

La sepsi e lo shock settico in età pediatrica: cosa deve sapere il pediatra

Marco Sarno*, Francesco Maria Rosanio*, Paolo Siani**

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II

**Dipartimento di Pediatria Sistemica, Unità Operativa Complessa di Pediatria 1, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono-Pausilipon, Napoli

La sepsi rappresenta una patologia ad alto impatto sanitario considerata l'elevata mortalità, i costi correlati all'ospedalizzazione e l'incidenza in aumento. La Consensus Conference Sepsis-3 del 2016 ha rielaborato le precedenti definizioni di sepsi-shock settico, spostando l'attenzione dal concetto di risposta infiammatoria sistemica nei confronti dell'infezione a quello di disfunzione d'organo, la cui valutazione può essere effettuata mediante vari score clinici, tra i quali il SOFA è quello più utilizzato. Il pSOFA è un adattamento del SOFA score all'età pediatrica. L'obiettivo di gestione della sepsi-shock settico è il rapido riconoscimento, l'utilizzo precoce di antibiotici e il rapido ripristino della perfusione mediante l'utilizzo di fluidi e inotropi per bilanciare la richiesta e la disponibilità di ossigeno e metaboliti. Questa FAD è dedicata alla gestione della prima ora che è quella di maggiore interesse pediatrico.

Introduzione e definizioni

La sepsi rappresenta una patologia ad alto impatto sanitario considerata l'elevata mortalità, i costi correlati all'ospedalizzazione e l'incidenza che è in aumento non solo nella popolazione anziana ma anche in quella pediatrica.

La diagnosi di sepsi è tutt'ora difficile perché non esiste un gold standard diagnostico. Ciò è dovuto all'estrema variabilità dei quadri clinici che dipendono dalla sede

iniziale del focolaio infettivo, dall'agente eziologico, dalle condizioni cliniche del paziente (comorbidità e malattie croniche) e dal momento in cui viene valutato.

Le prime definizioni di sepsi e shock settico sono state proposte nel 1992 dalla Society for Critical Care Medicine (SCCM) e dall'American College of Chest Physician (ACCP), che definirono quattro categorie diagnostiche:

- 1 Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): caratterizzata da:
 - I Temperatura corporea (TC) > 38 °C o < 36 °C
 - II Tachicardia > 90 bpm
 - III Aumento (tachipnea) o riduzione (bradipnea) della frequenza respiratoria oppure PaCO₂ < 32 mmHg
 - IV Leucociti > 12.000/mm³ o < 4000/mm³ o > 10% delle forme immature
- 2 Sepsis: SIRS in presenza di un'infezione provata o sospetta
- 3 Sepsis grave: sepsi complicata da disfunzione d'organo
- 4 Shock settico: stato d'ipotensione persistente non responsivo a una adeguata fluidoterapia, che si può instaurare in corso di sepsi severa

Come indicato nella International Pediatric Sepsis Consensus Conference del 2005, sebbene i criteri per la diagnosi di SIRS utilizzati per l'adulto siano applicabili anche ai bambini, è necessario definire i valori normali per età di tachicardia, bradicardia e tachipnea così come della conta

leucocitaria (Tabella 1). Inoltre, per definire la SIRS in età pediatrica sono indispensabili due parametri su quattro, di cui almeno uno tra rialzo termico e anomalie leucocitarie, considerando che l'aumento della frequenza respiratoria e la tachicardia sono una evenienza comune in molte malattie pediatriche.

Le recenti scoperte scientifiche relative ai meccanismi fisiopatologici e l'introduzione di nuove opzioni terapeutiche hanno imposto una revisione dei vecchi concetti di sepsi e shock settico. Nel 2016 la SCCM, questa volta in collaborazione con la European Society of Intensive Care Medicine (ESCIM), ha avviato la Consensus Conference Sepsis-3, in cui è stata elaborata la III edizione delle definizioni di sepsi e shock settico: la sepsi viene definita come "una disfunzione d'organo a rischio di vita causata dalla disregolazione della risposta dell'organismo alla presenza di un'infezione". Con questa definizione l'attenzione viene spostata dal riconoscimento dell'infiammazione, su cui si concentravano i criteri della SIRS, alla disfunzione d'organo. L'infiammazione della SIRS viene ora considerata una risposta adeguata dell'organismo all'infezione, mentre la comparsa di un'insufficienza d'organo è considerata l'esito di una risposta abnorme dell'ospite che arriva a danneggiare i suoi stessi tessuti. Vengono quindi enfatizzate la natura del processo, una risposta in-

TABELLA 1. Valori per definizione di tachicardia, bradicardia, tachipnea, leucocitosi, leucopenia, ipotensione in base all'età (bpm: battiti per minuto, apm: atti per minuto)

ETÀ	TACHICARDIA	BRADICARDIA	TACHIPNEA	LEUCOCITOSI-LEUCOPENIA	IPOTENSIONE (SISTOLICA)
0-1 settimana	>180 bpm	<100 bpm	>50 apm	>34.000/ml	<59 mmHg
1 settimana-1 mese	>180 bpm	<100 bpm	>40 apm	>19.500/ml <5000/ml	<79 mmHg
1 mese-1 anno	>180 bpm	<90 bpm	>34 apm	>17.500/ml <5000/ml	<75 mmHg
2-5 anni	>140 bpm	-	>22 apm	>15.500/ml <6000/ml	<74 mmHg
6-12 anni	>130 bpm	-	>18 apm	>13.500/ml <4500/ml	<83 mmHg
13-18 anni	>110 bpm	-	>14 apm	>11.000/ml <4500/ml	<90 mmHg

