

# Lo shock settico in età pediatrica

ALBERTO BERARDI, ILARIA MARIOTTI, ROSSELLA PAGANO, FRANCESCA SCIRPOLI,  
LICIA LUGLI, ELISABETTA GARETTI, MARIA FEDERICA ROVERSI, FABRIZIO FERRARI

Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Policlinico, Modena  
Università di Modena e Reggio Emilia

*La pubblicazione di questo articolo su M&B potrebbe essere considerata discutibile, dato che la rivista è per tradizione dedicata prevalentemente alla pediatria ambulatoriale. Lo shock settico è stato per un tempo lungo la più importante causa di morte nei reparti pediatrici, ma è ora diventata una emergenza rara o rarissima, eccetto che in neonatologia e in oncologia. Tuttavia, una sepsi iperacuta può capitare dappertutto e, se la patologia è veramente iperacuta, non c'è nemmeno il tempo del trasferimento, a meno di non essere in grado di concettualizzare la situazione e di prestare le prime, corrette, semplici, indispensabili cure, il più precocemente possibile, e durante tutta la fase del trasporto. Capire, in realtà, è il tempo più importante della nostra professione; e questo articolo offre tutti gli elementi didattici per capire i progressi assistenziali, e prima ancora conoscitivi, che hanno fatto sì che anche questa drammatica evenienza possa essere controllata e dominata.*

La sepsi rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbidità in età pediatrica; essa si verifica nel 50% dei casi in epoca neonatale, specialmente nei nati pretermine o di basso peso<sup>1</sup>. A seguito delle migliori conoscenze fisiopatologiche, del trattamen-

## SEPTIC SHOCK IN CHILDREN

(Medico e Bambino 2006;25:289-297)

### Key words

Septic shock, Diagnosis, Management, Multi-organ failure, Systemic inflammatory response syndrome

### Summary

Septic shock is still a leading cause of mortality and morbidity in children. Even if predominant in the first year of life, it can occur at all ages. Early intervention, including ABC of resuscitation, early and aggressive administration of i.v. fluids, and empirical antibiotic therapy changed its prognosis in the last years. Further improvement of septic shock outcome could be obtained in the next future by therapies that can directly modulate inflammatory responses. To increase survival, we underline the need of an early diagnosis, possibly before hospital admission.

### ABBREVIAZIONI

s.	Shock
s.s.	Shock settico
PC	Proteina C
TM	Trombomodulina
REPC	Recettore endoteliale per la proteina C
PS	Proteina S
SIRS	Sindrome della risposta infiammatoria sistemica
PCR	Reazione polimerasica a catena o polymerase chain reaction
VES	Velocità di eritrosedimentazione
PRISM	Score per la valutazione della gravità clinica del bambino
CO	Flusso cardiaco o output cardiaco
MAP	Pressione arteriosa media
CVP	Pressione venosa centrale
RVS	Resistenze vascolari sistemiche
RAI	Relativa insufficienza surrenalica

to tempestivo e dei progressi nelle terapie rianimatorie, la mortalità pediatrica è drammaticamente diminuita negli ultimi decenni, passando dal 97% nel 1966<sup>2</sup> al 9% agli inizi degli anni '90<sup>3</sup>. Il presente articolo considera la problematica in età pediatrica, con esclusione del periodo neonatale.

### FISIOPATOLOGIA

Lo shock (s.) è una cascata di eventi, originati da una ridotta perfusione

periferica, che porta a un diffuso danno degli organi e infine al decesso; può anche essere definito come la risposta corporea a un'insufficienza metabolica cellulare<sup>4</sup>.

Lo s. è l'esito finale di condizioni clinico-patogenetiche differenti. Schematicamente può essere distinto in ipovolemico, cardiogeno e distributivo, ma spesso i 3 meccanismi coesistono.

Lo shock settico (s.s.) è uno s. da alterata distribuzione circolatoria. Infatti si ha vasodilatazione periferica, trasudazione di fluidi nello spazio extrava-

## Aggiornamento

### SIGNIFICATO DI ALCUNI TERMINI UTILIZZATI NEL TESTO

<b>Coagulazione intravascolare disseminata (CID)</b>	Contemporanea attivazione della cascata coagulativa e fibrinolitica all'interno del sistema vascolare ad opera di citochine, con fenomeni trombotici e/o emorragici a livello del microcircolo
<b>Endotossina o LPS</b>	Componente lipopolisaccaridico della parete batterica dei Gram-negativi, in grado di scatenare una risposta infiammatoria
<b>Interleuchine o citochine</b> <b>TNF <math>\alpha</math> (Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math>)</b> <b>PCR (proteina C reattiva)</b>	Sostanze prodotte dall'organismo come risposta infiammatoria a stimoli di varia natura
<b>Shock caldo</b>	Prima fase dello shock in cui i meccanismi di compenso assicurano la perfusione periferica e la temperatura è normale o aumentata
<b>Shock freddo</b>	Fase successiva, conseguente a fallimento dei meccanismi di compenso con riduzione della gittata cardiaca, vasocostrizione, oliguria, ipotermia
<b>Superantigeni</b>	Tossine associate con batteri Gram-positivi, micobatteri e virus. Sono in grado di "bypassare" il processo di riconoscimento dell'antigene da parte delle cellule presentanti l'antigene e il T cell receptor, attivando in modo aspecifico i linfociti
<b>Tempo di riempimento capillare (refill)</b>	È indice della perfusione periferica. Si basa sulla valutazione della ricomparsa del colore roseo dopo una compressione digitale di 5" sulla cute del torace; è normale se è inferiore o uguale a 2"

