

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

## Gruppo di lavoro

**Coordinatori:** Mario Calci, Fabio Causin

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

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

## Introduzione

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

Fin dal 2001 Rivers<sup>3</sup> ha dimostrato l'efficacia di un protocollo di gestione precoce in Pronto Soccorso, approccio ripreso con forza dalle diverse versioni delle linee guida della Surviving Sepsis Campaign<sup>4</sup>, con diversi schemi di gestione basati sull'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

Nel 2016 è stata proposta una nuova definizione della sepsi<sup>5</sup>, che ha abbandonato i criteri collegati alla SIRS, ed ha proposto il SOFA come criterio diagnostico ed il qSOFA per il riconoscimento precoce. Questa scelta ha provocato un ampio dibattito, tuttora in corso, sulla validità dei nuovi criteri se confrontati ai precedenti in termini di sensibilità e specificità. Inoltre le nuove Linee Guida della Surviving Sepsis Campaign 2016<sup>6</sup> hanno rinunciato a proporre rigidi schemi di gestione emodinamica del paziente, accogliendo protocolli di gestione più semplici e basati principalmente sul giudizio clinico. Al momento attuale, pur nell'incertezza legata alla scelta dei migliori sistemi di riconoscimento precoce e di gestione emodinamica, appare consolidato il fatto che protocolli di rapido riconoscimento e gestione in PS<sup>7</sup>, e l'inizio precoce della terapia antibiotica<sup>8</sup> siano azioni fondamentali capaci di ridurre in maniera significativa la mortalità correlata alla sepsi.

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

Considerato il livello di incertezza che interessa molti degli aspetti cruciali nella gestione della sepsi ed il livello di forza delle raccomandazioni delle linee guida internazionali, che in molti casi è debole, con conseguente largo uso dell'opinione degli esperti, si è ritenuto necessario raccogliere l'opinione dei professionisti italiani

che operano nell'ambito del Pronto Soccorso relativamente alle indicazioni con basso livello di evidenza contenute nelle LG della SSC, per valutarne il grado di condivisione e di applicabilità nella specifica realtà italiana. L'obiettivo è quello di definire la posizione della Società Scientifica in merito alle principali questioni relative a riconoscimento precoce e gestione della sepsi in PS e Medicina d'Urgenza, tenendo in considerazione lo specifico contesto del setting Emergenza-Urgenza in Italia, con la finalità di dare rilevanza alle evidenze riconosciute in merito alla gestione della sepsi e definire una posizione univoca sulle questioni oggetto di dibattito, in modo da favorire la gestione appropriata del paziente settico in tutti i PS, le Medicine d'Urgenza e Terapie Sub-Intensive nazionali.

## Metodo

Un gruppo di 19 professionisti, già impegnati da anni nella gestione dei Corsi Sepsis della SIMEU, sulla base della letteratura internazionale e dell'esperienza clinica e formativa maturata, ha identificato le questioni più rilevanti relativamente alla gestione della sepsi nei PS e nelle Medicine d'Urgenza nella realtà Italiana. Sono stati quindi selezionati sei temi fondamentali (riconoscimento precoce, emocoltura e terapia antibiotica, fluidi inotropi e monitoraggio, ecografia, criteri di stratificazione e gestione, competenze del medico) ed è stato stilato un elenco di 38 questioni che sono state sottoposte all'esame di 78 professionisti selezionati in termini di competenza e rappresentatività e distribuiti su tutto il territorio nazionale. Per la raccolta delle opinioni è stato utilizzato il metodo Delphy modificato. I risultati di questa prima fase sono stati pubblicati sul n. 1/2018 di ITJEM ([DOI: 10.23832/ITJEM.2018.013](https://doi.org/10.23832/ITJEM.2018.013)).

Sulla base dei risultati della prima fase sono state sviluppate ulteriori questioni meritevoli di approfondimento che sono state affidate a gruppi ristretti di professionisti. Ogni gruppo ha elaborato un documento di proposta delle raccomandazioni finali, che è stato sottoposto a confronto interattivo tra tutti i partecipanti mediante scambio di mail e a discussione in sessione plenaria, svoltasi il 27 febbraio 2018. Durante la discussione in sessione plenaria (27 febbraio 2018) sono state analizzate le relazioni dei singoli gruppi di lavoro e si è proceduto ad armonizzare le affermazioni approvate nella prima fase con quanto successivamente emerso dalle relazioni. In caso di evidente disaccordo con quanto emerso nella prima fase l'assemblea ha modificato la raccomandazione. In caso di mancato accordo sul testo o sulla forza della raccomandazione si è proceduto a votazione a maggioranza semplice.

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

Per la definizione del livello delle raccomandazioni si è scelto di utilizzare il metodo proposto dal Piano Nazionale Linee Guida (PNLG) (tabella 1).

Tabella 1 Livelli di evidenza e Forza delle prova secondo il modello proposta da PNLG

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

## RACCOMANDAZIONI FINALI

---

### RICONOSCIMENTO PRECOCE

#### *Considerazioni generali*

Il riconoscimento precoce del paziente è un punto cardine dell'intera gestione della sepsi in quanto permette di anticipare i trattamenti e migliorare la sopravvivenza<sup>4, 12</sup>. Al momento attuale però non esiste un metodo o uno score clinico che si sia dimostrato chiaramente superiore ad altri nel favorire tale riconoscimento.

Gli autori che hanno elaborato la nuova definizione di sepsi SEPSIS – III<sup>5</sup> hanno inteso superare i criteri SIRS come elemento diagnostico, in quanto rappresentano una risposta adattativa fisiologica dell'organismo a tutta una serie di processi patologici anche molto diversi dalla sepsi. Assieme alla nuova definizione di sepsi, Singer e colleghi hanno quindi proposto come criterio diagnostico il SOFA, e come metodo per identificare tempestivamente già dal primo contatto clinico il paziente con evoluzione clinica peggiore il quick SOFA. Il qSOFA si basa su solo 3 variabili (alterazioni della pressione, della coscienza e della frequenza respiratoria), è di facile esecuzione anche in situazioni povere di risorse e non richiede l'utilizzo di esami di laboratorio. Dopo la stesura del Sepsis-3 si sono susseguiti vari studi retrospettivi e metanalisi che hanno confrontato i criteri SIRS e qSOFA, con risultati non del tutto conclusivi, e che hanno fortemente ridimensionato il ruolo del qSOFA come strumento isolato utile per identificare il paziente settico. Singer<sup>13</sup> in uno studio condotto su 22.530 pazienti rileva l'utilità del qSOFA nel predire mortalità, accoglimento in TI e durata della degenza; Freund<sup>14</sup> e colleghi, in uno studio prospettico che ha coinvolto trenta centri europei ed ha analizzato 1.088 pazienti, ha rilevato una maggiore accuratezza prognostica del qSOFA rispetto a SIRS e sepsi severa nel predire la mortalità. D'altra parte lo studio retrospettivo di Tugul<sup>15</sup> su 11.411 pazienti ha evidenziato come la sensibilità dei criteri SIRS e qSOFA sia sub ottimale e non permetta di selezionare adeguatamente i pazienti a rischio di complicanze. Anche Askim<sup>16</sup>, in uno studio osservazionale condotto su 1.535 pazienti ammessi in PS con segni di sepsi, ha rilevato come il qSOFA abbia fallito l'identificazione dei pazienti settici nei 2/3 dei casi e la stratificazione del rischio nel predire la mortalità a 7 e 30 gg. Gli autori concludono che la sensibilità di qSOFA è risultata peggiore degli altri sistemi di triage come SIRS. Un altro recente studio osservazionale di M. William<sup>17</sup> su 8.871 pazienti ha concluso che il qSOFA  $\geq 2$  ha alta specificità ma bassa sensibilità e ciò nel limita l'uso a letto del paziente. Infine la metanalisi di Serafim<sup>18</sup> che ha valutato circa 230.000 pazienti provenienti da vari studi ha concluso che i criteri SIRS risultano più sensibili di qSOFA per la diagnosi di sepsi mentre qSOFA risulta leggermente superiore nel predire la mortalità ospedaliera.

In ambito preospedaliero Smith e colleghi<sup>19</sup> nella loro metanalisi rilevano l'assenza di criteri validati per il riconoscimento della sepsi; nello studio retrospettivo di Jouffroy<sup>20</sup> non sono emerse differenze nel triage preospedaliero fra criteri SIRS e qSOFA per predire l'ammissione in TI.

I criteri SIRS e qSOFA sono stati messi a confronto anche per verificare l'esito dei pazienti destinati alla TI. Nello studio di Finkelsztejn<sup>21</sup> nei pazienti con sospetta infezione che richiedevano l'ammissione in TI il qSOFA è risultato più accurato di SIRS nel predire la mortalità e i giorni liberi da ricovero in TI. Infine anche Fernando<sup>22</sup> nella sua recente meta analisi evidenzia il limiti in termini di sensibilità del qSOFA.

Alla luce della recente letteratura emerge chiaramente la difficoltà ad indicare un criterio validato per il riconoscimento precoce del paziente settico in PS. Il ruolo del qSOFA, se utilizzato in maniera isolata, viene ridimensionato per la scarsa sensibilità, mentre i criteri SIRS appaiono troppo poco sensibili. Altri sistemi di riconoscimento al Triage come i criteri del Red Flag Sepsis, proposti dal NICE, mancano di studi di validazione. E' stato proposto di associare il qSOFA al dosaggio dei lattati venosi in Triage, in quanto è dimostrato che un livello superiore a 2 mmol/l si associ ad un outcome peggiore in termini di mortalità, ammissione in TI e uso

di vasopressori<sup>23</sup>. [7] In Italia, le regioni che hanno prodotto documenti recenti sulla gestione della sepsi (Lombardia, Toscana, FVG)<sup>9, 10, 11</sup>, hanno adottato sistemi diversi, che comunque comprendono criteri aggiuntivi rispetto al semplice qSOFA. La Toscana propone l'adozione del sistema di punteggio MEWS, mentre la regione Friuli Venezia Giulia propone l'uso del qSOFA assieme a criteri aggiuntivi (FC  $\geq$  120 bpm, SatO<sub>2</sub> < 92%, oligo/anuria nelle ultime 18 ore, aspetto sofferente, segni cutanei di ipoperfusione).