TABELLA 2. Sintesi della terza definizione di sepsi e shock settico e confronto con quelle originali			
DEFINIZIONI CONSENSUS	1992	2005 (DEDICATA AI PAZIENTI PEDIATRICI)	2016
SIRS	Due o più tra i seguenti criteri: 1. Temperatura corporea > 38 °C o < 36 °C 2. Frequenza cardiaca > 90 bpm 3. Frequenza respiratoria > 20 apm oppure PaCO ₂ < 32 mmHg 4. Leucociti > 12.000/mm ³ o < 4000/mm ³ o > 10% delle forme immature	Due o più tra i seguenti criteri, di cui almeno uno deve essere alterazione della temperatura o della conta leucocitaria: 1. Temperatura corporea > 38,5 °C o < 36 °C 2. Tachicardia, ovvero frequenza cardiaca > 2 DS per età in assenza di stimoli esterni, stimoli dolorosi, farmaci o nel bambino < 1 anno bradicardia ovvero frequenza cardiaca < 10° centile per età in assenza di stimoli vagali, terapia con β-bloccanti, cardiopatia congenita 3. Frequenza respiratoria > 2 DS per età o ventilazione meccanica per un processo acuto non correlato a malattia neuromuscolare sottostante o ad anestesia generale 4. Leucociti elevati o bassi per età (non secondari a leucopenia da chemioterapia) o > 10% delle forme immature	---
Sepsi	SIRS + infezione sospetta o provata	SIRS + infezione sospetta o provata	Infezione + score SOFA ≥ 2
Sepsi grave	Sepsi + insufficienza d'organo, ipoperfusione o ipotensione (pressione sistolica < 90 mmHg o una riduzione ≥ 40 mmHg rispetto ai valori di partenza in assenza di altre potenziali cause di ipotensione). L'ipoperfusione può includere ma non è limitata a: acidosi lattica, alterazione dello stato di coscienza e oliguria	Sepsi + uno dei seguenti: disfunzione d'organo cardiovascolare o distress respiratorio acuto o 2 o più disfunzioni d'organo di altro distretto (neurologica, ematologica, renale, epatica)	---
Shock settico	Shock indotto da sepsi nonostante adeguato riempimento volemico, associate alla presenza di alterazioni della perfusione che possono includere, ma non sono limitate a: acidosi lattica, alterazione dello stato di coscienza e oliguria	Sepsi con disfunzione cardiovascolare che persiste nonostante adeguata reintegrazione di fluidi	Sepsi associata a: 1. Necessità di impiego di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media ≥ 65 mmHg 2. Lattato sierico ≥ 2 mmol/l

fiammatoria esagerata e non omeostatica, e la gravità della condizione, che richiede quindi una diagnosi e un trattamento tempestivi. Pertanto, con questa Consensus vengono eliminati definitivamente i concetti di SIRS (superata) e di sepsi severa (non più necessaria). L'esigenza di una nuova definizione di sepsi nasce soprattutto dall'evidenza della scarsa utilità della SIRS come indice prognostico: il lavoro di Shapiro ha dimostrato che la mortalità ospedaliera in pazienti con sospetta infezione e SIRS (1,3%) è pressoché sovrapponibile a quella dei pazienti con sola infezione sospetta (2,1%). Diversamente, la presenza anche di una sola insufficienza d'organo fa aumentare il rischio di mortalità intra-ospedaliera al 5,9%.

La **disfunzione d'organo**, inclusa nel nuovo concetto di sepsi, è espressa dal Sepsis related Organ Failure Assessment score (SOFA). Un valore ≥ 2 rispetto al basale è indici di disfunzione d'organo. Pazienti in

questa categoria presentano una mortalità del 10% circa, che aumenta all'aumentare dello score.

Lo **shock settico** viene invece definito come "un sottogruppo della sepsi in cui le anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche sottostanti sono associate a un rischio maggiore di mortalità rispetto alla sola sepsi". Sono stati scelti due criteri clinici per poter parlare di shock settico:

- 1 Ipotensione che richiede l'uso di farmaci vasoattivi per mantenere la pressione arteriosa media > 65 mmHg;
- 2 Un livello di lattato > 2 mmol/l (18 mg/dl) nonostante adeguata terapia di idratazione.

Questa definizione tiene conto dei due aspetti fisiopatologici più caratteristici dello shock nell'adulto: l'insufficienza circolatoria, che si manifesta con l'ipotensione, e l'alterazione del metabolismo cellulare, definita dall'incremento del lattato

sierico. Il valore soglia di 2 mmol/l per i lattati è stato validato dal lavoro di del Portal, in cui si dimostra che esiste una correlazione lineare tra incremento dei lattati e mortalità nei pazienti con sospetta infezione.

Le definizioni sono riassunte in **Tabella 2**.

Score clinici

Come già detto, non esiste un gold standard per la diagnosi di sepsi, ma sono a disposizione diversi score clinici. Seymour ha valutato, in una metanalisi che riuniva un totale di 148.907 casi di sospetta sepsi, la validità predittiva per la mortalità ospedaliera dei principali score utilizzati nella pratica clinica: il SOFA si è rivelato superiore alla SIRS come indice predittivo di mortalità. Tuttavia, considerata la difficoltà di calcolare il SOFA score al di fuori delle Unità di Terapia Intensiva, nel lavoro di Seymour è stato proposto un nuovo indice, il quick-SOFA o qSOFA, una sor-

ta di "SOFA semplificato", che rappresenta un utile e pratico strumento clinico per l'identificazione rapida di pazienti con sospetta sepsi a rischio di evoluzione negativa da utilizzare al di fuori dei setting di terapia intensiva.

Il qSOFA è positivo se almeno due dei seguenti criteri sono soddisfatti:

- FR \geq 22 atti/min
- Alterazione dello stato di coscienza: Glasgow Coma Scale (GCS) $<$ 15
- Pressione arteriosa sistolica \leq 100 mmHg

La mortalità è pari a circa l'1% per un punteggio pari a 0 e supera il 20% quando i punti sono 3.

Il qSOFA ha una performance migliore rispetto ai criteri SIRS per predire la mortalità nei pazienti con infezione ma necessita di ulteriori validazioni in studi prospettici.

In un recente studio retrospettivo osservazionale che ha incluso tutti i pazienti critici di età \leq 21 anni ricoverati presso Unità di terapia intensiva pediatrica (TIP), il SOFA è stato adattato alla valutazione dei pazienti di età pediatrica, creando un pediatric-SOFA (pSOFA). Il pSOFA è stato sviluppato adattando il punteggio SOFA originale ai valori normali del sistema cardiovascolare e renale adattati per età e ampliando i criteri respiratori all'inclusione di surrogati non invasivi di interessamento polmonare. Il pSOFA è riassunto in **Tabella 3**.

Epidemiologia

L'incidenza della sepsi è in aumento non solo nella popolazione anziana, che è quella a maggior rischio, ma anche in quella pediatrica. Nonostante la mortalità complessiva si sia fortemente ridotta, la sepsi

rimane una delle cause principali di mortalità e mortalità nelle TIP: circa un terzo dei pazienti pediatrici che muore nelle TIP è affetto da sepsi. La maggiore incidenza della sepsi in età pediatrica potrebbe riflettere l'aumento di una popolazione vulnerabile di bambini immunodepressi (es. pazienti sottoposti a cure immunosoppressive, chemioterapiche, infezioni da HIV ecc.), pazienti affetti da malattie croniche e numerose comorbidità, e l'aumento di infezioni da parte di organismi resistenti ai comuni trattamenti antibiotici. Nonostante i numerosi studi sull'eziologia e sul trattamento della sepsi, pochi riguardano l'epidemiologia della sepsi in età pediatrica. Uno degli studi più importanti è lo studio SPROUT del 2013 che ha valutato la prevalenza della sepsi in un campione di quasi 7000 bambini di età inferiore a 18 anni ricoverati nelle TIP di

TABELLA 3. Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score (pSOFA).