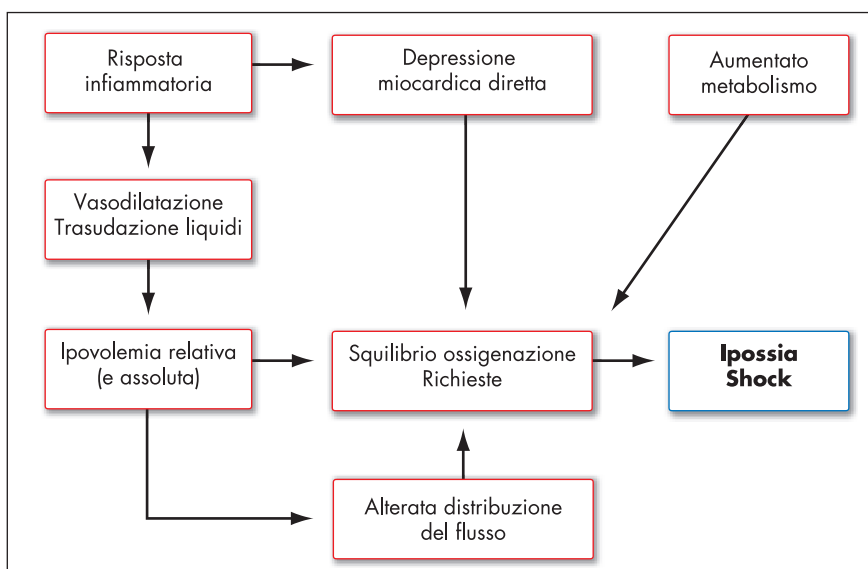


Figura 1. Sequenza patogenetica in corso di shock settico.

scolare, apertura di shunt arteriolo-capillari e ridotto ritorno venoso al cuore (Figura 1). Lo s.s. può essere causato da ogni organismo infettante (virus, micobatteri, funghi, parassiti), ma più frequentemente da batteri.

I germi più frequentemente isolati variano in funzione dell'età del bambino, della localizzazione del processo infettivo o della presenza di condizioni morbose preesistenti (cateterismo prolungato, neoplasie). Nella Tabella I sono riportati i germi più frequentemente in causa nel primo mese di vita e nelle epoche successive. In bambini precedentemente sani, dopo il primo mese

di vita, lo *Streptococcus pneumoniae*, la *Neisseria meningitidis* e l'*Haemophilus influenzae* tipo b sono i principali responsabili di polmonite e meningite.

La risposta infiammatoria cellulare può essere attivata da varie sostanze, delle quali le due più importanti sono:

□ **endotossina:** componente lipopolisaccaridico della parete batterica dei Gram negativi. L'esempio più classico è lo shock da sepsi meningococcico. La sepsi endotossina-indotta è il modello animale più studiato. L'endotossina scatena una risposta infiammatoria tramite l'attivazione dei macrofagi e la liberazione di ci-

### CAUSE DI SEPSI BATTERICA IN RAPPORTO ALL'ETÀ

#### Neonati

- Streptococco di gruppo B
- Bacilli enterici Gram-negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*)
- Stafilococchi coagulasi negativi (*Staphylococcus aureus*)
- *Enterococcus*
- *Lysteria monocytogenes*

#### Lattanti e bambini

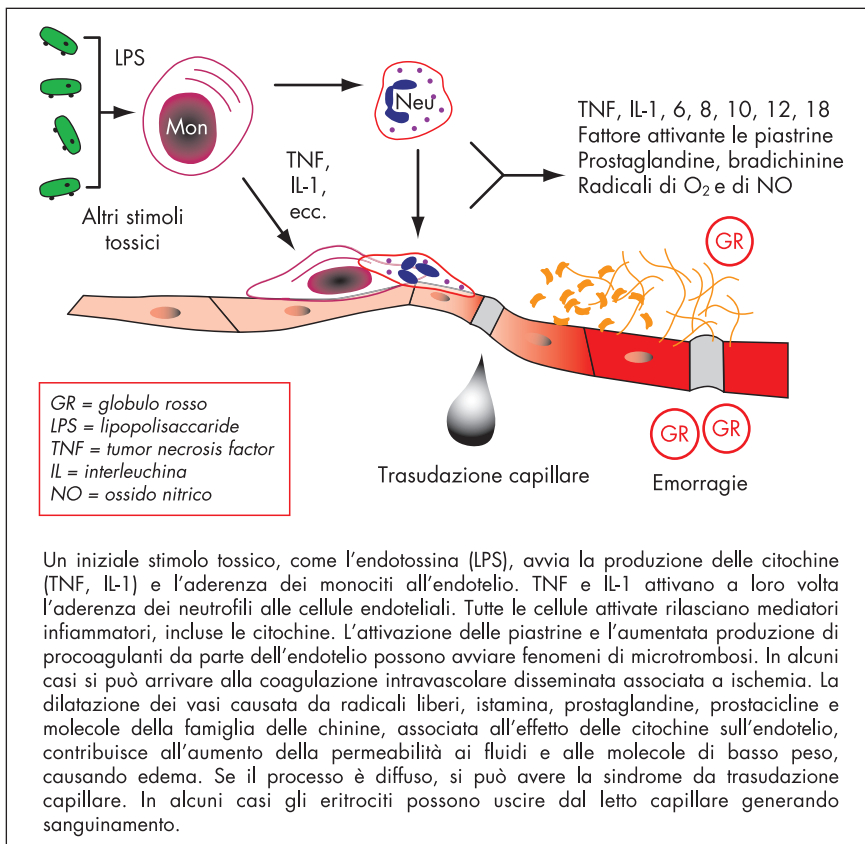
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae* tipo b
- *Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi negativi
- *Streptococcus piogenes* (gruppo A)

Da voce bibliografica 11, modificata

Tabella I

tochine (*tumor necrosis factor  $\alpha$* , interleuchina 1- $\beta$ , eicosanoidi, derivati dell'ossido nitrico), responsabili della produzione di molecole di adesione cellulare e tromboplastina tissutale. Ne deriva adesione delle cellule circolanti e deposizione di fibrina. Il danno endoteliale comporta aumentata permeabilità vascolare, severa trasudazione capillare, marcato edema interstiziale, danno diffuso delle cellule parenchimali e ipovolemia persistente (Figura 2).

□ **superantigeni:** tossine associate con batteri Gram positivi, micobatteri e virus. I superantigeni "bypas-



**Figura 2.** Mediatori coinvolti nell'attivazione della flogosi in corso di sepsi.

sano" il processo di riconoscimento dell'antigene da parte delle cellule presentanti l'antigene e il *T cell receptor*, attivando in modo aspecifico fino al 30% dei linfociti. Anche in questo caso si ha massivo rilascio di citochine<sup>5</sup>.

