

Sepsi e shock settico nel peripartum

Salvatore Sardo

Università degli studi di Cagliari

salvatore.sardo@unica.it



Pregnant?

Every woman has the right to a safe pregnancy and birth.

But deaths are rising for new moms.

Learn how to protect yourself at
endsepsis.org/mothers



ENDSEPSIS

Definizione di Sepsis (Sepsis-3)

Box 3. New Terms and Definitions

- Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.
- Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score ≥ 2 points consequent to the infection.
 - The baseline SOFA score can be assumed to be zero in patients not known to have preexisting organ dysfunction.
 - A SOFA score ≥ 2 reflects an overall mortality risk of approximately 10% in a general hospital population with suspected infection. Even patients presenting with modest dysfunction can deteriorate further, emphasizing the seriousness of this condition and the need for prompt and appropriate intervention, if not already being instituted.

SOFA score

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

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

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

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

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

quick-SOFA score

Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

Respiratory rate $\geq 22/\text{min}$

Altered mentation

Systolic blood pressure ≤ 100 mm Hg

Definizione di Shock Settico (Sepsis-3)

- Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.
- Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP ≥ 65 mm Hg and having a serum lactate level >2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation. With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%.

La precedente definizione

Table 1—Definitions

Infection=microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissue by those organisms.

Bacteremia=the presence of viable bacteria in the blood.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)=the systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults. The response is manifested by two or more of the following conditions: (1) temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$; (2) heart rate >90 beats per minute; (3) respiratory rate >20 breaths per minute or $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg; and (4) white blood cell count $>12,000/\text{cu mm}$, $<4,000/\text{cu mm}$, or $>10\%$ immature (band) forms

Sepsis=the systemic response to infection, manifested by two or more of the following conditions as a result of infection: (1) temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$; (2) heart rate >90 beats per minute; (3) respiratory rate >20 breaths per minute or $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg; and white blood cell count $>12,000/\text{cu mm}$, $<4,000/\text{cu mm}$, or $>10\%$ immature (band) forms.

Severe sepsis=sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension. Hypoperfusion and perfusion abnormalities may include, but are not limited to lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status.

Septic shock=sepsis-induced with hypotension despite adequate fluid resuscitation along with the presence of perfusion abnormalities that may include, but are not limited to, lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status. Patients who are receiving inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive at the time that perfusion abnormalities are measured.

Sepsis-induced hypotension=a systolic blood pressure <90 mm Hg or a reduction of ≥ 40 mm Hg from baseline in the absence of other causes for hypotension.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)=presence of altered organ function in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention.

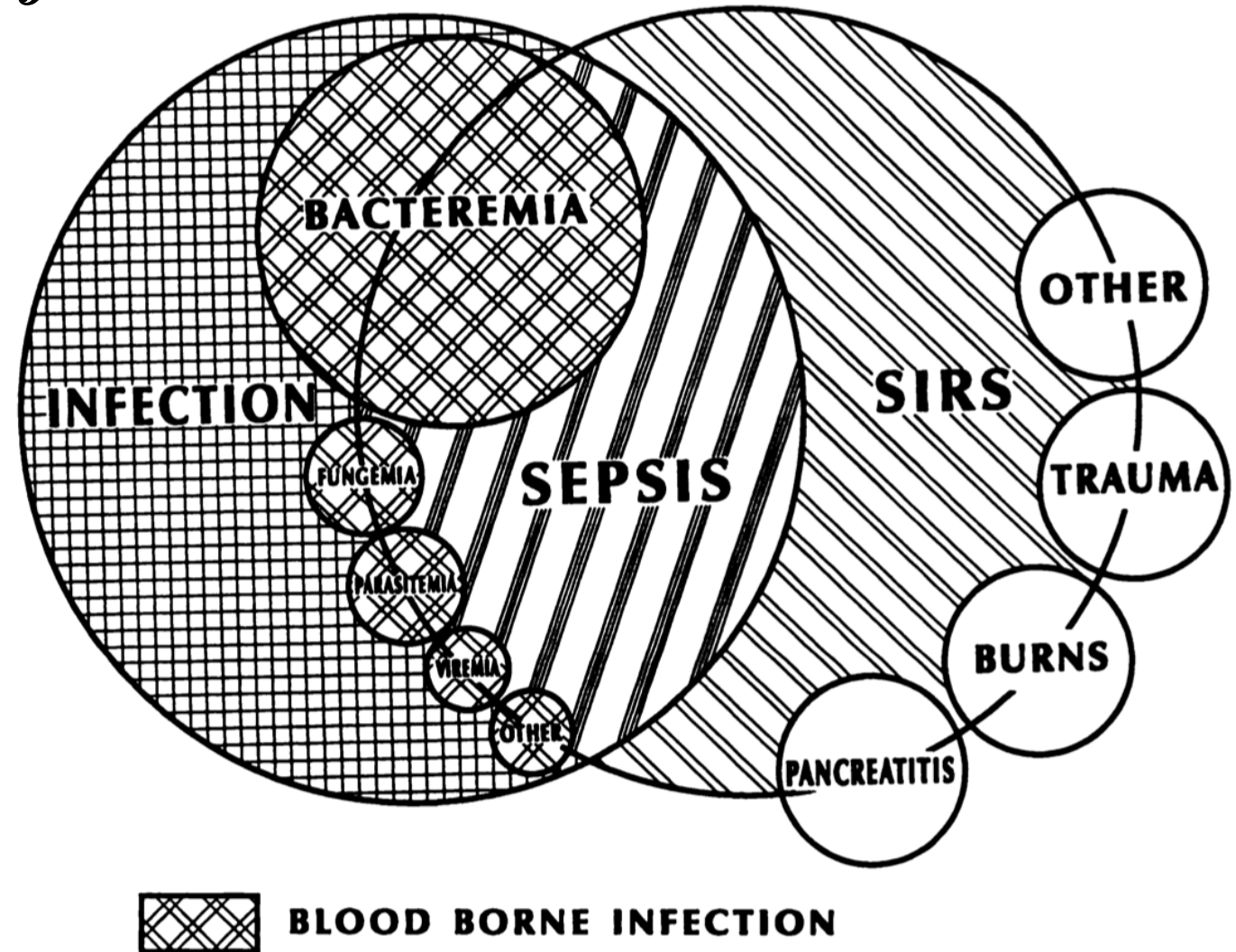


FIGURE 1. The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, and infection.

Fattori di rischio

Panel 1: Risk factors for infection and sepsis

Risk factors for developing an infection

Generic infection

- Host genetics (eg, tumour necrosis factor α and Toll-like receptor polymorphisms)
- Extremes of age
- Genetic immunosuppression
- Exposure to epidemic
- Acquired immunosuppression or immune dysregulation (eg, cancer, immunosuppressive medications, diabetes, alcohol abuse, indwelling catheters, conditions with altered skin)

Primary bloodstream infection

- Indwelling catheters
- Parenteral nutrition

Chest infection

Same as for generic infection, plus

- Chronic obstructive pulmonary disease
- Prolonged intubation
- Recent thoracic, abdominal, major orthopaedic surgery
- Aspiration

Urinary tract infection

- Indwelling catheters
- Poor mobility (eg, in nursing home residents)
- Female sex

Risk factors for developing sepsis

- Less defined
- Same as for infection risk
- Host genetics

Epidemiologia

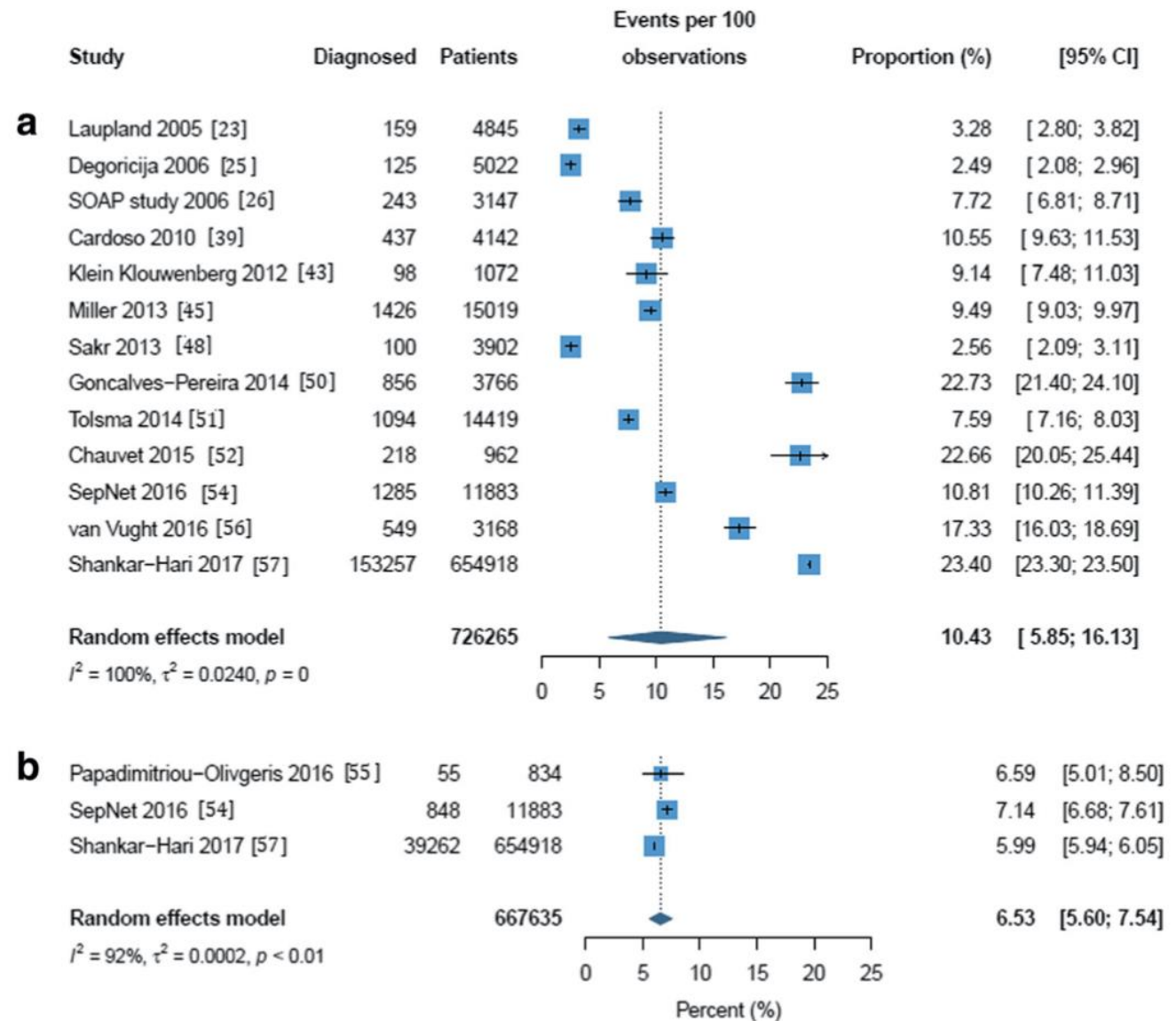


Fig. 1 Frequency of septic shock in a cohort of patients admitted to the intensive care unit and diagnosed on admission. (a) All definitions except Sepsis-3. (b) Sepsis-3 only. The forest plots contain exact 95% confidence intervals, and specific studies are weighted using the inverse-variance method. The pooled summaries are obtained using the Freeman–Tukey double arcsine transformation and the DerSimonian–Laird method estimates between-study variance