Abbreviazioni: FiO₂ (frazione di ossigeno inspirato); MAP (pressione arteriosa media); PaO₂ (pressione arteriosa parziale di ossigeno); SpO₂ (saturazione periferica di ossigeno)

QUICK SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE (Q-SOFA)					
Pediatric-SOFA	Score				
Variabili	0	1	2	3	4
Respiratorio					
PaO ₂ : FiO ₂ mmHg	\geq 400	300-399	200-299	100-199 con supporto respiratorio	$<$ 100 con supporto respiratorio
SpO ₂ : FiO ₂ mmHg	\geq 292	264-291	221-264	148-220 con supporto respiratorio	$<$ 148 con supporto respiratorio
Coagulazione					
Piastrine x10 ³ / μ l	\geq 150	100-149	50-99	20-49	$<$ 20
Epatico					
Bilirubina mg/dl	$<$ 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	$>$ 12,0
Cardiovascolare					
MAP per età o infusione di vasoattivi mmHg o μ g/kg/min	\geq 46	$<$ 46			
$<$ 1 m	\geq 56	$<$ 55			
1-11 m	\geq 60	$<$ 60	Dopamina \leq 5 mg/kg/min o dobutamina (qualsiasi)	Dopamina $>$ 5 mg/kg/min o adrenalina \leq 0,1 mg/kg/min o noradrenalina \leq 0,1 mg/kg/min	Dopamina $>$ 15 mg/kg/min o adrenalina $>$ 0,1 mg/kg/min o noradrenalina $>$ 0,1 mg/kg/min
12-23 m	\geq 62	$<$ 62			
24-59 m	\geq 65	$<$ 65			
60-143 m	\geq 67	$<$ 67			
144-216 m	\geq 70	$<$ 70			
Neurologico					
Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	$<$ 6
Renale					
Creatinina (mg/dl) per età					
$<$ 1 m	$<$ 0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	\geq 1,6
1-11 m	$<$ 0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	\geq 1,2
12-23 m	$<$ 0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	\geq 1,5
24-59 m	$<$ 0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	\geq 2,3
60-143 m	$<$ 0,7	0,7-1,0	1,1-1,7	1,8-2,5	\geq 2,6
144-216 m	$<$ 1,0	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	\geq 4,2
$>$ 216 m	$<$ 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	\geq 5

128 Paesi, stimandola attorno all'8,2%, con una mortalità di circa il 25%, senza grandi differenze per fasce d'età e tra Paesi sviluppati e in via di sviluppo. Anche se il numero assoluto dei casi di sepsi in età pediatrica risulta dieci volte inferiore rispetto a quello degli adulti, la prevalenza nelle TIP è paragonabile a quella delle terapie intensive degli adulti.

Patogenesi

La patogenesi della sepsi-shock settico è caratterizzata da alterazioni emodinamiche innescate da un'alterata risposta immunitaria dell'ospite nei confronti dell'infezione, che porta alla produzione non controllata di mediatori dell'infiammazione in grado di alterare il microcircolo con conseguente disfunzione d'organo e danno cellulare.

Questa cascata di citochine è innescata dal legame dei costituenti della parete microbica ai recettori presenti sulle cellule del sistema immunitario. Quando vengono attivate, queste cellule producono numerose citochine, leucotrieni e prostaglandine che aumentano la permeabilità vascolare con stravasamento capillare diffuso e riduzione del tono vascolare con conseguente ipotensione. L'alterazione del microcircolo comporta uno squilibrio tra la perfusione e le richieste metaboliche con conseguente danno dei tessuti. Il Tumor-NecrosisFactor α (TNF α) e l'interleuchina 1 (IL-1) stimolano il rilascio di altri mediatori dell'infiammazione che causano febbre e vasodilatazione. I metaboliti dell'acido arachidonico portano allo svi-

luppo di febbre, tachipnea, anomalie della ventilazione-perfusione e acidosi lattica. L'ossido nitrico rilasciato dall'endotelio rappresenta uno dei maggiori contribuenti all'ipotensione. Inoltre vengono immessi in circolo numerosi fattori depressivi il miocardio, tra cui il TNF α stesso e gli oppioidi endogeni. I componenti microbici sono in grado di attivare anche la componente umorale del sistema immunitario innato, in particolare il complemento e la cascata della coagulazione, causando gravi alterazioni emostatiche che possono sfociare in coagulazione intravascolare disseminata.

Lo shock settico è quindi una combinazione dei tre classici tipi di shock: ipovolemico, cardiogeno e distributivo. L'ipovolemia da perdita di liquidi intravascolari si verifica a causa dello stravasamento attraverso i capillari. Lo shock distributivo è il risultato di una riduzione delle resistenze vascolari sistemiche. Lo shock cardiogeno deriva dall'effetto depressivo sul miocardio delle molecole prodotte in corso di sepsi. Tutte le manifestazioni cliniche della sepsi e dello shock settico (ipovolemia, insufficienza cardiaca e vascolare, sindrome da distress respiratorio acuto, resistenza all'insulina, riduzione della sintesi di steroidi, coagulopatia) sono quindi il risultato dell'attivazione della cascata infiammatoria.

Diagnosi

Per comprendere e gestire la sepsi-shock settico è necessario sottolineare che la diagnosi è clinica, basata sulla triade:

- 1 Alterazione della temperatura corporea
- 2 Alterato stato mentale
- 3 Alterazione della perfusione

Le indagini di laboratorio che possono all'inizio non essere alterate (pazienti immunocompromessi, tempo di latenza tra insulto infettivo e aumento degli indici infiammatori) tuttavia risultano fondamentali nella valutazione della disfunzione d'organo, nell'identificazione del patogeno e nella valutazione dell'efficacia della terapia.

Alterazione della temperatura corporea

È intesa come ipertermia, ovvero temperatura corporea >38,5 °C, o ipotermia, cioè temperatura corporea <36 °C.