Numerose citochine sono in grado di attivare la coagulazione e la trombina, enzima chiave della cascata coagulativa, ad attività pro-infiammatoria. Tale processo può determinare coagulazione intravascolare disseminata e diffusi fenomeni trombotici del microcircolo. La proteina C (PC) gioca un ruolo protettivo fondamentale; la sua azione antitrombotica viene svolta sulla superficie endoteliale grazie alla contemporanea presenza di diversi cofattori: proteina S (PS), trombomodulina (TM) e recettore endoteliale per la proteina C (EPCR). In corso di sepsi, in seguito a fenomeni di consumo o di ridotta sintesi a opera di citochine pro-infiammatorie, si ha una diminuzione della TM e

dell'EPCR<sup>6</sup>. È stato dimostrato che il calo dei livelli di PC e PS correla con l'aumento di morbilità e mortalità. In particolare in corso di meningococcemia i livelli plasmatici di PC risultano ulteriormente diminuiti<sup>7</sup>. La sepsi può quindi essere vista come una patologia del microcircolo, in cui gli inibitori naturali della coagulazione giocano un ruolo di modulazione dell'emostasi e dell'infiammazione.

#### CLASSIFICAZIONE

Negli ultimi anni è stata definita una terminologia più specifica, che considera criteri diagnostici relativi a condizioni cliniche di crescente gravità (*Tabella II*)<sup>8,9</sup>:

- **sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS):** processo infiammatorio non specifico conseguente a trauma, infezioni o altre malattie;
- **sepsi:** SIRS associata a un'infezione

sospetta o provata (con colture), oppure a una sindrome clinica con alta probabilità di infezione;

- **sepsi severa:** una sepsi con disfunzione d'organo (*Tabella III*);
- **shock settico:** sepsi severa associata a segni di disfunzione cardiovascolare.

Recentemente sono stati precisati i criteri per l'età pediatrica e neonatale<sup>10</sup> (*Tabella II*). Infatti non possono essere utilizzati per il bambino gli stessi criteri clinico-laboratoristici dell'adulto, a causa delle ampie differenze osservabili. Dalle definizioni pediatriche sono esclusi i nati pretermine, che hanno fattori di rischio e alterazioni fisio-patologiche distinte.

La SIRS è una condizione clinica complessa, un processo infiammatorio non specifico che nell'adulto non necessariamente è causato da infezione. La tachicardia e la tachipnea sono sintomi comuni in molte affezioni pediatriche, perciò la maggiore differenza nella definizione di SIRS tra adulto e bambino è che in quest'ultimo sono necessarie anche alterazioni della temperatura o dei leucociti. La febbre oltre 38,5 °C (misurata centralmente in sede rettale, vescicale, orale o attraverso catetere centrale) oppure, specialmente nel lattante, l'ipotermia (<36 °C), indirizzano verso un processo infettivo severo. Inoltre, la bradicardia può essere un segno di SIRS nel neonato o nel lattante ma non nelle epoche successive<sup>10</sup>. Nella *Tabella IV* sono riportati i segni vitali e le variabili di laboratorio in rapporto all'età.

La diagnosi di infezione non richiede necessariamente la positività delle colture o della reazione polimerasica a catena (*Polymerase Chain Reaction* o PCR); è sufficiente una sindrome clinica associata ad alta probabilità di infezione (febbre, tosse e ipossia associate a leucocitosi e infiltrati polmonari, oppure addome disteso, febbre e leucocitosi associati a perforazione intestinale). Nel bambino, a differenza dell'adulto, l'ipotesione è un segno tardivo dello s.s. Carcillo<sup>11</sup> ha definito lo s.s. come tachicardia associata a segni di ridotta

## Aggiornamento

### DEFINIZIONI DI SIRS, INFEZIONE, SEPSI, SEPSI SEVERA E SHOCK SETTICO

**SIRS:** almeno 2 tra i 4 criteri elencati (1 dei quali deve essere la **temperatura alterata o la conta leucocitaria**):

- Temperatura centrale  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Tachicardia ( $> 2$  DS per l'età in assenza di stimoli esterni, dolorosi o assunzione cronica di farmaci)  
OPPURE aumento inspiegato e persistente della FC per 0,5-4 ore  
OPPURE, nel nato  $< 1$  anno: **bradicardia (FC  $< 10^{\circ}$  perc. per l'età) in assenza di stimoli vagali, assunzione di  $\beta$ -bloccanti o cardiopatie congenite**  
OPPURE **depressione persistente e inspiegata almeno per 30'**
- FR media  $> 2$  DS per l'età o ventilazione meccanica non correlata a malattie neuromuscolari o anestesia generale
- Numero di leucociti aumentato o diminuito per l'età (leucopenia non chemioterapia-indotta) o neutrofili immaturi  $> 10\%$

**Infezione:** da qualsiasi patogeno, sospetta o provata (con colture positive o tramite reazione polimerasica a catena)

OPPURE sindrome clinica associata a un'alta probabilità di infezione. Evidenza di infezione include: reperti clinici, radiologici o di laboratorio (es. Rx compatibile con polmonite, presenza di leucociti in fluidi sterili, perforazione di visceri, rash petecchiali o purpurici o porpora fulminante)

**Batteremia:** positività dell'emocoltura in assenza di segni laboratoristici e sintomi clinici

**Sepsi:** SIRS in presenza di o come esito di infezione sospetta o provata

**Sepsi severa:** sepsi associata a **disfunzione cardiovascolare oppure a distress respiratorio acuto**

OPPURE  $\geq 2$  **disfunzioni d'organo** (Tabella III)

**Shock settico:** sepsi associata a **disfunzione cardiovascolare** (Tabella III)

In neretto sono riportate le differenze dall'adulto; FC: frequenza cardiaca; FR: frequenza respiratoria

Da voce bibliografica 10, modificata

Tabella II

perfusione (es. diminuzione del rapporto polsi periferici/centrali, alterazioni della coscienza, tempo di riempimento capillare "flash" o allungato, estremità mazzate o fredde, contrazione della diuresi). Dal momento che molti di questi criteri di s. sono inclusi nella definizione di compromissione cardiovascolare, lo s.s. è definito come la sepsi severa associata a disfunzione cardiovascolare.