Letalità

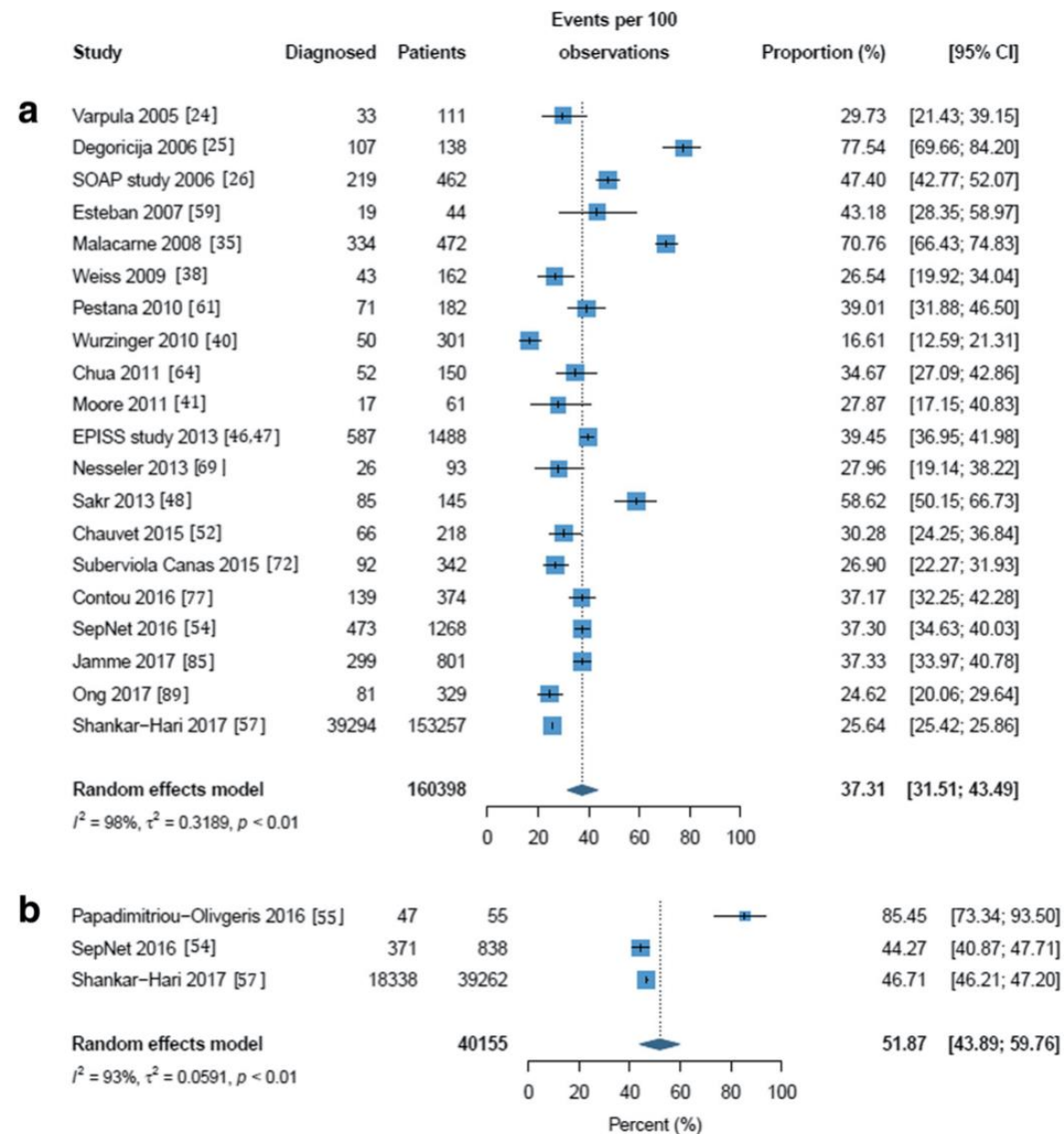
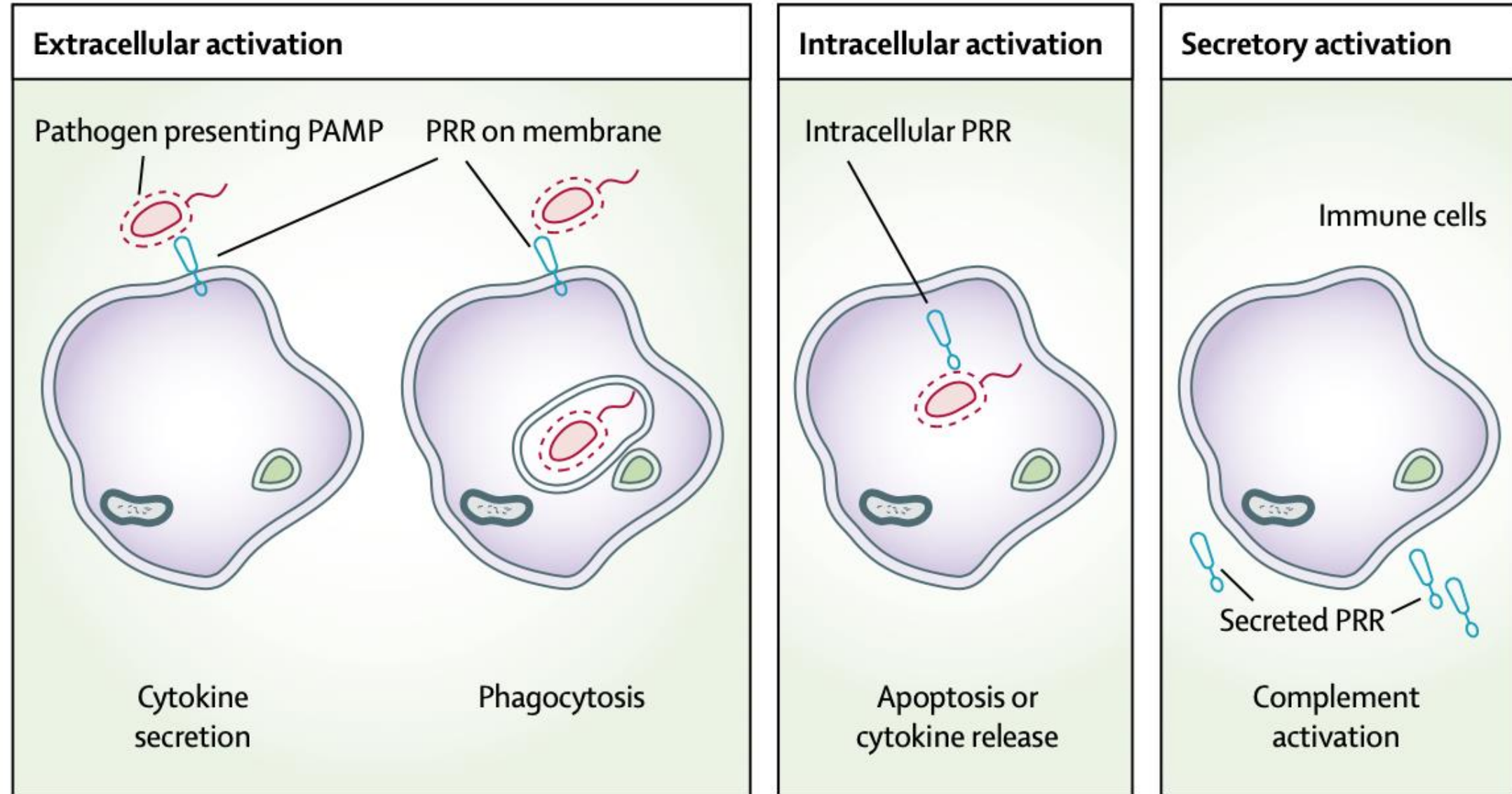


Fig. 3 Random effects meta-analysis of studies reporting intensive care unit mortality of septic shock patients. (a) All definitions except Sepsis-3. (b) Sepsis-3 only. The forest plots contain exact 95% confidence intervals, and specific studies are weighted using the inverse-variance method. The pooled summaries are obtained using the logit transformation and the DerSimonian-Laird method estimates between-study variance

Fisiopatologia



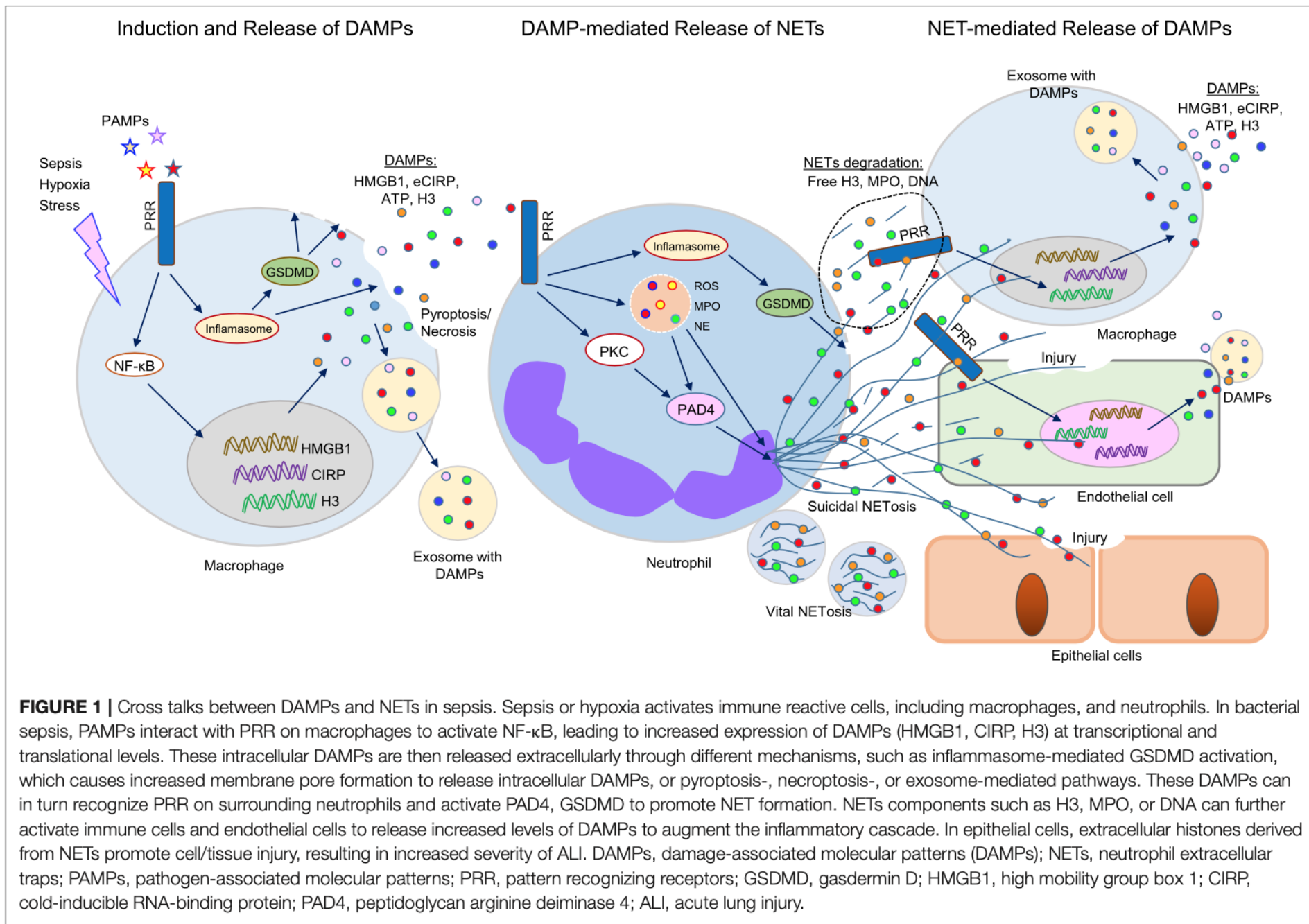


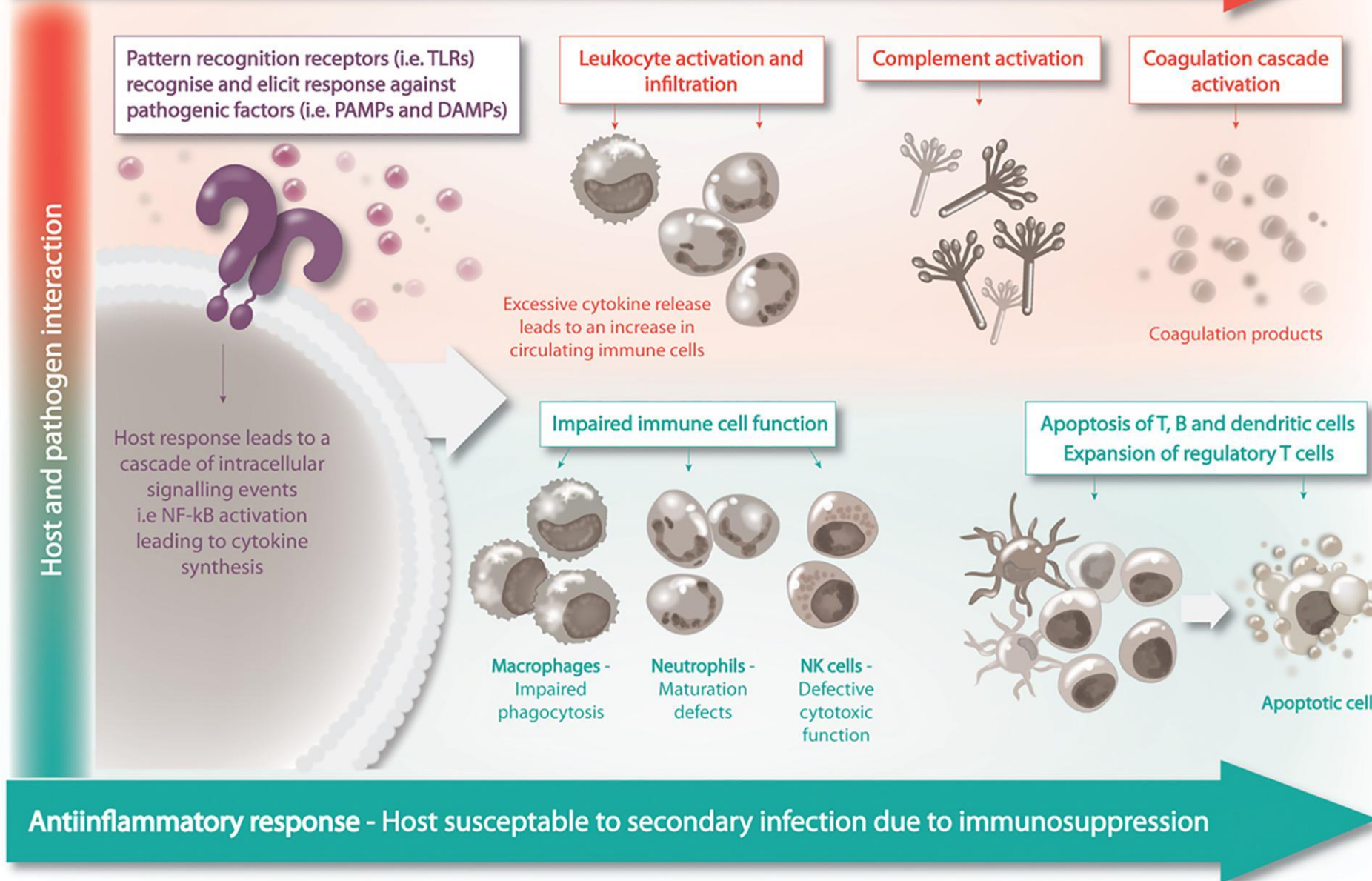
FIGURE 1 | Cross talks between DAMPs and NETs in sepsis. Sepsis or hypoxia activates immune reactive cells, including macrophages, and neutrophils. In bacterial sepsis, PAMPs interact with PRR on macrophages to activate NF-κB, leading to increased expression of DAMPs (HMGB1, CIRP, H3) at transcriptional and translational levels. These intracellular DAMPs are then released extracellularly through different mechanisms, such as inflammasome-mediated GSDMD activation, which causes increased membrane pore formation to release intracellular DAMPs, or pyroptosis-, necroptosis-, or exosome-mediated pathways. These DAMPs can in turn recognize PRR on surrounding neutrophils and activate PAD4, GSDMD to promote NET formation. NETs components such as H3, MPO, or DNA can further activate immune cells and endothelial cells to release increased levels of DAMPs to augment the inflammatory cascade. In epithelial cells, extracellular histones derived from NETs promote cell/tissue injury, resulting in increased severity of ALI. DAMPs, damage-associated molecular patterns (DAMPs); NETs, neutrophil extracellular traps; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; PRR, pattern recognizing receptors; GSDMD, gasdermin D; HMGB1, high mobility group box 1; CIRP, cold-inducible RNA-binding protein; PAD4, peptidoglycan arginine deiminase 4; ALI, acute lung injury.

