

La sepsi in ostetricia

INTRODUZIONE.....	3
ACRONIMI USATI IN QUESTO DOSSIER.....	4
DEFINIZIONI E CRITERI DIAGNOSTICI.....	5
Definizione di sepsi nella popolazione adulta.....	5
Definizione di sepsi nella popolazione ostetrica.....	5
Criteri diagnostici.....	7
EPIDEMIOLOGIA.....	11
PREVENZIONE.....	13
I sistemi di allerta precoce per il riconoscimento del rischio di complicazioni ostetriche.....	15
FATTORI DI RISCHIO.....	20
EZIOLOGIA.....	21
L'influenza in gravidanza.....	22
GESTIONE DELLA SEPSI.....	23
Il bundle Sepsis Six.....	25
Controllo del focolaio di origine dell'infezione.....	32
Profilassi del tromboembolismo venoso.....	34
Sorveglianza ostetrica del benessere fetale e timing del parto.....	35
Bibliografia.....	36

La formazione a distanza “La prevenzione e gestione della sepsi materna – Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) - Istituto Superiore di Sanità è stata organizzata dal Reparto Salute della Donna e dell’Età Evolutiva del Centro Nazionale di Prevenzione e Promozione della Salute (CNaPPS) nell’ambito delle attività di sorveglianza ostetrica coordinate dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Autore: Serena Donati, Direttore del Reparto Salute della Donna e dell’Età Evolutiva, CNaPPS-ISS

Si ringrazia Elisabetta Colciago per aver contribuito alla stesura del documento

Si ringrazia Silvia Andreozzi per i disegni e la realizzazione grafica del documento

Revisori:

Salvatore Alberico - Direzione Scientifica IRCCS Materno-Infantile Burlo Garofolo Trieste

Giuseppe Battagliarin - già responsabile UO di Ostetricia e Ginecologia, PO Infermi di Rimini

Irene Cetin - Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano

Elisabetta Colciago - Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Sergio Ferrazzani - Clinica Ostetrica e Ginecologica Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma

Stefania Fieni - UOC Ostetricia e Ginecologia Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Maria Grazia Frigo - UOS Anestesia Rianimazione Ostetrica, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina di Roma

Tiziana Frusca - UOC Ostetricia e Ginecologia Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Giuseppina Liuzzi - Centro per la Prevenzione e la Cura delle Infezioni in Gravidanza, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” di Roma

Giampaola Monti - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano

Federico Prefumo - UO Ostetricia e Ginecologia 1 ASST Spedali Civili di Brescia

Antonio Ragusa - UO Ostetricia e Ginecologia NOA di Massa e Carrara

Nadia Rovelli - Corso di Laurea in Ostetricia Università degli Studi di Milano Bicocca

Tullia Todros - Università di Torino, Ginecologia e Ostetricia 2, Ospedale S. Anna di Torino

Patrizia Vergani - UO di Ostetricia Fondazione MBBM/Ospedale San Gerardo di Monza

ottobre 2018

Zadig editore - via Ampère 59, Milano - piazza Antonio Mancini 4, Roma

direttore Pietro Dri

Il documento è stato approvato dalle seguenti Società scientifiche e Federazioni:



Il documento è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute - CCM

Questo documento può essere citato come:

Donati S. Dossier “La prevenzione e gestione della sepsi materna” in: Corso di Formazione a distanza: La prevenzione e gestione della sepsi materna – Italian Obstetric Surveillance System - Istituto Superiore di Sanità; ZADIG Editore - Ottobre 2018

INTRODUZIONE

La decisione di dedicare il nuovo corso FAD dell'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) al tema della sepsi in ostetricia è maturata a seguito dell'aumento relativo delle morti materne dovute a questa condizione nelle regioni partecipanti al sistema di sorveglianza ISS-regioni (www.epicentro.iss.it/itoss/) e da un bisogno formativo espresso dai professionisti sanitari coinvolti nella rete della sorveglianza.

Nella Vienna dell'Ottocento l'inosservanza delle elementari norme igieniche da parte dei medici che assistevano le partorienti in ospedale causava la morte di moltissime giovani donne. Il dottor Ignazio Semmelweis, dopo attente e rigorose osservazioni, ne intuì la causa: *"Sono le dita degli studenti, contaminatesi nel corso di recenti dissezioni, che portano le fatali particelle cadaveriche negli organi genitali della donna incinta"*. Nella diffidenza e derisione collettiva egli mise a punto la tecnica dell'asepsi, essenziale per lo sviluppo della moderna medicina e chirurgia. La sua triste storia è narrata, in maniera avvincente e amara, in un appassionato libro di Louis Ferdinand Céline che ne fece la sua tesi di laurea in medicina.¹

Per accettare la teoria di Semmelweis e applicare l'asepsi in modo generalizzato, evitando le stragi della febbre puerperale, furono necessari decenni e milioni di morti materne fin quando nel 1864 Louis Pasteur dimostrò in maniera inconfutabile la contaminazione batterica. La successiva introduzione degli antibiotici ha portato al controllo delle infezioni e della sepsi, riducendone in maniera straordinaria l'impatto in termini di morbosità e mortalità a livello di popolazione.

Malgrado gli enormi progressi in ambito diagnostico e terapeutico, gli studi epidemiologici disponibili suggeriscono che il carico della sepsi in termini di morbosità e mortalità materna e feto-neonatale rimane elevato in tutti i contesti socio-economici.² Da un punto di vista clinico si tratta di una condizione complessa che riconosce cause multiple, può interessare più organi ed essere secondaria a interazioni di effetti immunitari e metabolici ancora poco conosciute.

Nel mondo la sepsi è stimata essere la terza causa diretta di morte materna per frequenza, dopo l'emorragia post partum e i disordini ipertensivi della gravidanza.³ Nei Paesi occidentali è stato registrato un suo aumento di incidenza in gravidanza, al parto e in puerperio nonostante il miglioramento delle opportunità terapeutiche e la disponibilità dei moderni antibiotici.⁴⁻⁶ Occorre pertanto enfatizzare il concetto di letalità potenziale della sepsi materna per promuoverne il riconoscimento tempestivo. Le infezioni materne non prontamente diagnosticate e/o non adeguatamente gestite possono infatti esitare in sepsi, morte o grave morbosità materna, oltre che in un maggior rischio di esiti avversi fetali e/o neonatali.^{7,8} Talvolta la condizione può manifestarsi anche in assenza di riconosciuti fattori di rischio e rappresentare una sfida impegnativa per i clinici, anche a causa dei fisiologici cambiamenti indotti dalla gravidanza che tendono a confondersi con alcuni aspetti fisiopatologici associati alla condizione settica.⁸

Nel Regno Unito il rischio assoluto di morte materna da sepsi è stato stimato pari a 2 decessi ogni 100.000 parti,⁹ ma la morbosità materna ascrivibile alla stessa condizione è circa 50 volte maggiore.¹⁰

Si tratta quindi di una condizione clinica di prioritario interesse in ambito ostetrico per la quale, pur non disponendo di una definizione univoca validata, occorre promuovere un aggiornamento continuo dei professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza alla nascita, comprensivo di simulazioni periodiche da parte dei team assistenziali multiprofessionali. L'adozione di appropriate misure assistenziali e organizzative è infatti fondamentale per evitare o minimizzare l'insorgenza e gli esiti di eventi avversi potenzialmente evitabili nell'assistenza ostetrica. Ogni presidio ospedaliero deve dotarsi di protocolli e percorsi assistenziali scritti, basati sulle prove di efficacia disponibili e condivisi tra tutti i professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza, con l'obiettivo di migliorare lo standard delle cure erogate e garantire l'appropriatezza nei percorsi clinico-organizzativi.¹¹ È necessario promuovere una comunicazione efficace all'interno dell'équipe e tra i professionisti e la donna/coppia. La documentazione clinica deve inoltre riportare tutti gli elementi necessari per rendere rintracciabili e verificabili le azioni assistenziali e terapeutiche intraprese e per favorire la realizzazione degli *audit* in caso di eventi sentinella.¹²

Come per tutti corsi FAD realizzati da ItOSS, ci auguriamo che lo studio del dossier sia d'aiuto ai medici e alle ostetriche nel sistematizzare le loro conoscenze teoriche sul tema della prevenzione, diagnosi e gestione della sepsi in ambito ostetrico e che i casi clinici siano una gradevole occasione per mettere alla prova l'utilizzo delle proprie conoscenze nella pratica.

ACRONIMI USATI IN QUESTO DOSSIER

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
AGENAS: Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
AVPU: Alert, Vigilant, Pain, Unconscious
BPM: Battiti per minuto
CCM: Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie
CID: Coagulazione intravascolare disseminata
CTG: Tracciato cardiotocografico
EGA: emogasanalisi
EOWS: Early Obstetrics Warning Systems
ESBL: Batteri produttori di beta latamasi a spettro esteso
FAD: Formazione a distanza
FC: Frequenza cardiaca
FR: Frequenza respiratoria
GAS: Streptococco beta emolitico di gruppo A
GBS: Streptococco di gruppo B
GCS: Glasgow Coma Score
GLOSS: Global Maternal Sepsis Study
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IMC: Indice di massa corporea
InOSS: International Obstetric Survey System
ISS: Istituto Superiore di Sanità
ItOSS: Italian Obstetric Surveillance System
IVG: Interruzione volontaria della gravidanza
LMWH: eparina a basso peso molecolare
MEOWS: Modified Early Obstetrics Warning System
MEWC: Maternal Early Warning Criteria
MEWT: Maternal Early Warning Trigger
MMR: Rapporto di mortalità materna
MRSA: Stafilococco aureo resistente alla meticillina
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
PA: Pressione arteriosa
PAD: Pressione arteriosa diastolica
PAM: Pressione arteriosa media
PAS: Pressione arteriosa sistolica
PCR: Proteina C reattiva
PCT: Procalcitonina
PPROM: Contrazioni pretermine e/o rottura prematura delle membrane nelle gravidanze pretermine
PPT: Tempo di tromboplastina
PT: Tempo di protrombina
qSOFA: quick Sequential Sepsis Related Organ Failure Assessment
RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RCU: Revisione della cavità uterina
RM: Risonanza magnetica
SIRS: Sintomi e segni di risposta infiammatoria sistemica
SNLG: Sistema Nazionale Linee Guida
SOFA: Sequential Sepsis Related Organ Failure Assessment
TAC: Tomografia assiale computerizzata
TBC: Tubercolosi
TC: Taglio cesareo
VPN: Valore predittivo negativo
VPP: Valore predittivo positivo

DEFINIZIONI E CRITERI DIAGNOSTICI

Definizione di sepsi nella popolazione adulta

Nel 2016, sotto l'egida della European Society of Intensive Care Medicine e della Society of Critical Care Medicine, una *task force* di esperti di riconosciuta competenza internazionale, al termine di un anno di lavoro ha proposto una nuova definizione di sepsi per la popolazione adulta in occasione del *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. La nuova definizione sancisce la sepsi come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta sregolata dell'organismo a un'infezione. In base alla nuova definizione *Sepsis-3* il binomio infezione più danno d'organo è quindi alla base della diagnosi.¹³

Alla luce di questa nuova definizione, i quadri di infezione accompagnati da segni o sintomi di una risposta infiammatoria sistemica (SIRS) dell'ospite in grado di controllare la condizione non configurano più una diagnosi di sepsi, che per essere posta richiede la presenza di un danno d'organo non altrimenti spiegabile. Si tratta di un grande cambiamento rispetto al passato con il quale si superano definitivamente i criteri diagnostici di SIRS per la diagnosi di sepsi.