### ASPETTI DIAGNOSTICI E CLINICI

L'alterazione dei parametri ematologici (conta leucocitaria e piastrinica) e degli indici di infezione (dosaggio di proteina C reattiva, velocità di eritrosedimentazione o VES, procalcitonina, interleuchine) conferma il sospetto di sepsi. La risposta immune in corso di sepsi è generalmente bifasica. Nelle fasi iniziali generalmente si accentua la risposta immunitaria, con

aumento dei leucociti e degli indici di infiammazione, ma in alcuni casi la risposta è invece depressa sin dall'esordio, con valori leucocitari e markers ridotti (leucopenia, bassa proteina C reattiva, bassa VES). Sono questi i casi ad andamento più grave.

Clinicamente lo s. viene definito:

- **compensato**, quando i meccanismi neuroendocrini mantengono normale la funzione degli organi vitali e la pressione arteriosa; l'insufficiente estrazione di ossigeno tissutale si associa a ridotta differenza artero-venosa. Nella prima infanzia la tachicardia è spesso il segno di esordio, perché la contrattilità miocardica e l'output cardiaco aumentano solo attraverso l'incremento della frequenza cardiaca. Con la flessione della gittata cardiaca, il tempo di riempimento capillare (*refill*) si allunga ( $> 2''$ ), la perfusione periferica cala, la diuresi si contrae e nel bambino più grande compare

agitazione o confusione mentale. Nella prima fase la vasocostrizione periferica sostiene la pressione arteriosa; perciò, a differenza dell'adulto, nel bambino l'ipotensione non è mai un segno precoce. La fase del compenso può in alcuni casi essere poco evidente;

- **scompensato**, quando falliscono i meccanismi compensatori. Non potendo ulteriormente aumentare la frequenza cardiaca, l'output cardiaco diminuisce drasticamente e si sviluppa ipotensione e acidosi lattica. Le resistenze polmonari aumentano, la pressione venosa centrale diminuisce, peggiorando l'oliguria. La differenza di temperatura centrale/periferica aumenta; compaiono irritabilità e sopore, peggiora lo stato di coscienza.

Schematicamente, anche la risposta dell'organismo in corso di s.s. è bifasica<sup>12</sup>: inizialmente prevale la vasodilatazione con ridotte resistenze vascolari, mentre il flusso cardiaco aumenta. Il tempo di *refill* è normale o accorciato, la cute è calda e i polsi periferici sono scoccanti (**shock caldo**). Nella fase successiva la flessione del compenso cardiaco comporta vasocostrizione e aumento delle resistenze vascolari. I polsi periferici sono diminuiti, la diuresi contratta, il tempo di riempimento è allungato e la cute è fredda e mazzata (**shock freddo**)<sup>11,12</sup>.

La rapidità della progressione dipende da molti fattori (natura dell'organismo, età del bambino, grado di immunocompetenza). Nella fase terminale il problema clinico centrale diviene l'insufficienza cardiorespiratoria (depressione della funzione cardiaca) e l'insufficienza multiorgano. Si sviluppano alterazioni della coagulazione, squilibri metabolici, acidosi e anomalie elettrolitiche.

Per valutare la gravità del quadro in pazienti gravi con patologie cardiovascolari, respiratorie e neurologiche, è stato proposto uno score (PRISM III)<sup>13</sup>, che è basato sulla misurazione di 14 variabili con scale di valori a seconda dell'età del paziente e permette, tramite calcolo matematico, di valutare il rischio di mortalità (Tabella V).



**CRITERI DI DEFINIZIONE DELLA DISFUNZIONE D'ORGANO**

**Cardiovascolare:** nonostante l'infusione ev di un bolo di soluzione isotonica  $\geq 40$  ml/kg in 1 ora

- $\downarrow$  PA (ipotensione)  $< 5^\circ$  perc o PA sistolica  $< 2$  DS per età OPPURE
- Necessità di farmaci vasopressori per mantenere normale la PA (dopamina  $> 5$   $\mu$ /kg/m' o dobutamina, adrenalina, noradrenalina a qualsiasi dose) OPPURE
- 2 dei seguenti: acidosi metabolica inspiegata (BE  $< 5.0$  mEq/l); lattato arterioso doppio della norma; oliguria ( $< 0.5$  ml/kg/h); tempo di refill\*  $> 5''$ ; differenza di temperatura centrale-periferica\*\*  $> 3^\circ\text{C}$

**Respiratorio**

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  in assenza di patologia cardiaca o polmonare preesistente
- $\text{PaCO}_2 > 65$  mmHg o 20 mmHg sopra la norma
- Dimostrato fabbisogno o  $\text{FiO}_2 > 50\%$  per mantenere una saturazione di  $\text{O}_2 > 92\%$
- Necessità di una ventilazione invasiva non-elettiva oppure ventilazione meccanica non invasiva

**Neurologico**

- GCS  $< 11$
- Cambiamento improvviso dello stato mentale con una diminuzione di almeno 3 punti della GCS dallo stato precedente

**Ematologico**

- Piastrinopenia:  $\text{PLT} < 80.000/\text{mm}^3$  oppure diminuzione del 50% del massimo valore di PLT negli ultimi 3 giorni (per pazienti affetti da patologie oncoematologiche croniche)
- INR  $> 2$

**Renale**

- Creatinina 2 volte oltre il limite superiore per l'età o oltre due volte i valori basali

**Epatico**

- Bilirubina totale  $> 4$  mg/dl (non applicabile ai neonati)
- ALT 2 volte oltre il limite superiore per l'età

\*Misurato premendo sulla cute del torace per 5";\*\*misurata a livello rettale, vescicale o orale oppure tramite catetere centrale. PA: pressione arteriosa; BE: eccesso di basi;  $\text{FiO}_2$ : frazione inspirata di  $\text{O}_2$ ; GCS: Glasgow coma scale