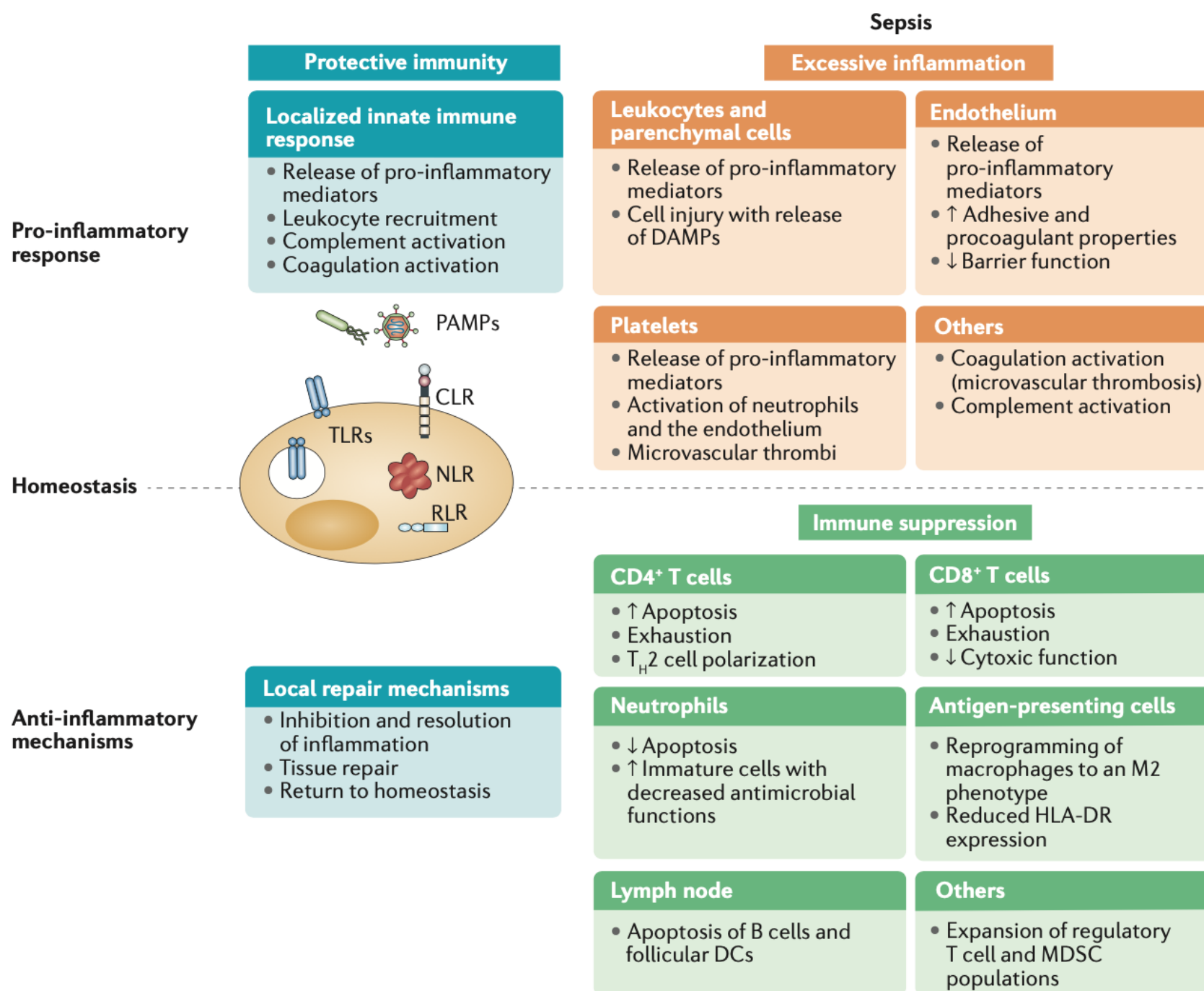
Simultaneous imbalanced activation of proinflammatory response (leading to cellular and tissue damage) and anti-inflammatory response (leading to immune system impairment)

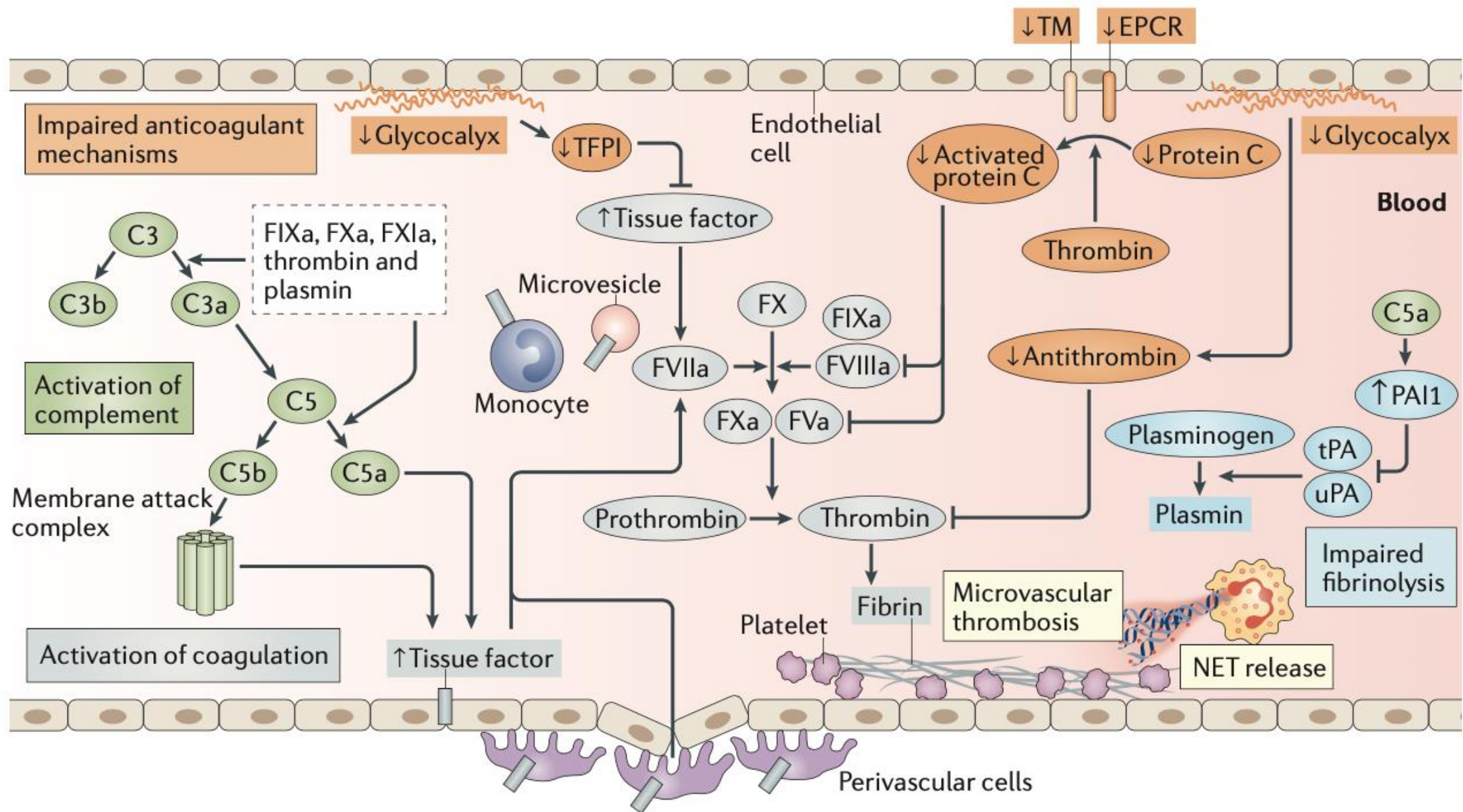
Cytokines
Proteases
Complement activation

Leucocyte activation
T-cell and B-cell impairment
Coagulation activation

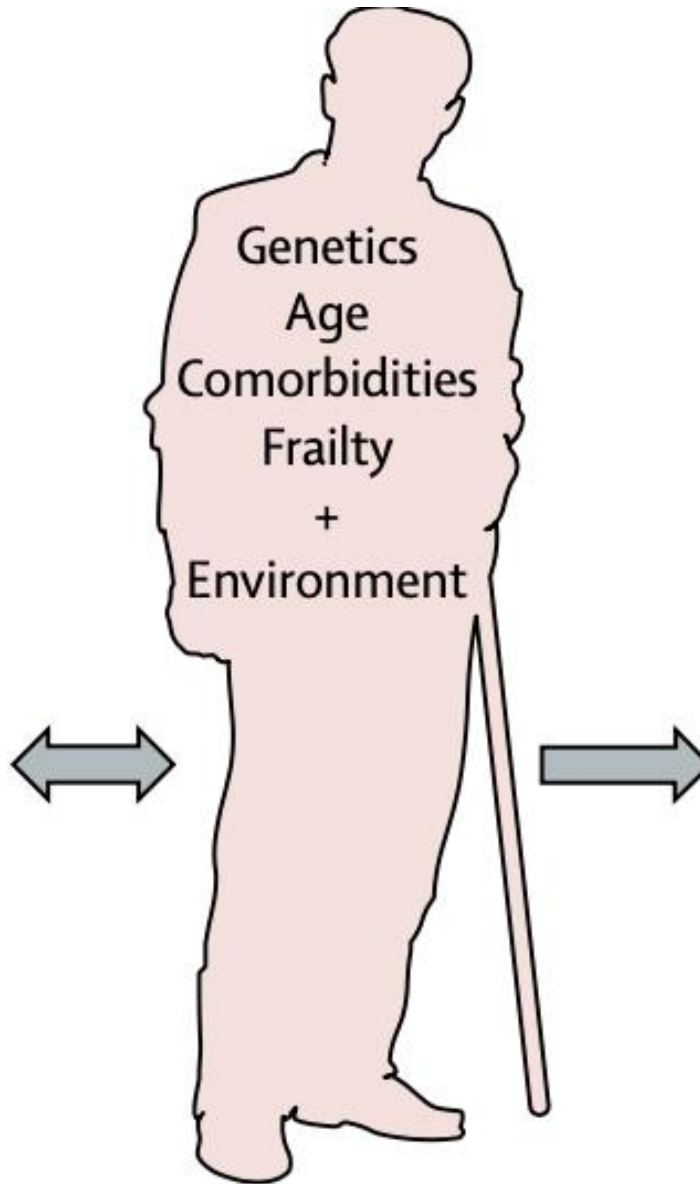
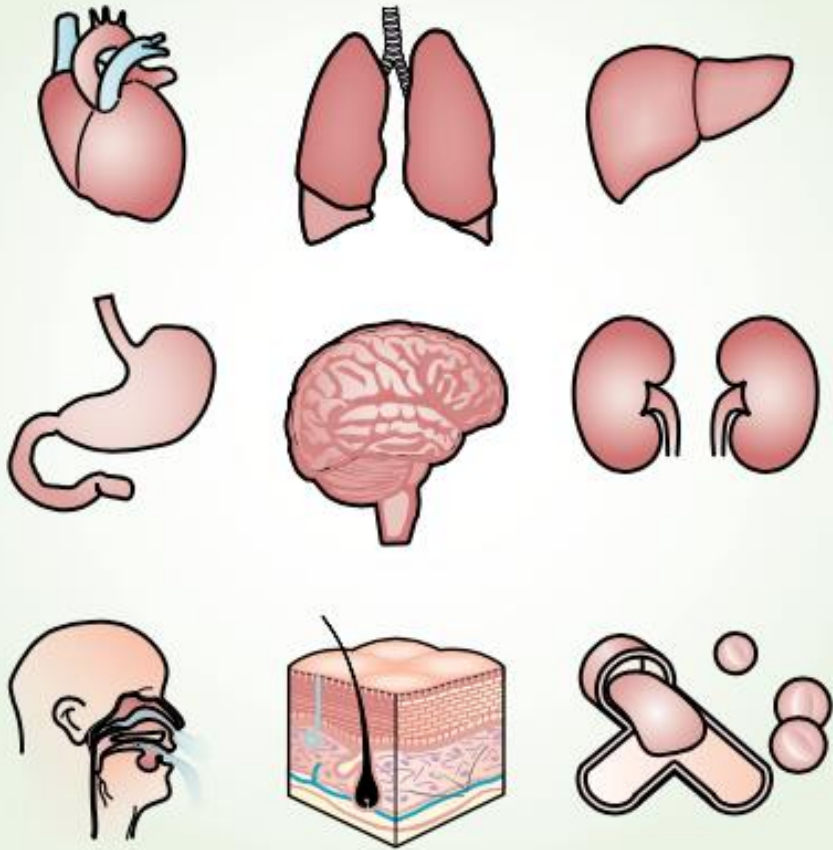
Proinflammatory response - Excessive inflammation leading to tissue damage