Il SOFA (Sequential sepsis related Organ Failure Assessment) *score* è un punteggio per la valutazione del danno d'organo che si basa su parametri vitali ed esami di laboratorio, adottato nelle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* pubblicate nel 2017.⁸ Il suo utilizzo è abitualmente limitato ai pazienti di area critica poiché il suo calcolo risulterebbe troppo complesso nelle aree di degenza. Risulterebbe infatti difficile, al di fuori dell'area critica, calcolare il Glasgow Coma Score (GCS) o prelevare una emogasanalisi (EGA) per calcolare il $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ alla prima valutazione in presenza di una sospetta sepsi. In base ai criteri diagnostici della *Sepsis-3* il danno d'organo deve essere definito come l'incremento del SOFA *score* di 2 punti rispetto al valore basale del paziente; se questo non è noto si assume pari a 0.

Per facilitare il riconoscimento precoce del paziente settico al di fuori delle unità di terapia intensiva, è stato proposto l'utilizzo del *quick SOFA* (qSOFA). Questo *score*, rapido e facilmente calcolabile al letto del paziente senza la necessità di esami di laboratorio, si basa solo su tre parametri (pressione arteriosa, frequenza respiratoria e stato di coscienza).

Entrambi gli indici sono utilizzati al fine di facilitare l'identificazione tempestiva di un sospetto di sepsi nella popolazione adulta e per attivare precocemente le opportune azioni diagnostiche e terapeutiche. E' tuttavia importante sottolineare alcune differenze fra i due *score* proposti: il SOFA prende in esame oltre all'apparato cardiovascolare, respiratorio e neurologico anche la coagulazione, la funzionalità epatica e quella renale e permette di definire il livello di disfunzione del danno d'organo mediante un punteggio attribuito per ogni singolo apparato; il qSOFA invece permette unicamente di identificare i pazienti con sospetta infezione a maggior rischio di evoluzione negativa, ma non consente di porre diagnosi di danno d'organo e quindi di sepsi. Va sottolineato che entrambi gli *score* non sono stati appropriatamente valutati nella popolazione ostetrica.

BOX 1. Definizione di sepsi e shock settico nella popolazione adulta¹³

- La sepsi è definita come una infezione certa o sospetta associata a un danno d'organo;
- lo shock settico è una forma di sepsi associata a gravi alterazioni circolatorie e cellulari/metaboliche che sono responsabili di un aumento della mortalità;
- i parametri diagnostici dello shock settico consistono in ipotensione con necessità di somministrare vasopressori per mantenere una PAM >65 mmHg e una lattacidemia <2 mmol/l dopo adeguata rianimazione volemica

Definizione di sepsi nella popolazione ostetrica

Nel 2015 durante la conferenza *Enhancing the Focus on Maternal Sepsis* è stata riconosciuta l'urgenza di formulare una definizione di sepsi materna basata su prove scientifiche. L'*International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock*¹³ è infatti basata su parametri diagnostici applicabili a una popolazione generale di adulti e non alla popolazione ostetrica. Per questo motivo l'OMS e Jhpiego (organizzazione sanitaria internazionale no-profit affiliata alla John Hopkins University) hanno promosso la *Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative* con l'obiettivo di sviluppare strategie efficaci per la prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento di questa importante complicanza ostetrica.¹⁴

Per mettere a punto una definizione specifica per la popolazione ostetrica, l'OMS nell'aprile 2016 ha convocato un *panel* di esperti riconosciuti a livello internazionale che ha definito la sepsi in ambito ostetrico mutuando la definizione coniata dalla *Sepsis-3*.¹⁵

La definizione dell'OMS recita: “La sepsi materna è **una condizione pericolosa per la vita caratterizzata da una disfunzione d'organo causata da un'infezione insorta in gravidanza, durante il parto, a seguito di aborto o in puerperio**”.¹⁵ Occorre sottolineare che la definizione di sepsi non riguarda solo le infezioni del tratto genito-urinario, ma anche quelle extragenitali come gli ascessi mammari e i casi dovuti a infezioni respiratorie e/o a malattie infettive come malaria o TBC.

Nella popolazione ostetrica i quadri clinici di infezione possono manifestarsi a carico di numerosi apparati. Quelli più frequentemente coinvolti sono l'**apparato genitale** (corionamniositi, endometriti, ritenzione di prodotti del concepimento, raccolte pelviche e infezioni delle ferite perineali o addominali); l'**apparato urinario** (infezioni delle basse o delle alte vie urinarie); le **mammelle** (ascessi o mastiti); l'**apparato respiratorio** (tonsilliti essudative, bronchiti, polmoniti e empiemi); l'**apparato cardiocircolatorio** (endocarditi); il **sistema nervoso centrale** (meningiti, encefaliti sinusiti e ascessi cerebrali); l'**apparato digerente** (peritoniti, appendiciti, colecistiti e diverticoliti); l'**apparato tegumentario** (celluliti, infezioni delle ferite e sepsi degli accessi venosi).¹⁶ La [Figura 1](#) riporta un'infografica che riassume il razionale della diagnosi di sepsi materna. Se riscontriamo un'infezione certa o sospetta dobbiamo sempre verificare la presenza di un danno d'organo per porre la diagnosi di sepsi. Ugualmente se riscontriamo un danno d'organo non altrimenti spiegabile, dobbiamo sempre verificare la presenza di un'infezione certa o sospetta per porre una diagnosi di sepsi materna.

Figura 1 - Definizione di sepsi in ostetricia¹⁵

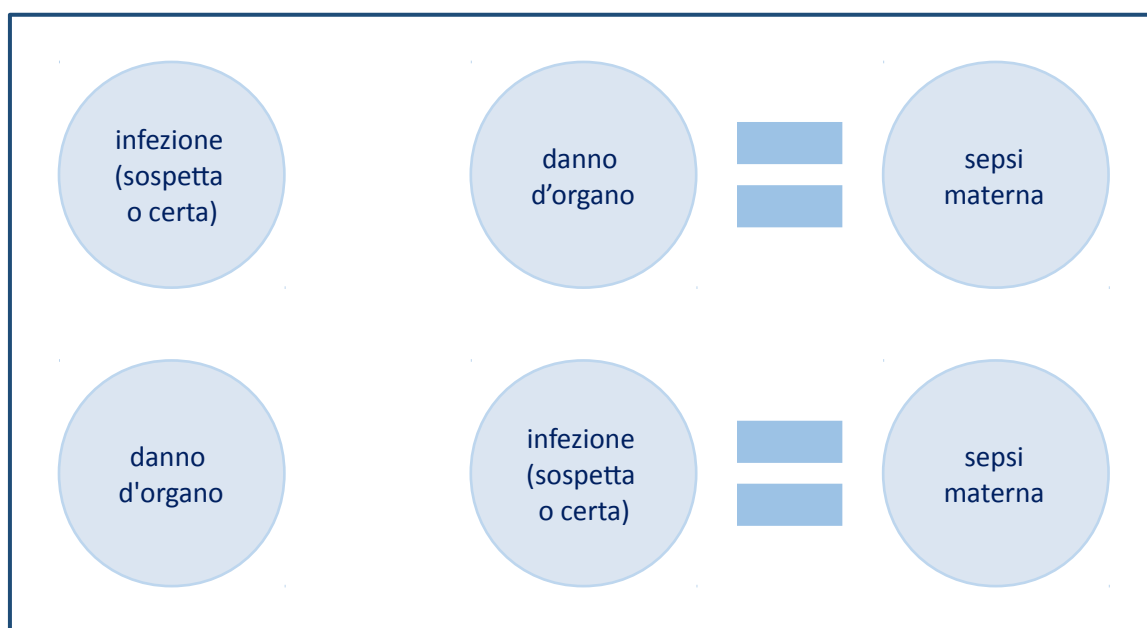
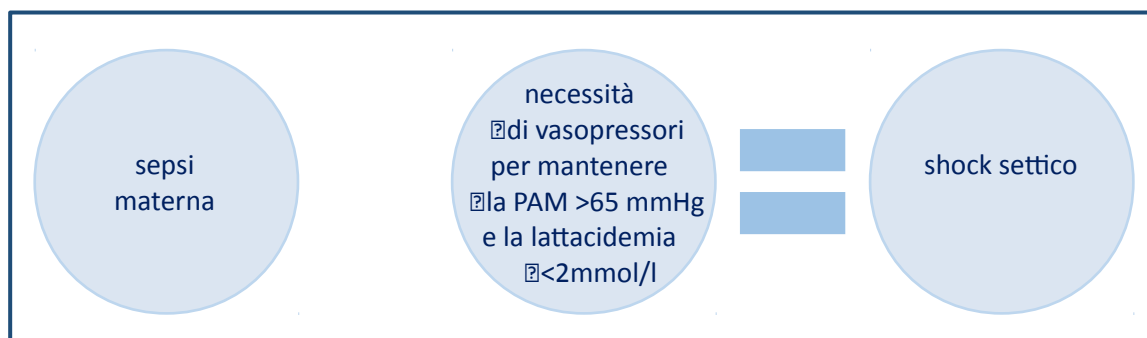


Figura 2 - Definizione di shock settico in ostetricia¹⁵



L'OMS non ha ritenuto opportuno estendere l'impiego del SOFA score utilizzato per la sepsi dell'adulto quale ausilio diagnostico per la sepsi materna. Questo score non è stato infatti ancora validato per la sepsi materna, che configura un quadro clinico diverso dalla popolazione generale a causa delle alterazioni fisiologiche della gravidanza. Inoltre, i parametri necessari alla valutazione del SOFA score sono rilevabili solo in *setting* assistenziali intensivistici. Per questo motivo l'OMS ha promosso lo studio multicentrico GLOSS (*Global Maternal Sepsis Study*) nell'ambito della *Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative*.¹⁷ Il progetto ha tra i suoi obiettivi anche la definizione e la validazione di un set di criteri per identificare la sepsi materna sospetta e certa. Lo studio è stato realizzato in 54 Paesi tra i quali, grazie al coordinamento dell'ItOSS, anche l'Italia, che ha partecipato raccogliendo i casi di infezione e sepsi in tutte le maternità della Regione Lombardia.¹⁸ Nel nostro Paese lo studio GLOSS si affianca a un progetto di ricerca *population based* sulla sepsi e altre tre emergenze ostetriche (eclampsia, embolia di liquido amniotico ed emoperitoneo spontaneo), finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dalla Regione Lombardia, che coinvolge nove regioni della rete ItOSS che coprono il 75% dei nati nel Paese.¹⁹ Nell'ambito di questo progetto è stata adottata la definizione dell'OMS che definisce la sepsi materna come una "condizione pericolosa per la vita caratterizzata da una disfunzione d'organo causata da un'infezione insorta in gravidanza, durante il parto, a seguito di aborto o in puerperio".¹⁵

Criteri diagnostici

I parametri per la diagnosi di sepsi messi a punto dalla *Consensus Sepsis 3*,¹³ come già ricordato, non sono validati nella popolazione ostetrica e gli strumenti diagnostici attualmente disponibili hanno un basso valore predittivo positivo. La comunità internazionale auspica che lo studio GLOSS,¹⁷ coordinato dall'OMS, possa validare quanto prima una definizione univoca di sepsi materna e criteri diagnostici da utilizzare nella pratica clinica quotidiana.