Alterato stato mentale

Si manifesta come comparsa di agitazione, sonnolenza, letargia, irritabilità o comunque con un importante cambiamento del comportamento abituale riferito dal genitore. Per una corretta valutazione dello stato mentale andrebbe utilizzata la GCS Pediatrica (Tabella 4).

Il bambino può essere valutato rapidamente con il metodo AVPU:

- A: Alert, bambino vigile;
- V: Voice, il bambino risponde agli stimoli vocali;
- P: Pain, il bambino risponde solo agli stimoli dolorosi;
- U: Unresponsive, bambino incosciente.

Alterazione della perfusione

I segni di alterata perfusione sono l'allungamento del tempo di riempimento (refill)

TABELLA 4. Glasgow Coma Scale pediatrica			
Apertura degli occhi	>1 anno	<1 anno	
4	Spontanea	Spontanea	
3	Dopo comando verbale	Dopo comando verbale	
2	Al dolore	Al dolore	
1	Nessuna risposta	Nessuna risposta	
Risposta verbale	>5 anni	2-5 anni	0-23 mesi
5	È orientato/conversa	Usa parole e frasi appropriate	Vocalizza/ride
4	Disorientato/conversa	Usa parole e frasi inappropriate	Piange ed è consolabile
3	Parole sconnesse	Pianto/grida persistenti	Pianto/grida persistenti
2	Suoni incomprensibili	Suoni incomprensibili	Suoni incomprensibili/agitato
1	Non risposta	Non risposta	Non risposta
Risposta motoria	>1 anno	<1 anno	
6	Obbedisce	Spontanea normale	
5	Localizza il dolore	Localizza il dolore	
4	Flette e si allontana dal dolore	Flette e si allontana dal dolore	
3	Flessione decorticata	Flessione decorticata	
2	Estensione decerebrata	Estensione decerebrata	
1	Non risposta	Non risposta	

capillare (normalmente <2 secondi), la differenza tra polsi periferici e centrali e la diuresi inefficace (<1 ml/kg/min). L'alterazione del livello di coscienza può essere di per sé un segno di alterata perfusione. Il bambino ha un rapporto fluidi extracellulari/fluidi intracellulari maggiore rispetto all'adulto, quindi risulta più vulnerabile all'ipovolemia. Inoltre, più giovane è il bambino maggiore è la FC necessaria a mantenere una gittata cardiaca (GC) adeguata: i valori normali di FC sono progressivamente maggiori al diminuire dell'età. Quindi la GC risulta dipendente dalla FC e una bassa GC correla con il rischio di mortalità.

Questo concetto risulta fondamentale per comprendere l'interpretazione dei parametri vitali nel bambino settico. La tachicardia è il meccanismo fondamentale che il paziente settico sfrutta per mantenere la GC, ma considerando che minore è l'età maggiore è la FC basale, più difficile risulterà mantenere una sufficiente GC con l'incremento della sola FC. Pertanto è importante sapere che nel bambino settico una FC inferiore a 70 o superiore a 150 battiti per minuto è associata a una maggiore mortalità.

Quando la FC non è più sufficiente, il mantenimento di un'adeguata pressione arteriosa (PA) viene garantito dalla vasocostrizione periferica. Questo significa che a differenza dell'adulto l'ipotensione nello shock settico pediatrico è un fenomeno tardivo. Un bambino settico ipoteso è già in una fase di shock scompensato. Nella pratica clinica questi concetti spiegano perché lo shock freddo (caratterizzato da un incremento delle resistenze vascolari periferiche) in età pediatrica è più frequente, mentre nell'adulto prevale lo shock caldo. Comprendere questi meccanismi fisiopatologici spiega il differente approccio terapeutico e la scelta del tipo di inotropi a seconda del tipo di shock. Le differenze tra shock freddo e shock caldo sono riassunte in **Tabella 5**. Il paziente pediatrico è a maggior rischio di insufficienza respiratoria per una combinazione di superficie alveolare relativamente ridotta, una capacità funzionale residua minore,

una dinamica respiratoria differente e una relativamente maggiore quantità di energia necessaria a mantenere il drive respiratorio.

Infine sono più frequenti nella sepsi in età pediatrica ipoglicemia e ipocalcemia.

Quali informazioni ottenere subito

Per un iniziale orientamento diagnostico e terapeutico è necessario ottenere informazioni quali l'età del paziente e il suo stato vaccinale, con particolare attenzione alla vaccinazione antipneumococcica, antimeningococcica e anti-Hib, la presenza di malattie croniche di base, di malformazioni congenite (in particolare delle vie urinarie). Inoltre bisogna sapere se il paziente è stato sottoposto a terapie immunosoppressive o se è portatore di devices quali per esempio cateteri venosi centrali (CVC).

Principi di trattamento: Early Goal Directed Therapy

Obiettivi di gestione della sepsi-shock settico sono il rapido riconoscimento, l'utilizzo precoce di antibiotici e il rapido ripristino della perfusione mediante l'utilizzo di fluidi e inotropi per bilanciare la richiesta e la disponibilità di ossigeno e metaboliti. Tale approccio, definito Early Goal Directed Therapy (EGDT), si è mostrato efficace nella riduzione della mortalità rispetto ai protocolli standard.

Le prime linee guida pediatriche sulla gestione dello shock settico sono state pubblicate nel 2002 dall'American College of Critical Care Medicine e successivamente riviste nel 2007 e nel 2014. La SCCM e la ESCIM hanno di recente congiuntamente pubblicato l'ultima versione dedicata alla sepsi dell'adulto, mentre l'ultima versione pediatrica è stata pubblicata nel giugno 2017. L'implementazione di queste raccomandazioni ha drasticamente ridotto la mortalità, perlomeno nei setting con alte risorse economiche (disponibilità di ventilazione meccanica, inotropi, pompe da infusione).

La gestione della sepsi-shock settico si basa su obiettivi e procedure da mettere in atto in determinati tempi.

La prima ora, che classicamente si svolge nei Dipartimenti di Emergenza ma può avvenire anche in qualsiasi reparto di Pediatria, è cruciale.

Gli obiettivi da perseguire sono:

- normale refill capillare <2 sec
- normale FC e PA per età
- polsi periferici e centrali normali
- normale output urinario (≥ 1 ml/kg/minuto)
- miglioramento del livello di coscienza
- normali livelli ematici di glucosio e calcio ionizzato

La gestione della prima ora è appannaggio condiviso di rianimatori e pediatri dei Dipartimenti di Emergenza, mentre la successiva gestione avviene sempre nelle TIP, per cui ha un interesse pratico soprattutto rianimatorio, e di questa gestione non ci occupiamo.