Organ dysfunction



Brain

Altered mental state

Skin

Mottled

Cold

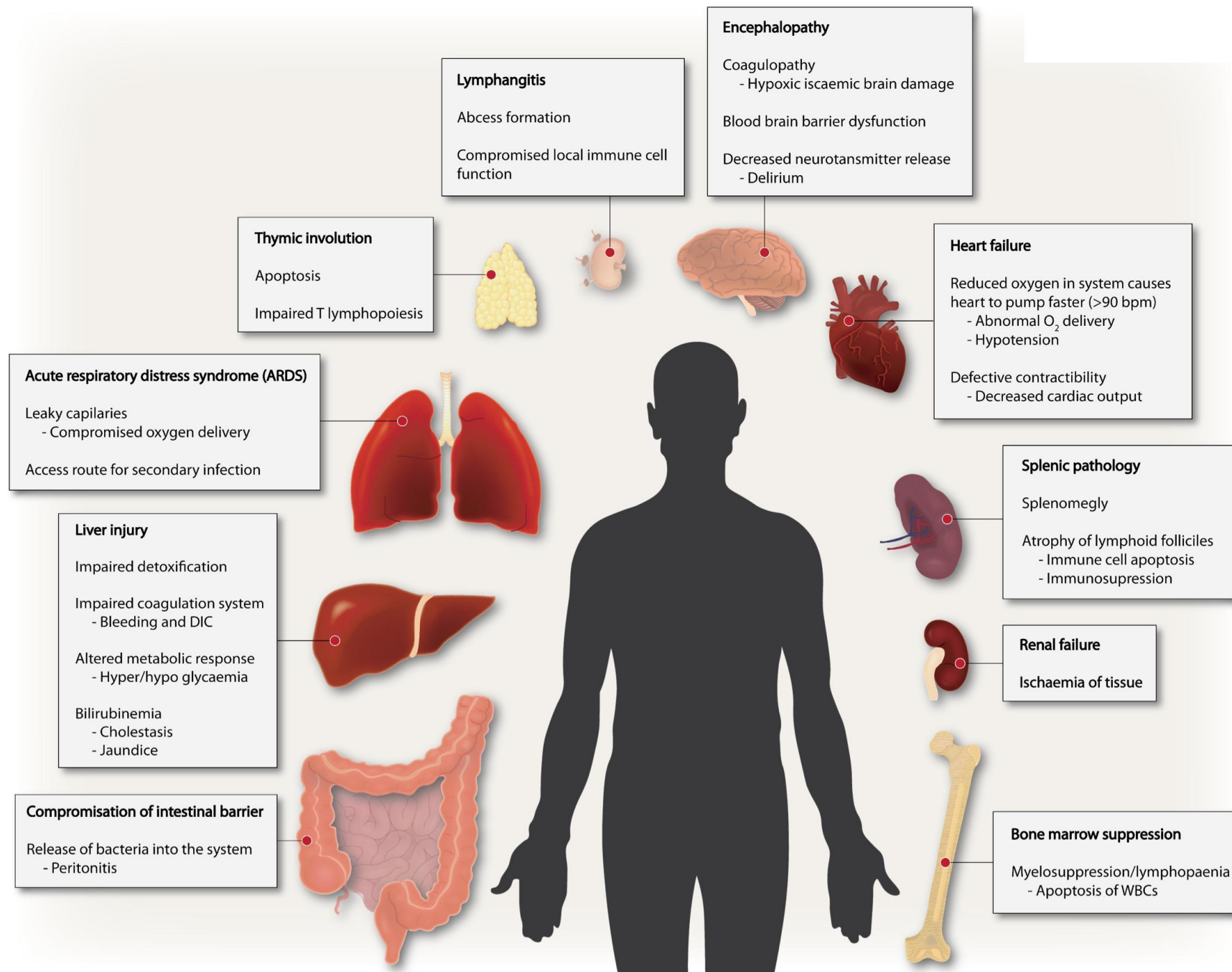
Prolonged capillary refill time

Decreased urinary output

Reduced pulse pressure

Tachycardia

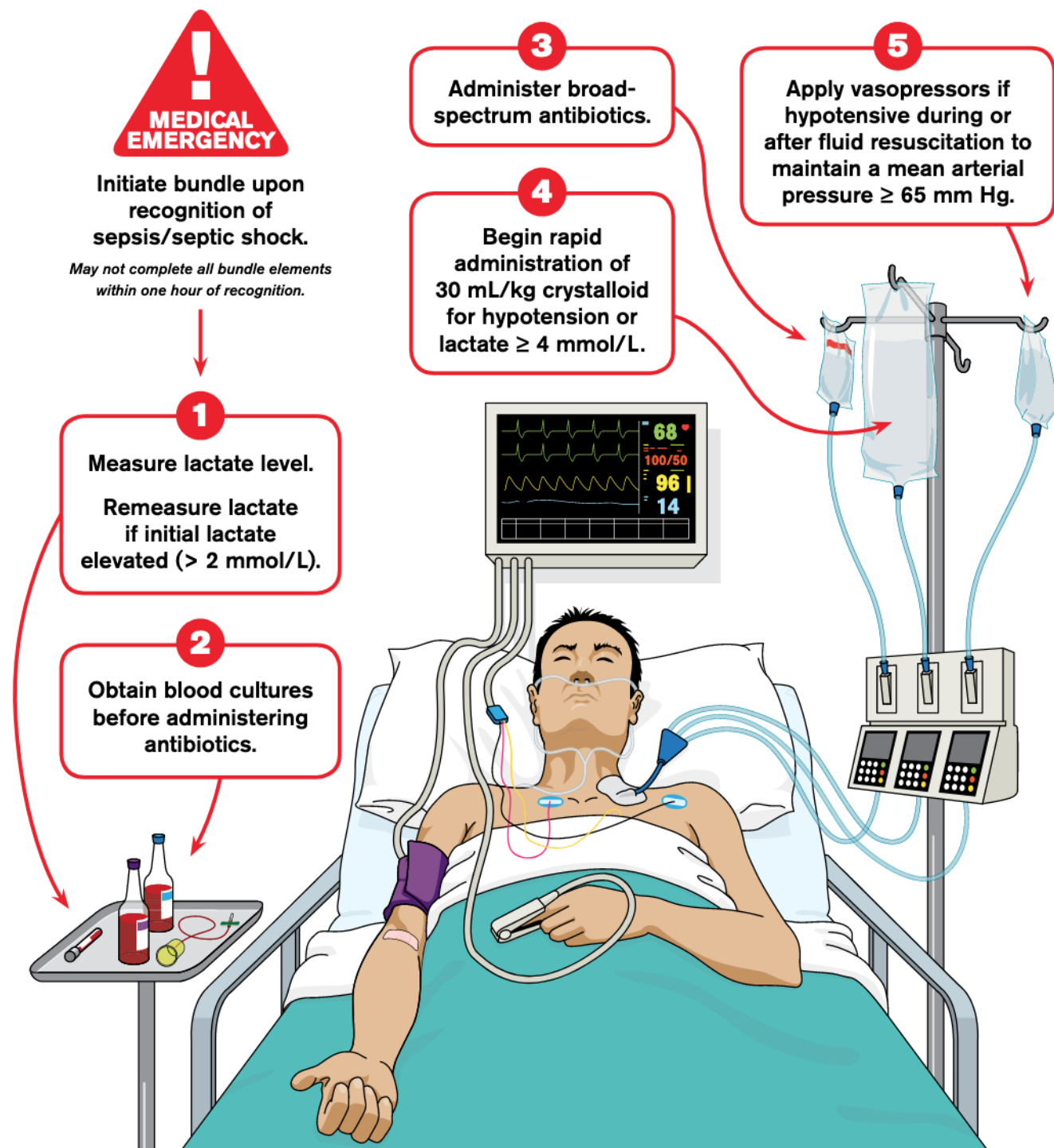
Increased respiratory rate and
dyspnoea



Hour-1 Bundle

Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis
Campaign



Surviving Sepsis Campaign

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Laura Evans^{1*} , Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Lauralyn McIntyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C. Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶, Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Burry²⁰, Maurizio Cecconi^{21,22}, John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵, R. Phillip Dellinger¹¹, Kent Doi²⁶, Bin Du²⁷, Elisa Estenssoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹, Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hylander Møller³², Theodore Iwashyna³³, Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36,37}, Younsuck Koh³⁸, Anand Kumar³⁹, Arthur Kwizera⁴⁰, Suzana Lobo⁴¹, Henry Masur⁴², Steven McGloughlin⁴³, Sangeeta Mehta⁴⁴, Yatin Mehta⁴⁵, Mervyn Mer⁴⁶, Mark Nunnally⁴⁷, Simon Oczkowski³, Tiffany Osborn⁴⁸, Elizabeth Papathanassoglou⁴⁹, Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Maureen Seckel⁵⁷, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Levy⁶²

© 2021 European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine

INITIAL RESUSCITATION



BEST PRACTICE

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



LOW

5 For patients with sepsis induced hypoperfusion or septic shock we **suggest** that at least 30 mL/kg of intravenous (IV) crystalloid fluid should be given within the first 3 hours of resuscitation.

2016 STATEMENT



*"We **recommend** that in the initial resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, at least 30ml/kg of intravenous crystalloid fluid be given within the first 3 hours."*



VERY LOW

6 For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using dynamic measures to guide fluid resuscitation, over physical examination, or static parameters alone.



LOW

7 For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** guiding resuscitation to decrease serum lactate in patients with elevated lactate level, over not using serum lactate.



LOW

8 For adults with septic shock, we **suggest** using capillary refill time to guide resuscitation as an adjunct to other measures of perfusion.

SCREENING FOR PATIENTS WITH SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

1 For hospitals and health systems, we **recommend** using a performance improvement programme for sepsis, including sepsis screening for acutely ill, high-risk patients and standard operating procedures for treatment.



MODERATE

Screening



VERY LOW

Standard operating procedures

2016 STATEMENT



*"We **recommend** that hospitals and hospital systems have a performance improvement programme for sepsis including sepsis screening for acutely ill, high risk patients."*



MODERATE

2 We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock.



VERY LOW

3 For adults suspected of having sepsis, we **suggest** measuring blood lactate.

quick-SOFA score

Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

Respiratory rate $\geq 22/\text{min}$

Altered mentation

Systolic blood pressure ≤ 100 mm Hg

NEWS-2

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	3	2	1	Score 0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

NEWS-2

Chart 2: NEWS thresholds and triggers

NEW score	Clinical risk	Response
Aggregate score 0–4	Low	Ward-based response
Red score Score of 3 in any individual parameter	Low–medium	Urgent ward-based response*
Aggregate score 5–6	Medium	Key threshold for urgent response*
Aggregate score 7 or more	High	Urgent or emergency response**

* Response by a clinician or team with competence in the assessment and treatment of acutely ill patients and in recognising when the escalation of care to a critical care team is appropriate.

**The response team must also include staff with critical care skills, including airway management.

MEAN ARTERIAL PRESSURE



MODERATE

9

For adults with septic shock on vasopressors, we **recommend** an initial target mean arterial pressure (MAP) of 65 mm Hg over higher MAP targets.

ADMISSION TO INTENSIVE CARE



LOW

10

For adults with sepsis or septic shock who require ICU admission, we **suggest** admitting the patients to the ICU within 6 hours.

INFECTION



★ ★ ★
BEST PRACTICE

11 For adults with suspected sepsis or septic shock but unconfirmed infection, we **recommend** continuously re-evaluating and searching for alternative diagnoses and discontinuing empiric antimicrobials if an alternative cause of illness is demonstrated or strongly suspected.



LOW

Septic shock



VERY LOW

Sepsis without shock

2016 STATEMENT



*“We **recommend** that administration of intravenous antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both a) septic shock and b) sepsis without shock.”*



★ ★ ★
BEST PRACTICE

13 For adults with possible sepsis without shock, we **recommend** rapid assessment of the likelihood of infectious versus non-infectious causes of acute illness.



VERY LOW

14 For adults with possible sepsis without shock, we **suggest** a time-limited course of rapid investigation and if concern for infection persists, the administration of antimicrobials within 3 hours from the time when sepsis was first recognized.

2016 STATEMENT



*"We **recommend** that administration of intravenous antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both a) septic shock and b) sepsis without shock."*



VERY LOW

15 For adults with a low likelihood of infection and without shock, we **suggest** deferring antimicrobials while continuing to closely monitor the patient.

2016 STATEMENT



*"We **recommend** that administration of intravenous antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both a) septic shock and b) sepsis without shock."*



VERY LOW

16 For adults with suspected sepsis or septic shock, we **suggest against** using procalcitonin plus clinical evaluation to decide when to start antimicrobials, as compared to clinical evaluation alone.



BEST PRACTICE

17 For adults with sepsis or septic shock at high risk of MRSA, we **recommend** using empiric antimicrobials with MRSA coverage over using antimicrobials without MRSA coverage.

2016 STATEMENT



*"We **recommend** empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage.)"*



LOW

18 For adults with sepsis or septic shock at low risk of MRSA, we **suggest against** using empiric antimicrobials with MRSA coverage, as compared with using antimicrobials without MRSA coverage.

2016 STATEMENT



*"We **recommend** empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage.)"*



VERY LOW

19

For adults with sepsis or septic shock and high risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we **suggest** using two antimicrobials with gram-negative coverage for empiric treatment over one gram-negative agent.



VERY LOW

20

For adults with sepsis or septic shock and low risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we **suggest against** using two gram-negative agents for empiric treatment, as compared to one gram-negative agent.



VERY LOW

21

For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known.



37 For adults with septic shock, we **recommend** using norepinephrine as the first-line agent over other vasopressors.



Dopamine



Vasopressin



Epinephrine



Selepressin



Angiotensin 2



38 For adults with septic shock on norepinephrine with inadequate mean arterial pressure levels, we **suggest** adding vasopressin instead of escalating the dose of norepinephrine.



39 For adults with septic shock and inadequate mean arterial pressure levels despite norepinephrine and vasopressin, we **suggest** adding epinephrine.



40 For adults with septic shock, we **suggest against** using terlipressin.



41 For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest** either adding dobutamine to norepinephrine or using epinephrine alone.

Uso dei farmaci vasopressori e inotropi nei pazienti critici

AUTORI
Andrea Carsetti, Elena Bignami, Andrea Cortegiani, Katia Donadello, Abele Donati,
Giuseppe Foti, Giacomo Grasselli, Stefano Romagnoli, Massimo Antonelli, Elvio De Blasio,
Francesco Forfori, Fabio Guarracino, Sabino Scolletta, Luigi Tritapepe, Luigia Scudeller, Maurizio Cecconi, Massimo Girardis

Shock Settico

Vasopressori

- Nel paziente con shock settico, iniziare la somministrazione di un vasopressore precocemente durante o subito dopo la rianimazione fluidica per mantenere una pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg.
- Nel paziente con shock settico, somministrare un secondo vasopressore in caso di ipotensione refrattaria che richiede un alto dosaggio di vasopressore ($>0.5\text{mcg/Kg/min}$ di noradrenalina base, equivalente a $>1\text{mcg/kg/min}$ di noradrenalina tartrato).
- Nel paziente con shock settico, la noradrenalina è il vasopressore di prima scelta.
- Nel paziente con shock settico, l'utilizzo della dopamina come vasopressore rispetto alla noradrenalina è sconsigliato per il maggior rischio di aritmie.
- Nel paziente con shock settico, non è appropriato considerare l'adrenalina come il vasopressore di prima scelta.
- Nel paziente con shock settico, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo dell'adrenalina come secondo vasopressore in combinazione con la noradrenalina, in presenza di un severo stato di vasoplegia.
- Nel paziente con shock settico, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo dell'adrenalina come secondo vasopressore in combinazione con la noradrenalina, in presenza di una disfunzione cardiaca/ridotta contrattilità ventricolare sinistra.
- Nel paziente con shock settico, l'utilizzo della vasopressina come vasopressore di prima scelta non è appropriato.
- Nel paziente con shock settico, è appropriato l'utilizzo di vasopressina/terlipressina come secondo vasopressore in associazione alla noradrenalina, in presenza di un severo stato di vasoplegia.
- Nei pazienti candidati a ricevere vasopressina/terlipressina, l'infusione continua di vasopressina è da preferire rispetto alla somministrazione di terlipressina.

Uso dei farmaci vasopressori e inotropi nei pazienti critici

AUTORI

Andrea Carsetti, Elena Bignami, Andrea Cortegiani, Katia Donadello, Abele Donati,
Giuseppe Foti, Giacomo Grasselli, Stefano Romagnoli, Massimo Antonelli, Elvio De Blasio,
Francesco Forfori, Fabio Guarracino, Sabino Scolletta, Luigi Tritapepe, Luigia Scudeller, Maurizio Cecconi, Massimo Girardis

Nota

L'utilizzo di adrenalina non ha mostrato vantaggi in termini emodinamici o di mortalità rispetto alla noradrenalina, ma i pazienti che ricevono adrenalina hanno valori più elevati di lattati ^[49, 50]. Questo è stato comunque associato a un miglioramento nel tempo del punteggio SOFA ^[50], a supporto del fatto che l'iperlattatemia indotta dall'adrenalina non sia associata a disossia tissutale ma dovuta dalla stimolazione beta-adrenergica con l'attivazione della piruvato-deidrogenasi ^[51, 52]. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che ricevono adrenalina per una corretta interpretazione della clearance dei lattati.