A oggi, la bassa predittività degli strumenti diagnostici disponibili mette i clinici nella scomoda posizione di dover bilanciare la necessità di porre una diagnosi quanto più tempestivamente possibile con il rischio di eccedere nella prescrizione di antibiotici inducendo farmacoresistenza e compromettendo l'uso appropriato di risorse umane ed economiche.

In attesa della messa a punto di criteri diagnostici di sepsi materna validati a livello internazionale, proponiamo quelli adottati nel progetto ItOSS che sono stati definiti prendendo come riferimento i criteri della *Sepsis 3* e adattandoli alla popolazione delle donne in gravidanza o entro 42 giorni dal suo esito.

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

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

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

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

- cardiovascolare: PAS < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg
- respiratorio: necessità di ossigeno per mantenere $\text{SpO}_2 > 95\%$;
- renale: valore di creatinemia $> 1,2$ mg/dl;
- epatico: valore di bilirubinemia $> 1,2$ mg/dl;

- sistema nervoso centrale: alterazioni dello stato di coscienza;
- ematologico: valore di piastrine $<100.000/\text{mm}^3$ o calo del 50% rispetto ai valori abituali in gravidanza

Mentre l'elenco di segni/sintomi proposti per la diagnosi di infezione è noto e consolidato nella pratica clinica ostetrica ([Tabella 1](#)), l'elenco dei parametri vitali e/o esami di laboratorio proposto per la diagnosi di danno d'organo è stato appositamente predisposto da un gruppo multidisciplinare di esperti, in occasione dello studio. Questi parametri sono stati estrapolati da quelli del SOFA score e adattati alle necessità diagnostiche dei professionisti sanitari che assistono la donna in gravidanza, al parto o in puerperio.

Le alterazioni fisiologiche tipiche della gravidanza sono responsabili delle differenze di alcuni parametri diagnostici adottati per la diagnosi di danno d'organo in ostetricia rispetto al SOFA score utilizzato nella popolazione adulta. Segnaliamo a seguire il razionale delle principali differenze:

– cardiovascolare: la PAS <90 mmHg o la PAM <65 mmHg devono essere interpretate tenendo presente i valori pressori abituali della donna in gravidanza o in puerperio visto che non è infrequente riscontrare una PAS <90 mmHg nella popolazione ostetrica;

– respiratorio: la valutazione dell'apparato respiratorio è stata semplificata sostituendo il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ che richiede una emogasanalisi arteriosa, con la valutazione della necessità di ossigeno per mantenere una saturazione arteriosa $>95\%$. Sarà poi l'anestesista che prenderà in carico la donna in caso di ricovero in area critica a effettuare l'emogasanalisi arteriosa per confermare il danno d'organo respiratorio;

– renale ed epatico: le soglie per la diagnosi di danno d'organo renale o epatico, pari a 1,2 mg/dl sia per la creatinemia sia per la bilirubinemia, sono ridotte rispetto a quelle della popolazione adulta perché nella popolazione ostetrica sono fisiologicamente più basse (per esempio il range di normalità della creatinina è 0,4-0,9 mg/dl);

– Sistema nervoso centrale: per la valutazione dello stato neurologico della paziente ostetrica viene suggerita la scala di valutazione AVPU (Alert, Vigilant, Pain, Unconscious) utilizzata anche nei MEOWS (*Modified Early Obstetrics Warning System*) perché la Glasgow Coma Scale prevista dal SOFA score non è usata abitualmente in ambito ostetrico;²⁰

– Ematologico: valore di piastrine $<100.000/\text{mm}^3$ oppure rilevazione di un calo del 50% rispetto ai valori abituali perché in gravidanza è possibile rilevare valori di piastrine $<100.000/\text{mm}^3$ anche per mancata identificazione di aggregati piastrinici da parte del laboratorio.

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

La linea guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists²¹ riporta gli stessi aspetti clinici suggestivi di infezione ([Tabella 1](#)) adottati da ItOSS per la diagnosi di infezione e descritti al [punto 1 dei Criteri diagnostici](#).

BOX 2. Sepsì nella popolazione ostetrica¹⁵

- I criteri diagnostici della sepsi materna si basano sulla presenza di una infezione sospetta o certa abbinata a segni di disfunzione di uno o più organi non altrimenti spiegabili;
- in caso di infezione sospetta o certa ricercare segni e sintomi di un danno d'organo; in caso di danno d'organo non altrimenti spiegabile, ricercare segni e sintomi di una infezione sospetta o certa;
- in caso di alterazione dei parametri vitali ricercare i segni e sintomi d'infezione e di danno d'organo per escludere o confermare la diagnosi di sepsi;
- le donne con sepsi devono essere identificate tempestivamente per facilitare un percorso terapeutico efficace;
- è necessario confermare la diagnosi di sepsi anche per finalità epidemiologiche, secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD).

Tabella 1 - Aspetti clinici suggestivi di infezione²¹

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

Tutti i professionisti sanitari devono conoscere i segni e i sintomi della sepsi materna (infezione più danno d'organo) ed essere consapevoli del decorso rapido e potenzialmente letale di questa condizione in particolare nella sua evoluzione in shock settico. E' importante ricordare che i segni/sintomi clinici d'infezione e di danno d'organo variano a seconda della sede e sono spesso subdoli per le alterazioni fisiologiche tipiche della gravidanza. Questa osservazione è valida per esempio per la febbre che viene spesso erroneamente ritenuta un sintomo necessario per la diagnosi di sepsi, che invece può presentarsi con una ipotermia. Anche il rilievo di un calo delle piastrine, che in gravidanza può essere fisiologico o essere un campanello d'allarme di preeclampsia, può rappresentare uno dei criteri di danno d'organo di sepsi materna.

Nella pratica clinica, come già ribadito, è pertanto importante ricercare in tutte le pazienti con un'infezione presunta o accertata segni/sintomi di danno d'organo e in tutte le pazienti con danno d'organo non altrimenti spiegabile ricercare segni/sintomi di infezione presunta o accertata per poter confermare o escludere la diagnosi di sepsi/shock settico. Allo stesso modo, nelle pazienti che presentano un'alterazione dei parametri vitali (registrati mediante MEOWS) è importante ricercare sempre i segni/sintomi di un'eventuale infezione e di un eventuale danno d'organo per poter escludere o confermare la diagnosi di sepsi/shock settico. Va ricordato inoltre che il travaglio di parto pretermine è spesso conseguenza di infezioni materne e può pertanto rappresentare il campanello d'allarme di una sepsi materna.²¹ Riveste quindi particolare importanza la rilevazione e registrazione di tutti i parametri vitali che dovrebbe essere effettuata mediante un sistema di allerta e di monitoraggio standardizzato tipo MEOWS ([vedi](#)) per facilitare anche il sospetto diagnostico di una sepsi/shock settico e una tempestiva allerta. La vigilanza deve pertanto essere alta perché la progressione della condizione può essere molto più rapida rispetto a quanto avviene nella popolazione non ostetrica.

Nella [Tabella 2](#), adattata dall'appendice della linea guida del RCOG,²¹ sono riportati, a titolo esemplificativo di sepsi/shock settico materno, i criteri diagnostici della *toxic shock syndrome* che tipicamente colpisce le pazienti ostetriche. Tale sindrome, causata dalle esotossine dello stafilococco o dello streptococco, è una condizione che può presentarsi con disturbi di non facile interpretazione che comprendono nausea, vomito, diarrea, un dolore grave, riconducibile alla fascite necrotizzante, decisamente sproporzionato rispetto ai segni clinici, una secrezione vaginale liquida, un'eruzione generalizzata e una soffusione congiuntivale.

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

Shock tossico da stafilococco	Shock settico da streptococco
1. Febbre $\geq 39,9^{\circ}\text{C}$ 2. Rash – Esantema maculare eritrodermico diffuso 3. Desquamazione – da 10 a 14 giorni dopo l’inizio della malattia, specialmente sui palmi delle mani e le piante dei piedi 4. Ipotensione – PAS < 90 mmHg 5. Coinvolgimento di più apparati, con interessamento di almeno 3 dei seguenti: - gastro-intestinale (vomito o diarrea all’esordio) - muscolare (mialgia grave o creatina fosfochinasi elevata) - mucose (iperemia vaginale, oro-faringea o congiuntivale) - renale (valore doppio della creatinina rispetto al normale) - epatico (valore doppio della bilirubina totale rispetto al normale) - ematologico (piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$) - sistema nervoso centrale (disorientamento o alterazioni della coscienza senza segni neurologici focali) Classificazione del caso Probabile in caso di 4/5 criteri diagnostici positivi Certo in caso di 5/5 criteri diagnostici positivi	1. Isolamento dello streptococco beta emolitico di gruppo A da: - sito normalmente sterile (sangue, liquido cerebrospinale, liquido peritoneale, biopsia tissutale) - sito non sterile (gola, vagina, espettorato) 2. Definizione clinica di caso: Interessamento di più organi caratterizzato da: ipotensione associata a uno o più dei seguenti parametri: - insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl) - coagulopatia - piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$ o coagulazione intravascolare disseminata - coinvolgimento epatico – aumento di alanina o aspartato transaminasi o valore doppio della bilirubina totale rispetto al normale - sindrome da distress respiratorio acuto - rash eritematoso maculare generalizzato che può desquamare - necrosi dei tessuti molli inclusa fascite necrotizzante, miosite o cancrena Classificazione del caso Probabile: definizione di caso come al punto 2 associata all’isolamento da un sito non sterile Certo: definizione di caso come al punto 2 associata all’isolamento dello streptococco di gruppo A da un sito sterile

EPIDEMIOLOGIA

La sepsi in gravidanza è responsabile del 10,7% delle morti materne a livello globale,³ è stato stimato che ogni anno si verificano circa 6.900.000 casi di sepsi materna nel mondo.²² Una revisione sistematica, condotta utilizzando il database dell'OMS sulla mortalità materna in 115 Paesi tra il 2003 e il 2009, colloca la sepsi al terzo posto tra le cause di morte materna, preceduta dall'emorragia, che causa il 27% dei decessi, e dai disordini ipertensivi pari al 14%.³ Questo studio ha evidenziato che la più elevata incidenza di morti materne dovute a sepsi si riscontra nell'Asia meridionale, la più bassa nei Paesi industrializzati.

