

RACCOMANDAZIONI SULLA GESTIONE DELLA SEPSI GRAVE E DELLO SHOCK SETTICO NEL BAMBINO

A cura del Gruppo di Studio Emergenza-Urgenza Pediatrica SARNePI

Coordinatore: E. Iannella¹

Componenti: R. Albarello¹, R. Buscaglia², A. Camporesi³, M.T. Cecini¹, E. Corolli³, G. Conti⁴, A. Dolcini⁵, M. Grazzini⁶, E. Lampugnani⁷, L. Langella⁸, M.E. Latrofa¹, S. Leoni⁹, B. Locatelli¹⁰, F. Masciopinto¹¹, E. Rota³, P. Stoia¹².

¹*AOU Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna*

²*Ospedale di Novara*

³*Ospedale dei bambini Buzzi, Milano*

⁴*Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma*

⁵*AO Santobono, Napoli*

⁶*AO Padova*

⁷*IRCCS Gaslini, Genova*

⁸*AO Pozzuoli*

⁹*AOU Policlinico, Modena*

¹⁰*AO Ospedali Riuniti, Bergamo*

¹¹*Ospedale Infermi, Rimini*

¹²*AO Cà Granda Niguarda, Milano*

INTRODUZIONE	Pagina 3
METODOLOGIA	Pagina 3
GRADI DI EVIDENZA	Pagina 3
DEFINIZIONI	Pagina 4
SEQUENZA ABCD	Pagina 6
MONITORAGGIO DI BASE	Pagina 7
STABILIZZAZIONE/RIANIMAZIONE INIZIALI	Pagina 8
SCOPI TERAPEUTICI DELLA RIANIMAZIONE INIZIALE	Pagina 10
ASPETTI INFETTIVI	Pagina 11
RIANIMAZIONE CON FLUIDI	Pagina 13
VASOPRESSORI/INOTROPI	Pagina 14
VENTILAZIONE MECCANICA	Pagina 16
ECMO	Pagina 16
CORTICOSTEROIDI	Pagina 17
TRASFUSIONE DI SANGUE	Pagina 17
PLASMA	Pagina 17
TRASFUSIONE DI PIASTRINE	Pagina 18
IMMUNOGLOBULINE AD ALTE DOSI	Pagina 18
TERAPIA DIURETICA E DIALITICA	Pagina 18
CONTROLLO GLICEMICO	Pagina 19
CONTROLLO CALCEMIA	Pagina 19
PROFILASSI DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA	Pagina 19
PROFILASSI DELL'ULCERA DA STRESS	Pagina 19
SEDAZIONE E ANALGESIA	Pagina 20
ALGORITMO TRATTAMENTO SHOCK SETTICO PEDIATRICO	Pagina 21
ACCESSO INTRAOSSEO	Pagina 22
CONCLUSIONI	Pagina 23
BIBLIOGRAFIA	Pagina 25
TABELLE	Pagina 27
FLOW-CHART	Pagina 28

INTRODUZIONE

La sepsi in età pediatrica, rappresenta una delle principali cause di morbidità, mortalità e dispendio di risorse. Studi recenti, tuttavia, documentano che il suo precoce riconoscimento, associato ad una terapia tempestiva e adeguata, condizionano considerevolmente l'outcome di questi piccoli pazienti. Primo e fondamentale elemento è il corretto inquadramento del grado di severità della sepsi; convenzionalmente, in base al quadro clinico iniziale e conseguentemente alla prognosi, sono stati distinti e definiti i seguenti quadri: sepsi, sepsi grave e shock settico. La gestione precoce e aggressiva dello shock può evitare lo sviluppo di shock irreversibile, insulti agli organi vitali e condizionarne positivamente la morbidità e mortalità. Le prime cure in area critica (pronto soccorso, terapia intensiva) possono influenzare il risultato finale nella maggior parte dei casi (16).

I seguenti suggerimenti forniscono una solida struttura per guidare la gestione iniziale dello shock settico in ambito pediatrico.

METODOLOGIA

Le linee-guida sono "raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e dell'opinione di esperti, con lo scopo di aiutare medici e pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche", secondo la definizione presente nel manuale metodologico pubblicato nell'ambito del programma Nazionale per le Linee-Guida (28).

Nel 2014 è stato costituito il gruppo di lavoro sulle emergenze pediatriche della Società Scientifica SARNEPI con l'obiettivo di migliorare il trattamento dei pazienti pediatrici in emergenza-urgenza. Il primo compito del gruppo di lavoro è stata la redazione di questo documento.

GRADI DI EVIDENZA

Le seguenti raccomandazioni si basano prevalentemente sul documento internazionale "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012" (16). Tale linea guida è un aggiornamento della precedente, edita nel 2008 ed è frutto del lavoro di revisione della letteratura e di discussione di esperti internazionali che costituiscono "The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup".

Le linee guida aggiornate nel 2016 non aggiungono ulteriori novità in merito alle definizioni e alla gestione della sepsi in età pediatrica.

Ciascun intervento indicato ha un proprio grado di evidenza, che è opportuno considerare nel trattamento del paziente pediatrico con una condizione di sepsi grave e di shock settico.

Le seguenti raccomandazioni si basano inoltre sulle indicazioni al trattamento della sepsi grave e shock settico presenti nelle linee-guida internazionali di rianimazione pediatrica avanzata, edite da Resuscitation nel 2015 (23) e sugli aggiornamenti più recenti della letteratura internazionale in materia.

Il lavoro presentato fornisce, pertanto, raccomandazioni rivolte al personale sanitario che si trova ad operare in ambiente sia extra che intra-ospedaliero, relativamente alla gestione dello shock settico pediatrico, con l'obiettivo di ridurre la mortalità e morbidità attraverso uno strumento (flow-chart) semplice da utilizzare e basato su quanto di meglio al momento è disponibile a livello scientifico nella bibliografia internazionale.

Il grado di evidenza, e quindi la forza con cui vengono consigliati gli interventi, si basa sullo schema seguente:

GRADO 1 = forte raccomandazione
GRADO 2 = raccomandazione debole
Nessun grado di evidenza

Ciascun GRADO DI EVIDENZA viene ulteriormente caratterizzato dalle lettere A-D

A. alto
B. moderato
C. basso
D. molto basso.

DEFINIZIONI

SEPSI

Risposta infiammatoria sistemica (SIRS- Systemic inflammatory response) certa o sospetta.

La SIRS è caratterizzata da:

due o più dei seguenti criteri, uno dei quali deve essere la temperatura corporea alterata o la conta leucocitaria anomala. Nella tabella 1 sono riportati i segni vitali e le variabili di laboratorio in rapporto all'età (tabella 1).

1. Temperatura centrale (rettale, vescicale, orale o attraverso catetere venoso centrale) > 38.5°C o < 36°C
2. Tachicardia, definita come frequenza cardiaca media > 2DS per l'età, in assenza di stimoli esterni dolorosi o assunzione cronica di farmaci; oppure aumento persistente ed ingiustificato della FC per 0.5-4 h; oppure nel paziente di età < 1 anno: bradicardia (FC < 10° percentile per età) in assenza di stimoli vagali, terapia con β-bloccanti o cardiopatie congenite; oppure depressione persistente ed inspiegabile per 30'.
3. Frequenza respiratoria media >2DS per l'età; oppure ventilazione meccanica non correlata a malattie neuromuscolari o ad anestesia generale.
4. Conta leucocitaria aumentata o diminuita per l'età (leucopenia non secondaria a chemioterapia) oppure presenza di neutrofili immaturi > 10%.

SEPSI GRAVE

Sepsi associata a disfunzione cardiovascolare, oppure a distress respiratorio acuto (ARDS), oppure 2 o più disfunzioni d'organo (respiratoria, renale, neurologica ematologica o epatica). I criteri di definizione di disfunzione d'organo sono stati modificati per l'età pediatrica (vedi schema successivo).

SHOCK SETTICO

sepsi con disfunzione/ compromissione cardiovascolare (vedi schema successivo).

Tali definizioni sono state, di recente, modificate per il paziente adulto. Uno dei cambiamenti principali è l'eliminazione del concetto di SIRS e di Sepsis Severa. E' stata, inoltre, inserita una nuova definizione dello Shock Settico. In particolare, per quest'ultimo, sono stati scelti due criteri clinici a parte integrante della definizione: l'ipotensione che richiede l'uso di farmaci vasoattivi per mantenere una pressione arteriosa media di 65 mmHg o superiore e un livello sierico di lattato superiore a 2 mmol/L (18 mg/dl), nonostante un'adeguata terapia fluidica (39) (40).