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

BUONE PRATICHE CLINICHE

Uso dei farmaci vasopressori e inotropi nei pazienti critici

AUTORI

Andrea Carsetti, Elena Bignami, Andrea Cortegiani, Katia Donadello, Abele Donati,
Giuseppe Foti, Giacomo Grasselli, Stefano Romagnoli, Massimo Antonelli, Elvio De Blasio,
Francesco Forfori, Fabio Guarracino, Sabino Scolletta, Luigi Tritapepe, Luigia Scudeller, Maurizio Cecconi, Massimo Girardis

Inotropi

- Nel paziente con shock settico, è indicato somministrare un inotropo (maggiormente beta1 agonista rispetto alla noradrenalina) in presenza di una disfunzione cardiaca sistolica con ipoperfusione persistente o segni di congestione polmonare nonostante l'ottimizzazione del precarico e l'utilizzo di vasopressori.
- Nel paziente con shock settico e segni di disfunzione cardiaca, è appropriato l'utilizzo di dobutamina per migliorare la funzione cardiaca e la perfusione tissutale.
- Nel paziente con shock settico e segni di disfunzione cardiaca, non è certo se preferire la dobutamina rispetto al levosimendan o altri farmaci inotropi come agente di prima scelta sia in grado di migliorare la mortalità a breve e lungo termine.
- Il levosimendan non deve essere considerato per migliorare la mortalità dei pazienti con shock settico senza disfunzione cardiaca.
- Nel paziente con shock settico e segni di disfunzione cardiaca (bassa gittata cardiaca), l'utilizzo di levosimendan è appropriato per migliorare la funzione cardiaca e la perfusione tissutale, specialmente nei pazienti con tachicardia o in terapia con beta-bloccante.
- Nel paziente con shock settico e segni di disfunzione cardiaca, non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo degli inibitori delle fosfodiesterasi come farmaci di seconda linea per aumentare la gittata cardiaca, specialmente in corso di terapia beta-bloccante.



SIARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

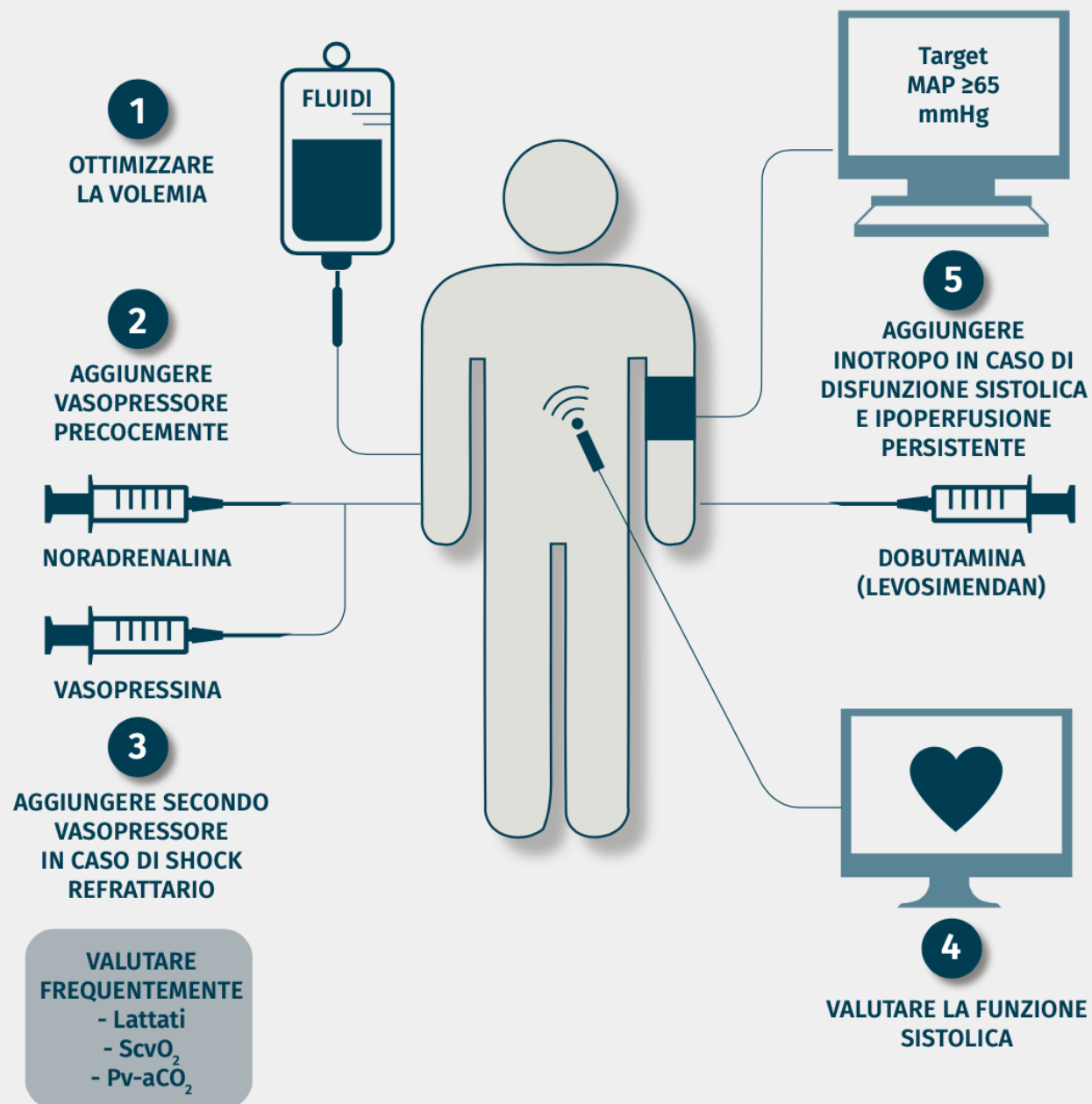
BUONE PRATICHE CLINICHE

Uso dei farmaci vasopressori e inotropi nei pazienti critici

AUTORI

Andrea Carsetti, Elena Bignami, Andrea Cortegiani, Katia Donadello, Abele Donati, Giuseppe Foti, Giacomo Grasselli, Stefano Romagnoli, Massimo Antonelli, Elvio De Blasio, Francesco Forfori, Fabio Guaracino, Sabino Scolletta, Luigi Tritapepe, Luigia Scudeller, Maurizio Cecconi, Massimo Girardis

GESTIONE INIZIALE DEL PAZIENTE CON SHOCK SETTICO





SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

BUONE PRATICHE CLINICHE

USO DELLA VASOPRESSINA E DEI SUOI ANALOGHI NEI PAZIENTI CRITICI

Coordinatori del gruppo di lavoro:

Massimo Girardis

Dipartimento di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Luigi Tritapepe

UOC Anestesia e Rianimazione,
Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma;
Università Sapienza di Roma

- **Nei pazienti con shock settico non è appropriato l'utilizzo di vasopressina come vasopressore di prima linea**
- **Nei pazienti con shock settico refrattario, che ricevono già noradrenalina, è appropriata l'associazione di vasopressina/terlipressina come vasopressore di seconda linea per raggiungere una pressione arteriosa media di 65 mmHg**
- **Nei pazienti con shock settico che ricevono noradrenalina con indicazione ad associare vasopressina/terlipressina, l'infusione continua di vasopressina è da preferire rispetto all'utilizzo della Terlipressina**
- **Nei pazienti con shock settico meno severo (dosaggi di noradrenalina da 5 a 14 mcg/min), è appropriata la precoce associazione di vasopressina alla noradrenalina per ridurre la mortalità**
- **Nei pazienti con shock settico trattati con noradrenalina e steroidi, l'appropriatezza di associare la vasopressina per trarre vantaggio dall'attività sinergica non è chiara**
- **Nei pazienti con shock settico, è appropriata l'associazione della vasopressina alla noradrenalina per ridurre l'incidenza di danno renale acuto**
- **Nei pazienti con shock settico l'appropriatezza dell'utilizzo precoce di vasopressina per ridurre l'incidenza di fibrillazione atriale non è chiara.**
- **Nei pazienti con shock settico e cirrosi epatica è appropriato l'utilizzo precoce di vasopressina/terlipressina per ridurre le complicanze e la mortalità**

	Abortion		Embolism		Haemorrhage		Hypertension		Sepsis		Other direct causes		Indirect causes	
	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)
Worldwide	193 000	7.9% (4.7–13.2)	78 000	3.2% (1.8–5.5)	661 000	27.1% (19.9–36.2)	343 000	14.0% (11.1–17.4)	261 000	10.7% (5.9–18.6)	235 000	9.6% (6.5–14.3)	672 000	27.5% (19.7–37.5)
Developed regions	1100	7.5% (5.7–11.6)	2000	13.8% (10.1–22.0)	2400	16.3 (11.1–24.6)	1900	12.9% (10.0–16.8)	690	4.7% (2.4–11.1)	2900	20.0% (16.6–27.5)	3600	24.7% (19.5–33.9)
Developing regions	192 000	7.9% (4.7–13.2)	76 000	3.1% (1.7–5.4)	659 000	27.1% (19.9–36.4)	341 000	14.0% (11.1–17.4)	260 000	10.7% (5.9–18.7)	232 000	9.6% (6.4–14.3)	668 000	27.5% (19.7–37.6)
Northern Africa	490	2.2% (0.9–4.9)	720	3.2% (0.9–8.9)	8300	36.9% (24.1–51.6)	3800	16.9% (11.9–22.9)	1300	5.8% (2.3–12.9)	3800	17.1% (7.7–30.8)	4000	18.0% (9.5–30.2)
Sub-Saharan Africa	125 000	9.6% (5.1–17.2)	27 000	2.1% (0.8–4.5)	321 000	24.5% (16.9–34.1)	209 000	16.0% (11.7–21)	134 000	10.3% (5.5–18.5)	119 000	9.0% (5.1–15.7)	375 000	28.6% (19.9–40.3)
Eastern Asia	420	0.8% (0.2–2.0)	6500	11.5% (1.6–40.6)	20 000	35.8% (10.9–68.2)	5900	10.4% (3.9–20.2)	1500	2.6% (0.4–9.7)	8000	14.1% (2.0–51.3)	14 000	24.9% (6.4–58.8)
Southern Asia	47 000	5.9% (1.5–17.3)	17 000	2.2% (0.5–6.8)	238 000	30.3% (14.0–54.8)	80 000	10.3% (5.8–16.6)	107 000	13.7% (3.3–35.9)	65 000	8.3% (3.3–17.7)	229 000	29.3% (12.2–55.1)
Southeastern Asia	11 000	7.4% (2.8–18.4)	18 000	12.1% (3.2–33.4)	44 000	29.9% (15.2–51.3)	21 000	14.5% (8.4–22.7)	8100	5.5% (1.8–15.0)	20 000	13.8% (5.6–31.2)	25 000	16.8% (7.8–34.2)
Western Asia	860	3.0% (1.0–7.6)	2600	9.2% (3.3–22.6)	8900	30.7% (17.4–49.1)	3900	13.4% (7.5–21.2)	1400	4.8% (1.5–13.1)	4500	15.6% (6.6–33.7)	6700	23.4% (11.3–43.1)
Caucasus and central Asia	250	4.6% (2.7–8.2)	590	10.9% (6.2–18.2)	1200	22.8% (17.2–30.3)	790	14.7% (11.6–18.3)	460	8.5% (5.7–13.6)	910	16.8% (12.6–23.2)	1200	21.8% (16.2–29.9)
Latin America and Caribbean	6900	9.9% (8.1–13.0)	2300	3.2% (2.6–4.7)	16 000	23.1% (19.7–27.8)	15 000	22.1% (19.9–24.6)	5800	8.3% (5.6–12.5)	10 000	14.8% (11.7–19.4)	13 000	18.5% (15.6–22.6)
Oceania	290	7.1% (1.2–22.9)	610	14.8% (1.9–47.6)	1200	29.5% (8.5–61.7)	560	13.8% (4.9–25.8)	200	5.0% (0.6–18.5)	510	12.4% (2.3–38.7)	710	17.4% (4.7–44.3)
Data shown are the estimated proportion of cause of death (%) with 95% uncertainty interval (95% UI).														
Table 1: Distribution of causes of deaths by Millennium Development Goal regions														

Pregnancy

Cardiovascular:

- ↓ Systemic vascular resistance (25–30%)
- ↓ Blood pressure
- ↑ Blood volume (40–45%)
- ↑ Heart rate (10–20 bpm)
- ↑ Cardiac output (40%)
- Aorto-caval compression

Respiratory:

- ↓ Pulmonary vascular resistance and plasma colloid pressure
- ↓ Residual volume
- ↓ Functional residual capacity
- ↑ Tidal volume
- ↑ Minute ventilation
- Compensated respiratory alkalosis

Renal:

- ↑ Renal plasma flow
- ↑ Glomerular filtration rate
- Renal collecting system dilatation

Coagulation

- ↑ Factors I, II, VII, VIII, IX, XII
- ↑ (x5) plasminogen activator inhibitors (PAI) I & II
- ↓ Protein S
- ↔ Anti-thrombin and Protein C



Sepsis

Cardiovascular:

- ↓ Systemic vascular resistance
- ↓ Blood pressure
- ↑ Heart rate
- Vasodilatation
- Myocardial depression

Respiratory:

- ↑ Pulmonary microvascular pressure and permeability
- Acute lung injury

Renal:

- Ischaemia
- Vasoconstriction
- Cytokine-mediated renal cell injury

Coagulation

- ↑ Procoagulant effects
- ↑ Thrombin production
- ↓ Activated Protein C
- Fibrinolysis (increased PAI I)

Cumulative effect			
Cardiovascular	Respiratory	Renal	Coagulation
Rapid haemodynamic collapse	<ul style="list-style-type: none"> • Susceptibility to pulmonary oedema • Rapid decrease in oxygenation • Adult respiratory distress syndrome • Decreased ability to compensate for metabolic acidosis 	Acute kidney injury	<ul style="list-style-type: none"> • Increased microvascular thrombus formation • Microcirculation dysregulation • Tissue hypoperfusion • End-organ dysfunction

- I cambiamenti fisiologici della gravidanza offrono vantaggi evolutivi durante il parto.
- Questi cambiamenti possono anche rendere le donne in gravidanza **più vulnerabili alle infezioni**.
- Gli sforzi materni durante il travaglio possono mascherare i sintomi dell'infezione, ritardando potenzialmente il trattamento.
- L'aumento del volume plasmatico può essere scambiato per ipovolemia a causa di questi cambiamenti.
- L'anemia gestazionale può peggiorare l'assunzione di ossigeno da parte dei tessuti.
- Valori ridotti di azoto ureico nel sangue (BUN) e creatinina possono ritardare l'identificazione del danno renale.
- I fattori che aumentano il rischio di infezione nelle donne in gravidanza includono le condizioni materne prenatali.
- Anche gli eventi durante il travaglio, il parto e il puerperio possono aumentare il rischio di infezione.