La prima ora

0-5 minuti

In questa fase gli obiettivi sono:

- 1 Riconoscimento della sepsi-shock settico attraverso la valutazione dello stato mentale (sia rapido sia tramite la GCS) e la valutazione della perfusione: la misurazione del refill capillare si effettua mediante pressione della durata di 5 secondi sul letto ungueale nei bambini o sullo sterno nei lattanti. La differenza di forza tra polsi periferici e centrali e la temperatura delle estremità fornisce informazioni sulla fisiopatologia calda o fredda dello shock. Vanno ovviamente valutate FC, FR e PA.
- 2 Inizio del monitoraggio di TC, saturazione O₂, PA, frequenza e ritmo cardiaco mediante cardiomonitor, output urinario.
- 3 Adeguata ossigenazione. Il lavoro respiratorio e i segni di distress vanno monitorati strettamente, considerando la sepsi uno squilibrio tra richiesta e disponibilità di ossigeno. L'ossigenoterapia (mascherina, nasocannule, alti flussi) andrebbe assicurata almeno inizialmente a tutti i pazienti in shock e va modulata in modo tale da evitare l'ipossia e l'iperossia. La decisione di intubare e/o ventilare dipende dalla clinica del paziente ma andrebbe possibilmente rimandata dopo il ripristino del circolo mediante infusione di fluidi e inizio della terapia con inotropi: l'intubazione precoce in presenza di una disfunzione ventricolare e di perfusione può favorire l'insorgenza di desaturazione e di edema polmonare. L'intubazione andrebbe effettuata in regime

TABELLA 5. Differenze tra shock caldo e freddo

SHOCK CALDO (RIDUZIONE RESISTENZE VASCOLARI PERIFERICHE)	SHOCK FREDDO (AUMENTO RESISTENZE VASCOLARI PERIFERICHE)
Estremità calde	Estremità fredde e cianotiche
Refill capillare < 2 secondi, rapido	Refill capillare > 2 secondi
Polsi scoccanti	Polsi periferici diminuiti o importante differenza tra polsi centrali e periferici
Tachicardia	Tachicardia o bradicardia
Pressione arteriosa differenziale alta	Pressione arteriosa differenziale bassa

di sedazione con ketamina e premedicazione con atropina, in modo tale da favorire l'integrità del sistema circolatorio.

- 4 Reperimento dell'accesso venoso: questo è uno degli aspetti più critici del protocollo. Ottenere un accesso venoso stabile è più difficile in età pediatrica. Ove disponibili, risultano utili le sonde ecografiche. Le linee guida raccomandano il reperimento di un accesso periferico rapidamente e in caso di fallimento vi è indicazione al reperimento di un accesso intraosseo che è da considerarsi un accesso venoso centrale. La criticità dell'intraosseo è rappresentata dall'esperienza locale e dalla disponibilità di mezzi per ottenerlo (Tabella 6).

5-15 minuti

Fluidi: dopo aver ottenuto l'accesso venoso il primo step prevede l'infusione di boli di fluidi. Vanno infusi cristalloidi (soluzione fisiologica, ringer lattato) o colloidi (albumina 5%) al dosaggio di 20 ml/kg in 5-10 minuti. L'infusione può avvenire attraverso via centrale o periferica, attraverso presssure bag o in alternativa mediante siringa ad alta capacità. Data la fisiopatologia dello shock settico, risulta fondamentale la valutazione di ossigenazione, perfusione e dei segni di precarico (epatomegalia, distress respiratorio, presenza di crepitii alle basi polmonari) prima e dopo ogni bolo. La letteratura fornisce una robusta evidenza dell'efficacia dei boli. Alcuni studi hanno mostrato un modesto vantaggio clinico dei colloidii rispetto ai cristalloidi, tuttavia i costi maggiori dei colloidii e la facile disponibilità dei cristalloidi lasciano libertà sulla scelta della soluzione da infondere. Nella nostra pratica utilizziamo soluzione fisiologica. I boli so-

no ripetibili tre volte fino a infondere 60 ml/kg di soluzione, avendo cura di controllare ogni volta la perfusione e i segni di precarico.

Ipoglicemia: si associa a outcome peggiore e va prontamente trattata. La correzione si può effettuare con un bolo di glucosata al 10% (2 ml/kg/ev, ripetibile), aggiungendo poi soluzioni contenenti glucosio nel programma infusionale di mantenimento.

Ipocalcemia: valori di calcio ionizzato < 4,1 mg/dl o calcio totale < 8,5 mg/dl aumentano il rischio di disfunzione cardiaca e vanno corretti con calcio gluconato al dosaggio di 100 mg/kg da infondere in un'ora.

Indagini di laboratorio: le linee guida non specificano il momento preciso in cui effettuare prelievi, tuttavia è ragionevole supporre che vadano effettuati nei primi 15 minuti, ovviamente senza ritardare le manovre terapeutiche. Il pannello di indagini dovrebbe comprendere emocromo con formula, proteina C reattiva (PCR), procalcitonina (PCT), emogasanalisi, lattati, glucosio, elettroliti con calcio ionizzato, funzione epatica e renale, emocoltura, INR, β-D-glucano, galattomannano (in casi selezionati e se disponibili) per la diagnostica delle infezioni fungine, esame urine con urinocoltura. La rachicentesi va effettuata nel caso si sospetti una meningite.

Antibiotici: gli antibiotici vanno iniziati precocemente, entro un'ora. È dimostrato che il ritardo nella somministrazione della prima dose di antibiotico correla direttamente con la mortalità. Pertanto, se riesce difficile reperire una vena in reparto o se non si ha il tempo di praticare le colture (laboratorio non disponibile), l'antibiotico va ugualmente somministrato immediatamente. La disponibilità di alcuni beta-lattamici in formulazione per somministrazione intramuscolare rende possibile l'utilizzo di questa via in caso di ritardi nel reperimento dell'accesso venoso. La scelta si fonda su diversi fattori quali età del bambino, la storia clinica, il sito anatomico dell'infezione, la presenza di patologie sottostanti, l'eventuale stato di immunodepressione, il contesto (infezione acquisita in comunità o ospedaliera) e la conoscenza dell'epidemiologia locale. Una terapia empirica iniziale prevede l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro. È consigliabile utilizzare due antibiotici di classe differente, per esempio l'associazione di una penicillina protetta o una cefalosporina di terza o quarta generazione associata ad aminoglicoside. Un antifungino può essere preso in considerazione nel caso si sospetti un'infezione da micete (pazienti portatori di catetere venoso centrale, im-

munodepressione, lungodegenti in terapia intensiva). Le possibili alternative di antibiotici sono riassunti in Tabella 7. La durata della terapia è variabile, in media 7-10 giorni. Infezioni da *Staphylococcus aureus* o fungine o la presenza di foci infettivi non aggredibili chirurgicamente possono richiedere terapie più lunghe. L'eventuale passaggio ad antibiotico a spettro ristretto si basa sulle risposte degli esami colturali. In ogni caso in circa un terzo delle sepsi non è possibile identificare il patogeno, soprattutto perché spesso le colture vengono effettuate a terapia antimicrobica già iniziata. L'eventuale interruzione della terapia antibiotica può essere valutata prendendo in considerazione la negativizzazione della PCT. Sulla base della clinica e della conoscenza dell'epidemiologia è ragionevole fornire i seguenti suggerimenti:

- In caso non venga individuato il focolaio infettivo o si sospetti una infezione delle vie urinarie o respiratorie la terapia antibiotica può essere iniziata con ceftriaxone o cefotaxime.
- In caso si sospetti un'etiologia da Gram- si può aggiungere un aminoglicoside.
- In caso si sospetti un'infezione del sistema nervoso centrale la terapia di scelta è il ceftriaxone o il cefotaxime con aggiunta di rifampicina (riduce la tossicità da lisi batterica indotta dalle cefalosporine) o vancomicina (pneumococchi resistenti alle cefalosporine).
- In caso di cellulite o fascite, gli agenti eziologici più probabili sono stafilococchi e streptococchi; pertanto i farmaci di scelta sono le cefalosporine di III generazione con eventuale associazione della vancomicina.
- In caso in cui il paziente sia portatore di CVC si può prendere in considerazione l'impiego iniziale di un farmaco anti-stafilococcico.
- L'antimicotico va preso in considerazione in pazienti portatori di CVC, nei pazienti immunocompromessi o con febbre di lunga durata non responsiva alla terapia antibiotica.
- In pazienti neutropenici è ragionevole iniziare con ceftazidime o con piperacillina-tazobactam, per la loro attività verso i germi opportunisti.

15-60 minuti

Utile a questo punto (se non già effettuata) una valutazione cardiologica con ecocardiogramma con stima della funzione cardiaca associata alla rivalutazione clinica dei segni di perfusione.

Inotropi: in caso di mancata risposta alla fluidoterapia si rende necessario il supporto cardiocircolatorio con inotropi. Il paziente va sedato, va reperito un accesso venoso

TABELLA 6. Materiali e punti di reperi per accesso intraosseo

Materiale necessario:	
- dispositivi automatici o	
- aghi mandrinati con calibro differente a seconda dell'età: orientativamente 18, 16 e 14 Gauge per le fasce di età 0-6 mesi, 6-18 mesi e >18 mesi rispettivamente	
- aghi per rachicentesi o prelievo di midollo in alternativa	
Punti di reperi	
<6 anni	superficie antero-mediale della tibia, 2-3 cm sotto (e medialmente) la tuberosità tibiale
>6 anni	superficie mediale della tibia, 3 cm sopra il malleolo mediale

centrale (se non già fatto) ed eventualmente intubato. Gli inotropi a disposizione sono dopamina, adrenalina, e noradrenalina (Tabella 8).

La dopamina a dosaggio intermedio (5-9 mg/kg/min, a cui presenta effetto inotropo) può essere utilizzata in caso di inadeguata contrattilità cardiaca (valutazione ecocar-

diografica) in presenza di resistenze vascolari periferiche normali o aumentate.

In caso di shock refrattario alla dopamina si utilizza l'adrenalina. Alcuni Autori raccomandano l'adrenalina a basso dosaggio (0,05-0,3 mg/kg/min) come terapia di prima linea dello shock freddo (aumento delle resistenze periferiche) per il suo effetto β -adrenergico, inotropo e cronotropo sul cuore. L'adrenalina è più utilizzata in ambito pediatrico rispetto all'adulto, per la maggior frequenza di shock freddo. L'effetto β -adrenergico dell'adrenalina aumenta la glicemia tramite stimolazione della glicogenolisi e la gluconeogenesi. Idealmente l'adrenalina andrebbe somministrata attraverso un accesso venoso centrale, tuttavia in emergenza può essere infusa anche attraverso una vena periferica.

In presenza, invece, di shock caldo (riduzione delle resistenze periferiche con tendenza all'ipotensione) il farmaco di scelta è la noradrenalina (maggior effetto α -adrenergico) al dosaggio di partenza di 0,05 mg/kg/min, da titolare in base alla risposta clinica. In alternativa si può utilizzare la dopamina al dosaggio >9 mg/kg/min.

I dosaggi e la durata della terapia con inotropi vanno modulati in base alla risposta cardiovascolare.

Corticosteroidi: l'utilizzo dei corticosteroidi nello shock settico è ancora controverso. L'asse ipofisi-surrene gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi in condizione di stress, compresi il controllo glicemico e la reattività vascolare. Studi condotti sia su bambini sia su adulti mostrano disfunzione dell'asse ipofisi-surrene nei pazienti settici, così da coniare l'espressione "Critical Illness Related Corticosteroid Insufficiency" (CIRCI), cioè un'insufficienza surrenalica relativa dovuta sia a un deficit di produzione di cortisolo sia a una resistenza periferica all'ormone. Lo studio di Annane ha mostrato un aumento della mortalità in pazienti con elevati livelli basali di cortisolo ematico e scarsa risposta allo stimolo con ACTH.

I pazienti con insufficienza surrenalica relativa necessitano di terapie con inotropi più lunghe e a dosaggi più elevati e maggiori volumi di liquidi. Tuttavia, al momento, non vi è una definizione standardizzata dei valori di cortisolo basale e dopo stimolo con ACTH per evidenziare un'insufficienza surrenalica relativa; inoltre mancano grossi studi randomizzati e controllati che dimostrino benefici e rischi di terapia steroidea sostitutiva nei pazienti con shock resistente alle catecolamine.

In conclusione, l'indicazione alla terapia steroidea sostitutiva vale solo per i pazienti con insufficienza surrenalica assoluta (malattia primitiva del surrene, necrosi surrenalica, utilizzoper lungo periodo di corticosteroidi).