CRITERI DI DEFINIZIONE DI DISFUNZIONE D'ORGANO

CARDIOVASCOLARE

Nonostante l'infusione ev di un bolo di soluzione isotonica ≥ 40 ml/kg in 1 ora

- PA (ipotensione) $< 5^{\circ}$ percentile o PA sistolica < 2 DS per età
OPPURE
- Necessità di farmaci vasopressori per mantenere normale la PA (dopamina > 5 mcg/kg/min o dobutamina, adrenalina, noradrenalina a qualsiasi dose)
OPPURE
- 2 dei seguenti:
acidosi metabolica inspiegabile ($BE < -5.0$ mEq/L)
incremento del lattato arterioso > 2 volte superiore alla norma
oliguria: diuresi $< 0,5$ ml/kg/h
tempo di refill > 5 sec
differenza tra temperatura centrale e periferica $> 3^{\circ}C$

RESPIRATORIO

- $PaO_2/FiO_2 < 300$ in assenza di patologia cardiaca cianogena o polmonare preesistente
OPPURE
- $PaCO_2 > 65$ mmHg o 20 mmHg sopra il valore basale
OPPURE
- Dimostrato fabbisogno o $FiO_2 > 50\%$ per mantenere una saturazione $\geq 92\%$
OPPURE
- Necessità di ventilazione non-invasiva o meccanica invasiva non elettiva

NEUROLOGICO

- Glasgow Coma Score ≤ 11
OPPURE
- Repentina modificazione della condizione neurologica con una diminuzione del GCS ≥ 3 punti dal valore precedente

EMATOLOGICO

- Piastrinopenia $< 80.000/mm^3$ o diminuzione del 50% del valore massimo di PLT registrato negli ultimi 3gg (in pz con patologie oncoematologiche croniche)
OPPURE
- INR ratio > 2

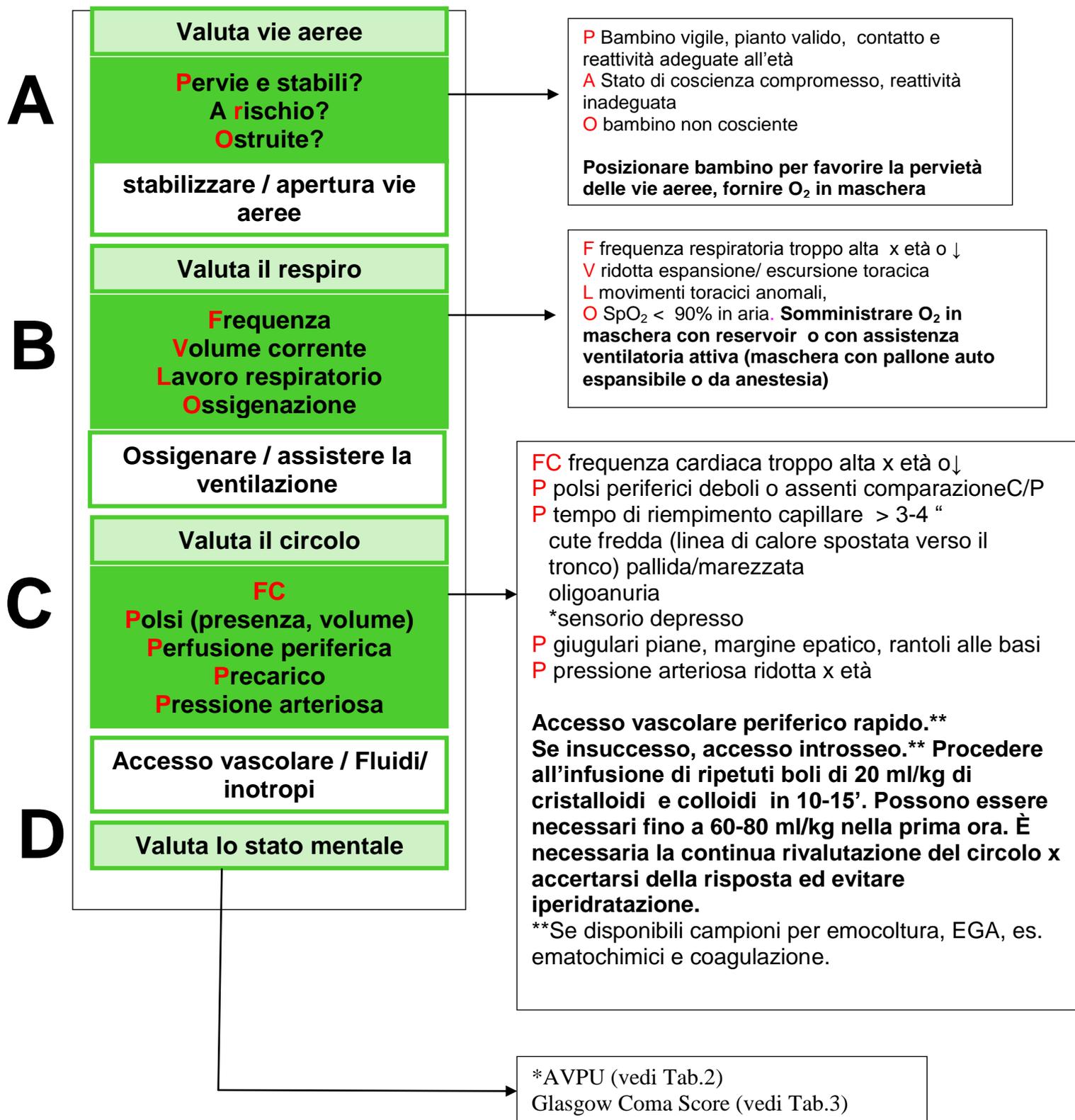
RENALE

- Creatinina ≥ 2 volte oltre il limite superiore per l'età o 2 volte il valore di base

EPATICO

- Bilirubina totale ≥ 4 mg/dL (non applicabile ai neonati).

La gestione immediata di un bambino con sospetta Sepsis Grave (SG) o Shock Settico (SS) deve seguire i principi del supporto vitale avanzato: A-B-C-D (23).



MONITORAGGIO di BASE

Valori normali di Frequenza Respiratoria

	<1	2-5	5-12	>12
FR	30-40	20-30	20-24	12-20

Valori normali di Frequenza Cardiaca

Età	>30 gg	5 anni	14 anni
FR	30	20	14
		X5	X5
FC	130	100	70

Valori normali di Pressione Arteriosa

Età	Pressione sistolica mmHg	Pressione sistolica (limiti inferiori) mmHg
0 - 1 mese	60	50
1 - 12 mesi	80	70
1 - 10 anni	90 + 2x età	70 + 2x età
> 10 anni	120	90

TEMPO DI RIEMPIMENTO CAPILLARE (REFILL):

valore normale \leq di 2 sec



SHOCK INDEX : FC / PA SISTOLICA

E' un indice affidabile della risposta alla terapia: infatti se fluidi e/o inotropi incrementano la gittata sistolica, la riduzione della FC associata ad incremento della pressione sistolica, sarà confermata da uno shock index diminuito; viceversa se la gittata sistolica non migliora con il trattamento, lo shock index non subirà modificazioni.(15)

STABILIZZAZIONE/RIANIMAZIONE INIZIALI

Per evitare che si instauri il danno anossico cerebrale e il danno multiorgano irreversibile è necessario utilizzare un approccio sistematico e sequenziale (ABCDE) che viene riconosciuto a livello internazionale come il più efficace per ottenere, in tempi rapidi, la stabilizzazione del bambino. Si caratterizza dall'integrazione tra la valutazione primaria (ABCDE) e la contemporanea attuazione di manovre rianimatorie di stabilizzazione (ABC) al fine di ottenere una adeguata ossigenazione, ventilazione e perfusione degli organi (**GRADO 1C**) (16) (23).

Valutazione primaria e azioni contemporanee di rianimazione e stabilizzazione:

Valutazione A (vie aeree):

- valutazione dello stato di coscienza con stimolo verbale e stimolo doloroso
- valutazione della pervietà delle vie aeree (Vie aeree pervie? Vie aeree a rischio? Vie aeree ostruite?)

Se il paziente è incosciente attivare immediatamente l'intensivista.

Stabilizzazione A (vie aeree):

- posizionamento di testa e collo (nel paziente incosciente aprire le vie aeree con la manovra di estensione del capo nel bambino, posizione neutra nel lattante, o sublussazione della mandibola se insufficiente apertura delle vie aeree con le altre due tecniche o in caso di trauma sospetto o accertato)
- OSSIGENOTERAPIA: qualunque paziente critico, nella fase di rianimazione/stabilizzazione, trae beneficio dalla somministrazione di ossigeno anche quando la saturimetria è normale
- aspirazione delle secrezioni (se necessario)
- rimozione di eventuali corpi estranei visibili
- nel paziente incosciente valutare l'utilizzo di cannula oro-faringea o rino-faringea.

Valutazione B (respiro):

- valutazione della presenza/assenza della respirazione (GAS: guardo, ascolto, sento per 10 secondi)
- se il respiro è presente, valutarne le caratteristiche: **Frequenza respiratoria:** (tachipnea/bradipnea, presenza di apnee); **Lavoro respiratorio:** ricerca di segni di distress respiratorio come rientramenti, alitamento delle pinne nasali, presenza di gemito espiratorio, utilizzo dei muscoli accessori della respirazione, respiro paradossale, bilancia toraco-addominale; **Volume corrente:** ricerca di segni di inefficacia respiratoria: riduzione dell'espansione toracica, riduzione dell'ingresso d'aria, presenza di rumori respiratori patologici, asimmetria dell'espansione della gabbia toracica; **Ossigenazione:** utilizzare il saturimetro.

Se il paziente è in arresto respiratorio o in insufficienza respiratoria, attivare immediatamente l'intensivista.