1. **Condizioni materne preesistenti la gravidanza** come l'obesità ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), il diabete, la malnutrizione, l'anemia grave ($\text{Hb} < 9 \text{ g/dl}$), l'anamnesi positiva per streptococco di gruppo B, le condizioni di immunodepressione e/o terapia con immunodepressori, anamnesi positiva per infezioni pelviche, infezione da streptococco di gruppo A in soggetti a stretto contatto con la donna e le condizioni di deprivazione sociale
2. **Condizioni materne legate alla gravidanza** come l'assistenza ostetrica inadeguata, le infezioni da streptococco di gruppo A in soggetti a stretto contatto con la donna, la vaginosi batterica, l'amniocentesi e altre procedure invasive di diagnosi prenatale, il cerchiaggio cervicale, la rottura prolungata delle membrane, l'induzione del travaglio e l'utilizzo di antibiotici nelle 2 settimane che precedono il parto
3. **Condizioni materne legate al travaglio e al parto** come il prolungamento della fase attiva del I stadio, un numero eccessivo (>5) di esplorazioni vaginali nel secondo stadio del travaglio, il parto operativo, il parto pretermine, il taglio cesareo, l'episiotomia e i traumi perineali
4. **Condizioni materne nel periodo post natale** come la ritenzione della placenta e la sua rimozione manuale, le infezioni delle vie urinarie, le infezioni della ferita chirurgica/episiorrafia, l'infezione della sede di inserzione del catetere peridurale e la mastite.

Tabella 2 - Criteri diagnostici per la definizione clinica della *toxic shock syndrome* da stafilococco e streptococco²¹

Shock tossico da stafilococco	Shock settico da streptococco
<ol style="list-style-type: none"> 1. Febbre $\geq 39,9^{\circ}\text{C}$ 2. Rash – Esantema maculare eritrodermico diffuso 3. Desquamazione – da 10 a 14 giorni dopo l’inizio della malattia, specialmente sui palmi delle mani e le piante dei piedi 4. Ipotensione – PAS < 90 mmHg 5. Coinvolgimento di più apparati, con interessamento di almeno 3 dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - gastro-intestinale (vomito o diarrea all’esordio) - muscolare (mialgia grave o creatina fosfochinasi elevata) - mucose (iperemia vaginale, oro-faringea o congiuntivale) - renale (valore doppio della creatinina rispetto al normale) - epatico (valore doppio della bilirubina totale rispetto al normale) - ematologico (piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$) - sistema nervoso centrale (disorientamento o alterazioni della coscienza senza segni neurologici focali) <p>Classificazione del caso Probabile in caso di 4/5 criteri diagnostici positivi Certo in caso di 5/5 criteri diagnostici positivi</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Isolamento dello streptococco beta emolitico di gruppo A da: <ul style="list-style-type: none"> - sito normalmente sterile (sangue, liquido cerebrospinale, liquido peritoneale, biopsia tessutale) - sito non sterile (gola, vagina, espettorato) 2. Definizione clinica di caso: Interessamento di più organi caratterizzato da: ipotensione associata a uno o più dei seguenti parametri: <ul style="list-style-type: none"> - insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl) - coagulopatia - piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$ o coagulazione intravascolare disseminata - coinvolgimento epatico – aumento di alanina o aspartato transaminasi o valore doppio della bilirubina totale rispetto al normale - sindrome da distress respiratorio acuto - rash eritematoso maculare generalizzato che può desquamare - necrosi dei tessuti molli inclusa fascite necrotizzante, miosite o cancrena <p>Classificazione del caso Probabile: definizione di caso come al punto 2 associata all’isolamento da un sito non sterile Certo: definizione di caso come al punto 2 associata all’isolamento dello streptococco di gruppo A da un sito sterile</p>

Il progetto ItOSS ha adottato i seguenti criteri diagnostici per la diagnosi clinica di infezione e di danno d'organo:

1. *la **diagnosi clinica di infezione** si basa sul riscontro di almeno uno dei seguenti segni/sintomi:*

- febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
- cefalea e/o rigidità nucale;
- sintomi respiratori (tosse produttiva, faringodinia etc);
- difficoltà respiratoria (frequenza respiratoria ≥ 20 atti respiratori/min e/o utilizzo di muscolatura accessoria e/o ipossiemia con $\text{SpO}_2 < 95\%$);
- sintomi urinari (disuria etc);
- dolore e tensione addomino-pelvica;
- diarrea o vomito;
- rash cutanei;
- perdite vaginali maleodoranti;
- contrazioni pretermine e/o rottura prematura delle membrane nelle gravidanze pretermine (PPROM)
- liquido amniotico maleodorante e/o puruloide in caso di PPRM
- segni di infezione fetale o neonatale.

Tabella 1 - Aspetti clinici suggestivi di infezione²¹

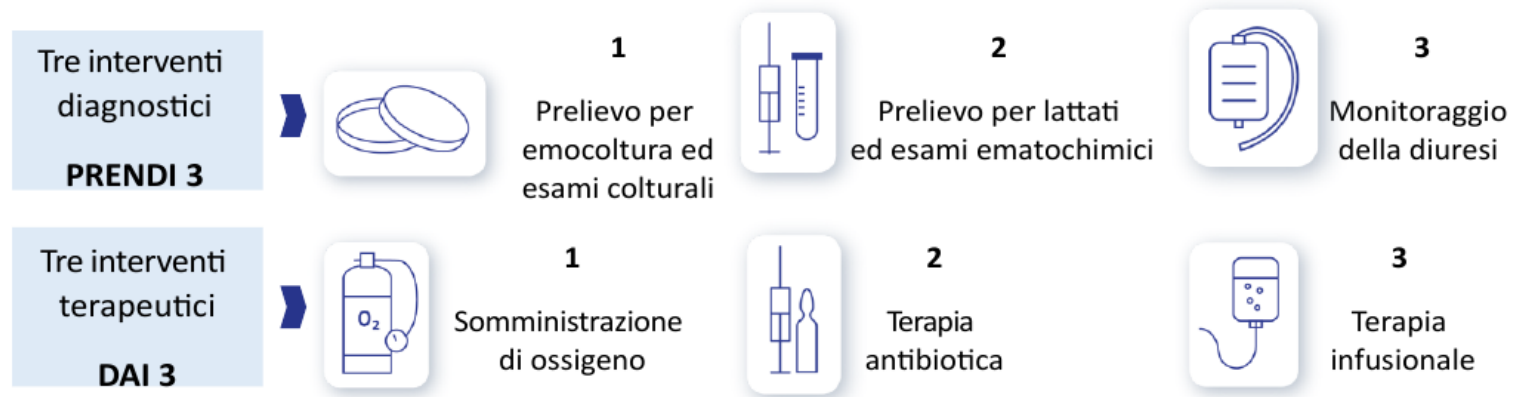
Fonte dell'infezione
Febbre o brividi
Diarrea o vomito (indicativo di produzione di esotossine, shock tossico precoce)
Rash cutaneo (rash maculo-papulare streptococcico generalizzato o porpora fulminante)
Dolore o dolorabilità addomino-pelvica
Perdite vaginali maleodoranti (le perdite di cattivo odore suggeriscono un'infezione da anaerobi, quelle sierose un'infezione streptococcica)
Tosse produttiva
Sintomi urinari

2. *la diagnosi di danno d'organo si basa sul riscontro di almeno uno dei seguenti parametri:*

- cardiovascolare: PAS <90 mmHg o PAM <65 mmHg
- respiratorio: necessità di ossigeno per mantenere SpO₂ >95%;
- renale: valore di creatininemia >1,2 mg/dl;
- epatico: valore di bilirubinemia >1,2 mg/dl;
- sistema nervoso centrale: alterazioni dello stato di coscienza;
- ematologico: valore di piastrine <100.000/mm³ o calo del 50% rispetto ai valori abituali in gravidanza

La **diagnosi di shock settico** in ambito ostetrico, in analogia alla diagnosi nella popolazione adulta, prevede il riscontro di un'infezione sospetta o certa associata a ipotensione con necessità di somministrare vasopressori per mantenere una PAM >65 mmHg e una lattacidemia >2 mmol/l dopo adeguata espansione della volemia.¹⁵

Figura 4 - Sepsis Six⁸⁰



BOX 6. Il Sepsis Six⁸⁰

- In caso di sepsi o shock settico, sospetti o confermati, attuare tutti gli interventi previsti dal *Sepsis Six* entro la prima ora dal sospetto diagnostico;
- la realizzazione degli interventi previsti dal *Sepsis Six* richiede un team multidisciplinare composto da ostetrica, ginecologo, anestesista-rianimatore e infettivologo;
- ogni presidio sanitario deve dotarsi di una procedura operativa condivisa sulle indicazioni, modalità e tempi per la realizzazione del *bundle Sepsis Six*;
- ogni presidio sanitario deve predisporre un programma di aggiornamento periodico dei professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza alla donna in gravidanza e puerperio sugli interventi previsti dal *Sepsis Six*.

Flow chart per facilitare l'identificazione della sepsi materna e la decisione circa l'attivazione del bundle Sepsis-six

1. Sospetto di infezione materna?

- Corioamniosite / endometrite
- Infezione del tratto urinario
- Infezione della ferita perineale o da TC
- Influenza, grave faringodinia o polmonite
- Dolore o tensione addominale
- Ascesso mammario / mastite
- Altra infezione



Flow chart per facilitare l'identificazione della sepsi materna e la decisione circa l'attivazione del bundle Sepsis-six

2. È stato rilevato almeno un parametro ROSSO nella scheda MEOWS?

- Risponde solo a stimoli verbali o dolorosi / non risponde
- PAS \leq 90 mmHg (o riduzione di > 40 mmHg dal normale)
- FC > 130 al minuto
- FR ≥ 25 atti/minuto
- Necessità di O₂ per mantenere SpO₂ $\geq 92\%$
- Rash eritematoso maculare
- Anuria nelle ultime 18 ore
- Diuresi $< 0,5$ ml/kg/ora
- Lattato ≥ 2 mmol/l

nota: i lattati possono risultare aumentati durante e subito dopo un travaglio/parto normale

↓ SÌ

**Flow chart per facilitare l'identificazione della sepsi materna
e la decisione circa l'attivazione del bundle Sepsis-six**

**Allarme sepsi!
Avviare IMMEDIATAMENTE
il Sepsis Six**

Flow chart per facilitare l'identificazione della sepsi materna e la decisione circa l'attivazione del bundle Sepsis-six

2. È stato rilevato almeno un parametro ROSSO nella scheda MEOWS?

- Risponde solo a stimoli verbali o dolorosi / non risponde
- PAS \leq 90 mmHg (o riduzione di > 40 mmHg dal normale)
- FC > 130 al minuto
- FR ≥ 25 atti/minuto
- Necessità di O2 per mantenere SpO2 $\geq 92\%$
- Rash eritematoso maculare
- Anuria nelle ultime 18 ore
- Diuresi $< 0,5$ ml/kg/ora
- Lattato ≥ 2 mmol/l

nota: i lattati possono risultare aumentati durante e subito dopo un travaglio/parto normale

NO

3. Sono stati rilevati almeno due parametri GIALLI nella scheda MEOWS?

- Parenti preoccupati per lo stato di coscienza della donna
- Grave deterioramento delle abilità funzionali
- FR 21-24 atti/minuto oppure dispnea
- FC 100-130 al minuto oppure aritmia di nuova insorgenza
- PAS 91-100 mmHg
- Anuria nelle ultime 12 - 18 ore
- Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$
- Paziente immunosoppressa / diabete o diabete gestazionale
- Procedura invasiva nelle ultime 6 settimane (es. TC, forcipe, cerchiaggio, villocentesi, RCU, IVG)
- Rottura prolungata delle membrane
- Contatto ravvicinato con GAS
- Sanguinamento / infezione della ferita / perdite vaginali
- CTG non rassicurante / tachicardia fetale > 160 bpm

Flow chart per facilitare l'identificazione della sepsi materna e la decisione circa l'attivazione del bundle Sepsis-six

3. Sono stati rilevati almeno due parametri GIALLI nella scheda MEOWS?

- Parenti preoccupati per lo stato di coscienza della donna
- Grave deterioramento delle abilità funzionali
- FR 21-24 atti/minuto oppure dispnea
- FC 100-130 al minuto oppure aritmia di nuova insorgenza
- PAS 91-100 mmHg
- Anuria nelle ultime 12 - 18 ore
- Temperatura <36°C
- Paziente immunosoppressa / diabete o diabete gestazionale
- Procedura invasiva nelle ultime 6 settimane (es. TC, forcipe, cerchiaggio, villocentesi, RCU, IVG)
- Rottura prolungata delle membrane
- Contatto ravvicinato con GAS
- Sanguinamento / infezione della ferita / perdite vaginali
- CTG non rassicurante / tachicardia fetale > 160 bpm

Basso rischio di sepsi. Utilizzare protocolli standard, considerare dimissione protetta. Valutare i bisogni assistenziali ostetrici

↑ NO

Flow chart per facilitare l'identificazione della sepsi materna e la decisione circa l'attivazione del bundle Sepsis-six

3. Sono stati rilevati almeno due parametri GIALLI nella scheda MEOWS?

- Parenti preoccupati per lo stato di coscienza della donna
- Grave deterioramento delle abilità funzionali
- FR 21-24 atti/minuto oppure dispnea
- FC 100-130 al minuto oppure aritmia di nuova insorgenza
- PAS 91-100 mmHg
- Anuria nelle ultime 12 - 18 ore
- Temperatura <36°C
- Paziente immunosoppressa / diabete o diabete gestazionale
- Procedura invasiva nelle ultime 6 settimane (es. TC, forcipe, cerchiaggio, villocentesi, RCU, IVG)
- Rottura prolungata delle membrane
- Contatto ravvicinato con GAS
- Sanguinamento / infezione della ferita / perdite vaginali
- CTG non rassicurante / tachicardia fetale > 160 bpm



sì

In caso di 2 parametri GIALLI inviare un prelievo includendo lattati, emocromo completo, creatinemia ed elettroliti, PCR, test di funzionalità epatica e coagulazione

In caso di un solo parametro GIALLO considerare se inviare il prelievo alla luce del quadro clinico complessivo valutato dal medico

Flow chart per facilitare l'identificazione della sepsi materna e la decisione circa l'attivazione del bundle Sepsis-six