TABELLA 7. Principali antibiotici ed antifungini utilizzabili

FARMACO	DOSAGGIO	NOTE
Ampicillina-sulbactam	25-50 mg/kg ogni 6 h (max 2 g ogni 6 h)	
Piperacillina-tazobactam	75 mg/kg ogni 6 h (max 3,375 g ogni 6 h)	
Ceftriaxone	100mg/kg ogni 24 h (max 4 g nelle meningiti) Suddividere la dose in due se > 2 g/die	Dosaggi >80 mg/kg incrementano il rischio di calcoli biliari
Cefotaxime	50 mg/kg ogni 8 h, 200 mg/kg nelle 24 h nelle meningiti (max 4 g ogni 8 h)	
Ceftazidime	50 mg/kg ogni 8 h (max 2 g ogni 8 h)	
Cefepime	50 mg/kg ogni 8 h	
Meropenem	20 mg/kg ogni 8 h, 40 mg/kg ogni 8 h nelle meningiti (max 2 g ogni 8 h)	Di scelta in caso si sospetti un anaerobio
Gentamicina	3-7,5 mg/kg ogni 24 h	
Amikacina	10 mg/kg ogni 12 h (max 1,5 g/die)	
Ciprofloxacina	10-15 mg/kg ogni 12 h (max 750 mg ogni 12 h)	
Vancomicina	10-15 mg/kg ogni 6 h (max 500 mg ogni 6 h)	Farmaco di scelta per MRSA Ototossica e nefrotossica se data con altri farmaci oto e nefrotossici (aminoglicosidi)
Teicoplanina	10 mg/kg ogni 12 h per 3 dosi poi ogni 24 h	
Fluconazolo	6-12 mg/kg/die	
Voriconazolo	9 mg/kg ogni 12 h il 1° giorno, poi 8 mg/kg ogni 12 h (max 600 mg)	Prima scelta nelle infezioni da Aspergillo
Caspofungina	70 mg/m ² il 1° giorno, poi 50 mg/m ² (max 70 mg)	

TABELLA 8. Sintesi dei principali inotropi

	DOSAGGIO	EFFETTO
Dopamina	Medio: 5-9 μ g/kg/min Alto: >9 μ g/kg/min	Dipendente dal dosaggio Dose media: agisce sui recettori β 1, aumenta la frequenza cardiaca e gittata sistolica Dose alta: agisce sui recettori α , aumenta le resistenze vascolari periferiche
Noradrenalina	0,05-1 μ g/kg/min	Agisce sui recettori α , aumenta le resistenze vascolari periferiche
Adrenalina	0,05-1 μ g/kg/min	Agisce sui recettori β Aumenta la frequenza cardiaca e la gittata sistolica

FLOW-CHART

0 min

Riconoscere alterazioni dello stato mentale e della perfusione.
Iniziare O₂-terapia ad alti flussi e reperire un accesso IO/IV.

5 min

In caso di assenza di segni di precarico (epatomegalia, rantoli o crepitii) somministrare un bolo di 20 ml/kg di soluzione isotonica ripetibile dopo aver ricontrollato i segni di precarico fino a 60 ml/kg o fino a perfusione migliorata. Fermarsi in caso di epatomegalia, rantoli, crepitii.
Correggere ipoglicemia e ipocalcemia.
Iniziare antibiotici.

15 min Shock refrattario ai fluidi?

Iniziare infusione periferica IV/IO di inotropi, preferibilmente adrenalina 0,05 - 0,3 µg/kg/min
Utilizzare atropina/ketamina IV/IO/IM se necessario per ottenere accesso venoso centrale o intubazione

Adrenalina 0,05 - 0,3 µg/kg/min per lo shock freddo
(Dopamina 5 - 9 µg/kg/min se l'adrenalina non è disponibile)
Noradrenalina da 0,05 µg/kg/min ad aumentare fino a revertire lo shock caldo
(Dopamina > 10 µg/kg/min se la noradrenalina non è disponibile)

60 min Shock refrattario alle catecolamine?

Se a rischio insufficienza surrenalica usare idrocortisone.
Usare Doppler US, PICCO, FATD o PAC per somministrare fluidi, inotropi, vasopressori, vasodilatatori
L'obiettivo è una normale MAP-CVP, ScvO₂ > 70% e CI 3,3 - 6,0 l/min/m².

PA normale	PA bassa	PA bassa
Shock freddo	Shock freddo	Shock caldo
ScvO ₂ < 70%/Hb > 10 g/dl con adrenalina?	ScvO ₂ < 70%/Hb > 10 g/dl con adrenalina?	ScvO ₂ < 70% con noradrenalina?

Iniziare infusione di milirone. Aggiungere nitroderivato se CI < 3,3 l/min/m² con SVRI alto e/o bassa perfusione cutanea.

Pensare al levosimendan in caso di insuccesso. Aggiungere la noradrenalina all'adrenalina per ottenere una pressione diastolica normale.
Se CI < 3,3 l/min/m² aggiungere dobutamina, enoximone o milirone. Se euvolemico, aggiungere vasopressina, terlipressina o angiotensina.
Se CI < 3,3 l/min/m² aggiungere adrenalina, dobutamina, enoximone, levosimendan.

Shock persistentemente non responsivo alle catecolamine? Shock refrattario?

Valutare versamento pericardico o pneumotorace
Mantenere IAP < 12 mmHgECMO

Adattato da Algoritmo dell'American College of Critical Care Medicine per il supporto emodinamico nei lattanti e nei bambini critici.
Procedere allo step successivo se lo shock persiste. 1) Obiettivo della prima ora: ripristinare e mantenere i valori soglia per frequenza cardiaca, refill capillare e pressione arteriosa. 2) Obiettivi successivi: se lo shock non si risolve procedere al ripristino e al mantenimento della normale pressione di perfusione (MAP-CVP) per età, mantenere la saturazione di ossigeno venoso centrale (ScvO₂) > 70% (esclusi i pazienti con cardiopatia congenita con shunt) e l'indice cardiaco (CI) tra 3,3 e 6,0 l/min/m².
Legenda: CI (Cardiac Index); CVP (Central Venous Pressure); ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation); FATD (Femoral Arterial Thermodilution Method); IAP (Intra Abdominal Pressure); MAP (Mean Arterial Pressure); PAC (Pulmonary Artery Catheters); Picco (Pulse Index Contour Continuous Cardiac Output); ScvO₂ (Central Venous Oxygen Saturation); SVRI (Systemic Vascular Resistance Index).

Oltre la prima ora e altre considerazioni

La successiva gestione avviene in terapia intensiva e ha come obiettivi il mantenimento di un'adeguata perfusione (FC normale per età, refill normale, diuresi efficace, normale livello di coscienza) con parametri emodinamici adeguati (indice cardiaco tra 3,3 e 6 l/min/m² e SCVO₂ > 70%).