Nei Paesi con sistemi socio-sanitari avanzati la sepsi materna appare tuttavia in aumento⁴⁻⁶ e, nonostante il rischio assoluto di mortalità sia basso, non va trascurato il peso dovuto alla grave morbosità materna secondaria a questa temibile complicazione ostetrica. Per ogni morte materna da sepsi si registrano infatti molti casi di grave morbosità materna, come riportato in uno studio *population-based* realizzato nel Regno Unito che ha stimato 47 casi/100.000 di grave morbosità materna da infezioni del tratto genitale a fronte di 0,50 casi di morte materna per 100.000 nati dovuta alla stessa causa.⁶ I due studi europei *population-based* metodologicamente più robusti riportano, rispettivamente, un tasso di incidenza di sepsi materna grave pari a 2,1 casi per 10.000 parti/anno negli anni 2004-2006 nei Paesi Bassi,²³ e a 4,7 casi per 10.000 parti negli anni 2011-2012 nel Regno Unito.⁷

Parte della variabilità dei tassi di incidenza della sepsi materna nei paesi economicamente avanzati sembra essere riconducibile all'indisponibilità di una definizione univoca della condizione e alla diversa metodologia adottata dagli studi disponibili in letteratura, spesso retrospettivi e con numerosità limitata. Il Sistema di sorveglianza della mortalità materna del Regno Unito riportava un rapporto di mortalità materna (MMR) specifico per la sepsi del tratto genitale pari a 1,13 decessi per 100.000 parti nel biennio 2006-08,²⁴ sceso a 0,67 negli anni 2009-11,⁹ e a 0,43 nel 2013-15.²⁵ Gli autori del *report* britannico pubblicato nel 2014, nel capitolo dedicato all'approfondimento della sepsi specificano tuttavia che nel 2009-2012 le morti dirette da sepsi del tratto genitale rappresentavano meno di un quarto del totale delle morti materne indirette dovute a infezioni in gravidanza, al parto o in puerperio. La somma delle morti dirette e indirette fa crescere l'MMR specifico per sepsi materna a 2,04 per 100.000 gravidanze.²⁴ Occorre quindi sottolineare che per valutare l'intero fenomeno, oltre alle morti materne dirette da sepsi del tratto genitale, vanno considerate pure quelle indirette che includono anche i decessi dovuti all'influenza e alle infezioni respiratorie, che talvolta configurano quadri clinici di difficile identificazione e gestione clinica.

In Italia il sistema di sorveglianza ISS-regioni utilizza un duplice approccio metodologico per rilevare i casi di morte materna:

- una rilevazione retrospettiva mediante uno studio di *record-linkage* tra registri di mortalità e schede di dimissione ospedaliera;
- una rilevazione prospettica mediante un sistema di sorveglianza attiva dei casi incidenti di morte materna, basato sulla segnalazione da parte dei presidi sanitari.

Negli anni 2006-2012, attraverso procedure di *record-linkage* di flussi sanitari in 10 regioni (Lombardia, Piemonte, Friuli Venezia-Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Puglia, Sardegna e Sicilia) che coprono il 77% dei nati nel Paese, è stato stimato un rapporto di mortalità materna (MMR) pari a 9,2 decessi ogni 100.000 nati vivi.²⁶ La sepsi risulta essere la quarta causa di mortalità materna diretta, responsabile del 7% di tutti i decessi. Il MMR specifico pari a 0,31 per 100.000 nati vivi comprende le morti dirette e indirette da sepsi avvenute entro 42 giorni dall'esito della gravidanza.²⁶

Dalle segnalazioni del sistema di sorveglianza attiva ISS-regioni, negli anni 2013-2016 la sepsi risulta essere invece la seconda causa di morte materna diretta, responsabile di 10 delle 48 morti materne dirette, oltre che di 10 delle 32 morti indirette segnalate dalle regioni partecipanti (www.epicentro.iss.it/itoss/). Tra le morti materne dirette da sepsi quattro sono avvenute in gravidanza, una a seguito di una revisione di cavità uterina dopo un aborto spontaneo, una per complicanze settiche dopo una interruzione volontaria di gravidanza, una dopo amniocentesi e una dopo cerchiaggio cervicale. Quattro donne sono decedute per shock settico post taglio cesareo (una dopo taglio cesareo programmato, uno urgente e due in emergenza) e una a causa di uno shock settico da infezione della ferita chirurgica. La revisione di questi casi, effettuata attraverso audit e indagini confidenziali nel rispetto delle procedure del sistema di sorveglianza ISS-regioni (www.epicentro.iss.it/itoss/) ne ha definiti 8 su 10 come evitabili a causa di una assistenza sotto lo standard.

Anche in letteratura la letalità della sepsi in ambito ostetrico risulta spesso associata a una assistenza sotto lo standard, riconducibile il più delle volte a una diagnosi tardiva della condizione.^{6,7,10}

Tra le 10 morti materne indirette dovute alla sepsi segnalate al sistema di sorveglianza, cinque sono state causate da complicazioni dell'influenza H1N1, tre da malattie infettive (TBC e malaria) e due da infezioni respiratorie (www.epicentro.iss.it/itoss/). A causa dell'aumento relativo di frequenza della sepsi nelle regioni partecipanti alla sorveglianza attiva e considerata l'ampia proporzione di casi evitabili, è prioritario promuovere azioni volte al miglioramento della pratica assistenziale di questa condizione nel Paese.

Grazie al supporto finanziario del Ministero della Salute/CCM, la Regione Lombardia e ItOSS stanno coordinando uno studio caso-controllo sui *near miss* dovuti alla sepsi¹⁹ che ha l'obiettivo di raccogliere i primi dati *population-based* italiani per comprendere come migliorare l'assistenza ed evitare gli esiti avversi evitabili. Il progetto di ricerca, realizzato sotto l'ombrello dell'*International Obstetric Survey System* (InOSS),²⁷ permetterà di confrontare i tassi delle regioni italiane con quelli di altri Paesi come il Regno Unito⁷ e i Paesi Bassi,²³ che hanno implementato studi metodologicamente analoghi.

Nel 2017 la Regione Lombardia, grazie al coordinamento di ItOSS, ha partecipato alla raccolta dati del progetto internazionale GLOSS (*Global Maternal Sepsis Study*) promosso dall'OMS^{17,18} per definire prevalenza, criteri diagnostici e pratiche raccomandabili per la prevenzione e il trattamento della sepsi materna e neonatale precoce. L'insieme dei dati che queste attività di ricerca produrranno, affiancate alle conoscenze rese disponibili grazie al sistema di sorveglianza, saranno utili per definire le criticità assistenziali e/o organizzative e i bisogni formativi dei professionisti sanitari e per formulare specifiche raccomandazioni per la prevenzione, l'individuazione e il trattamento della sepsi materna nel nostro Paese.

PREVENZIONE

Per la prevenzione delle possibili infezioni/sepsi nella popolazione ostetrica sono raccomandate diverse misure comportamentali che comprendono:²⁸⁻³²

- una buona igiene personale e il frequente lavaggio delle mani nelle donne in gravidanza e nel periodo post-natale specialmente prima e dopo il cambio dell'assorbente per evitare la contaminazione del perineo e il rispetto delle precauzioni asettiche in caso di trauma perineale;
- un'alimentazione corretta per evitare il sovrappeso e l'obesità e la prevenzione e il trattamento dell'anemia in gravidanza;
- l'informazione alle donne e alle coppie circa gli alimenti da evitare in gravidanza per prevenire la trasmissione di infezioni gravi come la listeriosi, la salmonellosi e la toxoplasmosi;
- la vaccinazione antinfluenzale in gravidanza per prevenire le possibili complicanze della malattia legate allo stato gravidico e per prevenire l'infezione nei neonati;
- l'informazione alle donne e alle coppie circa l'opportunità di evitare i viaggi in zone ad alto rischio infettivo;
- l'informazione alle donne e alle coppie circa i segni e i sintomi materni indicativi di possibile infezione in modo da permettere loro di cercare tempestivamente assistenza sanitaria anche dopo la dimissione ospedaliera.

Anche il personale sanitario deve rispettare adeguate pratiche clinico-assistenziali mirate al controllo delle infezioni come:^{32,33}

- l'igiene e la disinfezione (per esempio uso di gel antisettico prima delle visite, cambio di divisa e zoccoli nel passaggio da zone esterne alla sala operatoria, uniformi dedicate per la sala parto);
- la profilassi antibiotica;
- i protocolli per il cateterismo vescicale e per la gestione degli accessi venosi periferici e centrali;
- l'uso appropriato di antibiotici per ridurre il rischio di antibiotico-resistenza;
- l'utilizzo di *check list* logistico organizzative;
- la realizzazione di *audit* clinici sugli eventi sentinella.

Poiché la trasmissione interumana del virus dell'influenza si può verificare per via aerea o attraverso il contatto con mani contaminate dalle secrezioni respiratorie, una buona igiene (in casa attraverso il lavaggio delle mani, in ospedale anche utilizzando gel alcolici e mascherine) gioca un ruolo fondamentale tra le misure non farmacologiche di prevenzione.³¹ L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) raccomanda la vaccinazione antinfluenzale per le donne in gravidanza,³³ in analogia a quanto raccomandato dall'OMS, al fine di prevenire la malattia nei neonati (nei quali il vaccino non è indicato) e le possibili complicanze legate allo stato gravidico.³³ A livello internazionale la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata durante l'intera gravidanza, in Italia Il Ministero della Salute la raccomanda a tutte le donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.³¹

Nel 2015 l'OMS ha pubblicato 20 raccomandazioni *evidence based* ([Tabella 3](#)) per promuovere misure idonee alla prevenzione delle infezioni materne nel *peripartum*.³⁴ Queste raccomandazioni sono state adottate nello stesso anno anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e riguardano l'appropriatezza di procedure ostetriche di *routine*, l'uso degli agenti antimicrobici in occasione del parto, degli interventi ostetrici e delle complicazioni infettive.³⁷

BOX 3. Messaggi chiave per migliorare la prevenzione delle infezioni/sepsi²⁵

- Nel caso una donna in gravidanza o in puerperio riferisca un malessere "pensare precocemente alla infezione/sepsi" tra le possibili diagnosi differenziali;
- nel caso una donna in gravidanza o in puerperio ricorra ripetutamente al medico di base, ai servizi territoriali o al pronto soccorso considerare tale comportamento come un campanello d'allarme e ricercare accuratamente possibili segni di infezione/sepsi;
- durante l'epidemia stagionale di influenza, promuovere l'offerta attiva della vaccinazione antinfluenzale;
- informare le donne, entro 24 ore dal parto, circa i segni e sintomi indicativi di condizioni cliniche di rischio, inclusa la infezione/sepsi, per invitarle a cercare immediata assistenza sanitaria;
- identificare e riportare i fattori di rischio d'infezione/sepsi nella documentazione sanitaria per favorire il sospetto/diagnosi di complicanze