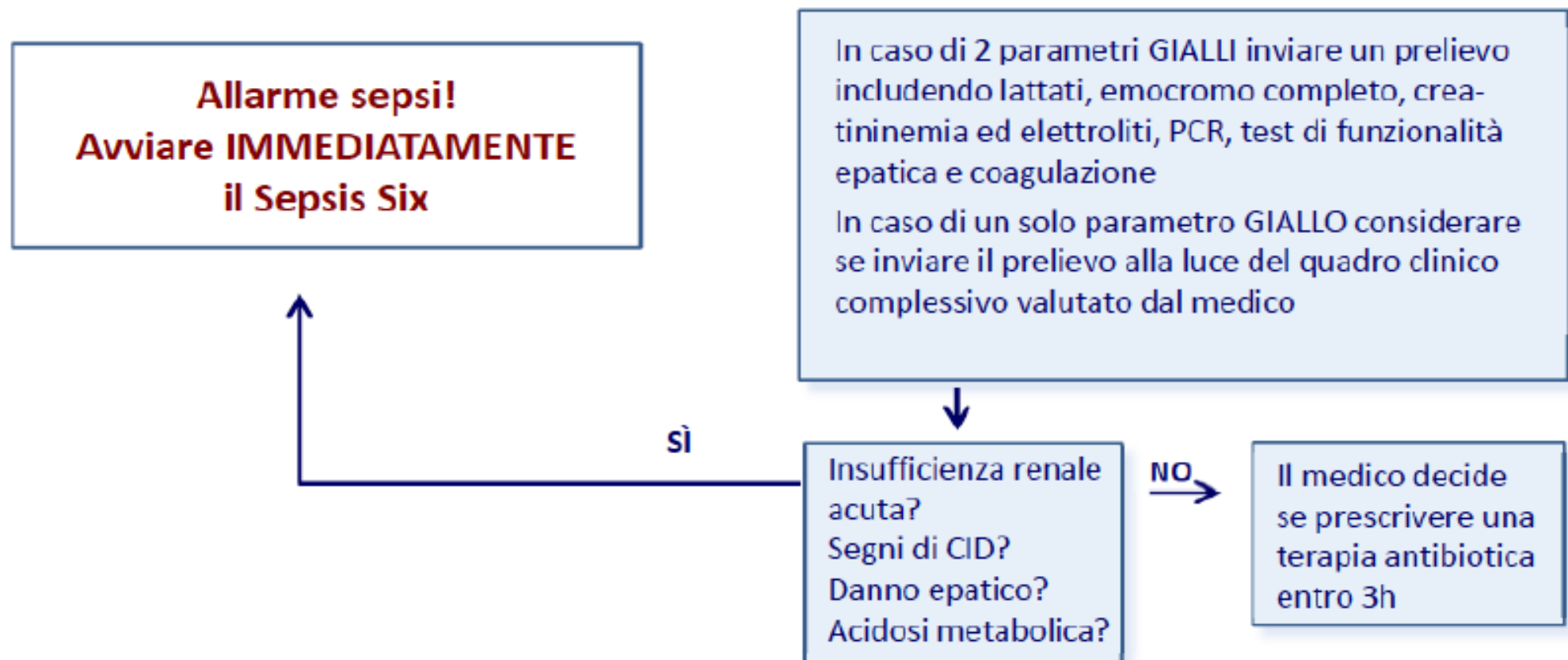


Figura 5 - Spettro d'azione dei principali antibiotici utilizzati per il trattamento della sepsi in ostetricia (modificato da 21)

	GRAM POSITIVI			GRAM NEGATIVI	
Anaerobi	Stafilococo aureus meticillino-resistente	Stafilococo aureus meticillino-sensibile	Streptococco GRUPPO A GRUPPO B	Coliformi	Pseudomonas
	GENTAMICINA			GENTAMICINA	
		TRIMETROPIN			
			AMPICILLINA		
		CO-AMOXICLAVE			
		CEFUROXIME/CEFOTAXIME			
		CLINDAMICINA			
		IMIPENEM/MEROPENEM/TAZOCIN			
	VANCOMICINA/DAPROMICINA/TEICOPLANINA/LINEZOLID				
		ERITROMICINA			
METRONIDAZOLO					

Tabella 5 - Dosaggi e modalità di infusione degli antibiotici per il trattamento della sepsi⁸²

ANTIBIOTICO	DOSE STANDARD ENDOVENOSA NELL'ADULTO CON SEPSI
<i>Amoxicillina/clavulanato</i>	2,25 g ogni 6 h
<i>Amikacina</i>	15 mg/kg/die
<i>Ampicillina/sulbactam</i>	3 g ogni 6 h
<i>Azitromicina</i>	500 mg/die (unica somministrazione)
<i>Ceftriaxone</i>	2 g/die (unica somministrazione)
<i>Clindamicina</i>	900 mg ogni 8 h
<i>Ciprofloxacina</i>	400 mg ogni 8-12 h
<i>Daptomicina</i>	8 mg/kg/die (unica somministrazione)
<i>Gentamicina</i>	5 mg/kg/die (unica somministrazione)
<i>Levofloxacina</i>	750 mg/die (se peso >70 kg: 500 mg ogni 12h)
<i>Meropenem</i>	2 g dose carico, quindi 1 g ogni 6-8 h (infusione prolungata di 4-6 h)
<i>Metronidazolo</i>	15 mg/kg dose di carico, quindi 7,5 mg/kg ogni 6 h
<i>Piperacillina/tazobactam</i>	4,5 g ogni 6 h (prima dose in bolo, poi infusione prolungata di 4-6 h)
<i>Vancomicina</i>	25 mg/kg dose di carico, poi 500 mg ogni 6 h

Tabella 6 - Dati di sicurezza per l'impiego degli antibiotici durante l'allattamento

ANTIBIOTICO	ALLATTAMENTO (database LACTMED)
<i>Clindamicina</i>	<i>Non è necessario interrompere l'allattamento al seno. Monitorare il neonato per effetti collaterali gastroenterici (diarrea, candidiasi o raramente melena)</i>
<i>Ciprofloxacina</i>	<i>Accettabile in allattamento, si consiglia monitoraggio del neonato per alterazioni della flora intestinale (diarrea o candidiasi). Lasciando un intervallo di 3-4 h tra la somministrazione del farmaco e la poppata si riduce l'esposizione del neonato al farmaco</i>
<i>Daptomicina</i>	<i>Non sono richieste precauzioni particolari.</i> <i>Informazioni limitate indicano che si riscontrano basse concentrazioni di farmaco nel latte materno e non sono attesi effetti avversi sul neonato</i>
<i>Gentamicina</i>	<i>Considerato compatibile con l'allattamento.</i> <i>I neonati assorbono basse quantità di farmaco attraverso il latte materno, ma esse risultano inferiori rispetto alle dosi che si utilizzerebbero per trattare un neonato. Con la crescita del lattante si verifica anche un'ulteriore riduzione di assorbimento del farmaco.</i> <i>Monitorare il neonato per effetti collaterali gastroenterici (diarrea, candidiasi o raramente melena)</i>
<i>Meropenem</i>	<i>Nonostante l'assenza di informazioni sull'uso di meropenem durante l'allattamento, non ci si aspetta che i beta-lattamici possano causare effetti avversi nel lattante. E' suggerito il monitoraggio del neonato per effetti collaterali gastroenterici</i>

<i>Metronidazolo</i>	<i>L'assorbimento del farmaco risulta in dosi minori rispetto a quelle che si utilizzerebbero per trattare un'infezione nei lattanti. I livelli plasmatici nel lattante sono misurabili e risultano minori rispetto a quelli identificati nel plasma materno. Sono stati riportati alcuni casi di candidiasi e diarrea e uno studio suggerisce che casi di candidiasi orale e rettale nei lattanti esposti al metronidazolo potrebbero essere più comuni. Le opinioni degli esperti sull'utilizzo prolungato del farmaco variano, alcune fonti raccomandano di interrompere l'allattamento per 12-24 ore dopo una singola dose di somministrazione sistemica alla madre. E' invece improbabile che la somministrazione topica o vaginale del farmaco dia problemi</i>
<i>Piperacillina/tazobactam</i>	<i>Considerato compatibile con l'allattamento.</i> <i>Dati limitati indicano che una dose di 12 g/die del farmaco risulti in basse concentrazioni nel latte materno e non ci si aspettano effetti collaterali nel lattante. Occasionalmente si osservano alterazioni della flora intestinale, come candidiasi o diarrea, ma questi effetti non sono stati adeguatamente valutati</i>
<i>Vancomicina</i>	<i>Dati limitati indicano che la vancomicina si ritrova a basse concentrazioni nel latte materno. Poiché la biodisponibilità orale del farmaco è bassa, è improbabile che possano esserci effetti avversi sul lattante. Non sono richieste precauzioni particolari</i>

Controllo del focolaio di origine dell'infezione^{8,80}

Oltre alle azioni necessarie al rispetto del *bundle Sepsis Six*, in caso di sepsi il controllo del focolaio settico da cui origina l'infezione è dirimente per il successo del trattamento. Si raccomanda pertanto di identificare o escludere il più rapidamente possibile la presenza di focolai di infezione mediante l'esame obiettivo e, quando necessario, **ricorrendo senza indugi alla diagnostica per immagini** più adatta in base al sospetto diagnostico.

La programmazione di un corretto percorso diagnostico-terapeutico deve essere guidata anche dalla condizione ostetrica associata alla sepsi. Nel periodo post natale è opportuno eseguire un'ecografia pelvica per identificare eventuali raccolte o presenza di materiale in cavità uterina. In base alla sintomatologia e al quadro clinico va considerata anche la richiesta di ulteriori approfondimenti diagnostici quali l'ecografia addome, la TAC o RM addome e pelvi per esempio per escludere ascessi pelvici o micro-ascessi uterini in caso di endometrite. Occorre inoltre considerare la diagnostica di *imaging* utile all'identificazione di possibili infezioni di origine non ostetrica, quali appendicite, ascesso pancreatico o infarto intestinale senza trascurare le infezioni di origine respiratoria. Considerato l'aspetto tempo dipendente della sepsi si raccomanda di

identificare e, ove opportuno, eradicare rapidamente il focolaio settico. A tal fine si suggerisce di rimuovere tempestivamente anche i dispositivi di accesso vascolare che potrebbero rappresentare possibili fonti settiche, ovviamente dopo aver stabilito altri accessi vascolari. Posta la diagnosi della sede del focolaio settico occorre valutare anche le procedure per il suo controllo come l'evacuazione dei prodotti del concepimento, il drenaggio di ascessi, l'espletamento del parto in caso di corionamniosite, l'isterectomia in caso di necrosi miometriale e il risanamento del letto della ferita (sbrigliamento) nelle infezioni delle ferite chirurgiche.

BOX 9. Controllo del focolaio settico⁸

- Identificare e, quando opportuno, eradicare la fonte dell'infezione entro 6-12 ore dalla diagnosi di sepsi o shock settico;
- in caso di eradicazione di un focolaio settico prelevare campione del materiale biologico infetto per eseguire esami colturali;
- rimuovere gli accessi vascolari ritenuti fonte di possibili focolai settici non appena posizionati altri accessi venosi.

Sorveglianza ostetrica del benessere fetale e timing del parto²¹

La sepsi materna incide sul benessere fetale per l'effetto diretto dell'infezione sul feto, per le condizioni critiche materne e per gli effetti delle terapie somministrate alla donna. La decisione rispetto all'appropriata modalità e *timing* del parto deve essere individualizzata e deve tener conto della gravità delle condizioni materne, della vitalità del feto, dell'epoca gestazionale e della durata del travaglio di parto. Durante il travaglio di parto si raccomanda di sorvegliare il benessere fetale attraverso l'auscultazione della frequenza cardiaca fetale con il monitoraggio cardiotocografico in continuo, specialmente in caso di febbre materna.⁸⁷

Le infezioni endouterine si associano alle anomalie del battito cardiaco fetale, tuttavia va ricordato che il monitoraggio cardiotocografico non è un valido predittore di infezione neonatale a esordio precoce.⁸⁸ In un feto a termine i segni più comunemente riportati sul tracciato cardiotocografico (CTG) intrapartum in caso di infezione sono rappresentati da:

- tachicardia lieve (160-180 bpm) con riduzione della variabilità o tachicardia severa (>180 bpm);
- assenza di *cycling*
- variabilità persistentemente ridotta o assente (per >50 minuti)
- assenza di decelerazioni antecedenti che possano giustificare la tachicardia.

Nessuna di queste caratteristiche è specifica per un quadro di infezione, tuttavia nei feti con infezione batterica durante il travaglio la tachicardia fetale senza decelerazioni è associata a un aumentato rischio di paralisi cerebrale anche in assenza di acidemia sul cordone ombelicale.⁸⁹ **Di conseguenza il rilievo di tachicardia fetale in corso di CTG intrapartum, specialmente se associata a una variabilità ridotta, in assenza di decelerazioni antecedenti o altri segni di ipossia deve spingere il clinico a prendere in considerazione l'ipotesi di un'infezione in atto.**⁹⁰ Occorre sottolineare che la valutazione della frequenza cardiaca fetale



Drugs and Lactation Database (LactMed®)

< Prev

Next >

Bethesda (MD): [National Institute of Child Health and Human Development](#); 2006-.

[Copyright and Permissions](#)

Search this book

The LactMed® database contains information on drugs and other chemicals to which breastfeeding mothers may be exposed. It includes information on the levels of such substances in breast milk and infant blood, and the possible adverse effects in the nursing infant. Suggested therapeutic alternatives to those drugs are provided, where appropriate. All data are derived from the scientific literature and fully referenced. A peer review panel reviews the data to assure scientific validity and currency.

BOX 10. Timing del parto²¹

- Prima dell'espletamento del parto stabilizzare le condizioni materne, tranne in caso di infezione endouterina;
- in caso di corioamniosite espletare rapidamente il parto;
- appena stabilizzate le condizioni materne rimuovere il materiale ritenuto in utero.

E' raccomandato
Esplorazione vaginale a intervalli di 4 ore per la valutazione della progressione di travaglio in fase attiva del I stadio in donne che rientrano nel percorso di fisiologia <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>
Somministrazione di antibiotici in travaglio di parto in caso di GBS (streptococco di gruppo B) positivo per la prevenzione dell'infezione neonatale precoce da GBS <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>
Somministrazione di antibiotici in caso di rottura pre-termine precoce (PPROM) delle membrane amniocoriali <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata)</i>
Profilassi antibiotica di routine in caso di rimozione manuale della placenta <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>
Profilassi antibiotica di routine in donne con lacerazione perineale di III e IV grado <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>
Lavaggio vaginale con iodopovidone immediatamente prima del taglio cesareo (TC). <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità moderata)</i>
La scelta di un agente antisettico e del suo metodo di applicazione per la preparazione della cute prima del TC deve basarsi principalmente sull'esperienza del clinico con quel particolare antisettico e con quel metodo di applicazione, sul suo costo e la disponibilità locale <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità bassa)</i>

Lavaggio vaginale con iodopovidone immediatamente prima del taglio cesareo (TC). *(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità moderata)*

La scelta di un agente antisettico e del suo metodo di applicazione per la preparazione della cute prima del TC deve basarsi principalmente sull'esperienza del clinico con quel particolare antisettico e con quel metodo di applicazione, sul suo costo e la disponibilità locale *(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità bassa)*

Profilassi antibiotica di routine in caso di TC elettivo o di emergenza *(raccomandazione condizionale basata su prove di qualità moderata)*

- La profilassi deve precedere l'incisione cutanea e non essere somministrata dopo il clampaggio del cordone ombelicale.