Stabilizzazione B (respiro):

- somministrazione di ossigeno

- in presenza di distress respiratorio e ipossiemia, utilizzare tecniche di assistenza respiratoria non invasiva (**alti flussi, CPAP o Bi-Level**) che aumentano la capacità funzionale residua e riducono il lavoro respiratorio (**nessun grado di evidenza**) (16) (23).
- ventilazione con maschera e pallone o con "va e vieni" (in caso di ventilazione prolungata considerare il posizionamento di sondino oro-gastrico o naso-gastrico)
- intubazione oro o rino-tracheale, utilizzo di maschera laringea in caso di intubazione difficile o di indisponibilità di operatore esperto nell'intubazione pediatrica (23).

Valutazione C (circolo):

- accertare la presenza/assenza di polso centrale (polso carotideo nel bambino, polso brachiale nel lattante, polso femorale per entrambi) e dei segni vitali (movimenti, tosse, attività respiratoria) per 10 secondi.
- se il polso centrale è presente valutare: **Frequenza Cardiaca**; **Polsi**: comparazione fra polsi centrali e polsi periferici; **Pressione arteriosa**; **Perfusione**: tempo di riempimento capillare, temperatura della cute, colorito cutaneo, stato neurologico, diuresi; **Precarico**: ricerca di epatomegalia, di rantoli crepitanti polmonari, di turgore delle vene giugulari.

Definizione di Shock compensato: pressione arteriosa normale (vedi tabella parametri vitali), tachicardia, aumento del tempo di riempimento capillare (> 2 secondi), polsi periferici piccoli, cute pallida-vasocostretta o cianotica, contrazione della diuresi (< 1 ml/Kg/h nel bambino, < 2 ml/kg/h nel lattante), irritabilità-torpore, tachipnea, estremità fredde.

Definizione di Shock scompensato: ipotensione arteriosa + grave alterazione di tutti gli altri segni clinici.

Se il paziente è in arresto cardiaco (polso centrale assente o frequenza cardiaca < 60 bpm e segni vitali assenti) o in shock scompensato attivare immediatamente l'intensivista.

Stabilizzazione C (circolo):

- proseguire l'ossigenazione ed eventuale assistenza respiratoria
- se c'è l'assenza di polso e dei segni vitali o FC < 60 bpm in assenza di segni vitali, iniziare la rianimazione cardio-polmonare alternando 15 compressioni toraciche (massaggio cardiaco esterno) a due ventilazioni, se il paziente non è intubato, o rianimando in modo asincrono (massaggio e ventilazione indipendenti) se il paziente è intubato
- ottenere un accesso venoso periferico stabile (meglio 2) entro massimo 90 secondi; se non è possibile, posizionare accesso intraosseo (pag 21)
- rianimazione con fluidi (nei paesi industrializzati con possibilità di somministrazione di inotropi e di ventilazione meccanica): bolo di cristalloidi (soluzione fisiologica o ringer lattato/acetato) o colloidi (albumina 5%) 20 ml/Kg in 5-10 minuti, ripetibile dopo rivalutazione del circolo, fino alla normalizzazione del quadro emodinamico (correzione dell'ipotensione, normalizzazione della diuresi, normalizzazione del tempo di refill capillare, normalizzazione dei polsi periferici e dello stato di coscienza senza comparsa di segni di aumento del precarico) del paziente. In caso di presenza o di comparsa di segni di aumento del precarico, intraprendere una terapia con inotropi (dopamina/dobutamina in vena periferica finché non sarà disponibile un accesso centrale), anziché terapia di riempimento fluidico.

Nei pazienti con ipotesi di anemia emolitica severa (malaria o drepanocitosi) la trasfusione di globuli rossi concentrati è più efficace della somministrazione di boli di colloidi o cristalloidi (**GRADO 2C**) (16)(32)

- se possibile eseguire emocolture, emogasanalisi, esami ematochimici, gruppo e prove di compatibilità.

Valutazione D (stato neurologico):

- valutazione dello stato di coscienza tramite AVPU (tab.2) o con la Scala Pediatrica del Coma di Glasgow (tab.3)
- valutazione della postura da eseguirsi anche dopo stimolazione dolorosa (anomalie posturali = postura decorticata, postura decerebrata, atonia)
- valutazione delle pupille
- ricerca dei segni di ipertensione endocranica (bradicardia, ipertensione arteriosa, irregolarità del respiro).

Valutazione E (esposizione)

- esposizione del paziente e completamento dell' esame obiettivo
- valutazione della cute (petecchie, rash, lesioni...)
- valutazione della temperatura corporea.

Nei pazienti con shock refrattario considerare le cause reversibili di shock: pneumotorace iperteso, tamponamento cardiaco, sindrome compartimentale addominale (pressione > 12 mmHg), emergenze endocrine (ipotoroidismo, ipocorticoadrenalismo) (**GRADO 1C**) (16).

SCOPI TERAPEUTICI DELLA RIANIMAZIONE INIZIALE

Normalizzare lo stato emodinamico del bambino entro la prima ora di trattamento (**GRADO 2C**) (1) (16) (31) (38):

- ottenere un tempo di riempimento capillare (TR) < 2 secondi
- pressione arteriosa normale per età
- polsi periferici e polsi centrali normosfigmici
- estremità calde
- diuresi > 1 ml/Kg/ora nel bambino e > di 2 ml/Kg/ora nel lattante
- stato mentale normale
- riduzione dei lattati
- pressione venosa centrale (PVC) > 8 mmHg
- saturazione venosa centrale (in vena cava superiore) (Scvo₂) ≥ 70%
- indice cardiaco compreso fra 3.3 e 6.0 L/min/m².

Il TR può essere non affidabile se valutiamo il bambino in ambiente freddo.

La normalizzazione della pressione arteriosa va perseguita ma non rappresenta, come parametro isolato, un indice di completa risoluzione del quadro di shock (23).

La rianimazione ha come obiettivo anche la normalizzazione dei valori di lattato: i suoi livelli elevati depongono per un quadro di ipoperfusione tissutale.

Un bambino a cui è stata praticata un'adeguata rianimazione cardiovascolare, incorre meno frequentemente in un quadro di instabilità emodinamica durante le manovre di intubazione, qualora fosse necessaria una ventilazione meccanica. (**GRADO 2C**) (16)

ASPETTI INFETTIVI

DIAGNOSI

1. Idealmente, i campioni per le indagini colturali devono essere prelevati entro i primi 45 minuti di trattamento, prima della somministrazione di farmaci antiinfettivi (se questo non ritarda di più di 60 minuti l'avvio della terapia antimicrobica) (16):

- raccogliere almeno 2 emocolture (aerobi e anaerobi); eseguire una emocoltura per via percutanea e una attraverso ciascun accesso vascolare che sia in sede da più di 48 ore; se le emocolture sono eseguite da siti diversi possono essere raccolte nello stesso momento) (**GRADO 1C**)

- nei casi indicati, prelevare sterilmente anche: urine, liquor, feci, secrezioni da ferite, secrezioni respiratorie e altri fluidi corporei potenzialmente infetti (**GRADO 1C**).

2. Se disponibili, è consigliato l'uso del test 1-3 beta-D-glucano (**GRADO 2B**), del test al mannano e il dosaggio degli anticorpi anti mannano (**GRADO 2C**) quando vi sia il sospetto di infezione invasiva da candida.

3. Eseguire precocemente tutti gli "studi per immagine" che possano contribuire ad identificare la fonte potenziale dell' infezione.

CONTROLLO DELLA FONTE INFETTIVA

1. L' accertamento di infezione in specifiche sedi anatomiche può rendere necessario un intervento chirurgico urgente da eseguirsi nelle prime 12 ore dopo il sospetto diagnostico per il controllo della fonte infettiva (**GRADO 1C**) (16).

2. Qualora si identificasse come fonte potenziale di infezione una necrosi pancreatica, l'intervento chirurgico deve essere posticipato finché non vi sia una adeguata delimitazione dei tessuti interessati (**GRADO 2B**) (16).

3. Quando si rende necessario il controllo del sito di infezione, in pazienti severamente settici, occorre scegliere l' intervento a minore impatto (es. drenaggio percutaneo di un ascesso anziché drenaggio chirurgico) (16).

4. Se la presenza di un catetere venoso centrale (CVC) viene identificata come possibile fonte infettiva in pazienti con shock settico o sepsi grave, il CVC deve essere prontamente rimosso previo posizionamento di altro accesso vascolare (16).

PREVENZIONE DELLE INFEZIONI

1. Considerare la decontaminazione orale selettiva e la decontaminazione digestiva selettiva come metodi per ridurre l' incidenza di polmonite da ventilazione meccanica (**GRADO 2B**) (16).

2. Applicare clorexidina gluconato al cavo orale come decontaminazione oro-faringea per contenere il rischio di polmonite da ventilazione in pazienti con sepsi severa degenti in terapia intensiva (**GRADO 2B**) (16).

TERAPIA: FARMACI ANTINFETTIVI (antibiotici, antivirali, antifungini)

La somministrazione della terapia antinfettiva **entro un' ora dalla diagnosi** è decisiva per la prognosi dei bambini con sepsi grave e shock settico (**GRADO 1D**) (16) (19) (34).