In conclusione mancano al momento dati sufficientemente solidi per dare indicazioni definitive sul metodo da utilizzare per l'identificazione precoce del paziente settico. L'utilizzo combinato dei dati oggettivi rilevabili al Triage restano al momento gli elementi fondamentali.

### **Raccomandazioni**

#### **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) Non ci sono evidenze definitive per scegliere tra i criteri aggiuntivi da combinare con il qSOFA nell'identificazione del paziente settico**

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

---

## LABORATORIO IN PS

### *Raccomandazioni*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)*

*Consenso: 89%*

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

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

La PCT è considerata uno strumento diagnostico che può migliorare la diagnosi, il trattamento e la stratificazione del rischio del paziente settico, e da supporto nell'antimicrobial stewardship, nella de-escalation terapeutica e nella riduzione dell'inappropriatezza prescrittiva dell'antibiototerapia stessa<sup>24, 25, 26, 27</sup>. Pur avendo presenti i limiti delle attuali evidenze nell'ambito del Dipartimento di Emergenza<sup>28</sup> le LLGG della SSC<sup>6</sup> ne suggeriscono l'uso come supporto alla gestione appropriata della terapia antibiotica; tale utilizzo appare maggiormente motivato nel paziente critico<sup>29</sup>. La determinazione della PCT già nelle prime fasi di inquadramento del paziente settico in PS nell'ambito del Pronto Soccorso permette di ottenere il tempo 0 di un trend temporale che, con le successive determinazioni a 24 – 48 ore, fornisce elementi utili per le successive scelte terapeutiche in termini di de-escalation o modifica della terapia antibiotica.

---

## EMOCOLTURA E TERAPIA ANTIBIOTICA

### *Raccomandazioni*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

Le colture microbiologiche possono sterilizzarsi se eseguite dopo anche solo minuti o qualche ora dalla somministrazione di antibiototerapia efficace<sup>30</sup>; effettuare il prelievo di campioni biologici prima della somministrazione di antibiototerapia aumenta la possibilità di isolare il microorganismo responsabile della sepsi, di conseguenza di cambiare una eventuale terapia empirica non efficace o effettuare la de-escalation della terapia empirica. Se è vero che a volte il prelievo di campioni microbiologici richiede tempo, l'esecuzione di emocolture può essere immediata e quindi eseguibile prima dell'antibiotico<sup>31</sup>.

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

La tempestiva somministrazione di un'appropriate terapia antibiotica in un tempo minore possibile dall'identificazione della sepsi e dopo il prelievo di appropriate colture è essenziale per un efficace trattamento: ogni ora di ritardo si associa ad un significativo incremento della mortalità<sup>32, 33, 34, 35</sup>.

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

**11) Disponibilità tempestiva di antibiotici ad ampio spettro, utilizzabili in Pronto Soccorso 24 ore su 24 e 7 giorni su 7, in grado di agire anche sui principali patogeni multi resistenti.**

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

E' fondamentale la scelta della iniziale terapia antibiotica empirica, basata su criteri clinici, epidemiologici e adeguata nel dosaggio, da somministrarsi con tempestività a tutti i pazienti con sepsi/shock settico con l'obiettivo di raggiungere la massima efficacia possibile. Nelle fasi successive la terapia dovrà essere rivalutata giornalmente con l'obiettivo di procedere ad una corretta de-escalation therapy nell'ottica di una precisa stewardship antibiotica. Essendo la terapia antibiotica nella sepsi /shock settico fino ad oggi di natura empirica, nella sua scelta devono essere tenute in considerazione l'epidemiologia locale e le scelte aziendali di buon utilizzo dell'antibiototerapia<sup>36, 37, 38,39, 40, 41, 42, 43</sup>.

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

<b>MRSA</b> (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )	1.Pregressa colonizzazione e/o infezione da MRSA (negli ultimi 12 mesi) 2.Emodialisi e dialisi peritoneale 3.Portatore di CVC e cateteri vascolari a permanenza 4.Multipli cicli di terapia antibiotica (es: almeno 5-10 giorni negli ultimi 30-90 gg, in particolare con florochinoloni e cefalosporine) 5.residente in long-term care facility o carcere o ricovero negli ultimi 12 mesi 6.contatto stretto con persone colonizzate da MRSA 7.immunodepressi
--	--

	8.tossicodipendenza
<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 fluorochinolonici, cefalosporine)</li> <li>4. Catetere vescicale 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 TI)</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>

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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



---

## FLUIDI E INOTROPI IN PS

### *Considerazioni generali*

Una efficace gestione emodinamica è cruciale per la sopravvivenza del paziente settico<sup>44</sup>. Per molti anni è stata condotta una terapia aggressiva tendente ad un ipertrattamento poco convincente<sup>45</sup>, che consisteva in grandi quantità di liquidi utili a “riempire” un sistema circolatorio concepito quasi come recipiente “vuoto”<sup>46</sup> ed elevate dosi di catecolamine per aumentare la portata cardiaca e la pressione arteriosa<sup>47</sup>. In quest’ottica i colloidi erano concepiti come rispondenti al liquido ideale poiché, in base alle leggi di Starling, dovevano avere la proprietà di rimanere in circolo senza diffondere nell’interstizio<sup>48</sup>.

Il lavoro di Rivers<sup>49</sup> fu un tentativo importante di riformulare una gestione orientata al conseguimento di alcuni obiettivi, quali determinati livelli di pressione venosa centrale, pressione arteriosa media, saturazione venosa centrale, ematocrito. Studi successivi tuttavia ne hanno dimostrato i limiti: la pressione venosa centrale non è attendibile per la valutazione dello stato volemico<sup>50</sup>, il significato della saturazione venosa centrale non è molto chiaro<sup>51, 52</sup> e lo stesso concetto di pieno-vuoto non ha grande valore<sup>53</sup>. Negli ultimi anni è emersa la consapevolezza dell’importanza della valutazione di parametri dinamici<sup>54</sup>, soprattutto per quanto riguarda i liquidi, e la possibilità di ottenerli anche in respiro spontaneo<sup>55</sup>.

Parallelamente sono stati definiti meglio gli aspetti cellulari della sepsi. Alla disfunzione mitocondriale<sup>56</sup> negli ultimi anni si è aggiunto il concetto di microcircolo quale unità morfofunzionale responsabile della progressione della sepsi in shock settico<sup>57</sup>. E’ divenuto chiaro che a causa del disaccoppiamento emodinamico<sup>58</sup> il microcircolo non migliora necessariamente con la “stabilizzazione dell’emodinamica” e che le alterazioni del glicocalice<sup>59</sup> e la disfunzione endoteliale<sup>60</sup> proprie della sepsi peggiorano con un trattamento aggressivo<sup>61</sup>.

Oggi obiettivo del trattamento dello shock settico non è più il miglioramento dei parametri macroemodinamici ma la rianimazione del microcircolo<sup>62</sup>. Siamo di fronte ad un cambiamento importante: da una gestione fondata su concetti quali riempimento, vasocostrizione e pompa cardiaca stiamo approdando ad un trattamento molto più complesso che considera endotelio, microcircolo e microemodinamica.

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

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

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

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

### *Raccomandazioni*

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 63%, (100% per raccomandazione B – esecuzione attentamente considerata)*

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

Non esiste alcuno studio randomizzato che sostenga l'utilizzo nello shock settico di un volume fisso di 30 mL/Kg<sup>44</sup>, che va inteso pertanto non come quantità da somministrare obbligatoriamente a tutti bensì come ordine di grandezza possibile. Il volume da infondere nelle fasi iniziali della rianimazione è oggetto di controversie<sup>63, 64</sup> ma pare in costante diminuzione: nello studio di Rivers furono somministrati mediamente circa 62 mL/Kg in 6 ore<sup>49</sup>, nello studio ARISE circa 45 mL/Kg in non meno di 6 ore<sup>65</sup>, nello studio ProCESS circa 30 mL/Kg in 6 ore<sup>66</sup>, nello studio ProMISE circa 23 mL/Kg in circa 3 ore<sup>67</sup>; alcuni propongono quantità anche più modeste, come 20-25 mL/Kg in 6 ore<sup>68</sup>. E' un'acquisizione relativamente recente il concetto che il sovraccarico peggiori la prognosi quanto l'ipovolemia<sup>69, 70</sup>. Il ruolo centrale nella patogenesi delle alterazioni emodinamiche della sepsi e nella progressione verso lo shock è ricoperto dal microcircolo<sup>71, 72, 73</sup>. Questo è invariabilmente disfunzionante a causa di una serie di alterazioni a carico della funzione endoteliale, tra le quali la principale concerne la struttura e la funzione del glicocalice<sup>74, 75</sup>. L'anomalia morfofunzionale del glicocalice indotta dalla sepsi è responsabile di aumento della permeabilità endoteliale<sup>76</sup>, edema<sup>77</sup> e peggioramento dell'ossigenazione cellulare<sup>78, 79</sup>. Il sovraccarico di liquidi causa sfaldamento del glicocalice e ulteriore disfunzione endoteliale<sup>59</sup> e questo potrebbe spiegare il fallimento del trattamento caratterizzato da grossi volumi di liquidi somministrati per il raggiungimento di target emodinamici quali pressione arteriosa e pressione venosa centrale. Una strategia più coerente con le conoscenze attuali contempla un trattamento in cui l'obiettivo terapeutico sia la protezione della struttura del glicocalice<sup>57, 62, 80</sup>: per una efficace rianimazione del microcircolo l'atteggiamento migliore sta nella somministrazione di liquidi con cautela e senza schemi rigidi di volumi fissi e uguali per tutti.

