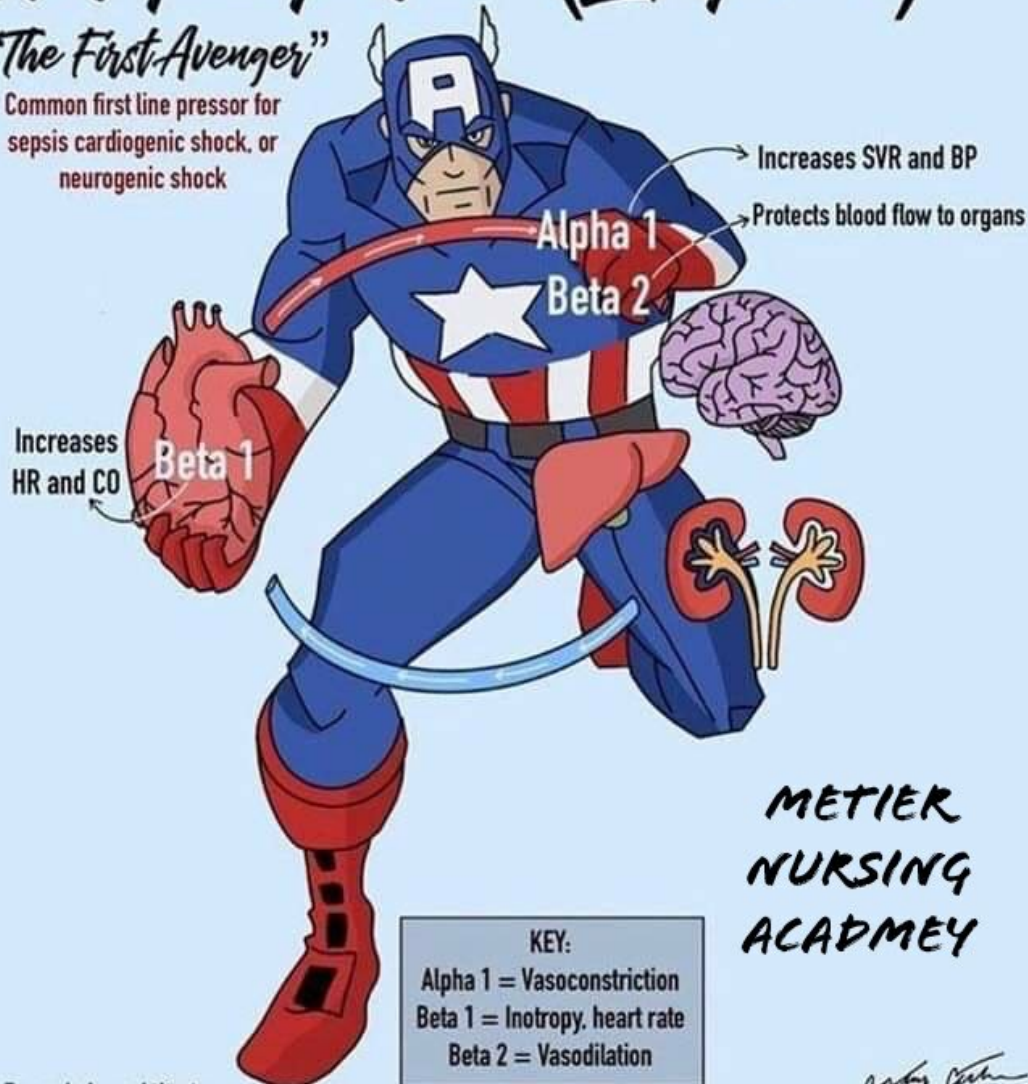


# SE I LIQUIDI NON BASTANO...

## Norepinephrine (Levophed)

"The First Avenger"

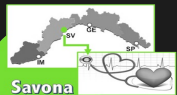
Common first line pressor for sepsis cardiogenic shock, or neurogenic shock



1) Uso della noradrenalina come agente vasopressorio di prima scelta. Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato) Consenso: 100% Livello di evidenza: III (studi di coorte non randomizzati)

2) Qualora necessario, l'uso della noradrenalina in vena periferica può essere iniziato in PS. Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato) Consenso: 100% Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