Da voce bibliografica 10, modificata

Tabella III

**SEGNI VITALI E VARIABILI DI LABORATORIO IN RAPPORTO ALL'ETÀ**

Età	FC/m'		FR/m'	Leucociti $\times 10^3/\text{mm}^3$	PAS (mmHg)
	Tachicardia	Bradycardia			
$>1$ sett. $< 1$ m.	$> 180$	$< 100$	$> 40$	$> 19.5$ o $< 5$	$< 75$
$> 1$ m. $< 1$ a.	$> 180$	$< 90$	$> 34$	$> 17.5$ o $< 5$	$< 100$
2-5 aa.	$> 140$	na	$> 22$	$> 15.5$ o $< 6$	$< 94$
6-12 aa.	$> 130$	na	$> 18$	$> 13.5$ o $< 5.5$	$< 105$
13-18 aa.	$> 110$	na	$> 14$	$> 11$ o $< 4.5$	$< 117$

PAS: pressione arteriosa sistolica; FC: frequenza cardiaca; FR: frequenza respiratoria; na: non applicabile

Da voce bibliografica 10, modificata

Tabella IV

**TERAPIA**

Il tempestivo riconoscimento e trattamento della sepsi sono essen-

ziali per migliorarne la prognosi; l'evoluzione in s.s. è il più importante fattore di rischio per mortalità neonatale e pediatrica<sup>14,15</sup>. L'obiettivo del

trattamento è mantenere una pressione di perfusione sufficiente a non dare disfunzione d'organo.

**1. Rianimazione**

Il primo passo è il mantenimento della pervietà delle vie aeree e la stabilizzazione del circolo. Il flusso sanguigno corporeo è funzione diretta della pressione di perfusione ed è inversamente proporzionale alle resistenze vascolari. Il flusso cardiaco o output (CO) è dato dalla formula: Pressione Arteriosa Media (MAP) - Pressione Venosa Centrale (CVP)/Resistenze Vascolari Sistemiche (RVS). Poiché il rene è l'organo che riceve quantitativamente il secondo apporto sanguigno, la diuresi e la clearance della creatinina possono essere utilizzate, al di fuori di stati iperosmolari, come indici di un'adeguata pressione di perfusione. L'aumento del lattato sierico può identificare l'ipoperfusione tissutale anche in pazienti non ancora ipotesi.

L'intubazione precoce consente di ridurre il lavoro respiratorio, diminuire il consumo di ossigeno, ridistribuire il flusso cardiaco verso organi nobili, migliorandone l'ossigenazione. Le strategie ventilatorie devono essere rivolte a minimizzare il barotrauma. Un'alta pressione positiva di fine espirazione (nel bambino fino a 15-20 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) può essere necessaria per contrastare l'edema polmonare, gli shunt intrapolmonari e migliorare lo scambio dei gas<sup>12,16</sup>. La sedazione deve indurre la minor vasoparalisi possibile.

**2. L'infusione precoce di liquidi e il trattamento farmacologico dello shock**

La terapia infusionale precoce e il sostegno farmacologico del circolo costituiscono i cardini del trattamento. Li considereremo assieme.

L'infusione rapida di liquidi costituisce di regola il primo approccio alla terapia dello shock. È un presidio essenziale in quanto l'ipovolemia condiziona le alterazioni del microcircolo<sup>17-20</sup>. Nella maggior parte dei casi di "shock semplice" questo intervento è sufficiente; ma questo non è altrettanto vero nello shock settico, i cui meccanismi sono complessi e perduranti, e in

## Aggiornamento

### SCORE PER LA VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ CLINICA DEL BAMBINO

Variabili	Scala dei valori in base all'età		Score
Pressione sistolica (mmHg)	Bambino (< 1 anno)	Bambino (> 1 anno)	2
	130-160	150-200	
	55-65	65-75	6
	> 160	> 200	
	40-54	50-64	7
< 40	< 50		
Pressione diastolica (mmHg)	Tutte le età > 110		6
FC (battito/min)	Bambino (< 1 anno)	Bambino (> 1 anno)	4
	> 160	> 150	
	< 90	< 80	
FR (atto/min)	Bambino (< 1 anno)	Bambino (> 1 anno)	1
	61-90	51-70	
	> 90	> 70	5
	Apnea	Apnea	
PaO <sub>2</sub>	Tutte le età		2
	200-300	< 200	
PaCO <sub>2</sub> (torr)	Tutte le età		1
	51-65	> 65	
	> 65	> 65	
Glasgow Coma Score	Tutte le età < 8		6
Reattività pupillare	Tutte le età		4
	Pupille anisocoriche o dilatate		
PT/PTT	Tutte le età		2
	1.5 x controllo		
Bilirubina totale (mg/dl)	> 1 mese		6
	> 3.5		
Potassio (mEq/l)	Tutte le età		1
	3-3.5		
	6.5-7.5		5
	< 3		
Calcio (mg/dl)	Tutte le età		2
	7-8		
	12-15		6
	< 7		
	> 15		
Glucosio (mg/dl)	Tutte le età		4
	40-60		
	250-400		8
	< 40		
Bicarbonato (mEq/l)	Tutte le età		3
	< 16		
	> 32		

Il rischio di mortalità (r) si calcola secondo la formula:  $r = a \cdot PRISM + b \cdot \text{età (in mesi)} + c \cdot \text{stato operativo} + d$ . a, b e c sono coefficienti di regressione calcolati matematicamente in base al PRISM, all'età e allo stato operativo; d è un valore costante. Dagli studi condotti da Pollack si sono rilevati due cut-off per r:  $r = 0.00$  (mortalità 50%). La specificità (corretta previsione di sopravvivenza) è 0.96 e la sensibilità (corretta previsione di non sopravvivenza) è 0.51, con indice di corretta previsione di 0.96;  $r = -4.00$ . La specificità è 0.57, la sensibilità è 0.95 e l'indice di corretta previsione è 0.60

Da voce bibliografica 13, modificata

Tabella V

cui è quasi la regola dover ricorrere, contestualmente, anche alla terapia farmacologica vasoattiva. È obbligatoria, già e soprattutto nella fase compensata, e il suo impiego migliora significativamente la prognosi.