#### **16) Non utilizzare i colloidi nella rianimazione volemica del paziente settico**

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: I (studi randomizzati controllati).*

Ci sono ampie evidenze che confermano che l'utilizzo dei colloidi aumenta il rischio di insufficienza renale acuta<sup>81</sup>, emorragie<sup>82</sup> ed incrementa la mortalità<sup>83, 84</sup>. In passato si pensava che i colloidi proteggessero dalla formazione di edema rispetto ai cristalloidi grazie all'elevata pressione oncotica. Questa supposizione era basata su lavori pionieristici condotti su preparati sperimentali<sup>85</sup> e non solo non ha mai ricevuto conferme cliniche ma la sua validità è stata anche contestata<sup>86</sup>. Studi ben condotti hanno dimostrato infatti che la comparsa di liquido extravascolare era uguale nei pazienti trattati con cristalloidi ed in quelli trattati con colloidi<sup>87, 88, 89, 90</sup>. Coi colloidi è necessario ridurre il volume da infondere, ma il rapporto tra colloidi e cristalloidi non è di 1 a 3, come si legge in qualche trattato<sup>91</sup> ma poco superiore all'unità<sup>83, 92, 93</sup>. La mancanza di sostanziali benefici ricavabili dall'utilizzo dei colloidi e, allo stesso tempo, la presenza di sostanziali effetti collaterali con rilevante impatto sulla prognosi, hanno portato da alcuni anni al consiglio di non utilizzare colloidi<sup>94</sup>. Recentemente il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha auspicato la sospensione della vendita dei colloidi per la salvaguardia dei pazienti<sup>95, 96</sup>. Allo stato attuale delle conoscenze la rianimazione si gioverebbe di cristalloidi da utilizzare possibilmente bilanciati<sup>97, 98, 99</sup>, anche se la definizione della tipologia ottimale di cristalloidi deve ancora essere verificata in studi clinici ben condotti<sup>100</sup>.

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)*

*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: IV (studi retrospettivi o loro metanalisi).*

I liquidi non sono semplice volume ma farmaci<sup>101, 102</sup> il cui uso va individualizzato sulla base delle esigenze del singolo paziente<sup>103</sup>. L'uso incontrollato di liquidi allo scopo di aumentare macroparametri emodinamici quali pressione venosa centrale o pressione arteriosa comporta un elevato rischio di complicanze e peggioramento della prognosi<sup>104, 105</sup>, probabilmente perché l'unico motivo per cui bisogna dare liquidi è il miglioramento della perfusione<sup>106</sup>. Dopo aver stabilito il volume teorico da somministrare in tre ore, è importante capire se interrompere l'infusione prima del completamento del volume calcolato<sup>107</sup> anche in mancanza della normalizzazione dei macroparametri emodinamici<sup>108</sup>. Mancano studi clinici randomizzati che diano indicazioni su quali parametri utilizzare per considerare conclusa la fase della rianimazione. Il fluid challenge per la valutazione della fluidoresponsività attende adeguata standardizzazione<sup>109</sup>, viene utilizzato soprattutto nella fase post-rianimatoria per valutare se è necessario continuare a dare ulteriori liquidi<sup>44</sup>, ha un'importanza controversa<sup>110, 111, 112</sup>. Da alcuni anni viene utilizzata la variabilità della vena cava inferiore come indice di responsività<sup>113</sup>, ma la metodica va utilizzata con cautela<sup>114, 115</sup>. Attualmente sembra mancare un parametro unico che dia modo di capire fino a quando continuare a dare liquidi ed è verosimile che una pluralità di metodiche debba essere utilizzata per monitorare un paziente sottoposto a carico idrico: giudizio clinico<sup>116</sup>, macroparametri emodinamici<sup>117</sup>, stime di perfusione<sup>118, 119</sup>, variabili fisiologiche cliniche o strumentali utili per capire lo stato emodinamico del paziente<sup>44</sup>. Studi recenti hanno posto l'accento sul fatto che il paziente in shock non debba ricevere liquidi fino a scomparsa della fluidoresponsività<sup>102, 120, 121</sup>. La tolleranza ai liquidi è il rapporto tra volume di liquidi infusi e la comparsa di complicanze da disfunzione endoteliale, di cui uno dei più importanti e clinicamente dimostrabile è l'edema interstiziale<sup>120</sup>. L'extravascular lung water (EVLW) è il liquido che si forma nello spazio interstiziale polmonare e negli alveoli; a parità di permeabilità endoteliale l'aumento dell'EVLW indica aumento della volemia<sup>122, 123, 124</sup> e correla con una prognosi peggiore<sup>125, 126</sup>. Vari studi confermano che l'ecografia toracica è uno strumento utile per valutare l'EVLW<sup>127, 128</sup> e la tolleranza al carico di liquidi<sup>129</sup> e può essere utilizzata come guida all'infusione di liquidi<sup>130</sup> per evitare il sovraccarico<sup>131</sup>.

Quando la valutazione clinico-ecografica induca a pensare ad una ridotta tolleranza, anche in presenza di segni indicativi di eventuale responsività, il paziente è ad elevato rischio di complicanze da liquidi<sup>132</sup>. Probabilmente in questo caso può essere opportuno sospendere la rianimazione con boli di cristalloidi e procedere al mantenimento dell'infusione di liquidi ed all'infusione di noradrenalina<sup>133</sup>.

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

**21) Uso della dopamina nel paziente settico**

*Tipo di raccomandazione: D (fortemente sconsigliato)*

*Consenso: 100%*

*Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).*

Recenti lavori indicano che non solo un regime infusivo più conservativo non peggiora l'outcome rispetto alla somministrazione liberale di liquidi<sup>134</sup> ma anche che l'uso precoce di noradrenalina migliora la prognosi del paziente settico<sup>135, 136, 137</sup>. In questo caso l'obiettivo non è tanto quello di ottenere una vasocostrizione arteriosa che determini elevati valori pressori<sup>138</sup>, quanto sfruttare l'effetto venocostrittore della

noradrenalina, che si traduce in aumento dello stressed volume<sup>139, 140, 141</sup> e che si manifesta già a basse dosi ancora prima che sia visibile l'azione sulla pressione arteriosa<sup>137</sup>. E' stato osservato inoltre un effetto di regolarizzazione del flusso degli eritrociti nel microcircolo<sup>142</sup>. Ci sono indicazioni sul fatto che l'aumento della pressione arteriosa media non correli necessariamente col miglioramento della funzione del microcircolo<sup>143, 144</sup>. e che l'aumento dei valori pressori al di sopra di 60-65 mmHg di media potrebbe associarsi a peggioramento della prognosi<sup>145</sup>. Una recente pooled analysis ha dimostrato che l'uso di vasopressori a dosi elevate e per più di 6 ore si associa a prognosi peggiore<sup>146</sup>.

Nonostante la mancanza di studi clinici randomizzati di buona qualità, ci sono molte indicazioni sul fatto che la noradrenalina rappresenti l'agente vasopressore di scelta in quanto migliora la prognosi rispetto alla dopamina<sup>147, 148</sup>, gravata da un numero maggiore di effetti collaterali<sup>149</sup>. La dopamina aumenta le richieste di ossigeno nel territorio splancnico<sup>150</sup> e in uno studio osservazionale pazienti trattati con dopamina avevano una mortalità più elevata rispetto a quelli trattati con noradrenalina<sup>151</sup>; nello studio SOAP l'uso della dopamina era un fattore di rischio indipendente di mortalità<sup>152</sup>.

La noradrenalina può causare danni se strava fuori dalla vena, ma può essere infusa con catetere di plastica in una vena antecubitale dell'arto superiore<sup>153</sup>. Sono da evitare situazioni che possano causare stasi venosa, quali quella dovuta al bracciale dello sfigmomanometro e l'incannulamento delle vene superficiali degli arti inferiori<sup>154</sup>. In uno studio ad hoc si è visto che le complicanze dovute all'infusione della noradrenalina in vena periferica non erano diverse da quelle dovute all'infusione in vena centrale<sup>155</sup>.

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

La portata cardiaca in corso di sepsi/shock settico viene solitamente preservata con meccanismi di adattamento quali tachicardia e riduzione delle resistenze vascolari<sup>49</sup>. I casi in cui la funzione miocardica è effettivamente ridotta sono di difficile riconoscimento in PS, non essendo sufficiente la determinazione della sola frazione d'eiezione del ventricolo sinistro per stimare la gittata cardiaca<sup>156, 157</sup> e la valutazione ecografica della portata cardiaca richiede una competenza elevata<sup>158</sup>. In ogni caso lo studio della portata cardiaca da sola non basta, perché questa va integrata con la valutazione della perfusione tissutale<sup>44</sup>: infatti l'aumento della portata cardiaca al di sopra delle richieste metaboliche non migliora la prognosi<sup>159, 160, 161</sup>.

Il reale beneficio della dobutamina nello shock settico è stato da più parti posto in discussione. Secondo alcuni studi la perfusione tende a migliorare solo nei casi più gravi<sup>162</sup>, altri ottengono risultati contrastanti sulla perfusione periferica<sup>163</sup> e il miglioramento del microcircolo non è evidente nemmeno con l'aumento della portata cardiaca e del rilascio di ossigeno<sup>164</sup>. In uno studio clinico retrospettivo la dobutamina era associata in maniera significativa all'aumento della mortalità anche quando utilizzata in pazienti con ridotta portata cardiaca<sup>165</sup>, forse a causa della miocardiotoxicità dovuta all'aumento del calcio intracellulare<sup>166</sup>. Anche in pazienti con insufficienza cardiaca e segni di bassa portata ci sono dubbi sull'utilizzo dell'inotropo<sup>167</sup>, confermati da una metanalisi da cui è emerso che la dobutamina non migliora l'outcome e potrebbe aumentare la mortalità<sup>168</sup>. Recentemente la Società Scandinava di Anestesiologia e Terapia Intensiva (TI) ha prodotto una linea guida in cui si sconsiglia l'uso routinario della dobutamina in qualunque tipo di shock<sup>169</sup>.

La dobutamina dovrebbe essere riservata a casi selezionati in cui sia dimostrabile o almeno sospettabile una portata cardiaca insufficiente alle richieste metaboliche nonostante un'adeguata pressione di riempimento del ventricolo sinistro<sup>44</sup>. Il monitoraggio ottimale dell'efficacia della dobutamina non dovrebbe limitarsi alla sola funzione cardiaca ma include anche indici di perfusione tissutale<sup>63</sup>.