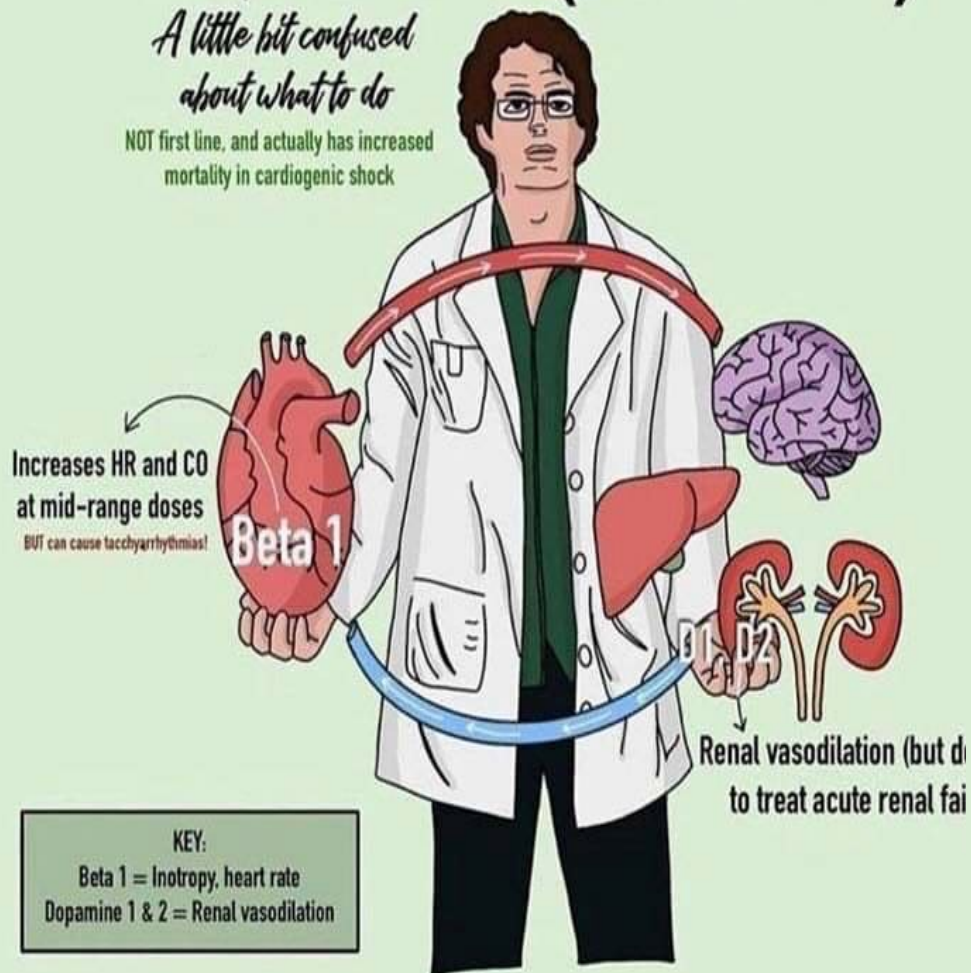
AIFA → vene di grande calibro, in particolare nella zona antecubitale evitare le vene della gamba