Si raccomanda di iniziare con una terapia empirica con uno o più farmaci attivi nei confronti dell'agente patogeno (batterio, fungo o virus) verosimilmente in causa. Il farmaco deve essere in grado di penetrare nel presunto sito di infezione, in considerazione anche delle eventuali resistenze nella ecologia locale (es: epidemia in atto da H1N1, S. Aureo meticillino resistente, malaria clorochino-resistente, pneumococchi penicillino-resistenti, recente ricovero in terapia intensiva, neutropenia...) (**GRADO 1D**).

Si consiglia di utilizzare una terapia antinfettiva empirica combinata per i pazienti neutropenici con sepsi severa (**GRADO 2B**) e per i pazienti con patogeni multi-resistenti come l'Acinetobacter e lo Pseudomonas spp. (**GRADO 2B**). Per i pazienti con infezione grave, insufficienza respiratoria e shock settico associare beta lattamici ad ampio spettro ad un aminoglicoside per la batteriemia da P. aeruginosa (**GRADO 2B**). Associare beta lattamici ad un macrolide nei pazienti con shock settico da Steptococcus pneumoniae (**GRADO 2B**).

La terapia antinfettiva deve essere rivalutata quotidianamente cercando di ridurre i dosaggi e il numero dei farmaci (**GRADO 1B**).

E' utile monitorizzare nel tempo i valori della procalcitonina (PCT) o di tests analoghi per guidare la sospensione della terapia antinfettiva in pazienti che inizialmente apparivano settici, ma successivamente non hanno mostrato evidenza di infezione (**GRADO 2C**).

La terapia antinfettiva empirica non deve essere somministrata per più di 3-5 giorni. Si raccomanda di raggiungere progressivamente la somministrazione di una monoterapia mirata sul profilo di sensibilità del germe isolato (**GRADO 2B**).

La durata della terapia è generalmente di 7-10 giorni; terapie più lunghe vanno riservate ai pazienti con lenta risposta clinica, con foci infettivi non drenabili, con batteriemia da S. aureus, con alcune infezioni fungine e virali o in caso di pazienti con deficit immunitari compresi quelli neutropenici (**GRADO 2C**).

Come per la terapia antibiotica, anche quella antivirale deve essere iniziata entro un'ora dalla diagnosi di sepsi severa o shock settico, in caso si sospetti un'infezione virale (**GRADO 2C**).

La terapia antinfettiva non dovrebbe essere somministrata a pazienti con stati infiammatori severi di origine non infettiva.

Nella sindrome da shock tossico con ipotensione refrattaria, si suggerisce l'uso di clindamicina e terapie anti tossiniche (**GRADO 2D**); Può essere considerato il ruolo delle immunoglobuline ad alte dosi.

Si raccomanda il controllo precoce ed aggressivo della sorgente infettiva (**GRADO 1D**) (drenaggi di ascessi, trattamenti chirurgici di fasciti necrotizzanti...).

La colite da Clostridium difficile dovrebbe essere trattata con antibiotici per via enterale, se tollerati; la terapia con vancomicina per via orale è da preferirsi nelle forme severe (**GRADO 1A**).

TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

- Neonati (> 2 Kg di peso): ampicillina + gentamicina o ampicillina + cefotaxime
- Lattanti (> 1 mese di età) e bambini: ceftriaxone + vancomicina
- Bambini immunodepressi: cefepime/ceftazidime +vancomicina , considerare anche terapia antifungina (38).

RIANIMAZIONE CON FLUIDI

Nei paesi industrializzati, dove è accessibile una terapia con inotropi e la ventilazione meccanica, la rianimazione aggressiva con cristalloidi o colloidali (albumina 5%) è di importanza fondamentale per la sopravvivenza dei bambini con sepsi grave e shock settico (**Grado 2C**) (16) (20) (23) (32).

I bambini hanno fisiologicamente valori pressori inferiori rispetto agli adulti e contrastano i deficit volemici attraverso sistemi di compenso molto efficaci ed efficienti (vasocostrizione, aumento della frequenza cardiaca). In caso di perdita fino al 25% di volume ematico possono non rilevarsi cali di pressione. Per questo motivo la normalizzazione della pressione arteriosa non può essere considerata un parametro attendibile per valutare come ottimale una terapia di riempimento con i fluidi e la risoluzione dello stato di shock (26).

Nel caso si rilevasse ipotensione, il collasso cardiovascolare è imminente, quindi i tempi di intervento devono essere immediati (26).

Nel bambino con sepsi grave e shock settico è indicata la somministrazione di bolo di cristalloidi (soluzione fisiologica o ringer lattato/acetato) o colloidali (albumina 5%) pari a 20 ml/Kg in 5-10 minuti, ripetibile fino a normalizzazione dello stato emodinamico (correzione dell'ipotensione, normalizzazione della diuresi, normalizzazione del tempo di refill capillare, normalizzazione dei polsi periferici e dello stato di coscienza senza comparsa di segni di aumento del precarico) (**GRADO 2C**).

Nei bambini con sepsi grave e shock settico solitamente è presente un importante deficit di fluidi, quindi è necessario somministrare generose quantità di cristalloidi/colloidali (almeno 40-60 ml/Kg, spesso sino a 150-200 ml/Kg nella prima ora di trattamento) (1) (16).

In caso di comparsa o di presenza di segni di aumento del precarico (epatomegalia, rantoli crepitanti all'auscultazione polmonare, turgore delle vene giugulari) o di adeguato riempimento cardiaco (ecocardiogramma, termodiluizione) senza miglioramento emodinamico, considerare la presenza di disfunzione miocardica ed iniziare terapia con inotropi (anziché terapia di riempimento fluidico), terapia diuretica e ventilazione meccanica non invasiva o invasiva (**GRADO 2C**) (9) (16) (25).

Nei bambini con anemia emolitica severa (malaria severa o crisi drepanocitica) senza ipotensione, la trasfusione di sangue è considerata di prima scelta rispetto ai boli di fluidi o alla somministrazione di albumina (**GRADO 2C**) (16).

VASOPRESSORI/INOTROPI

Nelle fasi iniziali della rianimazione la terapia vasopressoria può essere necessaria per sostenere una adeguata perfusione tissutale, anche quando l'ipovolemia non sia ancora stata completamente corretta (1) (9) (16) (25) (27) (30) (31).

I bambini settici possono presentare i seguenti quadri clinici:

- 1) bassa gittata cardiaca ed elevate resistenze vascolari periferiche
- 2) alta gittata cardiaca e basse resistenze vascolari periferiche
- 3) bassa gittata cardiaca e basse resistenze vascolari periferiche.

Possono presentare condizioni oscillanti da uno stato clinico all' altro.

I farmaci inotropi e vasopressori devono essere utilizzati in modo appropriato in base allo stato clinico del paziente.

In caso di ipotensione refrattaria alla rianimazione con fluidi utilizzare inotropi (dopamina e dobutamina) in vena periferica o in accesso intraosseo fino a quando non sia disponibile una via di infusione centrale (**GRADO 2C**). Se è necessaria un' infusione continua di vasopressori/inotropi per shock resistente ai fluidi è indicato il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa e il monitoraggio della pressione venosa centrale.

Valori normali di Frequenza cardiaca e MAP-PVC

ETA' (anni)	FC/min	MAP-PVC (cm H ₂ O)
Neonato	120-180	55
≤ 1	120-180	60
≤ 2	120-160	65
≤ 7	100-140	65
≤ 15	90-140	65

Lo shock refrattario alla terapia con dopamina può risolversi utilizzando adrenalina o noradrenalina in infusione continua; in caso di shock con resistenze vascolari estremamente basse, nonostante la terapia con noradrenalina, può essere utile la terapia con vasopressina o terlipressina.

Nei pazienti con bassa gittata cardiaca e resistenze vascolari periferiche elevate (estremità fredde, tempo di riempimento capillare allungato, oliguria) e pressione arteriosa normale dopo rianimazione con fluidi e inotropi, iniziare terapia con vasodilatatori (**GRADO 2C**).

I farmaci disponibili sono i seguenti: inibitori delle fosfodiesterasi tipo III (amrinone, milrinone, enossimone), calcio enhancers come il levosimendan, nitro-vasodilatatori, prostacicline, fenoldopam, pentoxifilline (neonati).

Shock freddo con pressione normale:

- 1) ottimizzare la terapia con fluidi e adrenalina, ScvO₂ > 70%, Hb > 10 g/dl;
- 2) se ScvO₂ ancora < 70% aggiungere vasodilatatore con carico volêmico (nitrovasodilatatori, milrinone, inamrinone e altri), considera l'utilizzo di levosimendan.

Shock freddo con ipotensione:

- 1) ottimizzare la terapia con fluidi e adrenalina, ScvO₂ > 70%, Hb > 10 g/dl;
- 2) se ancora ipoteso considera l'utilizzo di noradrenalina;
- 3) se ScvO₂ ancora < 70% consideral l'utilizzo di dobutamina, milrinone, enossimone e levosimendan.

Shock caldo con ipotensione:

- 1) ottimizzare la terapia con fluidi e noradrenalina, ScvO₂ > 70%;
- 2) se il paziente è ancora ipoteso, considera l'utilizzo di vasopressina, terlipressina o angiotensina;
- 3) se ScvO₂ ancora < 70% considera adrenalina a basse dosi.