Quanto sopra fa sì che l'utilizzo della dobutamina abbia un basso livello di evidenza<sup>44</sup> e nel contempo richieda un livello tecnico di gestione complesso, nonché un sistema di monitoraggio che in PS può essere difficile ottenere.

---

## MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN PS E SI

### *Considerazioni generali*

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

Negli anni si è passati progressivamente dall'Early Goal Directed Therapy (EGDT) all'"Hemodynamic management": la EGDT è basata sulla misurazione di CVP, MAP e ScvO<sub>2</sub> volta a raggiungere degli obiettivi prestabiliti mentre l'"Hemodynamic management" si riferisce all'approccio diagnostico e terapeutico volto ad identificare e risolvere le alterazioni emodinamiche complesse durante l'evoluzione dello shock settico.

Gli obiettivi del monitoraggio emodinamico secondo la Consensus Conference della Society of Intensive Care Medicine<sup>170</sup> sono:

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

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

Bisogna quindi prevedere un approccio iniziale semplice con possibilità di valutare rapidamente la risposta alle prime terapie e una maggiore complessità ed eventuale invasività nei pazienti che nonostante il trattamento adeguato iniziale restano critici ed instabili; alla clinica va sempre associata la valutazione ecografica e dei lattati nel paziente settico, nello shock settico bisognerebbe passare rapidamente ad una valutazione della pressione arteriosa cruenta già in PS. Per i pazienti che non si riescono a stabilizzare nelle prime ore e che richiedono ricovero in TSI bisogna prevedere un approccio a livelli successivi con la possibilità di integrare i dati clinici con l'ecografia e metodiche di monitoraggio mini-invasive. Tra queste sono da preferite le metodiche di monitoraggio con calibrazione transpolmonare PICCO. Il PICCO permette infatti, una valutazione continua del pulse contour e delle misurazioni ad esso correlate (PA, FC, SV, SVV, CI, CO, resistenze periferiche), inoltre associa altri dati derivanti dalla termo diluizione come quelli sul precarico (Global end-diastolic volume index) e sull'edema polmonare (Extravascular lung water index). Il PICCO è paragonabile al PAC nei pazienti critici ed è affidabile e accurato nella valutazione delle variazioni dell'indice cardiaco indotte dalla terapia nei pazienti settici. I maggiori dati sono in TI nei pazienti con ARDS. Mancano studi randomizzati e non ci sono dati relativi alle TSI<sup>171, 172</sup>.

### *Raccomandazioni*

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

- **monitoraggio clinico (stato di coscienza, variazione marezza cutanea, monitoraggio diuresi oraria)**

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

- **monitoraggio dei lattati**

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

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

- **ecografia clinica integrata**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).

**24) Tecniche di monitoraggio raccomandate in SI nel paziente settico:**

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

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: I (più studi randomizzati).

- **monitoraggio dei lattati**

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

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

- **ecografia clinica integrata**

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

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

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

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

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

**26) Non è raccomandato l'utilizzo del passive leg raising (PLR) in PS per la valutazione della fluida responsività del paziente settico.**

Tipo di raccomandazione: D (non raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

**27) L'uso del passive leg raising in SI per valutazione della fluida responsiveness può essere considerato**

Tipo di raccomandazione: C (sostanziale incertezza a favore o contro)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti).

## Razionale e livelli di evidenza

Nonostante il razionale alla base di queste raccomandazioni sia chiaro, i livelli di evidenza sono modesti per gran parte di esse.

Per quanto riguarda il monitoraggio del livello dei lattati l'evidenza riscontrata dagli studi presenti in letteratura è di qualità moderato-bassa.

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

Per quanto riguarda il monitoraggio della pressione arteriosa cruenta i livelli di evidenza sono di qualità molto bassa. Negli stati di shock la valutazione della pressione arteriosa utilizzando un sistema non invasivo può essere inaccurato; l'utilizzo di una cannula arteriosa permette di avere misure più accurate e riproducibili e l'analisi battito battito così che le scelte terapeutiche possano essere basate su informazioni immediate e riproducibili, mancano però grandi trials randomizzati che confrontino metodi invasivi con non invasivi<sup>173, 174, 175, 176</sup>.

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'ultrasonografia nel paziente critico i livelli di evidenza sono bassi perché non esistono studi randomizzati ma la raccomandazione all'utilizzo è forte. L'ecocardiografia a letto del paziente è diventata disponibile e permette una valutazione dettagliata dello stato emodinamico del paziente, non esistono trials randomizzati, il livello di evidenza è moderato/basso in gran parte degli studi. Vista l'assenza di complicanze e la semplicità di esecuzione la raccomandazione è forte.

Per quanto riguarda il Passive Leg Raising (PLR) esistono alcuni studi che ne valutano l'utilizzo in TI ma i livelli di evidenza sono bassi mancando trials clinici multicentrici, vista la complessità della manovra non si consiglia in DEA<sup>177</sup>.

---

## ECOGRAFIA IN PS

### Considerazioni generali

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

### Raccomandazioni

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

La valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI) e della sua collassabilità (VCI-IC)<sup>178, 179, 180</sup>, come primo inquadramento del paziente nella diagnosi differenziale dello shock (2) nel Dipartimento di Emergenza.

La valutazione qualitativa della funzione sistolica ventricolare sinistra (FE Conservata- FE Depressa)<sup>166, 167</sup> e la valutazione qualitativa e quantitativa del "wet lung" come indice di Extra Vascular Lung Water (EVLW)<sup>181, 182</sup> sono entrambe fondamentali per il monitoraggio non invasivo del riempimento volemico nelle prime 3 ore del trattamento dello shock<sup>165, 166, 167</sup>. Inoltre, il monitoraggio qualitativo della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro è utile per l’ottimizzazione della terapia con amine dopo adeguato riempimento volemico.

La ricerca della fonte settica ed il suo eventuale trattamento può giovare della valutazione del parenchima polmonare per la ricerca di consolidamento compatibile con processo flogistico polmonare<sup>183, 184, 185, 186, 187</sup>. Altre indagini diagnostiche riguardano la ricerca di versamento libero addominale<sup>188</sup>, la diagnosi di colecistite litiasica e non e/o colangite con dilatazione delle vie biliari<sup>189</sup>, e la diagnosi di idronefrosi in sospetta urosepsi ostruttiva<sup>190</sup>.

L’utilizzo dell’ecografia è raccomandato per l’esecuzione (ecoguidata e/o ecoassistita) di toracentesi, paracentesi, artrocentesi o inserimento di drenaggi, a scopo diagnostico o terapeutico<sup>191, 192, 193, 194, 195</sup> e per l’Inserimento di Cateteri Venosi Centrali (CVC) e monitoraggio delle complicanze<sup>196</sup>.

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

La diagnosi di appendicite acuta<sup>197, 198, 199</sup>, di raccolte purulente nei tessuti molli e nelle articolazioni<sup>200, 201</sup> per quanto riguarda l’identificazione della fonte settica; e la valutazione della funzione sistolica ventricolare destra (TAPSE)<sup>202</sup> relativamente allo studio della funzione cardiaca.

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

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

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

La valutazione della fluido responsività mediante valutazione dell’integrale velocità tempo (IVT) del flusso trans-valvolare aortico, durante esecuzione della manovra di Passive Leg Raising (PLR)<sup>203, 204, 205</sup>.

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

Si raccomanda l’utilizzo dell’ecografo nella gestione del paziente settico per	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
- Valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI) e della sua collassabilità per l’identificazione del paziente ipovolemico, mediante Indice di Collassabilità della Vena Cava Inferiore (IC-VCI)	IV	A
- Valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI) e della sua collassabilità per il monitoraggio della risposta ai fluidi	IV	B
- Valutazione qualitativa della funzione ventricolare sinistra sistolica. Mediante stima visiva della Frazione di Eiezione (FE). (FE Conservata- FE Depressa)	IV	B
- Valutazione del "wet lung" come indice di EVLW (Extra Vascular Lung Water)	IV	A



- Valutazione del torace per riconoscimento del versamento pleurico e lo studio del parenchima polmonare per la ricerca di consolidamento compatibile con processo flogistico	I	A
- Diagnosi ecografica di versamento libero addominale	I	B
- Utilizzo degli ultrasuoni per esecuzione (ecoguidata e/o ecoassistita) di toracentesi, paracentesi, artrocentesi o inserimento drenaggi, a scopo diagnostico o terapeutico	I	A
- Inserimento di Cateteri Venosi Centrali (CVC) e monitoraggio delle complicanze.	I	A
- Diagnosi di colecistite litiasica e non	I	A
- Diagnosi di idronefrosi in sospetta urosepsi ostruttiva		
- Dilatazione delle vie biliari	I	B
- Diagnosi di appendicite acuta	IV	B
- Diagnosi di raccolte purulente nei tessuti molli e nelle articolazioni.	IV	C
- Valutazione della funzione ventricolare destra sistolica mediante Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)	I	A
Si <b>consiglia</b> l'utilizzo dell'ecografo in SI nella la gestione del paziente settico, oltre che per le funzioni sopra elencate, per:		
- Valutazione quantitativa (calcolo FE) della funzione ventricolare sistolica sinistra.	I	A
- Calcolo delle Pressione Arteriosa Sistolica Polmonare (PASP), mediante valutazione del gradiente VD-AD e IC-VCI	I	A
- Valutazione della fluido responsività mediante valutazione dell'Integrale Velocità Tempo (IVT) del flusso trans-valvolare aortico, durante esecuzione della manovra di Passive Leg Raising (PLR)	IV	C

#### Legenda:

<b>VCI</b>	Vena Cava Inferiore	<b>FE</b>	Frazione di eiezione
<b>VCI-IC</b>	Vena Cava Inferiore- Indice di Collassabilità	<b>PAPS</b>	Pressione Arteriosa Polmonare Sistolica
<b>TAPSE</b>	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion	<b>VD-AD</b>	Ventricolo Destro-Atrio Destro
<b>EVLW</b>	Extra Vascular Lung Water	<b>IVT</b>	Integrale Velocità Tempo
<b>CVC</b>	Catetere Venoso Centrale	<b>PLR</b>	Passive Leg Raising

## STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E DEFINIZIONE DELLA SEDE DI CURA

### Raccomandazioni

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

Le attuali raccomandazioni della Surviving Sepsis Campaign 2016<sup>6</sup> suggeriscono che la somministrazione della terapia antibiotica empirica avvenga entro 1 ora dalla diagnosi di sepsi, mentre la somministrazione del primo bolo di fluidi dovrebbe essere effettuata entro le 3 ore. Tali provvedimenti possono ragionevolmente essere attuati in un setting di Pronto Soccorso. La gestione successiva del paziente settico, in particolare del paziente in cui si configura un quadro di shock, in cui è quindi necessario intraprendere terapia con amine vasoattive e monitorare la terapia con fluidi mediante la valutazione della fluid responsiveness, non è attuabile in modo corretto nel PS, ma richiede il trasferimento in una HDU o TI in base ai criteri suggeriti.