La terapia inizia con una infusione rapida: circa il 20% della massa circolante (20 ml/kg) vanno somministrati in 10' circa e ripetuti, in funzione della risposta, fino a un totale di 60 ml/kg nella prima ora<sup>11-18</sup> (eccezionalmente si può arrivare anche a valori di 100-200 ml/kg)<sup>21,22</sup>. La scelta tra la soluzione salina (fisiologica) e il plasma o i plasma-expander non è definita con sicurezza dalla letteratura. Nell'immediato, le soluzioni colloidali risultano, a parità di liquido infuso, 3 volte superiori rispetto alle soluzioni cristalline, ma l'infusione va mantenuta, sia pure a ritmo ridotto, per un tempo che difficilmente potrà essere inferiore alle 24 ore, sicché l'uso esclusivo di colloidali comporterebbe un sovraccarico circolatorio non sostenibile; in pratica, si finisce per utilizzare sia colloidali che soluzioni saline, in modo equilibrato e ragionevole<sup>23,24</sup>.

In caso di mancata risposta alla sola terapia infusione, sarà necessario inserire cateteri centrali, arterioso e venoso, e mettere in atto un monitoraggio emodinamico e metabolico (pressione venosa centrale, pressione arteriosa, saturazione venosa, ecocardiogrammi seriati) e iniziare un trattamento farmacologico<sup>11,16</sup>.

La **terapia farmacologica** verrà fatta, attraverso e assieme alla infusione. I farmaci, utilizzati con diverso successo nelle varie sperimentazioni cliniche, non sono tra loro intercambiabili: la loro scelta è legata allo stato del circolo, che può continuamente variare nel corso della sepsi. Si tratta, al tempo stesso, di sostenere la gittata cardiaca, il tono della parete vascolare e la perfusione degli organi, in particolare del cuore, del polmone e del rene<sup>21</sup>.

La **dopamina** è probabilmente il farmaco di prima scelta (Tabella VI). Oltre che sui recettori dopaminergici specifici, agisce anche a livello sinaptico sulla liberazione di noradrenalina e quindi sui recettori alfa e beta adre-

**SUPPORTO CARDIOVASCOLARE: LE DOSI E GLI EFFETTI DEI PRINCIPALI FARMACI**

Farmaco	Dose	Azione
<b>Dopamina</b>	0.5-4 µg/kg/min	Stimola recettori δ renali dopaminergici Modesto effetto inotropo, migliora il flusso renale e splancnico
	4-10 µg/kg/min	Stimola recettori β1. Effetto inotropo e cronotropo positivo con aumento della portata cardiaca. Aumenta il rilascio di noradrenalina
	11-20 µg/kg/min	Stimola recettori α provocando vasocostrizione e aumento delle resistenze periferiche, diminuzione della perfusione renale e periferica, aumenta il postcarico
<b>Dobutamina</b>	1-20 µg/kg/min	Agente β-adrenergico. Effetto inotropo, migliora l'azione cardiaca Può aumentare il pH gastrico e diminuire i livelli plasmatici di lattato
<b>Adrenalina</b>	0.01-1 µg/kg/min (iniziare dalle dosi più basse)	Stimola i recettori α e β Stimolazione generalizzata del sistema autonomo
<b>Noradrenalina</b>	0.1 µg/kg/min, aumentare secondo la necessità, massimo fino a 1 µg/kg/min	Potente azione α-agonista e modesta azione sui recettori β Azione di vasocostrizione periferica ed effetti inotropi positivi

Tabella VI

**TERAPIA ANTIBIOTICA INIZIALE  
IN BAMBINI PRECEDENTEMENTE SANI AFFETTI DA SEPSI**

Nessuna focalità oppure infezione respiratoria o urinaria Coinvolgimento del SNC	Ceftriaxone: 50-100 mg/kg/die
Cellulite, Fascite, Sindrome Shock settico Forte sospetto d'infezione da Gram-negativi	Aggiungere vancomicina: 50 mg/kg ogni 6 ore (sospetto <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente) Idem (sospetto <i>Strepto A + Stafilococco</i> ) Associazione di 2 antibiotici sinergici (aggiungere un aminoglicoside al precedente trattamento)
Infezioni ostetriche o gastrointestinali	Aggiungere metronidazolo: 15 mg/kg, poi 7.5 mg/kg ogni 6 ore (massimo 4 g/die)

Da voce bibliografica 16, modificata

Tabella VII

nergici. Ha un effetto inotropo e vaso-costrittore, senza incidere negativamente sulla perfusione d'organo, in specie sulla perfusione renale<sup>25</sup>.

La **dobutamina** è un agente beta-adrenergico, dotato di attività prevalente sul cuore, di tipo inotropo. Il suo effetto sul circolo è prevalentemente vasodilatatore, e necessita dunque di un plus di apporto perfusionale. Gli inibitori delle fosfodiesterasi (amrinone e milrinone) agiscono indipendentemente dalla risposta dei recettori adrenergici e vengono utilizzati come agenti inotropi nello shock con basso indice cardiaco e alte resistenze vascolari (shock freddo, fase scompensata)<sup>26</sup>.

Questi due farmaci, che possono essere somministrati anche assieme,

possono essere considerati "elastici" e in qualche modo "equilibrati" con attività di sostegno sul cuore e sul circolo. Possono venire sostituiti o integrati, nei diversi momenti della malattia, da farmaci con più franco effetto vaso-costrittore o vasodilatatore.

I farmaci vaso-costrittori verranno utilizzati specialmente nella fase iniziale, e in genere nello shock caldo. Sono sostanzialmente due. La noradrenalina, che aumenta la pressione arteriosa senza peggiorare la perfusione d'organo, e la vasopressina, che funziona anche quando i recettori catecolaminergici siano diventati iposensibili (insensibilità recettoriale secondaria)<sup>18,25,27</sup>.

I farmaci vasodilatatori sono utilizzati specialmente nella fase avanzata o

preterminale, quando prevale l'effetto negativo delle aumentate resistenze periferiche, e più in generale nello shock freddo. I vasodilatatori più usati sono il nitroprussiato e la nitroglicerina e hanno la loro indicazione nello shock a bassa gittata: migliorano lo svuotamento ventricolare, riducono il ritorno venoso, aumentando la capacità venosa<sup>28</sup>, e migliorano la perfusione coronarica. L'ipotensione che producono è rapidamente reversibile dopo sospensione<sup>11</sup>.