Tabella 3 - Lista delle raccomandazioni OMS per la prevenzione e il trattamento delle infezioni materne peripartum³⁷

E' raccomandato	Non è raccomandato
Esplorazione vaginale a intervalli di 4 ore per la valutazione della progressione di travaglio in fase attiva del I stadio in donne che rientrano nel percorso di fisiologia <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>	Rasatura dei peli pubici e perineali di routine, prima del parto per via vaginale <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>
Somministrazione di antibiotici in travaglio di parto in caso di GBS (streptococco di gruppo B) positivo per la prevenzione dell'infezione neonatale precoce da GBS <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>	Lavaggio vaginale di routine con clorexidina durante il travaglio con l'obiettivo di prevenire la morbidità infettiva <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata)</i>
Somministrazione di antibiotici in caso di rottura pre-termine precoce (PPROM) delle membrane amniocoriali <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata)</i>	Lavaggio vaginale di routine con clorexidina durante il travaglio in caso di tampone positivo per GBS per prevenire l'infezione neonatale precoce da GBS <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>
Profilassi antibiotica di routine in caso di rimozione manuale della placenta <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>	Profilassi antibiotica di routine durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza a tutte le donne con l'obiettivo di ridurre la morbidità infettiva <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>
Profilassi antibiotica di routine in donne con lacerazione perineale di III e IV grado <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>	Somministrazione di antibiotici di routine in caso di travaglio pre-termine con membrane amniocoriali integre <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata)</i>
Lavaggio vaginale con iodopovidone immediatamente prima del taglio cesareo (TC). <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità moderata)</i>	Somministrazione di antibiotici di routine in caso di rottura precoce delle membrane (PROM) a termine di gravidanza o in sua prossimità (36 settimane di gestazione) <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>
La scelta di un agente antisettico e del suo metodo di applicazione per la preparazione della cute prima del TC deve basarsi principalmente sull'esperienza del clinico con quel particolare antisettico e con quel metodo di applicazione, sul suo costo e la disponibilità locale <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità bassa)</i>	Somministrazione di antibiotici di routine in caso di liquido amniotico tinto di meconio <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>
Profilassi antibiotica di routine in caso di TC elettivo o di emergenza <i>(raccomandazione condizionale basata su prove di qualità moderata)</i> - La profilassi deve precedere l'incisione cutanea e non essere somministrata dopo il clampaggio del cordone ombelicale. <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità moderata)</i> - Una singola dose di cefalosporine di "prima generazione" o di penicillina deve essere preferita ad altri antibiotici. <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>	Profilassi antibiotica di routine in caso di parto vaginale operativo <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>
In caso di corionamniosite il trattamento di prima scelta prevede la somministrazione di ampicillina e gentamicina una volta al giorno <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>	Profilassi antibiotica di routine in donne con episiotomia <i>(raccomandazione forte basata su consensus)</i>
In caso di endometrite del post partum somministrare una combinazione di clindamicina e gentamicina <i>(raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)</i>	Profilassi antibiotica di routine in caso di parto vaginale non complicato <i>(raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)</i>

* una raccomandazione condizionale nel sistema GRADE fa riferimento alle condizioni in cui la qualità delle prove di efficacia disponibili esprime incertezza nel bilanciamento tra i benefici e i danni della raccomandazione

I sistemi di allerta precoce per il riconoscimento del rischio di complicazioni ostetriche

Con l'obiettivo di facilitare l'identificazione tempestiva delle situazioni a rapida evoluzione clinica, tra cui la sepsi, e al fine di ridurre l'incidenza di condizioni di grave morbosità materna, dal 1999 è stata promossa l'adozione di sistemi grafici di monitoraggio dei parametri vitali e di allarme precoce, denominati *Early Obstetrics Warning Systems* (EOWS).³⁸ Questi sistemi grafici di monitoraggio si basano sulla rilevazione dei parametri vitali in una scala a codice colore che permette di visualizzare velocemente lo stato clinico della paziente e il suo rischio di deterioramento, facilitando la tempestiva allerta dell'équipe assistenziale. Rappresentano una strategia promettente nell'identificare precocemente le pazienti a rischio di criticità, motivo per cui li inseriamo nel capitolo della prevenzione. Vengono comunemente utilizzati anche per verificare in tempo reale il grado di instabilità clinica della paziente in gravidanza e nel post partum e per questo saranno nuovamente menzionati nel capitolo della gestione della sepsi.

Nel Regno Unito la *Confidential Enquiry into Maternal Death* ha raccomandato nel report triennale del 2007³⁹ l'adozione del sistema di monitoraggio denominato *Modified Early Obstetrics Warning System* (MEOWS). Il successivo report del 2011²⁴ ha descritto il MEOWS come in grado di migliorare, grazie al riconoscimento precoce, gli esiti per le condizioni di emergenza ostetrica quali la sepsi e l'emorragia. Uno studio di validazione della scheda MEOWS ha arruolato 676 pazienti e ha rilevato una sensibilità dell'89%, una specificità del 79%, un valore predittivo positivo (VPP) pari al 39% e negativo (VPN) pari al 98% nel predire la comparsa di morbosità materna.⁴⁰ Uno studio prospettico più recente,⁴¹ che ha coinvolto 1.065 donne in gravidanza o dopo il parto, ha valutato la scheda MEOWS quale strumento di screening, utilizzabile al letto della donna, per predire il rischio di morbosità materna. La sensibilità è risultata pari all'86,4%, la specificità all'85,2% con un VPP del 53,8% e un VPN pari al 96,9%. L'impiego di *routine* del MEOWS nel Regno Unito ha portato alla inclusione della scheda di monitoraggio e allerta nei corsi di formazione validati sulle emergenze ostetriche come il PROMPT (www.promptmaternity.org/).

Negli Stati Uniti, il *National Partnership for Maternal Safety* ha proposto una versione semplificata del MEOWS denominata *Maternal Early Warning Criteria* (MEWC) il cui utilizzo è sostenuto dall'*American College of Obstetricians & Gynecologists*.^{42, 43} Un recente studio statunitense, che ha valutato prospetticamente l'utilizzo di una forma modificata di EOWS, il *Maternal Early Warning Trigger* (MEWT) su circa 180.000 parti, ha osservato una riduzione significativa della morbosità materna grave nella coorte presa in esame.⁴⁴ In occasione del *meeting* annuale della *Society for Maternal-Fetal Medicine* del 2017,⁴⁵ una sessione dedicata al tema dei sistemi di monitoraggio e allerta ha preso in esame le modalità di implementazione delle schede MEOWS, aspetto poco esplorato in letteratura. Grazie all'esperienza di numerosi centri nascita statunitensi è stato possibile evidenziare i seguenti ostacoli all'impiego di questi strumenti di screening: l'indisponibilità di un coordinamento organizzato tra professionisti del *team* assistenziale che permetta una comunicazione efficace e tempestiva; l'assenza di regolari momenti di formazione dedicati al tema; la "cultura" dei punti nascita e l'assenza di regolari pratiche di *audit* per validarne l'efficacia; la necessità di un supporto organizzativo che semplifichi e uniformi le procedure riducendo il carico di lavoro per i professionisti.

Nonostante i dati disponibili sembrino sostenere la loro utilità nell'identificare precocemente le pazienti ostetriche a rischio di criticità, si tratta di sistemi ancora in fase di perfezionamento e validazione. A oggi il loro utilizzo su ampia scala in ambito ostetrico non è ancora diffuso e richiede un perfezionamento in termini di standardizzazione, definizione di *cut off* di allarme, adeguamento ai diversi contesti clinici e definizione del processo di implementazione.^{46,47}

La linea guida ISS-SNLG "L'emorragia del post partum: come prevenirla, come curarla"⁴⁸ e le linee di indirizzo clinico-organizzative per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza dell'AGENAS³² raccomandano l'adozione dei MEOWS come sistema di allerta e monitoraggio perché in ambito ostetrico aiutano a riconoscere precocemente alterazioni anche minime dei parametri vitali che precedono il deterioramento clinico, facilitando il riconoscimento precoce delle emergenze ostetriche. Tale approccio assume particolare importanza perché la sepsi rappresenta una patologia "tempo dipendente" per la quale la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo migliorano la prognosi materno-fetale. Le alterazioni fisiologiche caratteristiche della gravidanza rischiano inoltre di ritardare l'identificazione di condizioni di deterioramento clinico o di amplificare la risposta sregolata dell'organismo all'infezione rispetto a quanto

accade nella popolazione generale. Ricordiamo per esempio come l'aumento del volume plasmatico possa ritardare il riconoscimento di una ipovolemia, come l'anemia gestazionale possa peggiorare l'apporto di ossigeno ai tessuti, come la fisiologica riduzione dei valori di azotemia e creatininemia possa ritardare l'identificazione del danno d'organo renale in caso di sepsi materna.

La [Figura 3](#) riporta una versione modificata da Singh 2012⁴⁰ del sistema di monitoraggio e allerta MEOWS che costituisce un esempio delle schede grafiche che dovrebbero essere predisposte e condivise in ogni maternità per la registrazione e la tempestiva verifica dell'insieme dei parametri vitali e del loro andamento nel tempo in caso di sospetto clinico di complicazioni perché una singola rilevazione non può essere considerata rassicurante.²⁵ L'adozione e l'uso di *routine* del sistema di allerta MEOWS e della sua scheda richiede una formazione condivisa fra ginecologi, ostetriche e anestesisti associata ad *audit* di casi clinici complessi. L'impiego di *routine* delle schede di allerta precoce in tutte le gravidanze fisiologiche è giustamente dibattuto perché oltre a presentare una criticità relativa alla indisponibilità di sufficienti risorse umane, comporterebbe anche un inutile eccesso di medicalizzazione.^{4 9} Per questi motivi se la donna presenta un basso rischio ostetrico durante il ricovero pre e post partum si suggerisce di valutare i principali parametri vitali (per esempio PA, temperatura, FC) previsti dal sistema MEOWS ogni 24 ore fino alla dimissione, salvo diversa prescrizione medica. Tutti i professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza della paziente in gravidanza/puerperio dovrebbero partecipare periodicamente a un corso di aggiornamento dedicato all'utilizzo nella pratica clinica delle schede di monitoraggio e allerta.²¹

Figura 3 - Scheda per il sistema di monitoraggio e allerta (modificata da 40)

Contattare un medico se, in qualsiasi momento, si rileva un parametro ROSSO o due parametri GIALLI

Data														
Ora														
Atti respiratori /min.	≥25													
	20-24													
	11-19													
	≤10													
SpO ₂	96-100%													
	≤95%													
Temperatura C°	≥38													
	37,5-37,9													
	36-37,4													
	35,1-35,9													
	≤35													
Frequenza cardiaca bpm	≥120													
	100-119													
	60-99													
	50-59													
	≤50													
Pressione sistolica mmHg	≥160													
	140-159													
	100-139													
	91-99													
	≤90													
Pressione diastolica mmHg	≥100													
	90-99													
	50-89													
	41-49													
	≤40													
Diuresi	>30 cc/h													
	<30 cc/h													
Livello di coscienza	Vigile													
	Voce													
	Dolore													
	Non responsiva													
Dolore	0													
	1													
	2													
Totale parametri rossi														
Totale parametri gialli														
Nome del professionista														

A seguire passiamo in rassegna i parametri che occorre rilevare e riportare nelle schede MEOWS al fine di chiarirne i valori di normalità e alcune correlazioni con le condizioni cliniche.