# Dopamine (Low Dose)

*A little bit confused  
about what to do*

NOT first line, and actually has increased  
mortality in cardiogenic shock



Increases HR and CO  
at mid-range doses  
*BUT can cause tachyarrhythmias!*

**Beta 1**

Renal vasodilation (but di  
to treat acute renal fai

KEY:  
Beta 1 = Inotropy, heart rate  
Dopamine 1 & 2 = Renal vasodilation

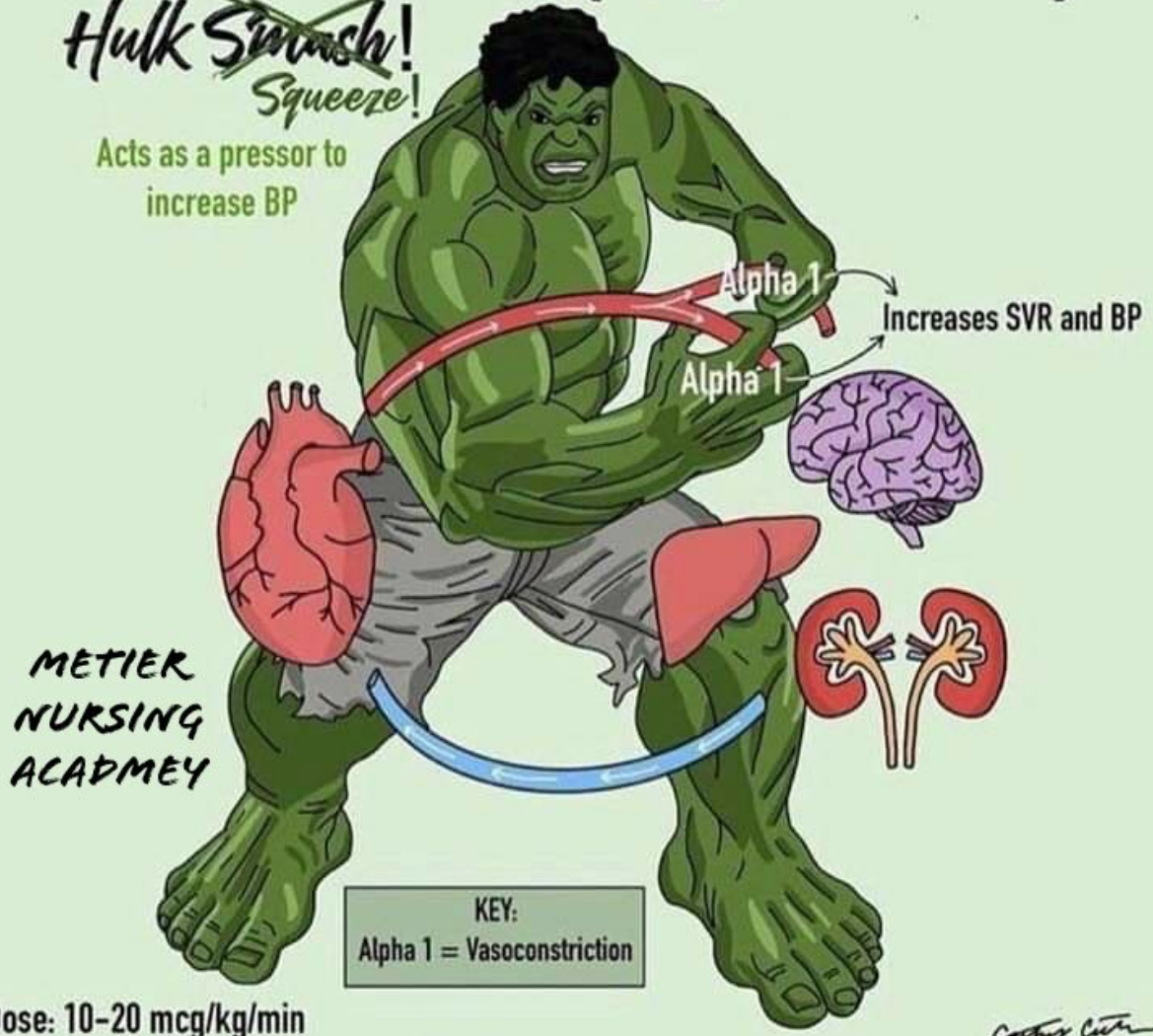
Dose: 0-5 mcg/kg/min

METIER NURSING ACADEMY  
*Cathy C*

# Dopamine (High Dose)

*Hulk Smash!  
Squeeze!*

Acts as a pressor to  
increase BP



Increases SVR and BP

**Alpha 1**  
**Alpha 1**

METIER  
NURSING  
ACADEMY

KEY:  
Alpha 1 = Vasoconstriction

Dose: 10-20 mcg/kg/min

*Cathy C*



# The "Heart" throbs

Commonly used for acute HF  
or cardiogenic shock

# Dobutamine

Metier Nursing  
Acadmey

Decreases SVR  
Decreases afterload (but weaker effect than  
milrinone, therefore less  
prone to hypotension)