Nella *Figura 3* sono rappresentate le varie tappe per il supporto emodinamico nel lattante e nel bambino.

**3. Terapia antibiotica**

La sopravvivenza dalla sepsi richiede l'eradicazione dell'infezione, senza che questo comporti un ritardo l'infusione di liquidi e il supporto cardiovascolare<sup>1,5,12,16,18,22,29</sup>. La puntura lombare secondo alcuni non andrebbe mai eseguita nel bambino in shock, perché può deteriorare acutamente le condizioni cliniche (arresto respiratorio); non va sottovalutato il rischio di ematoma spinale epidurale<sup>12</sup> per concomitante ipopiastrinopenia.

Gli schemi terapeutici variano secondo l'età del bambino, la sede dell'infezione e la presenza di malattie preesistenti (*Tabella VII*). In caso di neoplasie il trattamento dipende dal grado di neutropenia: se i polimorfocleati sono > 1000/mm<sup>3</sup>, il tratta-

## Aggiornamento

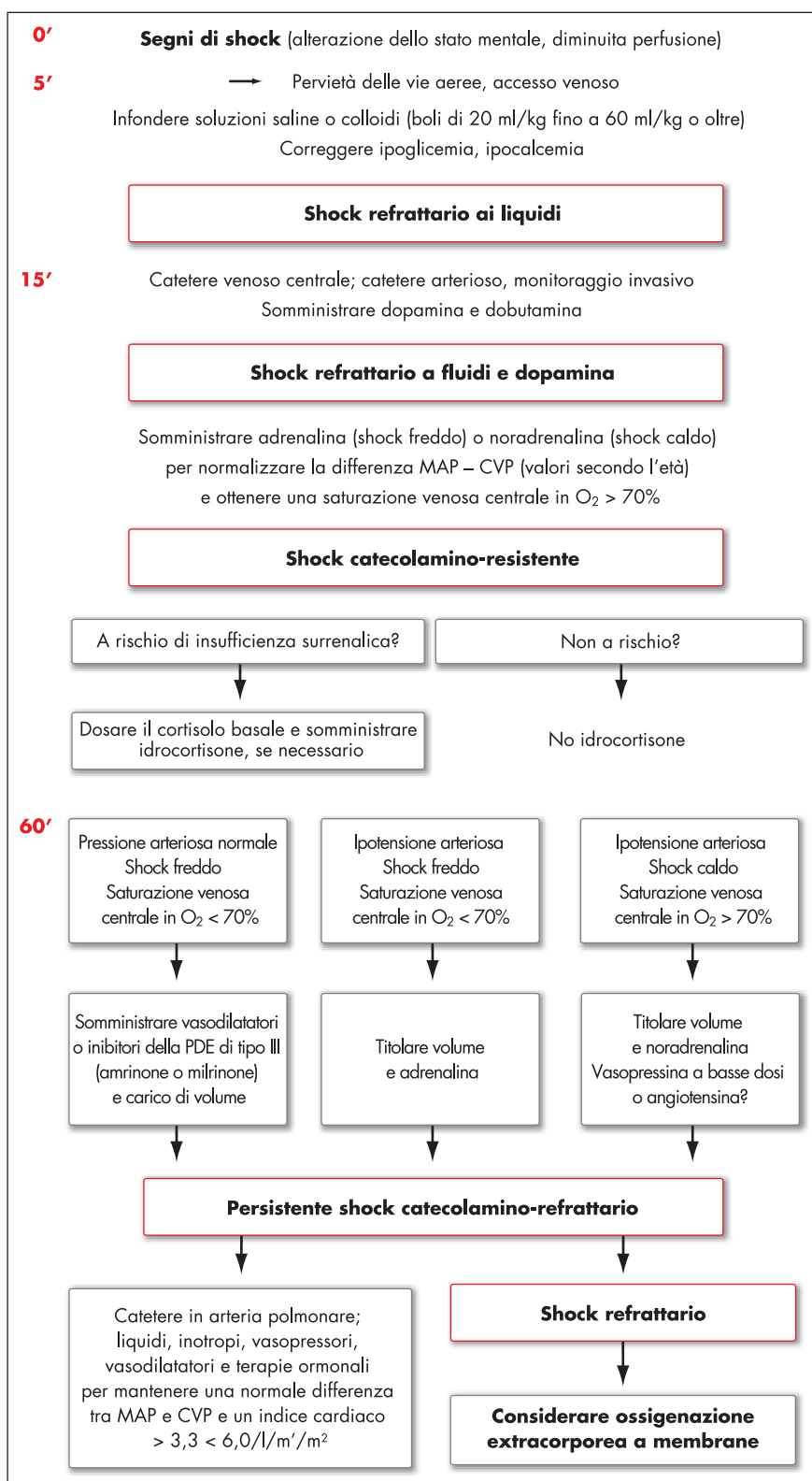


Figura 3. Tappe nel trattamento dello shock settico del lattante e del bambino (da voce bibliografica 12, modificata).

mento è simile a quanto riportato nella stessa tabella; se sono < 1000/mm<sup>3</sup>, utilizzare una terapia ad ampio spettro con vancomicina, ticarcillina-acido clavulanico e amikacina oppure ceftazidime e amikacina.

#### 4. Sorveglianza metabolica

Durante s.s. possono svilupparsi alterazioni del pH, della glicemia (ipoglicemia), ipocalcemia (vasoplegia, disfunzione miocardica, aritmie), ipomagnesiemia, ipokaliemia. Sono indicati frequenti controlli glicemici, emogasanalitici e degli elettroliti.

#### 5. Terapia steroidea

Nell'adulto la somministrazione di steroidi ad alte dosi sembra addirittura aumentare la mortalità, ma in presenza di s.s. piccole dosi hanno effetto positivo. Questo effetto potrebbe giustificarsi con la relativa insufficienza surrenalica, la resistenza periferica agli steroidi, gli effetti sul tono vascolare (i glucocorticoidi regolano l'espressione dei recettori adrenergici cardiovascolari) e la risposta immunitaria<sup>30</sup>. La terapia con idrocortisone è riservata ai bambini con s.s. catecolamino-resistente e insufficienza surrenalica<sup>31</sup> sospetta o provata. Sono anche candidati al trattamento i bambini con s.s. severo, porpora e quelli in trattamento steroideo per patologia cronica<sup>17</sup>.