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

Non sono ad oggi disponibili dati precisi sui criteri di ammissione alle TSI, ad eccezione delle "Linee Guida sull'ammissione e dimissione dalle Terapie Intensive e Sub-Intensive" pubblicate dal UK National Health Department nel 1996. I lavori pubblicati sulle TSI sono ad ora prevalentemente di tipo epidemiologico; le recenti Linee Guida sui criteri di ammissione nelle TI non fanno menzione di alcun criterio di raccordo fra TI e SI<sup>206</sup>. I lavori pubblicati sulle terapie SI sono ad ora prevalentemente di tipo epidemiologico, nel senso che forniscono una descrizione della tipologia di pazienti ammessi ed, in qualche caso, forniscono una analisi dell'organizzazione e dei costi confrontandoli con quelli di una TI<sup>207, 208, 209, 210</sup>.

Oltre a non esserci precisi criteri di ammissione alle TSI, non esiste un valore di SOFA score validato in modo prospettico che costituisca un cut-off affidabile per l'identificazione dei pazienti che possono essere gestiti in una TSI o che necessitano della gestione in TI<sup>211, 212, 213, 214, 215, 216</sup>[8-15]. Solo Ferreira e coll riportano, in un gruppo di pazienti critici ammessi in una TI, una mortalità superiore al 90% in pazienti con SOFA score superiore a 11. Bisogna però considerare che uno stesso valore di SOFA score può essere frutto di una singola insufficienza d'organo severa o di più insufficienze lievi, con conseguenze diverse sulla gestione e sulla prognosi del paziente [4,16].

Un ulteriore elemento che potrebbe contribuire alla stratificazione del rischio è la variazione di SOFA nelle prime 6 ore: un incremento superiore a 3 punti è risultato associato ad un incremento significativo della mortalità [17].

Il NEWS è stato sviluppato per l'identificazione precoce nel Dipartimento di Emergenza dei pazienti ad elevato rischio di deterioramento. Un valore superiore a 6 è risultato associato ad un significativo incremento della mortalità in più lavori, anche fra i pazienti con sospetta sepsi [18-20]. Esso potrebbe quindi essere utilizzato nel Dipartimento di Emergenza per individuare i pazienti più a rischio, da non inviare in una degenza ordinaria; la sua utilità per distinguere fra la necessità di una TSI o TI appare ad ora limitata.

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

---

## MODELLI ORGANIZZATIVI E INDICATORI

### *Considerazioni generali*

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

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

Infine bisogna considerare le difficoltà che si incontrano quando si cerca di rendere sistematica l'applicazione di linee guida che introducono nuove modalità di gestione del paziente e richiedono aggiustamenti organizzativi<sup>217</sup>.

I documenti prodotti dalla UK Sepsis Trust<sup>218, 219, 220, 221</sup> definiscono in maniera precisa, accanto alle indicazioni cliniche, gli aspetti organizzativi utili per implementare modelli efficienti nella gestione della sepsi.

In Italia la SIMEU, nell'ambito di alcuni documenti ufficiali, ha delineato le caratteristiche strutturali e organizzative essenziali per il Pronto Soccorso, la Medicina d'Urgenza e la Terapia Subintensiva in Italia<sup>222, 223, 224</sup>, mentre alcune regioni, in particolare Lombardia<sup>9</sup>, Toscana<sup>10</sup>, Friuli Venezia Giulia<sup>11</sup>, hanno definito percorsi per la gestione del paziente settico.

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

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

### **Raccomandazioni**

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

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

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

**39) Uso dei seguenti indicatori:**

- **Numero di pazienti ricoverati da PS con diagnosi di sepsi / numero totale di accessi in PS**
- **Numero di pazienti ricoverati con diagnosi SDO di sepsi - shock settico / numero totale di pazienti ricoverati dal PS con diagnosi di sepsi - sospetta sepsi**
- **Numero di 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 sepsi**

*Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)*

*Consenso: 100%*

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

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

RICONOSCIMENTO PRECOCE
<p><b>1) Rilevazione dei seguenti dati oggettivi al Triage nei pazienti ritenuti potenzialmente settici (FC, SatO<sub>2</sub>, FR, PA, Tc, Stato di Coscienza)</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A; Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%</i></p>
<p><b>2) Utilizzo del qSOFA per l'identificazione della sepsi in ambito preospedaliero</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>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</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>4) Non ci sono evidenze definitive per scegliere tra i criteri aggiuntivi da combinare con il qSOFA nell'identificazione del paziente settico</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>5) Si raccomanda la misurazione precoce del lattato nel paziente identificato come potenzialmente settico</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: II; Consenso: 100%.</i></p>

LABORATORIO IN PS
<p><b>6) Esecuzione precoce dei seguenti esami in PS nel paziente con sospetta sepsi: Emocromo; ALT AST; Creatinina; Bilirubina totale; Na / K; Cl; Emogas arteriosa; Lattato; INR; APTT, PCR.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>7) Determinazione della procalcitonina in PS nel paziente con sospetta sepsi</b>  <i>Tipo di raccomandazione: B, Livello di evidenza: IV; Consenso: 89%.</i></p>

EMOCOLTURA E TERAPIA ANTIBIOTICA
<p><b>8) Esecuzione di almeno due coppie di emocolture il più precocemente possibile dal sospetto di sepsi/shock settico, prima della somministrazione dell'antibioticoterapia</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>9) Somministrazione della terapia antibiotica il più precocemente possibile nel paziente con sepsi/shock settico, auspicabilmente entro la prima ora dal riconoscimento.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>10) Iniziare le azioni diagnostiche di ricerca del focus infettivo già in PS, compatibilmente con le priorità di gestione dell'emodinamica e delle funzioni vitali.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>11) Disponibilità tempestiva di antibiotici ad ampio spettro, utilizzabili in Pronto Soccorso 24 ore su 24 e 7 giorni su 7, in grado di agire anche sui principali patogeni multi resistenti.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.</i></p>

<p><b>12) Considerare la sede probabile di infezione responsabile della sepsi, i fattori di rischio del paziente inerenti a patogeni Multi Drug Resistant (MDR) e lo stato immunologico del paziente per la scelta del tipo di antibiotico da usare empiricamente.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>13) Utilizzo di linee guida locali basate su dati epidemiologici per le indicazioni sull'antibiototerapia empirica nella sepsi/shock settico</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>14) Valutare giornalmente la possibilità di una de-escalation della terapia antibiotica.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%</i></p>

FLUIDI E INOTROPI IN PS
<p><b>15) Somministrare 30 ml/kg di cristalloidi entro le prime 3 ore nei pazienti con ipoperfusione correlata alla sepsi</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 63% (100% per raccomandazione di tipo B).</i></p>
<p><b>16) Non utilizzare i colloidi nella rianimazione volemica del paziente settico</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: I; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>17) Monitoraggio accurato del paziente sottoposto a fluidoterapia e adeguamento dell'infusione dei liquidi quando si accerti o sospetti il sovraccarico idrico.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>18) Uso dell'ecografia polmonare per il monitoraggio della ridotta fluido-tolleranza.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: B, Livello di evidenza: IV; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>19) Uso della noradrenalina come agente vasopressorio di prima scelta.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>20) Qualora necessario, l'uso della noradrenalina in vena periferica può essere iniziato in PS.</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>21) Si sconsiglia l'uso della dopamina nel paziente settico</b>  <i>Tipo di raccomandazione: D, Livello di evidenza: I; Consenso: 100%.</i></p>
<p><b>22) Si consiglia di considerare la dobutamina solo in pazienti ben selezionati ed in una fase successiva al trattamento iniziale in PS</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.)</i></p>

MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN PS E SI
<p><b>23) Oltre ai parametri vitali di base si raccomanda l'utilizzo delle tecniche di monitoraggio sottoelencate in PS nel paziente settico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>monitoraggio clinico (stato di coscienza, variazione marezatura cutanea, monitoraggio diuresi oraria)</b>  <i>Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.</i></li> <li>- <b>monitoraggio dei lattati</b>  <i>Tipo di raccomandazione: B, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.</i></li> <li>- <b>ecografia clinica integrata</b></li> </ul>

*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: I; Consenso: 100%.*

**24) Tecniche di monitoraggio raccomandate in SI nel paziente settico:**

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

*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: I; Consenso: 100%.*

- **monitoraggio dei lattati.**

*Tipo di raccomandazione: B, Livello di evidenza: III; Consenso: 100%.*

- **ecografia clinica integrata**

*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

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

*Tipo di raccomandazione: B, Livello di evidenza: IV; Consenso: 100%.*

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

*Tipo di raccomandazione: B, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

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

*Tipo di raccomandazione: D, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

**27) L'uso del PLR in SI per valutazione della fluid responsiveness può essere considerato**

*Tipo di raccomandazione: C, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