(raccomandazione condizionale basata su prove di qualità moderata)*

- Una singola dose di cefalosporine di "prima generazione" o di penicillina deve essere preferita ad altri antibiotici. *(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)*

In caso di corionamniosite il trattamento di prima scelta prevede la somministrazione di ampicillina e gentamicina una volta al giorno *(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)*

In caso di endometrite del post partum somministrare una combinazione di clindamicina e gentamicina *(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)*

Non è raccomandato

Rasatura dei peli pubici e perineali di routine, prima del parto per via vaginale (*raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa*)

Lavaggio vaginale di routine con clorexidina durante il travaglio con l'obiettivo di prevenire la morbidità infettiva (*raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata*)

Lavaggio vaginale di routine con clorexidina durante il travaglio in caso di tampone positivo per GBS per prevenire l'infezione neonatale precoce da GBS (*raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa*)

Profilassi antibiotica di routine durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza a tutte le donne con l'obiettivo di ridurre la morbidità infettiva (*raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa*)

Somministrazione di antibiotici di routine in caso di travaglio pre-termine con membrane amniocoriali integre (*raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata*)

Somministrazione di antibiotici di routine in caso di rottura precoce delle membrane (PROM) a termine di gravidanza o in sua prossimità (36 settimane di gestazione) (*raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa*)

Somministrazione di antibiotici di routine in caso di travaglio pre-termine con membrane amniocoriali integre (*raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata*)

Somministrazione di antibiotici di routine in caso di rottura precoce delle membrane (PROM) a termine di gravidanza o in sua prossimità (36 settimane di gestazione) (*raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa*)

Somministrazione di antibiotici di routine in caso di liquido amniotico tinto di meconio (*raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa*)

Profilassi antibiotica di routine in caso di parto vaginale operativo (*raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa*)

Profilassi antibiotica di routine in donne con episiotomia (*raccomandazione forte basata su consensus*)

Profilassi antibiotica di routine in caso di parto vaginale non complicato (*raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa*)

Table 1. Obstetrically modified SOFA score, demonstrating a sepsis-related scoring system that uses pregnancy-specific physiological variables in order to identify the critically ill obstetric patient

System parameter	Score		
	0	1	2
Respiration			
PaO ₂ /FiO ₂	≥400	300 to <400	<300
Coagulation			
Platelets (x 10 ⁶ /l)	≥150	100–150	<100
Liver			
Bilirubin (μmol/l)	≤20	20–32	>32
Cardiovascular			
Mean arterial pressure (mmHg)	≥70	<70	Vasopressors required
Central nervous system			
	Alert	Rousable by voice	Rousable by pain
Renal			
Creatinine (μmol/l)	≤90	91–120	>120

Adapted with permission from the Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand guidelines for the investigation and management of sepsis in pregnancy.²⁶ PaO₂ = partial pressure of oxygen (in mmHg, millimetres of mercury); FiO₂ = fraction of inspired oxygen (expressed as a decimal); SOFA = Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment.

Table 2. Obstetrically modified qSOFA score, allowing a rapid clinical assessment before investigations are available in order to identify the critically ill obstetric patient

Parameter	Score	
	0	1
Systolic blood pressure (mmHg)	≥90	<90
Respiratory rate	<25 breaths/minute	≥25 breaths/minute
Altered mentation	Alert	Not alert

A score ≥2 is associated with an increased risk of mortality. Adapted with permission from the Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand guidelines for the investigation and management of sepsis in pregnancy.²⁶ qSOFA = quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment; mmHg = millimetres of mercury.

Table 3. The Sepsis in Obstetrics Score (SOS): a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy

Variable	Value								
	+4	+3	+2	+1	0 (normal)	+1	+2	+3	+4
Temp (°C)	>40.9	39–40.9		38.5–38.9	36–38.4	34–35.9	32–33.9	30–31.9	<30
SBP (mmHg)					>90		70–90		<70
HR (bpm)	>179	150–179	130–149	120–129	≤119				
RR (breaths/minute)	>49	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5
SpO ₂ (%)					≥92	90–91		85–89	<85
Leucocytes (number/μl)	>39.9		25–39.9	17–24.9	5.7–16.9	3–5.6	1–2.9		<1
Immature neutrophils (%)			≥10%		<10%				
Lactic acid (mmol/l)			≥4		<4				

This table uses a composite of physiological variables of pregnancy and biomarkers to identify pregnant women with an increased risk of morbidity in association with suspected sepsis. Patients with an SOS score ≥ 6 are more likely to be admitted to intensive care. Adapted with permission from Albright et al. (2014).³³ SBP = systolic blood pressure in mmHg (millimetres of mercury); HR = heart rate; bpm = beats per minute; RR = respiratory rate.

Table 4. Indications for transfer to the intensive care unit

System	Indication
Cardiovascular	Hypotension or raised serum lactate persisting despite fluid resuscitation, suggesting the need for inotrope support
Respiratory	Pulmonary oedema Mechanical ventilation Airway protection
Renal	Renal dialysis
Neurological	Significantly decreased conscious level
Miscellaneous	Multi-organ failure Uncorrected acidosis Hypothermia

Adapted with permission from the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.^{1,2}

- Le infezioni durante la gravidanza e il travaglio possono verificarsi in vari siti.
- La pielonefrite, la corioamnionite e l'endometrite sono infezioni comuni e gravi, che talvolta portano allo shock settico.
- Nelle pazienti in assistenza critica ostetrica, le infezioni possono essere classificate in diversi tipi, tra cui quelle correlate alla gravidanza, quelle non correlate alla gravidanza, quelle accidentali alla gravidanza e quelle nosocomiali.
- Le cause e le sedi delle infezioni possono variare a seconda dello stadio della gravidanza.
- Gli aborti spontanei aumentano il rischio di infezioni nelle prime fasi della gravidanza.
- La corioamnionite può svilupparsi nel secondo o terzo trimestre dopo la rottura delle membrane prima del parto.

- Durante il travaglio e il parto, la corioamnionite e l'endometrite possono verificarsi a causa di vari fattori, come il travaglio indotto, il travaglio prolungato, la rottura delle membrane e le procedure invasive.
- I fattori di rischio per le infezioni includono il parto in casa in condizioni non igieniche, il basso status socioeconomico, il parto da parte di personale non addestrato e la mancanza di accesso all'assistenza sanitaria nei Paesi a basso reddito.
- Il parto cesareo contribuisce in modo significativo alle infezioni post-partum, con tassi più elevati di endometrite per i parti cesarei non elettivi rispetto a quelli elettivi.
- La profilassi antibiotica prima del parto cesareo può ridurre i tassi di febbre post-partum, infezioni della ferita ed endometrite.
- Le infezioni perineali, le endometriti e le infezioni della ferita possono scatenare la sepsi nel periodo puerperale.

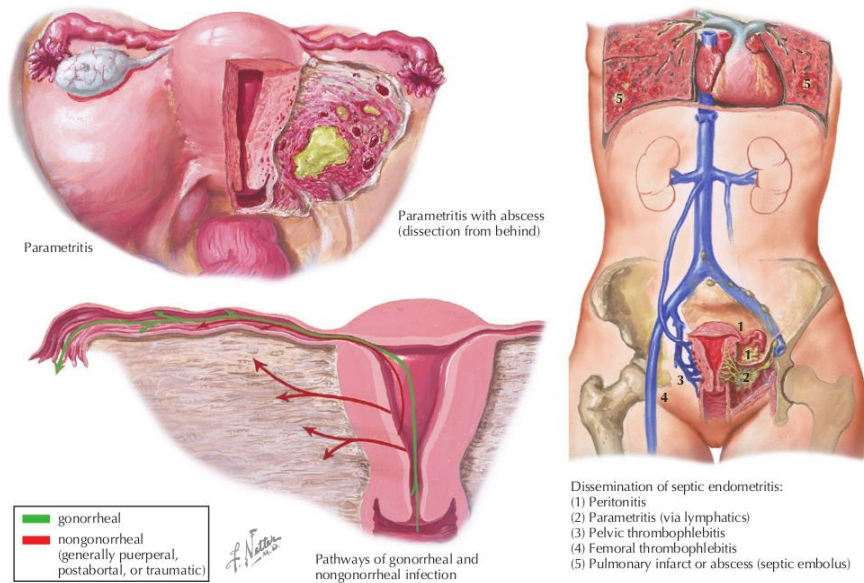


Figure 190.1 Endometritis: parametritis and septic endometritis

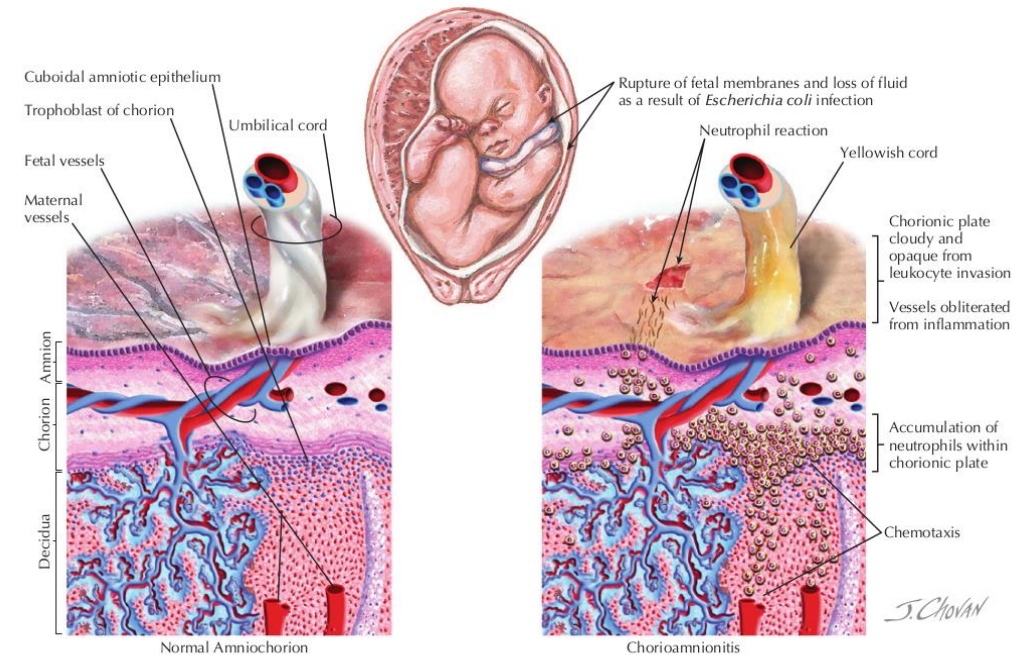


Figure 223.1 Chorioamnionitis

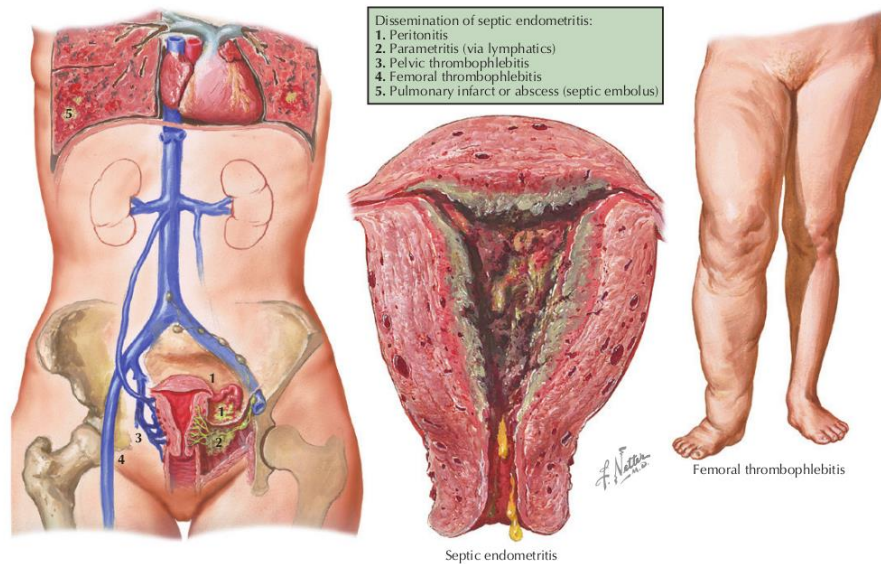


Figure 241.1 Puerperal infection

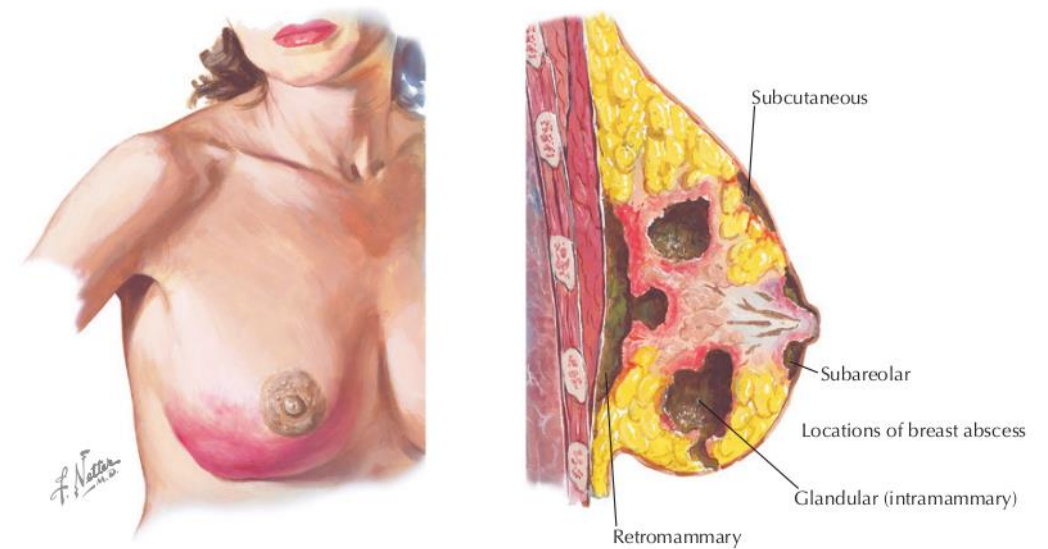


Figure 172.1 Acute mastitis