L'ideale è somministrare tutti i farmaci vasoattivi in vena centrale o in accesso intraosseo per evitare la necrosi tessutale, in caso di stravasi. Solo la dopamina e la dobutamina possono, con cautela, essere somministrate attraverso una vena periferica di calibro adeguato.

Principali farmaci cardiovascolari dello Shock Settico

FARMACO	DOSE	AZIONE
Dopamina	3-5mcg/Kg/min 5-10mcg/Kg/min 10-20mcg/Kg/min	attività dopaminergica ↑ flusso renale e splacnico β_1 agonista: inotropo, cronotropo, ↑ PA α_1 agonista: ↑ RVP e PA
Dobutamina	5-10mcg/Kg/min	β_1 agonista: ↑ contrattilità e riduce afterload
Adrenalina	0,03-0,1mcg/Kg/min 0,1-1mcg/Kg/min	β_1 - β_2 agonista: ↑ contrattilità e FC, può ↑ afterload α_1 agonista: ↑ RVP e PA
Noradrenalina	0,1-1mcg/Kg/min	α_1 - β_1 agonista: ↑ FC, ↑ contrattilità e RVP
Vasopressina	0,0003-0,002 unità/Kg/min (0,018-0,12 unità/Kg/hr)	vasopressore senza attività inotropa
Nitroglicerina	0,5-3mcg/Kg/min	attività dose-dipendente venodilatatore/ vasodilatatore
Nitroprussiato	0,5-3mcg/Kg/min	vasodilatatore arterioso sistemico
Inamrinone	0,75mg/Kg EV bolo lento + infusione 5-10mcg/Kg/min	↑ cardiac output incrementando la contrattilità ↓ l'afterload
Milrinone	50mcg/Kg EV in 15min + infusione 0,25-0,75mcg/Kg/min	↑ cardiac output incrementando la contrattilità ↓riduce l'afterload

VENTILAZIONE MECCANICA

In età pediatrica (soprattutto nei neonati e nei lattanti) vi è indicazione all'utilizzo precoce della ventilazione non invasiva (alti flussi, C-PAP o Bi-level) o all'intubazione precoce per presenza, in particolare in queste epoche della vita ma non esclusivamente, di ridotta capacità funzionale residua polmonare (**Nessun grado di evidenza**) (16) (22) (27).

Sono consigliate strategie ventilatorie protettive (**GRADO 2C**) che utilizzino bassi Tidal-Volume (6-8 ml/Kg) e pressioni di plateau inferiori a 30 cm H₂O. Si suggerisce di aumentare la PEEP per mantenere un'adeguata ossigenazione.

Nel bambino con sepsi grave e shock settico da meningococco si suggerisce di non utilizzare etomidate nella sequenza rapida di intubazione, a causa dell'effetto di depressione cortico-surrenalica del farmaco che pare associarsi a prognosi peggiore (aumento di mortalità e sequele) (**Nessun grado di evidenza**).

ECMO

L'utilizzo dell'ECMO deve essere riservato ai bambini e ai neonati con shock settico refrattario e con insufficienza respiratoria in corso di sepsi che non risponda alle terapie convenzionali (**GRADO 2C**) (16).

CORTICOSTEROIDI

La terapia con idrocortisone è consigliata nei casi di shock settico resistente all'infusione di fluidi e catecolamine ed in bambini o neonati con sospetta o provata insufficienza corticosurrenalica (**GRADO 1A**) (16).

Nel 25% dei bambini con shock settico si rileva una insufficienza corticosurrenalica assoluta. I bambini a rischio sono quelli in terapia steroidea per patologie croniche e con anomalie surrenaliche o ipofisarie.

La dose di idrocortisone è di 2 mg/kg (massimo 100 mg) ev in bolo o 50 mg/m²/die.

Si consiglia di somministrare idrocortisone in caso di shock settico grave e porpora, nei bambini in terapia steroidea per patologie croniche, nei bambini con anomalie ipofisarie o surrenaliche, nei bambini trattati con etomidate o ketoconazolo.

La mortalità per insufficienza corticosurrenalica assoluta e shock settico è elevata e si manifesta entro 8 ore dall'esordio.

Può essere utile ottenere un dosaggio estemporaneo del cortisolo prima di iniziare la terapia steroidea. L'insufficienza surrenalica assoluta si identifica per valori di cortisolemia totale, da dosaggio estemporaneo < 18 g/dL (496 nmol/L).

TRASFUSIONI DI SANGUE

Non vi sono studi che indichino il valore ottimale di emoglobina nei bambini in sepsi grave o shock settico (16).

Nelle prime 72 ore di terapia, durante la rianimazione/stabilizzazione del bambino, in caso di valori di ScvO <70%, è corretto mantenere livelli di emoglobina di almeno 10 g/dl. Dopo il trattamento d'emergenza, ottenuta la stabilità clinica e contrastati efficacemente l'ipossia e lo shock, può considerarsi accettabile un livello di Hb di almeno 7 g/dl (**GRADO 1B**) (16).

Trasfondere 10-15 ml/Kg di globuli rossi concentrati (10 ml/Kg aumentano l'Hb di 3 punti).

Formula: (Hb ideale - Hb del paziente) x peso in Kg x 6 = ml di sangue intero da trasfondere.

L'organizzazione Mondiale della Sanità pone indicazione tassativa alla trasfusione di sangue in caso di anemia grave (Hb < 5 g/dl) e acidosi.

PLASMA

Si suggerisce la somministrazione di plasma per correggere le alterazioni coagulative indotte da sepsi (**GRADO 2C**) (16).

Plasma fresco congelato DOSE: 10-20 ml/kg ev.

La somministrazione di plasma è finalizzata a correggere la microangiopatia trombotica nei bambini con trombocitopenia associata a sindrome da disfunzione multiorgano (MOF) e porpora progressiva, in quanto il plasma fresco congelato contiene proteina C, antitrombina III e altre proteine anticoagulanti.

L'infusione di grandi volumi di plasma per correggere le anomalie coagulative, richiede il concomitante uso di diuretici e terapie dialitiche (quando indicate) per prevenire il sovraccarico volêmico (> 10%).

Le concentrazioni plasmatiche di proteina C nei bambini sono più basse e raggiungono quelle dell'adulto verso i 3 anni di età. Questo suggerisce che la terapia con proteina C nel bambino ha maggiore rilevanza rispetto all'adulto. Gli studi di letteratura, relativamente all'età pediatrica, evidenziano che vi è un consumo precoce di proteina C nei pazienti che presentano shock settico grave (soprattutto da Gram negativi). I bambini con difetto congenito di produzione di proteina C sono a rischio di shock settico grave e di elevata mortalità. Livelli bassissimi di proteina C endogena si rilevano nei soggetti che presentano mortalità precocissima in corso di shock settico. Se la proteina C naturale è a livelli bassi e non aumenta in corso di shock settico il paziente ha un altissimo rischio di mortalità. I livelli plasmatici della proteina C sono proporzionali all'andamento clinico della malattia. La proteina C attivata negli studi pediatrici ha mostrato un aumento del rischio di sanguinamento in assenza di effetti positivi sulla mortalità quindi, al momento, è controindicata. Mentre in uno studio randomizzato controllato con placebo eseguito in età pediatrica è emerso un effetto positivo della terapia con proteina C concentrata, non attivata, sulle anomalie della coagulazione (**nessun livello di evidenza**).

TRASFUSIONE DI PIASTRINE

Si consiglia di eseguire trasfusione di piastrine nei bambini con sepsi grave e shock settico nelle seguenti circostanze (**GRADO 2C**) (16):

- PLT < 10.000/mm³ in assenza di sanguinamento in atto
- PLT < 20.000/mm³ se sanguinamento in atto, o rischio di sanguinamento imminente
- PLT ≥ 50.000/mm³ in caso di sanguinamento in atto, necessità di chirurgia o procedure interventistiche.

Trasfusione di piastrine: 10 ml/kg e.v. in bolo poi in base alle necessità (1 U = circa 60 ml).

IMMUNOGLOBULINE AD ALTE DOSI

La somministrazione endovenosa di immunoglobuline policlonali riduce la mortalità, la degenza ospedaliera e migliora la prognosi nei neonati e nei bambini in sepsi grave e shock settico, in particolare quando è presente coagulazione intravascolare disseminata (CID). Si suggerisce l'uso delle immunoglobuline ad alte dosi endovena nei bambini in sepsi grave e shock settico (**nessun grado di evidenza**).

Dosaggio:

IG VENA: 1 g/Kg/die per 2 giorni.

TERAPIA DIURETICA E DIALITICA

Si consiglia la somministrazione di terapia diuretica per correggere il sovraccarico di fluidi (> 10%), una volta risolto lo stato di shock. In caso di inefficacia della terapia diuretica, per correggere il sovraccarico di fluidi (> 10% del peso corporeo totale) è indicato il trattamento continuo con emofiltrazione o la dialisi intermittente (**GRADO 2C**) (16).

Nei bambini con sepsi la mortalità aumenta sia se ricevono scarso riempimento volêmico, sia se presentano sovraccarico di fluidi non trattato.