Beta 2

Beta 1

Increases contractility  
Increases HR and CO

KEY:  
Beta 1 = Inotropy, heart rate  
Beta 2 = vasodilation

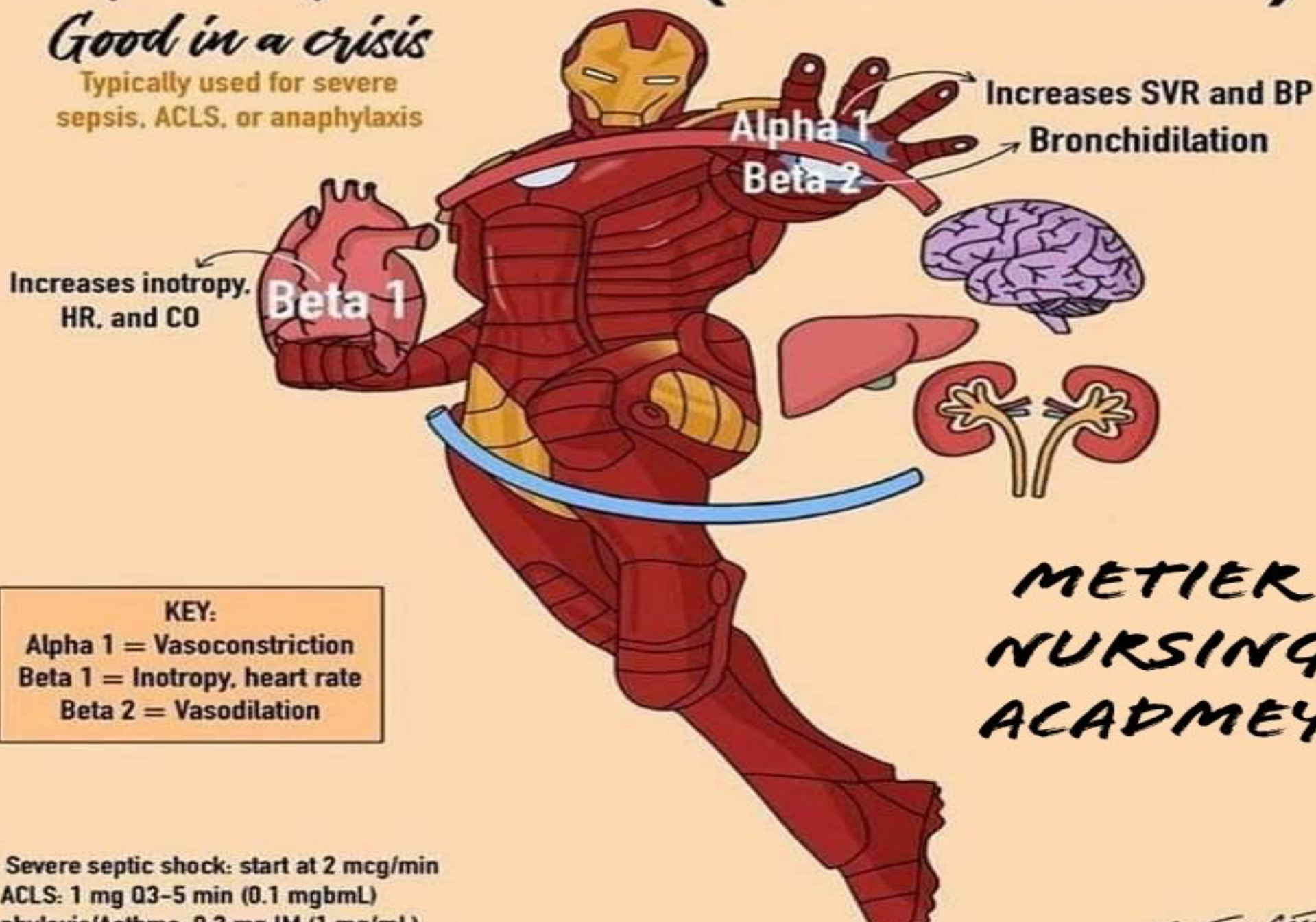
Dose: 5-15 mcg/kg/min

CASI  
SELEZIONATI

# Epinephrine (Adrenaline)

*Good in a crisis*

Typically used for severe sepsis, ACLS, or anaphylaxis



**KEY:**

- Alpha 1 = Vasoconstriction
- Beta 1 = Inotropy, heart rate
- Beta 2 = Vasodilation