**ECOGRAFIA IN PS**

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

*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

**Livello di raccomandazione per le singole abilità ecografiche:**

Si raccomanda l'utilizzo dell'ecografo nella gestione del paziente settico per	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
- Valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI) e della sua collassabilità per l'identificazione del paziente ipovolemico, mediante Indice di Collassabilità della Vena Cava Inferiore (IC-VCI)	IV	A
- Valutazione della Vena Cava Inferiore (VCI) e della sua collassabilità per il monitoraggio della risposta ai fluidi	IV	B
- Valutazione qualitativa della funzione ventricolare sinistra sistolica. Mediante stima visiva della Frazione di Eiezione (FE). (FE Conservata-FE Depressa)	IV	B
- Valutazione del "wet lung" come indice di EVLW (Extra Vascular Lung Water)	IV	A



- Valutazione del torace per riconoscimento del versamento pleurico e lo studio del parenchima polmonare per la ricerca di consolidamento compatibile con processo flogistico	I	A
- Diagnosi ecografica di versamento libero addominale	I	B
- Utilizzo degli ultrasuoni per esecuzione (ecoguidata e/o ecoassistita) di toracentesi, paracentesi, artrocentesi o inserimento drenaggi, a scopo diagnostico o terapeutico	I	A
- Inserimento di Cateteri Venosi Centrali (CVC) e monitoraggio delle complicanze.	I	A
- Diagnosi di colecistite litiasica e non	I	A
- Diagnosi di idronefrosi in sospetta urosepsi ostruttiva		
- Dilatazione delle vie biliari	I	B
- Diagnosi di appendicite acuta	IV	B
- Diagnosi di raccolte purulente nei tessuti molli e nelle articolazioni.	IV	C
- Valutazione della funzione ventricolare destra sistolica mediante Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)	I	A
Si <b>consiglia</b> l'utilizzo dell'ecografo in SI nella la gestione del paziente settico, oltre che per le funzioni sopra elencate, per:		
- Valutazione quantitativa (calcolo FE) della funzione ventricolare sistolica sinistra.	I	A
- Calcolo delle Pressione Arteriosa Sistolica Polmonare (PASP), mediante valutazione del gradiente VD-AD e IC-VCI	I	A
- Valutazione della fluido responsività mediante valutazione dell'Integrale Velocità Tempo (IVT) del flusso trans-valvolare aortico, durante esecuzione della manovra di Passive Leg Raising (PLR)	IV	C

25

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

**29) Il tempo consigliato per la permanenza del paziente settico in PS non dovrebbe superare le 3 ore e il trasferimento del paziente nel setting assistenziale adeguato dovrebbe avvenire entro le 6 ore.**

*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

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

*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

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

*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

- 32) Si ritiene appropriato il ricovero in Terapia Subintensiva per la gestione dei pazienti che richiedano supporto avanzato per una singola o plurime funzioni d'organo, escluso il paziente con supporto respiratorio invasivo e/o che possono beneficiare di un più accurato monitoraggio rispetto a quanto consentito in una degenza ordinaria.**  
*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*
- 33) Si ritiene appropriato il ricovero in Terapia Intensiva per la gestione dei pazienti che richiedano supporto avanzato per una singola o plurime funzioni d'organo, che superi le possibilità offerte dalla locale Terapia Subintensiva.**  
*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

#### MODELLI ORGANIZZATIVI E INDICATORI

- 34) In ogni ospedale dovrebbe essere presente un protocollo condiviso e validato localmente per il riconoscimento precoce e la gestione della sepsi fin dalle prime fasi che comprenda:**
- Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per la gestione del paziente con sepsi/shock settico applicabile h24 con sistemi di attivazione di competenze multidisciplinari
  - Istruzioni operative per i primi interventi in autonomia da parte del personale infermieristico
  - Protocolli per prelievo/conservazione campioni per microbiologia raccolti in PS h/24
  - Protocolli di terapia antibiotica empirica basati sull'epidemiologia locale da effettuarsi h/24 in Pronto Soccorso / SI
- Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*
- 35) Gli accertamenti e le consulenze specialistiche necessarie per la gestione del paziente settico dovrebbero essere espletati nel più breve tempo possibile**  
*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*
- 36) Presenza di percorsi di stratificazione del rischio per definire il setting di cura appropriato entro la 3<sup>a</sup> ora dall'accesso in PS e la presa in carico tempestiva nella struttura individuata (di tipo intensivo, medicina d'urgenza, sub-intensivo o reparto di degenza)**  
*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*
- 37) Ogni tipologia di ospedale dovrebbe possedere una organizzazione con requisiti strutturali, tecnologici e di personale secondo gli standard di una TSI in Medicina d'Urgenza (vedi standard SIMEU) per la gestione dei casi di sepsi/shock settico per i quali non sia necessario un trattamento intensivo**  
*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*
- 38) Presenza di un gruppo interprofessionale e multidisciplinare permanente per il coordinamento, la realizzazione e la supervisione del percorso sepsi che organizzi eventi interni di verifica per la valutazione del processo**  
*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

### 39) Uso dei seguenti indicatori

- Numero di pazienti ricoverati da PS con diagnosi di sepsi / numero totali di accessi in PS
- Numero di pazienti ricoverati con diagnosi SDO di sepsi - shock settico / numero totale di pazienti ricoverati dal PS con diagnosi di sepsi - sospetta sepsi
- Numero di 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 sepsi

*Tipo di raccomandazione: A, Livello di evidenza: VI; Consenso: 100%.*

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Fleischmann et al Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis Current Estimates and Limitations Carolin; on behalf of the International Forum of Acute Care Trialists. Am J Respir Crit Care Med Vol 193, Iss 3, pp 259–272, Feb 1, 2016
- 2 Jean-Louis Vincent et al Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study\*. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 2
- 3 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345(19):1368-1377
- 4 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012, Critical Care Med. 2013, VOL. 41:580-637; Intensive Care Medicine 2013, VOL. 39:165-227.
- 5 The Sepsis Definitions Task Force Members (Singer M, Deutschman CS, et al), The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), Jama, February 2016,801-810.
- 6 Andrew Rhodes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Critical Care Medicine, March 2017 • Volume 45 • Number 3 [http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/publishahead/Surviving\\_Sepsis\\_Campaign\\_International.96723.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/publishahead/Surviving_Sepsis_Campaign_International.96723.aspx)
- 7 Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, Galvin C. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. Emerg Med J. 2011 Jun;28(6):507-12. doi: 10.1136/emj.2010.095067. Epub 2010 Oct 29
- 8 R. Ferrer et al, Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program, Crit Care Med 2014; 42: 1749-1755
- 9 Decreto n 7517 del 5/08/2013 regione Lombardia “Strategie integrate per ridurre la mortalità ospedaliera associata alla sepsi grave”
- 10 Percorso Sepsis Gestione della Sepsis e dello Shock Settico, Identificazione e Trattamento – Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), Regione Toscana, Aprile 2016 (<https://goo.gl/l1oADa>) Regione Toscana, Delibera\_n.752\_del\_10-07-2017-Allegato-A PROGRAMMA REGIONALE DI LOTTA ALLA SEPSI
- 11 La sepsi: riconoscimento precoce in Pronto Soccorso e gestione della fase iniziale nell’adulto 12/12/2017 Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia Regione Friuli Venezia Giulia ([https://egas.sanita.fvg.it/media/uploads/2018/01/16/SEPSI%20PS\\_.pdf](https://egas.sanita.fvg.it/media/uploads/2018/01/16/SEPSI%20PS_.pdf))
- 12 Geoffrey E. Hayden et al.Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED- American Journal of Emergency Medicine 34 (2016) 1–9
- 13 Singer AJ. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.10.007>
- 14 Freund J et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department JAMA. 2017;317(3):301-308. doi:10.1001/jama.2016.20329
- 15 Tugul S. et al. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2017 November 3, 25 (1): 108
- 16 Åsa Askim et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2017 June 9, 25 (1): 56
- 17 Julian M Williams et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection Chest 2017, 151 (3): 586-596
- 18 Serafim R. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis
- 19 Smith MA e coll. Identification of adults with sepsis in the prehospital environment: a systematic review. . BMJ Open 2016;6:e011218. doi:10.1136/bmjopen-2016-011218
- 20 Jouffroy R et al. Triage of Septic Patients Using qSOFA Criteria at the SAMU Regulation: A Retrospective Analysis Prehospital Emergency Care 2018, 22 (1): 84-90
- 21 Finkelsztejn EJ et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum 2017 March 26, 21 (1): 73

- 22 Shannon M. Fernando Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* doi:10.7326/M17-2820
- 23 Singer t al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. 2014 Aug;21(8):853-7.
- 24 Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis"HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT VOLUME 19 ISSUE 96 NOVEMBER 2015 ISSN 1366-5278
- 25 The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis, *journal of infectious diseases and epidemiology*, 2016,vol.3 issue 1 ISSN 2474-3658
- 26 Sager et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited *BMC Medicine* (2017) 15:15 DOI 10.1186/s12916-017-0795-7
- 27 Chanu Rhee Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy *Open Forum Infect Dis.* 2017 Winter; 4(1): ofw249. Published online 2016 Dec 7. doi: 10.1093/ofid/ofw249
- 28 Andriolo BNG, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Databas eof Systematic Reviews* 2017,Issue1.Art.No.:CD010959.
- 29 Osamu Nishida et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016) *Journal of Intensive Care* (2018) 6:7 DOI 10.1186/s40560-017-0270-8
- 30 Zadroga R, Williams DN, Gottschall R et al (2013) Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 56(6):790–797
- 31 De Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD et al (2008) The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein.* 6(3):323–327
- 32 Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136:1237-1248
- 33 Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589–1596
- 34 Ferrer R , Martn L, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014 Aug;42(8):1749 -55.
- 35 Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* 2010;38:1045–1053
- 36 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl 2):S27–S72
- 37 Pappas PG, Kauffman AC, Andes DR et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of Americ. *CID* 2016; 62: 409-17.
- 38 Mermel LA, Allon M, Bouxa E et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 49 (1): 1-45
- 39 Solomkun JS, Mazuski JE, Anzueto A et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America *CID* 2007; 50: 133-164
- 40 Stevens SL, Busno AL, Chambers HF et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2014; 59: e10-e52
- 41 Antibiotics Guidelines 2015-2016. Treatment Recommendations For Adult Inpatients- John Hopkins Medicine
- 42 Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54(11):4851–4863
- 43 Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S (2016) De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Heart Lung* 45(5):454–459
- Campion M, Scully G. (2018). Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med.* doi: 10.1177/0885066618762747
- 44 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552