CONTROLLO GLICEMICO

Si consiglia di evitare l'iperglicemia (target simile all'adulto ≤ 180 mg/dL). Nei neonati e nei bambini accompagnare le infusioni di glucosio endovena associate ad infusione di insulina sotto stretto monitoraggio glicemico (**GRADO 2C**) (16) (23) (26).

I bambini più piccoli (< anno di età) sviluppano maggiormente il quadro di ipoglicemia (glicemia < a 50 mg/dL) quando sono dipendenti dall'idratazione e.v. Quindi in questi pazienti è consigliata la somministrazione di 4-6 mg/Kg/minuto di glucosio (6-8 mg/Kg/minuto nel neonato) o la scelta di una soluzione reidratante con glucosio al 10%.

IPOGLICEMIA (glicemia < 50 mg/dL): 0.5-1 g/Kg di glucosio (5-10 ml/Kg di glucosio 10%)

IPERGLICEMIA (glicemia > 180 mg/dL): terapia insulinica: 0.025-0.1 U/Kg/h.

Insulina: 1 U ogni 3-4 g di glucosio, stretto monitoraggio della glicemia (27).

CONTROLLO CALCEMIA

In caso di ipocalcemia somministrare 100 mg/Kg ev di calcio gluconato (massimo 2 grammi) o 20 mg/Kg ev di calcio cloridrato, preferibilmente in accesso centrale, lentamente (in circa un'ora).

PROFILASSI DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA

Non vi sono raccomandazioni riguardo l'utilità della profilassi della trombosi venosa profonda nei ragazzi in età prepubere con sepsi grave e shock settico (16).

Nei bambini con età inferiore alla pubertà, la maggior parte delle trombosi venose si verifica a causa della presenza di cateteri venosi centrali. Il trattamento con eparina dei CVC può ridurre il rischio di questa complicanza. Non vi sono dati a supporto dell'efficacia della profilassi con eparina a basso peso molecolare per la prevenzione delle trombosi nei bambini ricoverati in terapia intensiva.

PROFILASSI DELL'ULCERA DA STRESS

Non vi sono raccomandazioni in merito alla profilassi dell'ulcera da stress in età pediatrica in caso di shock settico o sepsi grave, anche se la frequenza di sanguinamento è sovrapponibile a quella degli adulti (16).

In ogni caso la profilassi farmacologica dell'ulcera da stress è comunemente utilizzata nei bambini in ventilazione meccanica, con alterazioni della coagulazione o con fattori di rischio noti.

Ranitidina 1 mg/Kg/dose (adulti 50 mg) e.v. ogni 6-8 ore o omeprazolo 1 mg/Kg/dose e.v. (adulti 40 mg) ogni 8-12 ore.

SEDAZIONE E ANALGESIA

Uno stato di sedazione e analgesia appropriate rappresentano uno standard di cura da garantire ai bambini in ventilazione meccanica. Anche se non vi sono dati che agevolino la scelta di un farmaco o di un protocollo specifico; si raccomanda di utilizzare schemi che promuovano obiettivi definiti di sedazione/analgesia nei bambini in ventilazione meccanica (**Grado 1D**) (16).

E' necessario considerare anche il dolore indotto dalle procedure (es. accesso intraosseo, accesso venoso centrale, incannulamento arterioso...) e garantire un trattamento antalgico adeguato.

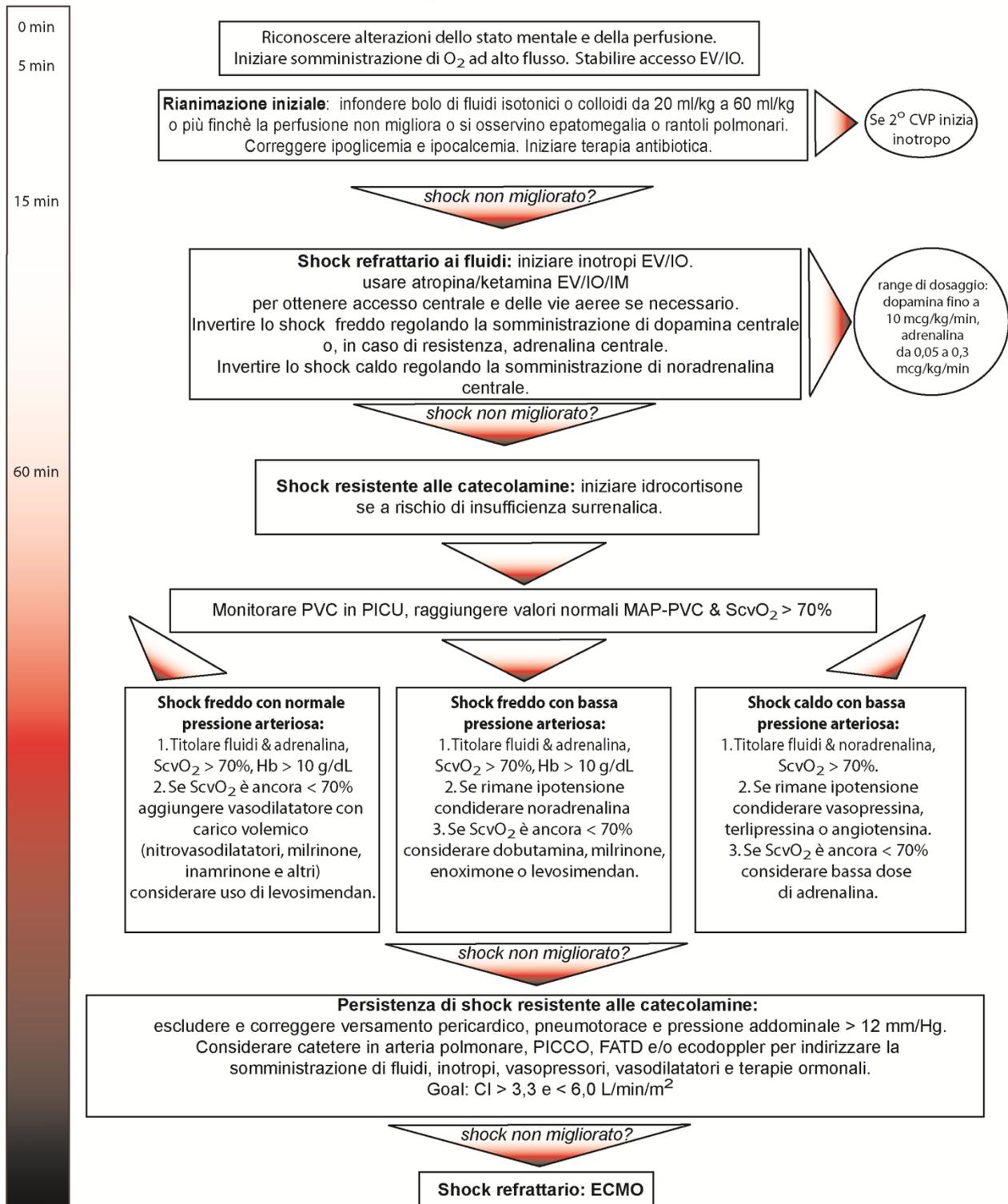
La ketamina ha proprietà sedative, analgesiche e amnesiche che si manifestano in assenza di depressione respiratoria e preservano la stabilità emodinamica. Queste caratteristiche rendono questo farmaco un potente analgesico, utile soprattutto per la gestione del dolore procedurale e nel paziente pediatrico in stato di shock. (1)

Il propofol in infusione continua è controindicato nella sedazione a lungo termine dei pazienti in età pediatrica, soprattutto nei bambini con meno di 3 anni di età, in quanto responsabile, in particolare ma non esclusivamente in questa fascia di età, di casi di acidosi metabolica fatale, anche a basse dosi (PRIS syndrome)(16) (23).

L'uso dell'etomidate e della dexmedetomidina per la sedazione dei bambini in sepsi grave e shock settico deve essere scoraggiato per il rischio rispettivamente di inibizione corticosurrenalica e di inibizione del sistema nervoso simpatico, entrambi necessari per garantire la stabilità emodinamica (16).

Si raccomanda di monitorare la tossicità da farmaci con periodici controlli di esami ematochimici, in quanto in corso di sepsi grave e shock settico il metabolismo dei farmaci è ridotto e aumenta il rischio di effetti collaterali (**GRADO 1C**) (16).

Algoritmo trattamento shock settico pediatrico



Modificato da Brierley J. et al Crit Care Med 2009; 37:666-688

ACCESSO INTRAOSSEO



L'accesso intraosseo (IO) viene indicato come alternativa all'accesso venoso periferico nella gestione del riempimento nello shock settico e nell'uso degli inotropi che devono essere somministrati per via endovenosa periferica o intraossea, in assenza di un accesso centrale. Ricordiamo che il ritardo nella somministrazione può aumentare notevolmente il rischio di mortalità.

Nonostante le raccomandazioni al suo utilizzo in emergenza anche da parte della American Academy of Pediatrics, la IO viene ancora poco utilizzata, forse per mancanza di conoscenza, di chiare indicazioni/linee guida, di adeguata formazione degli operatori, di materiale adeguato.

Tra i vari dispositivi utilizzabili nel posizionamento di un accesso IO in età pediatrica, possiamo distinguere tra dispositivi manuali, automatici e semi-automatici.