**METIER  
NURSING  
ACADMEY**

Dose: Severe septic shock: start at 2 mcg/min

ACLS: 1 mg Q3-5 min (0.1 mg/mL)

Anaphylaxis/Arthma: 0.2 mg IM (1 mg/mL)

# Vasopressin (ADH)

The BFF

Commonly used as an adjunct to norepinephrine

Increases SVR and BP;  
Increases volume

Increases H<sub>2</sub>O reabsorption,  
therefore increasing BP

Not usually  
used alone

Pro, why are  
you so sweaty?

KEY:

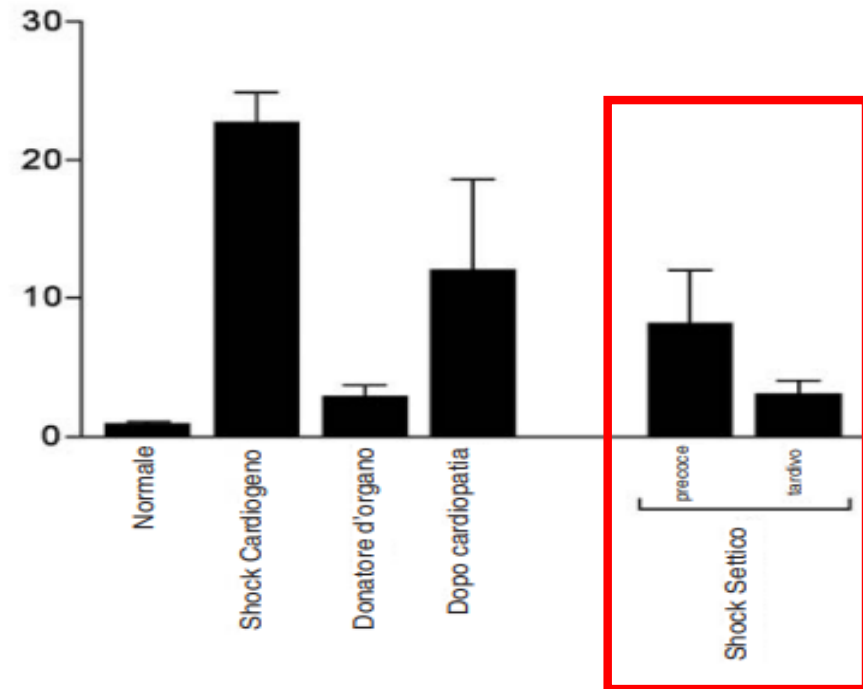
V1 = Vasoconstriction

V2 = H<sub>2</sub>O reabsorption in the kidney

METIER NURSING  
ACADEMY

Dose: 0.01-0.04 units/min

Vasopressina plasmatica  
(pg/ml)



**Fig. 5** Livelli plasmatici di vasopressina negli individui normali e sani, e nei pazienti affetti da shock settico (fase precoce versus fase tardiva) e altri tipi di shock vasodilatatorio. I livelli di vasopressina durante la fase tardiva dello shock settico sono inferiori se comparati ai livelli della fase precoce.

**Tabella 3** Razionale per la somministrazione di basse dosi di vasopressina nel trattamento dello shock settico

1. Deficit relativo di vasopressina  
Osservato durante le fasi tardive dello shock  
I livelli cominciano a diminuire entro sei ore  
Deficit relativo (i livelli < 10 pg/ml) entro 36 ore
2. Ipersensibilità agli effetti vasopressori della vasopressina
3. Altri effetti benefici sulle cellule endoteliali e sulle cellule muscolari lisce vascolari  
Blocco sensibile a K<sup>+</sup> dei canali ATP (che regolano il tono arterioso) attenua la generazione di NO da parte dell'endossina e dell' IL-1 $\beta$   
Riduce le concentrazioni intracellulari di cGMP (secondo messaggero di NO)
4. Aumenta la sensibilità dei vasi agli effetti delle catecolamine
5. Stimola la produzione di cortisolo