- 45 Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *Engl J Med* 1995;333:1025-32
- 46 Edwards JD. Management of septic shock. *BMJ* 1993;306:1661-4
- 47 Tuschmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
- 48 Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896: 31-326
- 49 Rivers E, Nguyen R, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 2001
- 50 Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients *Crit Care Med*. 1984 Feb;12(2):107-12
- 51 Németh M, Tánczos K, Demeter G, et al. Central venous oxygen saturation and carbon dioxide gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 611–619
- 52 Textoris J, Fouché L, Wiramus S, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care* 2011, 15:R176
- 53 Della Rocca G, Costa MG. Volumetric monitoring: principles of application. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:303-6
- 54 Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134:172–178
- 55 Coudray A, Romand J-A, Treggiari M, et al. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: A review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33:2757–2762
- 56 Wendel M, Heller AR. Mitochondrial function and dysfunction in sepsis. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160/5–6: 118–123
- 57 Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005, 9 (suppl 4):S13-S19
- 58 Dyson A, Cone S, Singer M, et al. Microvascular and macrovascular flow are uncoupled in early polymicrobial sepsis. *Br J Anaesth* 2012; 108 (6): 973–78
- 59 Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108 (3): 384–94
- 60 Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014;69:777-84
- 61 Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Critical Care* 2014, 18:538-45
- 62 Trzeciak S, Cinel I, Dellinger P, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med* 2008; 1-28
- 63 Jaehne AK, Rivers EP. Early liberal fluid therapy for sepsis patients is not harmful: hydrophobia is unwarranted but drink responsibly. *Crit Care Med* 2016; 44 (12):2263-2269
- 64 Genga K, Russell JA. Early liberal fluids for sepsis patients are harmful. *Crit Care Med* 2016; 44(12):2258-2262
- 65 Peake SL, Delaney A, Bellomo R, et al: Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation* 2009; 80: 811–818
- 66 Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683–1693
- 67 Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301–1311
- 68 Hilton AK, Bellomo R. A critique of fluid bolus resuscitation in severe sepsis. *Critical Care* 2012, 16:302-6
- 69 Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Curr Opin Crit Care* 2014, 20:301–308
- 70 MacDonald N, Pearse RM. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Br J Anaesth* 2017; 119 (S1): i63–i71
- 71 Duranteau J. Alteration of microcirculation in sepsis: A reality but how to go further? *Crit Care Med* 2012; 5:1653-4
- 72 Ait-Oufella H, et al. Microcirculatory disorders during septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2015, 21:271–275
- 73 Ince C, Boerma EC, Cecconi M, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2018; 44:281–299
- 74 Kolsen-Petersen JA. The endothelial glycocalyx: the great luminal barrier. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;137-139
- 75 Martin L, et al. The endothelial glycocalyx: new diagnostic and therapeutic approaches in sepsis. Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International* Volume 2016, Article ID 3758278
- 76 Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical Care* 2015,19:S8
- 77 Trzeciak S, Rivers EP. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Critical Care* 2005, 9(suppl 4):S20-S26

- 78 Østergaard L, et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 1246–1259
- 79 Pittman RN. Oxygen gradients in the microcirculation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011 July ; 202(3): 311–322
- 80 De Backer D, et al. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:250-254
- 81 Muttter TC, et al. Hydroxyethyl starch versus other fluid therapies. *Cochrane* 2013. Issue 7, Art. No CD007594
- 82 Sossdorf M, Marx S, Schaarschmidt B, et al. HES 130/0.4 impairs haemostasis and stimulates pro-inflammatory blood platelet function. *Crit Care* 2009;13:R208
- 83 Perel P. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane* 2013. Issue 2, Art. No CD000567
- 84 Myburgh JA, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11
- 85 Starling E. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J Physiol (Lond)* 1896; 19:312–326.
- 86 Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2013, 19:282–289
- 87 Brunkhorst FM, Engle C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39
- 88 Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, et al. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 2005;42:223–31
- 89 van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, et al. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009;37:1275–81
- 90 Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, et al. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *Br J Anaesth* 2006;96:21–30
- 91 Puyana JC. Resuscitation of hypovolemic shock. In: Fink M, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, eds. *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1939–40
- 92 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247–56
- 93 Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:877–89
- 94 Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med* 2015; 277: 58–68
- 95 EMA. PRAC recommends suspending hydroxyethyl-starch solutions for infusion from the market. Doc. 4068/2018
- 96 Kongsgaard UE, Holtan A, Perner A. Changes in colloid solution sales in Nordic countries. *Acta Anaesth Scand* 2018; 62: 522–530
- 97 Avila AA, Kinberg EC, Sherwin NK, et al: The use of fluids in sepsis. *Cureus* 2016; 8:e528
- 98 Young P, Machado FR, Finfer S. What's new on balanced crystalloid solutions? *Intensive Care Med* 2016; 42:2046-48
- 99 Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:829-839
- 100 MacDonald N, Pearse RM. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Br J Anaesth* 2017; 119 (S1): i63–i71
- 101 Raghunathana K, Shawa AD, Bagshaw SM, et al. Fluids are drugs: type, dose and toxicity. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:290-298
- 102 Payen D. Back to basic physiological questions and consideration of fluids as drugs. *BJA* 2014;113(5):732–3
- 103 Leisman D, et al. Association of fluid resuscitation initiation within 30 minutes of severe sepsis and septic shock recognition with reduced mortality and length of stay. *Ann Emerg Med*. 2016;68:298-311
- 104 Polderman KH, Varon J. Do not drown the patient: appropriate fluid management in critical illness. *Am J Em Med* 2015; 448–450
- 105 Sirvent J-M, et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Em Med* 2015; 186–189
- 106 Takala J. Volume responsive, but does the patient need volume? *Intensive Care Med* 2016; 42:1461–1463
- 107 Finfer SR, Vincent J-L. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243-51
- 108 Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *BJA* 2016;116 (3): 339–49
- 109 Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017; 21:207
- 110 Sevransky JE. Dynamic measures to determine volume responsiveness: logical, biologically plausible, and unproven. *Crit Care Med* 2016; 44 (10): 1923-26

- 111 Lansdorp B, Lemson J, van Putten MJAM, et al. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth* 2012; 108 (3): 395–401
- 112 Elwan MH, Roshdy A, Elsharkawy EM, et al. The haemodynamic dilemma in emergency care: Is fluid responsiveness the answer? A systematic review. *Scand J Trauma Res Em Med* 2017;25:36
- 113 Zhao J, Wang G. Inferior vena cava collapsibility index is a valuable and non-invasive index for elevated general heart end-diastolic volume index estimation in septic shock patients. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 3843-3848
- 114 Muller L, Bobbia X, Toumi M, et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for a cautious use. *Critical Care* 2012; 16:R188
- 115 Corl K, Napoli AM, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Em Med Australasia* 2012; 24, 534–539
- 116 Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al; FENICE Investigators; ESICM Trial Group: Fluid challenges in intensive care: The FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41:1529–1537
- 117 Sevransky JE, Nour S, Susla GM, et al: Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: A systematic review of the literature. *Crit Care* 2007; 11:R67
- 118 Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40:958–964
- 119 Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med* 2016; DOI 10.1007/s00134-016-4250-6
- 120 Marik PE. Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. *Crit Care Med* 2016; 44 (10): 1920-22
- 121 Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017; 43:625–632
- 122 Jozwiak M, Teboul J-L, Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care* 2015; 5:38
- 123 Martin GS, Eaton S, Mealer M, et al. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care* 2005; 9 (2): R74-R82
- 124 Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291: L1118-31
- 125 Chung F-T, Lin H-C, Kuo C-H, et al. Extravascular lung water correlates multiorgan dysfunction syndrome and mortality in sepsis. *PLoS ONE* 2010; 5 (12): 1-7
- 126 Chunga F-T, Lina S-M, Linb S-Y, et al. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Respir Med* 2008; 102: 956–961
- 127 Bataille B, Rao G, Cocquet P, et al. Accuracy of ultrasound B-lines score and E/Ea ratio to estimate extravascular lung water and its variations in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Monit Comput* 2015; 29:169–176
- 128 Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38:577–591
- 129 Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte JF, et al. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest* 2009;136(4):1014–20.
- 130 Lichtenstein D, Karakitsos D. Integrating lung ultrasound in the hemodynamic evaluation of acute circulatory failure (the fluid administration limited by lung sonography protocol). *J Crit Care* 2012;27(5):533.e11–9.
- 131 Lee CWC, Kory PD, Arntfield RT. Development of a fluid resuscitation protocol using inferior vena cava and lung ultrasound. *J Crit Care* 31 2016; 96–100
- 132 Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354(24):2564–75.
- 133 Beck V, Chateau D, Bryson GL, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Critl Care* 2014,18:R97
- 134 Hjortrup PB, et al. Effects of fluid restriction on measures of circulatory efficacy in adults with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 390–398
- 135 Marik PE. The demise of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 561–567
- 136 Bai X, Yu W, Ji W,, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Critical Care* 2014, 18:532