Il mantenimento di un circolo adeguato si basa sull'utilizzo di soluzioni cristalloidi di mantenimento e continuo adeguamento della terapia con inotropi fino a un progressivo svezzamento. Per assicurare un'adeguata ossigenazione tissutale secondo i principi EGDT vi è indicazione alla tra-

sfusione di emazie concentrate a un valore di Hb < 10 g/dl.

L'omeostasi glicemica è garantita da infusione isotonica contenenti glucosio al 10% ed eventuale aggiunta di insulina in caso di iperglicemia.

Una diagnostica strumentale non invasiva (radiografia del torace, ecografia addominale) andrebbe eseguita rapidamente per individuare eventuali foci di infezione sottoponibili a bonifica e controllo (*vedi* Flow-chart).

Il laboratorio

Le colture microbiologiche sono fondamentali per definire l'eziologia dell'infe-

zione e instaurare una terapia antibiotica specifica. Prima di iniziare terapie antibiotiche andrebbero raccolti campioni di sangue, urine, secrezioni respiratorie, ferite ed eventualmente liquor. La rachicentesi è indicata in caso si sospetti un interessamento del sistema nervoso centrale, quindi sulla scorta della comparsa di sintomi quali meningismo, fontanella tesa, segni neurologici focali, convulsioni. Va sottolineato che l'alterazione dello stato di coscienza è tipica sia dello stato settico che delle infezioni del sistema nervoso centrale, ma la rachicentesi risulta fondamentale per le decisioni diagnostico-terapeutiche e va quindi fatta in ogni caso sussista il dubbio di inte-

ressamento neurologico. La specificità della PCR per la diagnosi di sepsi è piuttosto bassa e la cinetica del suo picco plasmatico non riflette in maniera adeguata la gravità dell'infiammazione sistemica. La cinetica della PCR può essere fuorviante: il suo picco può richiedere alcuni giorni così come il suo declino. I livelli di PCR non riflettono la gravità della condizione clinica: in alcuni casi di sepsi grave si può verificare un aumento solo moderato della PCR (50-100 mg/l o meno). Inoltre, i livelli di PCR possono aumentare significativamente anche in risposta ad altre condizioni di tipo infiammatorio o traumatico; per esempio, dopo un intervento chirurgico non è raro un incremento della PCR anche oltre i 50 mg/l. Di conseguenza, la PCR non può essere considerata un marker sensibile e specifico per una diagnosi così critica. Anche il lattato è usato frequentemente come biomarker della sepsi; tuttavia non è un marcatore precoce né tantomeno specifico. Il lattato è spia di un alterato metabolismo ossidativo o di anomalie della perfusione, che sono un epifenomeno non sempre precoce della sepsi. In questo contesto, la PCT sierica, proteina precursore della calcitonina, si è affermata come molecola utile per porre diagnosi differenziale, stratificare il rischio di morbilità e mortalità e definire la prognosi nei pazienti con sospetta sepsi. La PCT sembra essere il marker laboratoristico attualmente più attendibile per la diagnosi di eziologia batterica, tuttavia da solo insufficiente a porre una diagnosi tempestiva e sicura di sepsi: nel sospetto clinico di sepsi non confermato da un rialzo dei valori di PCT, nonostante l'alto valore predittivo di questo marker, i pazienti dovrebbero comunque ricevere un trattamento antibiotico ed essere monitorati nelle ore successive all'inizio della terapia. La PCT trova un'enorme utilità anche nella valutazione della risposta alla terapia antibiotica e alla sua eventuale interruzione.

Early Goal Directed Therapy: ancora il gold standard?

I tre grandi trial randomizzati e controllati condotti in pazienti adulti con shock settico negli Stati Uniti, Regno Unito e Oceania rispettivamente e pubblicati sul *New England Journal of Medicine* tra il 2014 e il 2015, hanno confrontato il protocollo EGDT (basato sulla gestione emodinamica in base ai valori di PVC, SCVO₂ e livelli di Hb) con i protocolli standard attuali, non trovando differenze significative in termini di sopravvivenza tra i due regimi di trattamento. La metanalisi pubblicata dal gruppo PRISM ha confermato la mancanza di vantaggi in termini di sopravvivenza tra EGDT e protocolli standard.

Tuttavia è necessario chiedersi quali siano effettivamente le differenze tra EGDT e protocolli standard. Risponde lo stesso *New England* in una successiva "clinical decision": le fasi iniziali degli attuali protocolli standard (riconoscimento precoce, stratificazione del rischio in base ai livelli di lattati e alla risposta ai boli di fluidi) sono le stesse del protocollo EGDT. Ciò che differisce è la fase successiva, ovvero la gestione emodinamica guidata dal monitoraggio della SCVO₂, Hb, e PVC. È ragionevole pensare che il principio del riconoscimento precoce e del trattamento aggressivo e tempestivo sia di per sé il principale vantaggio apportato dal protocollo EGDT, e in quanto tale rimanga ad oggi valido sia per il paziente pediatrico sia per il paziente adulto.

✉ siani.paolo@gmail.com

ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.

Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:798-805.

Berger RE, Rivers E, Levy MM. Management of Septic Shock. *N Engl J Med* 2017;376:2282-5.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.

Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the IDSA. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-76.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.

Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009;37:666-88.

Carcillo JA, Fields AI; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-78.

Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:1061-93.

del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted wi-

th and without infections. *Acad Emerg Med* 2010;17:260-8.

Ferrer R, Martin-Loeches I, 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;42:1749-55.

Hanna W, Wong HR. Pediatric sepsis: challenges and adjunctive therapies. *Crit Care Clin* 2013; 29: 203-222.

Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017;171:e172352.

Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34:263-73.

Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.

PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017;376:2223-34.

ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.

Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am* 2017;35:123-38.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377.

Shapiro N, Howell MD, Bates DW, et al. The Association of Sepsis Syndrome and Organ Dysfunction With Mortality in Emergency Department Patients With Suspected Infection. *Ann Emerg Med* 2006;48:583-90.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.

Subcommittee on urinary tract infection, steering committee on quality improvement and management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128:595-610.

van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22 Suppl 3:S37-62.

Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. SPROUT Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1147-57.

Wolfer A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I; Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med* 2008;34:1690-7.

Zawistoski CA. The Management of Sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2013;43: 285-91.

Zuiani C, Tosetto I, Titomanlio L, Da Dalt L. Pediatria d'urgenza. Prospettive in Pediatria 2016;46:89-103.