#### 6. Concentrato di proteina C

L'utilizzo di questo antitrombotico nei pazienti adulti con sepsi severa è stato confermato<sup>32</sup>.

Nel trial PROWESS<sup>33</sup> è stato dimostrato che la somministrazione di proteina C ricombinante nella sua forma attivata nell'adulto è in grado di ridurre del 6% la mortalità per sepsi grave e di migliorare l'insufficienza d'organo sepsi-indotta. Uno studio analogo è stato quindi condotto sul paziente pediatrico per verificare sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica della proteina C attivata<sup>34</sup>. Esso ha fornito dati sovrapponibili a quelli dell'adulto per quanto concerne le alterazioni emocoagulative correlate alla sepsi e le caratteristiche farmacologiche della proteina C.



**MESSAGGI CHIAVE**

□ La sepsi nel bambino può esitare in poche ore in insufficienza multiorgano, gravissima condizione che precede il decesso.

□ I criteri clinico-laboratoristici per la monitorizzazione dello shock settico nel bambino sono stati di recente ridefiniti. Nel corso di poche ore la situazione emodinamica può mutare consistentemente (p.e. da shock caldo a shock freddo) nel giro di poche ore.

□ Obiettivo primario della terapia è mantenere una perfusione sistemica sufficiente a consentire l'adeguato funzionamento degli organi vitali (cervello, cuore, polmoni, reni, fegato); l'infusione massiva di liquidi è quindi il primo presidio da utilizzare per risolvere la sepsi severa e migliorarne la sopravvivenza.

□ L'uso farmaci di inotropi, vasodilatatori e vasopressori, da effettuare in terapia intensiva, viene attuato nelle sepsi che non rispondono all'infusione di liquidi.

□ L'uso dei vasodilatatori è indicato nei soggetti con shock ipodinamico (aumentate resistenze periferiche e ridotto output cardiaco).

□ Tra i nuovi farmaci, la proteina C sembra promettente, ma è ancora oggetto di studio.

Per quanto riguarda la forma plasmatica non attivata, da tempo in letteratura sono presenti segnalazioni di pazienti pediatrici con shock settico trattati con esito favorevole<sup>35-37</sup>. Uno studio randomizzato<sup>38</sup> condotto in 40 casi di bambini con sepsi severa da meningococco o porpora fulminans ha dimostrato che il trattamento con la proteina C concentrata è sicuro, che la conversione plasmatica in forma attiva è dose dipendente e che si dimostra efficace nel risolvere gli squilibri emocoagulativi presenti nella sepsi. Attualmente manca uno studio randomizzato di dimensioni adeguate a valutare gli effetti del farmaco sulla prognosi (morte o danni permanenti) e tale da individuare criteri omogenei per l'utilizzo della proteina C nelle sepsi pediatriche.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Alberto Berardi

e-mail: [berardi.alberto@policlinico.mo.it](mailto:berardi.alberto@policlinico.mo.it)**Bibliografia**

1. Carcillo JA. New developments in the management of newborn sepsis, shock and multiple organ failure. *Ital J Pediatr* 2004;30:383-92.
2. DuPont HL, Spink WW. Infections due to Gram-negative organisms: analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. *Medicine* 1969;48:307-32.
3. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A, et al. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998;102:e18.
4. Advanced Life Support Group. *Advanced Paediatric Life Support*, terza edizione, London; BMJ publishing group 2001.
5. Carcillo JA, Cunnion RE. Septic Shock. *Crit Care Clin* 1997;13:553-74.
6. Esmon CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:S48-51.
7. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;6:408-16.
8. Bone RC, Sprung CL, Sibbaldd WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992;20:724-6.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;29:530-8.
10. 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.
11. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-78.
12. Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. *Paediatric Emergency Medicine* 2004;16:125-34.
13. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-16.
14. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;346:1368-77.
15. Mathur NB, Singh A, Sharma VK. Evaluation of risk factors for fatal neonatal sepsis Indian. *Pediatrics* 2003;112:793-9.
16. Von Rosenstiel N, Von Rosenstiel I, Adam D. Management of sepsis and septic shock in infants and children. *Paediatric Drugs* 2001;3:9-27.
17. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004;32:S591-94.
18. Dauter S, Llor J, Aizenfisz S, Benayoun M, Beauflis F. Approche thérapeutique en 2003 du choc septique de l'enfant dans les deux premières heures. *Arch Pediatr* 2004;11:1014-7.
19. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE.

Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990;117:515-22.

20. Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall stress analysis. *Crit Care Med* 2002;30:1365-77.

21. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102:e19.

22. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in Pediatric Septic Shock. *JAMA* 1991;266:1242-5.

23. Castro VL, Astiz ME, Rackow EC. Effect of crystalloid and colloid solutions on blood rheology in sepsis. *Shock* 1997;8:104-7.

24. Chio PTL, Gordon Y, Quinonez LG. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systemic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-3.

25. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S455-65.

26. Lindsay C, Barton P, Lawless S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998;132:329-34.

27. Masutani S, Senzaki H, Ishido H. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatrics International* 2005;47:132-6.

28. Benitz We, Malachowski N, Cohen RS, et al. Use of sodium nitroprusside in neonates: Efficacy and safety. *J Pediatr* 1988;106:102-10.

29. Lott JW. Neonatal bacterial sepsis. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2003;15:35-46.

30. Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:527-33.

31. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, et al. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1999;80:51-5.

32. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.

33. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunctions in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-40.

34. Barton PB, Kalil C, Nadel S, et al. Safety, pharmacokinetics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics* 2004;113:7-17.

35. Smith OP, White B, Vaughan B, et al. Use of protein-C concentrate, heparin and haemodiafiltration in *Meningococcus*-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997;350:1590-3.

36. Rintala E, Kauppila M, Seppala OM, et al. Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 2000;28:2373-8.

37. Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Martinot A, Fourier C. Protein C concentrate and recombinant tissue plasminogen activator in meningococcal septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:1694-7.

38. De Klein FD, de Groot R, Hack CE, et al. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose finding study. *Crit Care Med* 2003;31:1839-47.