- 137 Hamzaoui O, Georger J-F, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 2010, 14:R142
- 138 Dünser M, Hjortrup PB, Pettilä V. Vasopressors in shock: are we meeting our target and do we really understand what we are aiming at? *Intensive Care Med* 2016; 42:1176–1178
- 139 Monnet X, Jabot J, Maizel J, et al. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Care Med* 2011; 39:689–694
- 140 Spiegel R. Stressed vs. unstressed volume and its relevance to critical care practitioners. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3(1):52-54
- 141 Funk DJ, Jacobsohn E, et al. The role of venous return in critical illness and shock—Part I: Physiology. *Crit Care Med* 2013;41:255–262
- 142 Burbán M, Hamel J-F, Tabka M, et al. Renal macro- and microcirculation autoregulatory capacity during early sepsis and norepinephrine infusion in rats. *Critical Care* 2013, 17:R139
- 143 Buchele GL, Silva, E, Ospina-Tascon GA, et al. Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:1341–1347
- 144 Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583-93
- 145 Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005; 33:780 –786
- 146 Lamontagne F, Day AG, Meade MO, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 2018; 44:12–21
- 147 Zhou F, Mao Z, Zeng X, et al. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Man* 2015;11 1047–1059
- 148 Martin C, Viviand X, Leone M, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-65.
- 149 De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-89.
- 150 Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 1994 Nov 2;272(17):1354-7.
- 151 Boulain T, Runge I, Bercault N, et al. Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival? *J Crit Care* 2009;24:575-82.
- 152 Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006;34:589-97.
- 153 US Natl Inst Health, DailyMed. Current medication information for norepinephrine (norepinephrine bitartate) injection. April 2004
- 154 Am Society Health Sys Pharm Drug Information Bethesda, MD. 2009: 1399
- 155 Ricard JD, et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013 Sep;41(9):2108-15
- 156 Wood PW, Choy JB, Nanda NC, et al. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography* 2014;31:87–100
- 157 Møller-Sørensen H, Graeser K, Hansen KL, et al. Measurements of cardiac output obtained with transesophageal echocardiography and pulmonary artery thermodilution are not interchangeable. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 80–88
- 158 Huang SJ, McLean AS. Appreciating the strengths and weaknesses of transthoracic echocardiography in hemodynamic assessments. *Cardiol Res Pract* 2012; ID 894308
- 159 Hayes MA, Timmins AC, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
- 160 Hollenberg SM, Ahrens TS, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
- 161 Annane D, Vignon P, et al. CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
- 162 Enrico C, Kanoore Edul VS, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012; 27 (6): 630-638
- 163 Riessen R, Tschritter O, Janssens U, et al. Katecholamine: Pro und Kontra. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111:37–46

- 164 Hernandez G, Bruhn A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med* 2013; 39:1435–1443
- 165 Wilkman E, Kaukonen K-M, et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:431–442
- 166 Walley KR. New approaches to modifying inotropy in sepsis-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2017; 45:754-756
- 167 Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Stasinou V, et al. Inotropes in cardiac patients: update 2011. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:432–441
- 168 Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2012; 38:359–367
- 169 Møller MH, Granholm A, Junttila E, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesth Scand* 2018; 62:420–450
- 170 Consensus Conference of Society of Intensive Care Medicine. Saugel et al. Advanced Hemodynamic Management in patients with septic shock. *BioMed Research International* 2016
- 171 Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Sugihara M, French C, Stephens D et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit Care* 2006;10:R174
- 172 Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care* 2010;14:R109
- 173 Cohn JN: Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199:118–122
- 174 Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007 370:676–684
- 175, Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1997:214–222
- 176 Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6:199–204
- 177 Monnet X, Marik P, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947
- 178 Barbier C et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1740-6.
- 179 Weekes AJ et al. Comparison of serial qualitative and quantitative assessments of caval index and left ventricular systolic function during early fluid resuscitation of hypotensive emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2011 Sep;18(9):912-21
- 180 Haydar S.A. et al. Effect of bedside ultrasonography on the certainty of physician clinical decision making for septic patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012 Sep;60(3):346-58
- 181 Agricola E. et al. "Ultrasound Comet-Tail Images": A Marker of Pulmonary Edema: A Comparative Study With Wedge Pressure and Extravascular Lung Water *Chest* 127 (5), 1690-1695. 5 2005.
- 182 Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water *J Ultrasound Med*. 2009 Feb;28(2):163-74
- 183 Volpicelli G, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (IC-LUS). *Intensive Care Med*. 2012 Apr;38(4):577-91.
- 184 Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004 Feb;30(2):276-81.
- 185 Reissig A, Gramegna A, Aliberti S. The role of lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2012 Jul;23(5):391-7.
- 186 Cortellaro F, Colombo S, Coen D, Duca PG. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Emerg Med J*. 2012 Jan;29(1)
- 187 Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, Gigli C, Betti L, Bartolucci M, Zanobetti M, Ermini FR, Iannello C, Grifoni S. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography *Am J Emerg Med*. 2015 May;33(5):620-5.
- 188 Rozycki GS, Shackford SR. Ultrasound, what every trauma surgeon should know. *J. Trauma* 1996 Jan;40(1):1-4.

- 189 Ross M et al. Emergency physician-performed ultrasound to diagnose cholelithiasis: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2011 Mar;18(3):227-35.
- 190 M Kartal, O Eray, T Erdogru, S Yilmaz Prospective validation of a current algorithm including bedside US performed by emergency physicians for patients with acute flank pain suspected for renal colic *Emerg Med J* 2006;23:341–344.
- 191 Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143:532-38
- 192 Nazeer SR, Dewbre H, Miller AH Ultrasound assisted paracentesis performed by emergency physician vs traditional technique: a prospective, randomized study. *Am J Emerg Med*. 2005 May;23(3):3637.
- 193 Freeman K, Dewitz A, Baker WE. Ultrasound-guided hip arthrocentesis in the ED. *Am J Emerg Med*. 2007 Jan;25(1):80-6.
- 194 A,H. Diacon, M.H. Brutsche and M.Sole`r Accuracy of Pleural Puncture Sites A Prospective Comparison of Clinical Examination with Ultrasound *CHEST* 2003; 123:436–441
- 195 D,F,-Kopman Ultrasound-Guided Thoracentesis *CHEST* 2006; 129:1709–1714
- 196 M. Zanobetti, A. Coppa, F. Bulletti, S.Piazza, P. Nazerian, A. Conti. F. Innocenti, S. Ponchietti, S. Bigiarini, A. Guzzo, C. Poggioni, B. Del Taglia, Y. Mariannini, R. Pini Verification of correct central venous catheter placement in the emergency department: comparison between ultrasonography and chest radiography *Intern Emerg Med*. 2013 Mar;8(2):173-80. doi: 10.1007/s11739-012-0885-7. Epub 2012 Dec 16.
- 197 Tatli F, Ekici U, Kanlioz M, Gozeneli O, Uzunkoy A, Yucel Y, Dirican A. Ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis. *Ann Ital Chir*. 2016;87:152-4. PMID: 27179284
- 198 Topin F, Thierry AL, Catrevaux O, Barnoux T, Menguy P, Bertani A, Massoure PL, GeffroyY, Tourtier JP, Bougère J. Diagnostic Accuracy of Emergency Physician-Performed Ultrasound for Acute Appendicitis in a Remote Location. *J Emerg Med*. 2016 Jun;50(6):859-67. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.06.085. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26972017
- 199 Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic Accuracy of Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Acute Appendicitis: Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2017 Mar;41(3):693-700. doi: 10.1007/s00268-016-3792-7.
- 200 Yen ZS, Wang HP, Ma HM, et al. Ultrasonographic screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis. *Acad Emerg Med*. 2002;9:1448-1451.
- 201 Monti J, Cronin A, Gillum B. Ultrasound Detection of Soft Tissue Abscesses Performed by Non-Physician U.S. Army Medical Providers Naïve to Diagnostic Sonography. *Mil Med*. 2017 Mar;182(3):1825-1830.
- 202 Daley J et al. Emergency physician performed tricuspid annular plane systolic excursion in the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2017 Jan;35(1):106-111.
- 203 Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon JL. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2010 Mar;38(3):819-25.
- 204 Thomas G. V. et al Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials *Crit Care Med* 2016; 44:981–991
- 205 Monnet X., Marik P., Teboul J.L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis *Intensive Care Med* (2016) 42:1935–1947
- 206 Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B and others (2016) ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med* 44:1553-1602.
- 207 Junker C, Zimmerman JE, Alzola C, Draper EA, Wagner DP (2002) A multicenter description of intermediate-care patients: comparison with ICU low-risk monitor patients. *Chest* 121:1253-1261.
- 208 Prin M, Harrison D, Rowan K, Wunsch H (2015) Epidemiology of admissions to 11 stand-alone high-dependency care units in the UK. *Intensive Care Med* 41:1903-1910.
- 209 Vincent JL, Rubenfeld GD (2015) Does intermediate care improve patient outcomes or reduce costs? *Crit Care* 19:89.
- 210 Iapichino G, Radrizzani D, Rossi C, Pezzi A, Anghileri A, Boffelli S and others (2007) Proposal of a flexible structural-organizing model for the Intensive Care Units. *Minerva Anestesiol* 73:501-506.
- 211 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL (2001) Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286:1754-1758.
- 212 Peres BD, Melot C, Lopes FF, Nguyen B, V, Vincent JL (2002) The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28:1619-1624.
- 213 Ho KM, Lee KY, Williams T, Finn J, Knuiman M, Webb SA (2007) Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality. *Anaesthesia* 62:466-473.

- 
- 214 Minne L, Abu-Hanna A, de JE (2008) Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. Crit Care 12:R161.
- 215 12. Wang JY, Chen YX, Guo SB, Mei X, Yang P (2016) Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. Am J Emerg Med 34:1788-1793.
- 216 Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R and others (2017) Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. JAMA 317:290-300.
- 217 Niranjana Kissoon: Sepsis guideline implementation: Benefits, pitfalls and possible solutions. Critical Care 2014, 18:207
- 218 Sepsis and the NHS— Annual Review by the All-Party Parliamentary Group on Sepsis 2013/14
- 219 Sepsis: recognition, diagnosis and early management. NICE guideline Published: 13 July 2016 nice.org.uk/guidance/ng51
- 220 Just Say Sepsis! A review of the process of care received by patients with sepsis A report by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (2015)
- 221 Toolkit: Emergency Department management of Sepsis in adults and young people over 12 years- 2016 Produced for the UK Sepsis Trust by: Dr Tim Nutbeam Dr Ron Daniels Dr Jeff Keep
- 222 Standard organizzativi delle strutture di Emergenza-Urgenza Commissione SIMEU-FIMEU Ottobre 2011
- 223 SIMEU Policy Statement “Le unità di Terapia Subintensiva nella rete ospedaliera italiana” Approvato dal Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU in data 15/10/2016
- 224 “Standard di riferimento per le unità di Medicina e Chirurgia d’Accettazione e d’Urgenza nella rete ospedaliera italiana” Policy Statement SIMEU Approvato dal Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU il 24/06/2017