Il sistema EZ-IO è attualmente il più utilizzato in quanto, a parità di successo al primo tentativo di posizionamento, dimostra una curva di apprendimento più rapida rispetto ad altri dispositivi.

In base al dispositivo scelto possiamo avere a disposizione due tipi di aghi da intraossea:

1. Aghi con trochar con un unico foro ad un'estremità e due fori laterali, che richiedono un'inserzione manuale.

Le dimensioni appropriate per età sono:

- Neonato – 6 mesi: 18 G
- 6 mesi – 18 mesi: 16 G
- 18 mesi: 14 G

2. Pistola che inserisce automaticamente un ago da 15 G (con trochar) a profondità predefinita in rapporto all'età ed al sito d'inserzione.

Sito d'inserzione

La superficie indicata per l'intraossea è:

- In bambini < 6 anni: la superficie anteriore prossimale della tibia, 2-3 cm al di sotto della tuberosità tibiale (medialmente alla tuberosità)
- In bambini > 6 anni:

-La superficie della tibia distale 3 cm al di sopra del malleolo interno

-La superficie distale esterna del femore, 3 cm al di sopra del condilo laterale.

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

E' molto importante che l'ago venga posizionato attraverso il periostio e la corticale, raggiungendo la cavità midollare. Il sistema capillare all'interno della cavità midollare garantisce, infatti, un rapido assorbimento attraverso il sistema venoso centrale rendendo la IO equiparabile ad un accesso vascolare centrale.

Tecnica

1. Identificare la sede di inserzione
2. Disinfettare la cute con una soluzione alcolica
3. Infiltrare con lidocaina all'1% il periostio, se indicato (in bambini coscienti)
4. L'arto deve essere mantenuto fermo con la mano non dominante (non posizionare la mano al di sotto dell'arto)
5. Inserire l'ago nella sede prescelta con un'angolazione di 90°
6. Continuare ad avanzare con movimenti di rotazione con mano ferma e non oscillante, mantenendo un'angolazione di 90° fino a percepire una perdita di resistenza al superamento della corticale. L'ago deve essere inserito a 1-2 cm di profondità.
7. Dopo aver rimosso il trochar, connettere un rubinetto a tre vie ad una siringa e all'infusione di liquidi. Aspirare il sangue o infondere soluzione salina per confermare il posizionamento corretto. Non deve comparire alcun stravasamento. Si possono prelevare campioni ematici x per EGA emocromo, azotemia, dosaggio degli elettroliti e prova crociata, prima di infondere liquidi o farmaci, posto che questo non ritardi la loro somministrazione.
8. Connettere la siringa da 50 ml con i liquidi da infondere e somministrare in bolo.

L'accesso IO correttamente posizionato, consente di infondere:

- cristalloidi
- colloidali
- emoderivati, emazie plasma
- soluzioni di contrasto
- farmaci

E' controindicata l'infusione di soluzioni ipertoniche poiché in età pediatrica

possono aumentare l'incidenza di osteomielite rispetto ai fluidi isotonici.

Controindicazioni al posizionamento di IO sono rappresentate da:

- Infezioni del sito di inserzione o dell'osso scelto
- Fratture dello stesso osso
- Intervento chirurgico che abbia interessato l'osso scelto
- Tentativo recente (24-48h) di posizionamento di IO nello stesso osso
- Osteogenesis Imperfecta (OI) o altre patologie dell'osso
- Impossibilità di stabilire i punti di repere
- Alterazioni vascolari

Principali complicanze

- Infezioni : Osteomielite (0,6%)
- Fratture iatrogene (follow-up radiologico)
- Stravasamento di fluidi/Dislocazione
- Embolia adiposa (rara anche negli adulti)
- Alterazioni dei piatti epifisari con conseguenti -discrepanze di crescita in lunghezza degli arti
- Sindrome compartimentale

Nel bambino cosciente non va trascurata la componente dolorosa. Il dolore è associato sia alla inserzione dell'ago, sia all'infusione.

Il dolore da inserzione avrebbe secondo molti autori un punteggio VAS (Visual Analogic Scale) tra 2.5 e 3.5, quindi simile allo score associato ad un posizionamento di CVP o CVC. Il dolore da infusione può essere attenuato dalla iniezione di 0,5mg/kg di lidocaina 1% attraverso l'ago prima dei fluidi (23) (25) (29).

CONCLUSIONI

Studi recenti, condotti presso centri di 3° livello in dipartimenti di emergenza e pronto soccorso pediatrico, hanno dimostrato a tutt'oggi difficoltà nella gestione del paziente settico pediatrico. I punti critici sono ancora rappresentati da un ritardo nel:

1. riconoscimento del quadro clinico di SG/SS
2. posizionamento di un accesso vascolare
3. rianimazione con fluidi inefficace sia in termini di velocità di infusione, sia in termini di quantità (< 60ml/Kg)
4. utilizzo di farmaci vasoattivi
5. somministrazione della terapia antibiotica

Questo documento ripercorre la gestione del paziente pediatrico in stato di shock settico con l'obiettivo di voler sostenere i professionisti che si confrontano con tale criticità.

Le linee guida internazionali mostrano che la progressione dalla condizione di sepsi a quella di sepsi grave e shock settico può effettivamente essere bloccata e resa reversibile con interventi terapeutici tempestivi e appropriati. In particolare, il precoce riconoscimento del quadro clinico, il rapido posizionamento di un accesso vascolare associato ad una adeguata terapia con fluidi entro i primi minuti, il ricorso tempestivo (già entro la prima ora) all'impiego di farmaci vasoattivi anche da accesso periferico e la precoce somministrazione di antibiotici, rappresentano i cardini dell'algoritmo del trattamento in ambito pediatrico nell'ottica di un approccio "early-goal directed" che si ritiene possa contribuire a ridurre la mortalità e la morbilità correlate allo stato settico in questa fascia d'età (1) (16) (18).

BIBLIOGRAFIA

1. 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)37:666-688
2. Powell KR Sepsis e shock. In: Berhman RE-Kliegman RM-Jenson HB (ed) *Nelson Trattato di pediatria*. Edizioni Minerva Medica, (2002) Torino.
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* (2004)32:858-873.
4. Watson RS, Carcillo JA Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* (2005) 6[Suppl.]:S3-S5
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A et al International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*(2005)6:2-8.
6. Carcillo JA, Fields AI Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* (2002) 30:1365-1378.
7. Russel JA Management of sepsis. *N Engl J Med* (2006) 355:1699-713
8. Hauser GJ Early goal-directed therapy of pediatric septic shock in the emergency department. *Israeli J of Emergency Medicine* (2007) 7:5-16.
9. Pavare J, Grope I, Gardovska D Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatrics* (2009) 9:25
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* (2008)34:17-60.
11. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA et al Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* (2003)112:793-799.
12. Carcillo JA, Wheeler DS, Kooy NW et al (2009) Shock: An overview. In : Wheeler DS et al (ed) *Resuscitation and Stabilization of the Critically Ill Child*. Springer-Verlag, London.
13. Khilnani P, Deopujari S and Carcillo J Recent Advances in sepsis and septic shock. *Indian J Pediatr* (2008)75(8):821-830.
14. Carcillo JA, Han YY, Kissoon N Sepsis guidelines and global pediatric sepsis initiative: implication for treatment. *Therapy* (2008) 5(4):391-394.
15. N. Kissoon ,R.A. Orr, JA Carcillo *Pediatr Emer Care* 2010; 26:867-869
16. R. Phillip Dellinger, MD1; Mitchell M. Levy, MD2; Andrew Rhodes Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med* (2012) 32:858-873.
17. N. Kissoon ,R.A. Orr, JA Carcillo *Pediatr Emer Care* (2010); 26:867-869
18. Paul R, Melendez E, et al Improving adherence to PALS Septic Shock Guidelines. *Pediatrics* (2014),133:1358-1366
19. Randolph AG and McCulloh RJ Important consideration for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*(2014)5:1, 179-189.
20. Carcillo JA Intravenous fluid choices in critically ill children. *Curr Opin Crit Care* (2014) 20:396-401
21. Dellinger RP, The Surviving Sepsis Campaign 2014: An Update on the Management and Performance Improvement For Adults in Severe Sepsis. *Consultan* (2014)54(10):767-771.
22. Hill M. et al.: "A national survey of propofol infusion use by paediatric anaesthetists in Great Britain and Ireland". *Pediatric anaesthesia* (2008), 18, 488-493.
23. Maconochie I.K., Bingham R., Eich C., Lopez-Herce J., Rodriguez-Nunez A., Rajka T., Van de Voorde P., Zideman D.A., Biarent D., on behalf of the Paediatric life support section Collaborators: "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 6. Paediatric life support". *Resuscitation* 95 (2015) 223-248.
24. Zimmerman J.J.: "A history of adjunctive glucocorticoid treatment for pediatric sepsis: Moving beyond pulp fiction toward base-evidence medicine". *Pediatr. Crit. Care Med.* (2007), 8.
25. Pfister C.a. et al.: "Structured training in intraosseous infusion to improve potentially life