Norepinephrine



# ADH - SIAARTI

- 1) In shock settico non è appropriato uso di vasopressina in I linea
- 2) Nei pazienti con shock settico refrattario che ricevono noradrenalina, è appropriata l'associazione di vasopressina/terlipressina come tp di II linea
- 3) Nei pz con shock settico meno severo (nora 5-14 mcg/min) è appropriata l'associazione di vasopressina alla noradrenalina per ridurre la mortalità
- 4) Non chiaro sinerigsmo in pz trattati con noradrenalina e steroidi
- 5) Associazione con NORA riduce incidenza di danno renale acuto

**Tabella 5** Studi sull'uso della vasopressina nello shock settico

Ricercatore	Tipo di pazienti	Numero	Risultati
Landry e coll. [110]	Casistica	10	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CO
Landry e coll. [142]	Casistica	5	↑ PA, ↑ RVS, ↑ diuresi
Malay e coll. [145]	Prospettico, controllato con placebo	10	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CI
Dünser e coll. [143]	Retrospettivo	60	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CI, ↓ PAP ↓ richiesta di catecolamine
Tsuneyoshi e coll. [144]	Prospettico Controllato	16	↑ PA, ↑ RVS, ↑ diuresi
Holmes e coll. [134]	Retrospettivo	50	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CI ↓ richiesta di catecolamine
Dünser e coll. [49]	Prospettico	48	↑ PA, ↑ RVS, ↑ CI, ↑ LVSWI
Patel e coll. [146]	Prospettico	24	↑ PA, ↑ diuresi ↓ richiesta di catecolamine
O'Brien e coll. [147]	Casistica	8	↑ PA, ↓ CO ↓ richiesta di catecolamine

PA pressione arteriosa, RVS resistenze vascolari sistemiche, CO gittata cardiaca, CI indice cardiaco, LVSWI indice di eiezione ventricolo sinistro

**Tabella 6** Studi sull'uso della vasopressina in altre forme di shock su base vasodilatatoria

Ricercatore	Tipo di pazienti	Numero	Risultati
<b>Shock dopo cardiectomia</b>			
Argenziano e coll. [154]	Prospettico controllato con placebo	10	↑ PA, ↑ RVS
Argenziano e coll. [149]	Retrospettivo	40	↑ PA, ↑ RVS ↓ richiesta di catecolamine
Argenziano e coll. [150]	Retrospettivo	20	↑ PA, ↓ CI ↓ richiesta di catecolamine
Rosenzweig e coll [151]	Retrospettivo	11	↑ PA ↓ richiesta di catecolamine
Morales e coll [152]	Retrospettivo	50	↑ PA, ↑ RVS ↓ richiesta di catecolamine
Dünser e coll [143]	Retrospettivo	60	↑ PA, ↑ RVS, ↓ CI, ↓ PAP ↓ richiesta di catecolamine
Dünser e coll. [153]	Retrospettivo	41	↑ PA, ↑ RVS, ↑ LVSWI ↓ richiesta di catecolamine
<b>Ipotensione da milrinone</b>			
Gold e coll. [158]	Casistica	3	↑ PA ↓ richiesta di catecolamine
<b>Fase tardiva shock emorragico</b>			
Morales e coll. [148]	Casistica	2	↑ PA ↓ richiesta di catecolamine
<b>Donatori d'organo</b>			
Yoshioka e coll [157]	Prospettico	16	↑ PA, ↑ RVS, ↑ tempo di sopravvivenza ↓ richiesta di catecolamine
Iwai e coll [156]	Prospettico	25	↑ PA, ↑ RVS, ↑ CI
Chen e coll. [155]	Prospettico	10	↑ PA ↓ richiesta di catecolamine

PA pressione arteriosa, RVS resistenze vascolari sistemiche, CO gittata cardiaca, CI indice cardiaco, PAP pressione arteriosa polmonare LVSWI indice di eiezione ventricolare sinistro.



# Modelli organizzativi

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

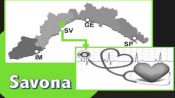
*Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).*



# Modelli organizzativi (2)

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