La frequenza respiratoria: parametro spesso trascurato nel monitoraggio della donna in gravidanza e/o nel periodo post natale è uno dei più sensibili indicatori di deterioramento delle condizioni cliniche in generale e la tachipnea è uno dei segni più precoci e importanti in caso di sepsi. *I valori fisiologici riportati nel sistema MEOWS adottato sono compresi tra 10 e 19 atti respiratori/minuto.*

La saturazione di ossigeno: non rientra tra i parametri routinari, ma deve essere rilevata in caso di frequenza respiratoria alterata o segni/sintomi di distress respiratorio (es. dispnea e/o meccanica respiratoria alterata). *I valori fisiologici riportati nel sistema MEOWS adottato sono compresi tra 96 e 100%.*

La temperatura: dovrebbe essere rilevata per via orale o timpanica. L'ipotermia può essere fortemente indicativa di infezione e non deve mai essere trascurata. L'iperpiressia può essere mascherata dalla somministrazione di antipiretici, se presente occorre pensare precocemente alla diagnosi di sepsi. *I valori fisiologici riportati nel sistema MEOWS adottato sono compresi tra 36° e 37,4°C.*

La frequenza cardiaca: è un parametro indicativo di deterioramento delle condizioni cliniche da rilevare di routine. *I valori fisiologici riportati nel sistema MEOWS adottato sono compresi tra 60 e 99 battiti per minuto.*

La pressione arteriosa: i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica vengono registrati separatamente nella scheda MEOWS per facilitare la rilevazione dei valori di allerta ed è noto che l'ipotensione è un segno tardivo di deterioramento delle condizioni cliniche nella paziente gravida. *I valori fisiologici di PAS e PAD riportati nel sistema MEOWS adottato sono rispettivamente compresi tra 100 e 139 mmHg, e tra 50 e 89 mmHg per la PAD.*

La diuresi: rilevata con o senza catetere vescicale, in assenza di patologie renali o sistemiche che la influenzano (es. diabete), è un buon indice della funzionalità renale. La riduzione dell'*output* urinario in una paziente con ipovolemia è un meccanismo di compenso e adattamento alla variazione della massa circolante e della PA. La condizione di oliguria è definita da un *output* <400-500 cc/die e quella di anuria da un *output* <100 cc/die. *Il valore fisiologico di diuresi riportato nel sistema MEOWS adottato è >30 cc/ora.*

Il livello di coscienza: parametro spesso trascurato o mal interpretato nel monitoraggio della donna in gravidanza e/o nel periodo post natale, è un indicatore di deterioramento delle condizioni cliniche, si rileva utilizzando la scala AVPU, il cui acronimo corrisponde alle seguenti condizioni:

A (Alert) vigile e orientata verso persone, luogo, tempo ed evento

V (Verbal) risponde alla voce/stimoli verbali (per esempio nel postoperatorio)

P (Pain) risponde a stimoli dolorosi con movimenti volontari o involontari

U (Unresponsive) non risponde ad alcun tipo di stimolo

Qualsiasi cambiamento nel livello di coscienza rispetto allo stato di allerta vigile e orientata viene considerato significativo e richiede un'allerta immediata.

Il dolore: è un parametro che deve essere sempre considerato nell'inquadramento clinico complessivo della donna e, in caso di positività, deve allertare i professionisti sanitari per la identificazione della sua causa. La valutazione del dolore viene effettuata mediante la seguente scala:

0 = nessun dolore

1 = dolore lieve rilevabile al movimento

2 = dolore intermittente a riposo/dolore moderato rilevabile al movimento.

Il valore considerato normale nella scheda MEOWS è lo zero.

Ogni parametro del sistema MEOWS è graduato in livelli corrispondenti a diversi codici colore (vedi), la cui somma indica lo scostamento dalla normalità facilitando l'allerta dei professionisti e l'attivazione di una risposta.

In presenza di un singolo parametro di allerta marcatamente alterato (rosso) o di due parametri alterati contemporaneamente ma in misura minore (giallo) occorre attivare una valutazione medica immediata per escludere il sospetto di situazioni di rischio di deterioramento clinico tra le quali l'infezione e/o sepsi e/o lo shock settico.⁴⁰

In presenza dei *trigger* di allerta occorre ricercare segni e sintomi di un'eventuale infezione e/o di danno d'organo al fine di confermare o escludere tempestivamente il sospetto diagnostico che nelle patologie tempo dipendenti come la sepsi è cruciale per migliorare gli esiti di salute di madri e neonati.

La frequenza di rilevazione dei parametri MEOWS dipende dal momento assistenziale, dalle condizioni cliniche della donna e dal loro rischio evolutivo. A seguire si riassumono le indicazioni di buona pratica clinica circa la frequenza di rilevazione, che tuttavia non sono validate da prove di efficacia:

- nella donna che si presenta in Pronto soccorso ostetrico o generico in gravidanza o entro 42 giorni dal suo esito in caso di sospetto clinico di infezione/sepsi occorre rilevare in maniera completa i parametri vitali riassunti nel sistema MEOWS;
- se la donna presenta un basso rischio ostetrico durante il ricovero pre e post partum si suggerisce di valutare i principali parametri vitali previsti dal sistema MEOWS ogni 24 ore fino alla dimissione, salvo diversa prescrizione medica;
- se la donna ha subito un taglio cesareo o altra chirurgia durante la gravidanza si suggerisce di riportare nella scheda MEOWS l'ultima rilevazione prima del trasferimento della donna in reparto;
- in sala risveglio si suggerisce la rilevazione ogni 15 minuti, nel post partum chirurgico ogni 30 minuti per 2 ore; ogni 4-8 ore nelle 48 ore successive, e poi una volta al giorno fino alla dimissione
- se la donna presenta un sospetto o la conferma di infezione o di altre complicazioni della gravidanza e/o del post partum (es. disordini ipertensivi) si suggerisce la rilevazione dei parametri vitali secondo il sistema MEOWS ogni 4 ore, salvo diversa prescrizione medica;
- se la donna presenta una situazione di emergenza (fra cui sepsi/shock settico) si suggerisce l'iniziale rilevazione dei parametri vitali secondo il sistema MEOWS ogni 30 minuti; tale frequenza deve essere in un secondo tempo ridefinita in base alle condizioni cliniche secondo prescrizione medica;
- La rilevazione di un parametro rosso o di due parametri gialli deve attivare l'immediata chiamata del medico ginecologo per la valutazione delle condizioni cliniche, l'identificazione della eziologia del deterioramento e la definizione del piano assistenziale con particolare menzione alla frequenza di monitoraggio dei parametri vitali secondo MEOWS.

Va sottolineato che la scheda MEOWS non è stata validata per il suo utilizzo in travaglio di parto, per questo motivo il monitoraggio dei parametri vitali durante il travaglio deve essere effettuato nel rispetto dei protocolli locali e i parametri devono essere riportati nel partogramma e non nelle schede MEOWS.

È importante sottolineare che una singola rilevazione dei parametri vitali secondo lo schema MEOWS non può essere considerata rassicurante perché fondamentale è la loro variazione nel tempo e il loro inquadramento in una valutazione clinica complessiva.²⁵

Ribadiamo che **in caso di un parametro rosso o di due parametri gialli è urgente chiamare aiuto medico** per effettuare una valutazione delle condizioni cliniche della paziente che preveda la definizione della periodicità di rilevazione e registrazione dei parametri vitali e la predisposizione di un piano d'azione chiaro riportato in cartella e comprensivo di prescrizione delle misure assistenziali ritenute appropriate.

BOX 4 Il sistema MEOWS^{9,40}

- Un'alterazione dei parametri vitali rilevata grazie al sistema MEOWS è spesso il primo segnale di allerta di infezione e/o sepsi;
- nel caso una donna in gravidanza o in puerperio riferisca un malessere, valutare con attenzione le sue condizioni cliniche complessive oltre al suo score MEOWS;
- uno o più parametri rossi oppure due o più parametri gialli nelle schede MEOWS devono sempre far sospettare e ricercare una possibile infezione o sepsi o shock settico e richiedono l'immediata valutazione del medico ginecologo.

FATTORI DI RISCHIO

La raccolta di una completa anamnesi personale e ostetrica permette di valutare lo stato di salute della donna e del feto e di riconoscere eventuali fattori di rischio per complicazioni ostetriche. Dal momento che in caso di sepsi la tempestività della diagnosi e la precocità del trattamento sono elementi essenziali per migliorare gli esiti materno/fetali,^{6,8} la ricerca e il riconoscimento di eventuali fattori di rischio risulta particolarmente importante per la prevenzione di questa condizione.

A seguire sono descritti i fattori di rischio per la sepsi che devono essere sistematicamente investigati in epoca pre-concezionale, prenatale, intra partum e nel periodo post natale:^{21,50,51}

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

Tra i principali fattori di rischio indipendenti per la sepsi occorre menzionare l'obesità,⁵² una condizione in aumento nei paesi ad avanzato sviluppo socio economico, compresa l'Italia. Studi di modelli animali e dati epidemiologici sostengono che il tessuto adiposo, mediante la sua funzione endocrina, steroidogenica e immunologica, può indurre una condizione di immunosoppressione.⁵³

Negli anni 2013-2016, il sistema di sorveglianza attiva della mortalità materna, coordinato da ItOSS, ha segnalato che il 31% delle donne decedute a seguito di gravidanza, parto o sue complicazioni entro 42 giorni dall'esito della gravidanza era obeso ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) mentre la proporzione di obesità nelle donne in età riproduttiva residenti nelle stesse regioni negli stessi anni era pari al 7,3%.⁵⁴ L'obesità è una concausa dietro le cause che dobbiamo sempre considerare come fattore di rischio per numerose complicanze ostetriche tra le quali la sepsi.