- saving skills in pediatric emergencies - Results in an open prospective national quality development project over 3 years". *Pediatric Anesthesia* (2008), 18, 223-229.
26. Choong K. Et al.: "Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest". *Pediatr Crit Care Med* (2008), may, 9,3.
 27. Hirshberg E. et al: "Alteration in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity". *Pediatr. Crit. Care. Med* (2008), Vol 9, n.3.
 28. PNLG: "Manuale metodologico: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica". (2002); http://www.snlg-iss.it/cms/files/Manuale_PNLG_0.pdf.
 29. Luck RP, Haines C, Mull CC: Intraosseus access. *J of Emergency Medicine* (2010) 39 (4):468-475.
 30. Iannella E, Gentili A : "Infezione, sepsi e shock settico" in Mirabile L, Baroncini S, "Rianimazione in età pediatrica" Springer-Verlag Italia Ed: 101-117, 2012. ISBN: 978-88-470-2058-0
 31. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* (2008); 34:1065.
 32. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* (2011); 364-2483.
 33. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al: Implementation of goal directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* (2011); 127:e758.
 34. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al: Delayed antimicrobial therapy increased mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* (2014); 42(11):2409-17.
 35. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, et al: Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med* (2015); 43:2292.
 36. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, et al: Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med* (2012); 13:e219.
 37. Weiss SL, Pomerantz WJ: Septic shock: Rapid recognition and initial resuscitation in children. *UptoDate* marzo 2016.
 38. Cummings BM: Recommendations and Regimens for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *Medscape*. Jan 07, 2016.
 39. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force: Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775-787
 40. Rhodes A et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock:2016. *Crit Care Med*; March 2017 Vol 45 N°3.

Tabella 1. Segni vitali e variabili di laboratorio in rapporto all'età

ETA'	FREQUENZA CARDIACA		FREQUENZA RESPIRATORIA	LEUCOCITI x 103/mm3	PAS mmHg
	Bradycardia	Tachycardia			
< 7gg	> 180	< 100	> 50	> 34	<65
1sett < 1m	> 180	< 100	> 40	>19.5 o < 5	<75
1m < 1	> 180	< 90	> 34	> 17.5 o < 5	< 100
2-5aa	> 140	NA	> 22	> 15.5 o < 6	< 94
6-12aa	> 130	NA	> 18	> 13.5 o < 5.5	< 105
13-18aa	> 110	NA	> 14	> 11 o < 4.5	< 117

Tabella 2. GLASGOW COMA SCORE**ETA' > 5 aa**

APERTURA OCCHI (O)		RISPOSTA VERBALE(V)		RISPOSTA MOTORIA (M)	
Spontanea	4	Orientata/adeguata	5	A comandi verbali	6
A comandi verbali	3	Disorientata	4	A stimoli dolorosi:	
Al dolore	2	Parole sconnesse	3	localizza	5
Nessuna	1	Parole incomp.	2	- retrae/flette	4
		Nessuna	1	- fless. Anorm.	3
				- estende	2
				Nessuna	1

ETA' > 2aa < 5 aa

APERTURA OCCHI (O)		RISPOSTA VERBALE(V)		RISPOSTA MOTORIA (M)	
Spontanea	4	Orientata/adeguata	5	A comandi verbali	6
A comandi verbali	3	Lamento/pianto	4	A stimoli dolorosi:	
Al dolore	2	Nessuna	1	- localizza	5
Nessuna	1			- retrae/flette	4
				- fless. Anorm.	3
				- estende	2
				Nessuna	1

ETA' < 2 aa

APERTURA OCCHI (O)		RISPOSTA VERBALE(V)		RISPOSTA MOTORIA (M)	
Spontanea	4	Piange	5	A comandi verbali	6
A comandi verbali	3	Non piange	1	A stimoli dolorosi:	
Al dolore	2			- localizza	5
Nessuna	1			- retrae/flette	4
				- fless. Anorm.	3
				- estende	2
				Nessuna	1

CALCOLO GCS= (O)+(V)+(M)

Tabella 3. SCALA AVPU

- Vigile (**A**lert)
- Assopito / Iporeattivo (**V**ocal)
- Risponde solo al dolore (**P**ain)
- No risposta allo stimolo doloroso (= coma) (**U**)

GESTIONE DELLO SHOCK SETTICO PEDIATRICO: LA PRIMA ORA

Flow-chart

S.A.R.N. e P.I.

T1 **Peso** (1-10aa) Kg = 2 x (età in anni + 4)

T2 **PARAMETRI VITALI:** FC, FR, PAS, Shock index e Coscienza
 MONITOR ECG - SATURIMETRIA PULSATILE -
 CATETERE VESICALE

ETÀ	FC/min	FR/min
< 1	110-150	30-40
1-2	100-150	25-35
2-5	95-140	25-30
5-12	80-120	20-25
>12	60-100	15-20

Pressione Arteriosa Sistolica < 1 anno = 70 mmHg
 70 + (età in anni x 2)
 FC/PA Sistolica

SHOCK INDEX

STATO DI COSCIENZA
 A: Vigile
 V: Risponde al lo stimolo verbale
 P: Risponde al lo stimolo doloroso
 U: Non responsivo

TEMPERATURA CENTRALE
 > 38.5°C
 < 36° C

T3 FARMACI

Inotropi: Dopamina, Adrenalina, Noradrenalina
Sedativi-analgesci: Midazolam, Ketamina, Fentanyl
Cortisone: Idrocortisone 2-50mg/Kg/die
Glucosio 10%: 5ml/Kg
Calcio/Gluconato 10%: 50-100mg /Kg

T4 LIQUIDI

Cristalloidi: Soluz. Fisiologica, Ringer Lattato
Colloidi: Albumina 5-4%

T5 ANTIBIOTICI

Meonato, Ampicillin+ Gentamicina
 Bambino, Ceftriaxone+Vancomicina
 Bambino-immunodepresso, Cefepime/Ceftazidime +Vancomicina
 considera antifungino

GOALS

TdI reflII<2sec
 PA normale
 Riduzione lattati
 Estremità calde
 Stato di coscienza normale
 Diuresi >1ml/Kg/h

VALUTAZIONE CLINICA

FASE COMPENSO
 ALTERAZIONE STATO MENTALE: IRRITABILITÀ, AGITAZIONE
 TACHICARDIA
 REFILL > 2sec
 ESTREMITÀ FREDE-PALLIDE
 POLSI P. J/C NORMALI
 PA NORMALE
 SPO2 < 95% IN ARIA
 TACHIPNEA

ALLERTARE RIANIMATORE

FASE SCOMPENSO
 ALTERAZIONE STATO MENTALE: letargia, coma...
 TACHICARDIA, BRADICARDIA
 SPO2 < 90% CON OSSIGENO
 TACHIPNEA, BRADIPNEA, APNEA
 ESTREMITÀ FREDE-PALLIDE-CIANOTICHE
 POLSI P. ↓ / C RIDOTTI
 IPOTENSIONE-REFILL > 2sec
 OLIGURIA

TRATTAMENTO

OSSIGENO
 FLUSSO LIBERO
 OCCHIALINI
 VENTIMASK

NON MIGLIORA

OSSIGENO
 VENTIMASK
 NIV
 PALLONE
 MASCHERA

NON MIGLIORA

ACCESSO VENOSO (5 MINUTI)
 EMIOCLTURA
 PRELEVIOEGA
 ANTIBIOTICO

INTRAOSSSEA

BOLO 20 ml/Kg

VALUTA EPATOMEGALIA
 RANTOLI POLMONARI
 RITMO DI GALLOPPO

CONTINUA MONITORAGGIO
 Ricovero in pediatria

MIGLIORA

NON MIGLIORA

ACCESSO VENOSO (1 MINUTO)
 EMIOCLTURA
 PRELEVIOEGA
 ANTIBIOTICO

INTRAOSSSEA

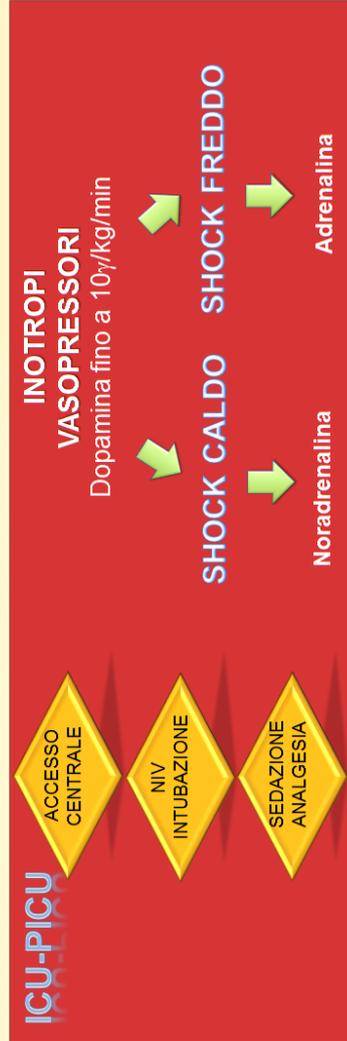
BOLO 20 ml/Kg fino a 60ml/Kg

VALUTA EPATOMEGALIA
 RANTOLI POLMONARI
 RITMO DI GALLOPPO

MONITORAGGIO INVASIVO (Indicato)
 Preferibile Ricovero in TIP

NON MIGLIORA

SHOCK REFRAATTARIO



Pronto Soccorso 15min → 60min