Un altro fattore di rischio indipendente per la sepsi è il taglio cesareo (TC) che risulta associato a un rischio di infezione nonostante la profilassi antibiotica sia ormai una procedura di *routine* per questo intervento chirurgico.⁵⁵ Il cesareo non programmato sembra rappresentare il principale fattore di rischio per la sepsi peripartum con un aumento del rischio di 5-20 volte rispetto al parto vaginale.⁵¹ In uno studio nazionale caso-controllo sulla sepsi nel Regno Unito⁷ il rischio di sepsi nel periodo post natale è risultato aumentato in caso di parto vaginale operativo (odds ratio:2,49), TC fuori travaglio (odds ratio 3,83) e TC dopo l'inizio del travaglio (odds ratio 8,06). Anche le lacerazioni di III e IV grado sono un fattore di rischio per le infezioni del periodo post natale⁵⁶ e possono essere responsabili di conseguenze a lungo termine sulla qualità di vita delle donne.

EZIOLOGIA

L'individuazione della fonte e dell'agente eziologico responsabile dell'infezione è di fondamentale importanza per una corretta impostazione della terapia antibiotica. Per frequenza le infezioni responsabili della sepsi in gravidanza interessano il tratto genitale (39%) e, a seguire, il sistema urinario (37%).⁵⁷ Uno studio caso-controllo *population based* del Regno Unito riporta il tratto genitale e le vie urinarie come le più frequenti fonti di infezione, responsabili rispettivamente del 31% e del 19,7% dei casi di sepsi presi in esame, seguite dalle infezioni del sistema respiratorio.⁷ In gravidanza un terzo delle sepsi è riconducibile alle infezioni del sistema urinario mentre, nel periodo post natale sono le infezioni dell'apparato genitale a essere responsabili di un terzo del totale dei casi.

La [Tabella 4](#) riporta le principali fonti di infezione e i relativi quadri clinici delle infezioni che più comunemente colpiscono le donne in gravidanza, al parto o in puerperio.⁵⁸

Tabella 4 - Fonti e relative infezioni ostetriche⁵⁸

Fonte dell'infezione	Quadri clinici dell'infezione
Sistema genitale	Corionamniositi, endometriti, infezioni della ferita (sutura perineale, episiotomia, taglio cesareo), aborti settici
Sistema urinario	Infezioni delle basse e delle alte vie urinarie, pielonefriti
Sistema respiratorio	Polmonite batterica o virale, tubercolosi
Intraperitoneale	Perforazione dell'appendice, appendicite acuta, colecistite acuta, infarto intestinale
Altro	Mastiti, ascessi mammario, tromboflebiti pelviche settiche, fasciti necrotizzanti, malaria, tubercolosi miliare

Le infezioni nella popolazione ostetrica sono spesso di natura polimicrobica, probabilmente a causa della loro frequente origine genitale. I microrganismi batterici isolati più spesso sono: *Escherichia coli* e streptococco di gruppo A.^{21,50,51} **L'*Escherichia coli***, batterio Gram negativo, è l'agente infettivo più frequente in epoca sia pre sia post natale. Può essere responsabile di aborti settici, pielonefriti, corionamniositi, endometriti e infezioni della ferita chirurgica dopo cesareo.^{21,50,51}

Lo streptococco di gruppo A, secondo per frequenza, è un batterio Gram positivo responsabile di gravi endometriti post partum, sindromi da shock tossico, fasciti necrotizzanti, sepsi e shock settico più frequenti nel periodo post natale.^{7,21,50} Lo streptococco beta emolitico di gruppo A, noto come streptococco piogene (GAS), è un microrganismo virulento potenzialmente letale che causa un quadro clinico caratterizzato da dolore addominale, febbre e tachicardia. L'infezione può insorgere in gravidanza o, più frequentemente, nel post partum. Le donne che hanno partorito hanno un rischio 20 volte maggiore di sviluppare una infezione da GAS rispetto alla popolazione non ostetrica. La sua incidenza è aumentata negli ultimi 10 anni. Si stima che il 5-30% della popolazione sia portatore sano ospitando il microrganismo sulla cute o nella gola.²⁴ Le esotossine prodotte dallo streptococco possono determinare una diffusa necrosi tissutale che interessa molteplici organi nobili, incluso il rene, e che può causare una *toxic shock syndrome* (vedi [Tabella 2](#)) gravata da un tasso di mortalità del 60%.^{51,59}

Altri batteri comunemente responsabili di infezioni ostetriche sono gli **streptococchi di gruppo B** spesso coinvolti nelle corionamniositi e la **Klebsiella** frequentemente responsabile di infezioni delle alte vie urinarie. Anche le polmoniti, spesso dovute a batteri Gram positivi come gli **streptococchi** e lo **stafilococco aureo**, sono una fonte di possibili sepsi ostetriche.^{21,51} **La listeriosi** è un'infezione causata dal batterio Gram positivo *Listeria monocytogenes* classificata tra le malattie a trasmissione alimentare perché generalmente segue all'ingestione di cibo contaminato. Molto rara nei Paesi occidentali, è responsabile di quadri clinici gravi con alti tassi di mortalità.⁶⁰ **I batteri anaerobi** sono coinvolti nelle fasciti necrotizzanti, corionamniositi, endometriti e nelle infezioni chirurgiche dopo cesareo.^{21,51} I più comuni agenti virali in ostetricia sono i **virus dell'influenza A (H1N1) e B** che in gravidanza possono causare polmoniti di difficile gestione clinica.³⁰ Tra il 2013 e il 2016 il sistema di sorveglianza attiva dell'ItOSS ha registrato 5 decessi da influenza H1N1 (<http://www.epicentro.iss.it/itoss/>) di cui 4 in gravidanza e uno in puerperio, nessuna delle donne era stata vaccinata e tutte sono state ricoverate in ambiente ospedaliero dove sono state sottoposte a terapia antivirale. Meno comune in gravidanza è il virus della **varicella zoster**, associato tuttavia a una alta mortalità.⁶¹ Le sepsi fungine, generalmente da **Candida albicans**, sono rare in gravidanza.

L'influenza in gravidanza

I virus dell'influenza sono classificati nei tipi A, B e C e ulteriormente suddivisi in diversi sottotipi (per esempio A/H1N1). La loro trasmissione può avvenire per via aerea attraverso le gocce di saliva o attraverso il contatto con mani contaminate dalle secrezioni respiratorie motivo per cui il rispetto delle basilari raccomandazioni per una buona igiene, come il lavaggio delle mani in casa e l'utilizzo di mascherine e l'uso di gel alcolici in ospedale, riveste un ruolo importante quale misura non farmacologica di prevenzione primaria.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, le principali agenzie internazionali e il Ministero della Salute raccomandano la vaccinazione contro l'influenza in gravidanza. Negli Stati Uniti il vaccino antinfluenzale inattivato è raccomandato dal 1960 nelle donne in gravidanza.⁶² Dal 2015 l'OMS ha incluso le donne in gravidanza nella categoria a maggiore priorità per la vaccinazione sia per prevenire la malattia nei neonati, per i quali il vaccino non è indicato a causa dell'indisponibilità di studi sulla sua sicurezza, sia per la prevenzione delle possibili complicanze della malattia legate allo stato gravidico.⁶³ A livello internazionale, durante la stagione epidemica il vaccino è raccomandato in qualunque trimestre di gravidanza. In Italia è indicato nelle donne che si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.⁶⁴

L'immunizzazione induce la produzione di anticorpi protettivi nella donna in gravidanza a livelli sovrapponibili a quelli riportati nella popolazione adulta generale. Studi osservazionali suggeriscono la presenza di una associazione tra influenza in gravidanza e aumento della morbosità e mortalità materna. Trial controllati e randomizzati sull'efficacia della vaccinazione antinfluenzale⁶⁵ riportano una riduzione degli episodi influenzali nelle donne vaccinate, ma non forniscono stime sufficientemente precise a favore di una riduzione della mortalità materna, perinatale e neonatale nelle donne vaccinate rispetto alle non vaccinate. I trial clinici controllati e randomizzati che hanno mostrato una protezione neonatale grazie alla vaccinazione^{66,67} hanno evidenziato un particolare beneficio in caso di esecuzione nel terzo trimestre di gravidanza,⁶⁸ specie entro 4 settimane dall'inizio della stagione influenzale.⁶⁹ L'OMS nel 2012 ha revisionato le conoscenze disponibili sulla sicurezza dei vaccini antinfluenzali derivanti da trial clinici, studi osservazionali e segnalazioni spontanee, confermando l'assenza di teratogenicità sia del vaccino stagionale trivalente sia del vaccino pandemico anti A/H1N1 in tutti i trimestri di gravidanza.⁶³

Alla luce delle evidenze disponibili le donne in gravidanza devono essere informate che, durante il periodo dell'epidemia stagionale dell'influenza, è raccomandata:

- la vaccinazione
- il frequente e accurato lavaggio delle mani
- il consulto tempestivo di un medico in caso di febbre e dispnea ingravescente.

Per quanto riguarda la pratica clinica, in caso di sospetta infezione da H1N1 al momento del ricovero ospedaliero è sempre raccomandato:

- eseguire un aspirato naso-faringeo per la ricerca di virus respiratori
- offrire il trattamento antivirale entro 48 ore dall'inizio dei sintomi senza attendere la conferma dei test microbiologici
- considerare precocemente il trasferimento in un centro di riferimento dotato di ECMO in caso di mancata risposta alla terapia.

GESTIONE DELLA SEPSI

La sepsi materna rappresenta una sfida complessa per i professionisti sanitari sia per la necessità di prendersi cura della madre e contemporaneamente del feto, sia a causa dei cambiamenti fisiologici di base di alcuni parametri materni come l'aumento della frequenza cardiaca e della conta leucocitaria, la diminuzione della pressione diastolica e di quella venosa centrale, che possono confondere i segni dell'infezione.⁸

L'OMS ha lanciato una campagna globale sulla sepsi con uno specifico approfondimento riservato alla sepsi in ostetricia¹⁵ proprio a causa della necessità di disporre di una definizione e di criteri diagnostici validati per le donne in gravidanza per migliorare la qualità dell'assistenza e ridurre gli esiti evitabili per madri e neonati. Nonostante la patogenesi, l'epidemiologia e l'ottimale approccio terapeutico della sepsi rimangano ancora caratterizzati da ampie incertezze, la tempestività della diagnosi e l'inizio precoce del trattamento terapeutico hanno dimostrato un impatto significativo sul miglioramento della sopravvivenza e della morbidità associata alla sepsi.⁷⁰

Il carattere tempo-dipendente del trattamento della sepsi è stato dimostrato e confermato da Rivers e collaboratori in due preziosi lavori, pubblicati rispettivamente nel 2001⁷¹ e nel 2012⁷², che hanno dimostrato una riduzione di mortalità a seguito dell'adozione del protocollo della *Early Goal Direct Therapy*. Questo protocollo prevede la correzione delle anomalie che si accompagnano alla sepsi, incluse ipotensione e ipossiemia, per migliorare l'ossigenazione tissutale, ricorrendo a un avvio precoce della terapia antimicrobica abbinato a una rianimazione intensiva. La *Early Goal Direct Therapy* ha indirizzato i contenuti delle tre successive stesure delle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign*⁷³⁻⁷⁵ ed è stata confermata come raccomandabile per il *management* della sepsi anche da una recente revisione sistematica di letteratura.⁷⁰

Le raccomandazioni e i tempi per la loro implementazione sono stati integrati nei così detti **bundle**, termine anglosassone che fa riferimento a un gruppo di interventi *evidence based* che garantiscono migliori esiti quando eseguiti congiuntamente piuttosto che singolarmente.^{76,77}

Fin quando non saranno disponibili trial di implementazione della *Early Goal Direct Therapy* nelle donne in gravidanza, i protocolli per la sepsi peripartum dovranno essere necessariamente traslati da quelli validati nella popolazione adulta tenendo in debita considerazione i cambiamenti fisiologici dei parametri vitali dettati dalla gravidanza. Un recente lavoro ha dimostrato l'applicabilità e l'efficacia dei **bundle** anche alla popolazione ostetrica.⁷⁸ Un altro studio ha dimostrato che l'aumento della lattacidemia in gravidanza è associato a peggiori esiti materni in caso di sepsi per cui la sua rilevazione, prevista nel **bundle**, è confermata come importante.⁷⁹

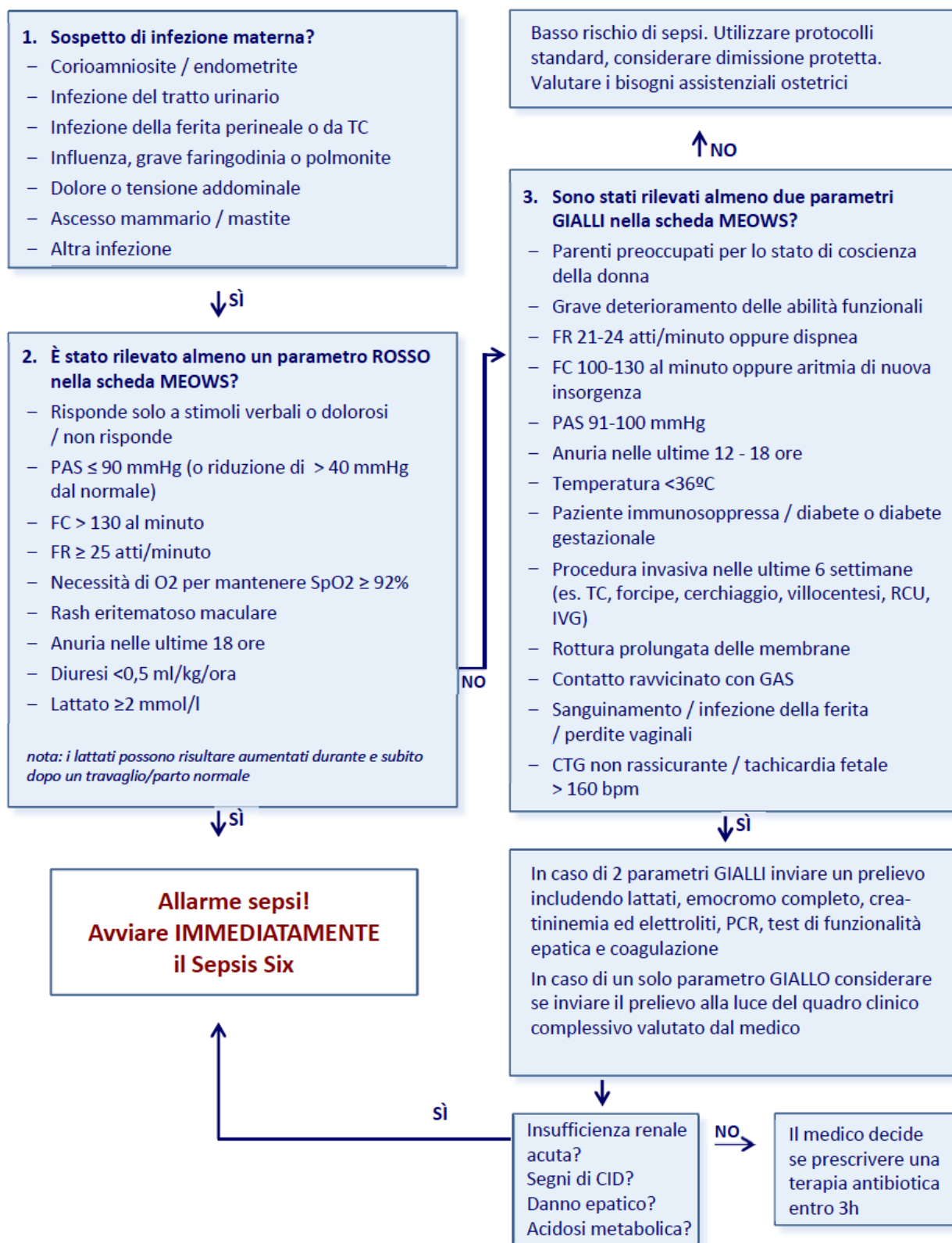
Considerata la scarsa specificità e i diversi criteri proposti per la diagnosi di sepsi materna, proponiamo una *flow chart* modificata dall'UK Sepsis Trust (<https://sepsistrust.org>) che presuppone l'utilizzo di routine della scheda di monitoraggio e allerta MEOWS ([vedi](#)) quale strumento in grado di facilitare l'orientamento diagnostico e l'allerta del team assistenziale in caso di sospetta sepsi materna. Occorre tuttavia sottolineare l'importanza insostituibile del parere del medico, che integra le informazioni relative ai parametri vitali della donna con la sua storia anamnestica e clinica, per arrivare a porre una diagnosi corretta e tempestiva. Nonostante la *flow chart* non sia stata validata nella pratica clinica, la proponiamo per aiutare i professionisti sanitari a orientarsi in due difficili passaggi del percorso diagnostico-terapeutico della sepsi materna sintetizzati nei seguenti quesiti:

1. in caso di diagnosi certa o sospetta di infezione, come procedere per confermare la diagnosi di danno d'organo?
2. in caso di sospetto diagnostico di sepsi, come procedere per decidere se iniziare o meno gli interventi previsti dal *bundle Sepsis Six*?

BOX 5. Aspetti organizzativi della gestione della sepsi²³

- In caso di sospetta sepsi attivare un protocollo di emergenza, in analogia a quanto previsto per il protocollo dell'emergenza emorragica, e accertarsi che i componenti del team assistenziale siano informati e pronti all'azione;
- in caso di sepsi, sospetta o certa, richiedere tempestivamente il parere di un infettivologo o di un microbiologo, specialmente in caso di mancata risposta al primo antibiotico somministrato;
- in caso di sepsi, sospetta o certa, garantire un accesso tempestivo a una appropriata assistenza intensiva.

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

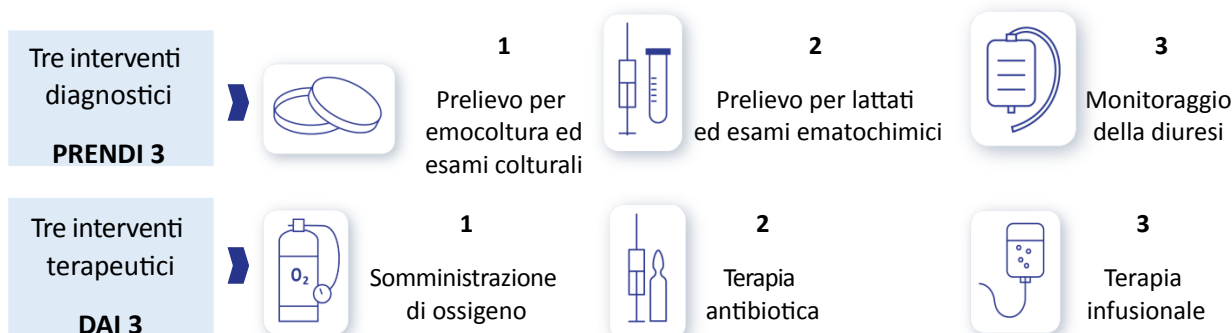


Modificato da Sepsis Six e Red Flag Sepsis UK Sepsis Trust
<https://sepsistrust.org/professional-resources/training/>

Il *bundle Sepsis Six*

In caso di diagnosi di sepsi materna si raccomanda di adottare il *bundle* denominato **Sepsis Six**.⁸⁰ Si tratta di un pacchetto di 6 interventi da attuare **nella prima ora** dal sospetto o dalla conferma della sepsi. Le azioni si dividono in tre interventi diagnostici (**prendi 3**) e tre terapeutici (**dai 3**) descritti nella [Figura 4](#).

Figura 4 - *Sepsis Six*⁸⁰



La raccomandazione di attuare il *Sepsis Six* entro la prima ora, o comunque prima possibile, conferma l'importanza strategica di agire tempestivamente. Tale raccomandazione è di difficile attuazione specialmente in ambienti non intensivisti come i reparti di degenza. La rapida applicazione del *bundle Sepsis Six*, idealmente attesa entro la prima ora dalla diagnosi, richiede un'adeguata formazione clinica dei professionisti sanitari e un'appropriata organizzazione del team assistenziale in grado di garantire una routinaria rilevazione dei parametri vitali e la segnalazione del loro peggioramento, ma anche la possibilità di inviare prelievi per esami colturali e ricevere risposte dal laboratorio a prescindere dal *setting* assistenziale oltre a procedure condivise per la rapida implementazione delle misure assistenziali. Il professionista che per primo sospetta una sepsi ha la responsabilità di iniziare gli interventi inclusi nel pacchetto e allertare il team multidisciplinare. Occorre coinvolgere il responsabile dell'Unità operativa di Sala parto o di degenza, l'infettivologo e l'anestesista-rianimatore, con eventuale trasferimento in Terapia intensiva nelle situazioni più gravi.

In caso di sepsi sospetta o certa, per monitorare le condizioni della donna e identificare tempestivamente la necessità di un suo trasferimento in Terapia Intensiva è raccomandato l'utilizzo del sistema di allerta MEOWS ([vedi](#)).

I tre interventi diagnostici (Prendi 3):

1. *Prelievo per emocoltura ed esami colturali*^{8,80}



Nelle pazienti con sospetta sepsi o shock settico, i prelievi per l'emocoltura e per gli esami colturali microbiologici di routine devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia antibiotica, a patto che la loro raccolta non ne ritardi l'avvio. Se la terapia antibiotica fosse già in corso se ne consiglia l'esecuzione prima della successiva somministrazione del farmaco.

Le colture microbiologiche di *routine* includono sempre almeno due campioni per emocoltura (per la ricerca di germi aerobi e anaerobi). L'emocoltura rimane il *gold standard* per l'inquadramento del caso clinico, perché consente di isolare l'agente eziologico e somministrare una terapia antibiotica mirata.

Si raccomanda di ottenere esami colturali per tutti i potenziali focolai di partenza dell'infezione: urinocoltura, tampone faringeo, tampone profondo della ferita e/o prelievo del materiale purulento,

BOX 6. Il *Sepsis Six*⁸⁰

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

espettorato, puntura lombare e/o esame colturale di drenaggi o dispositivi e della placenta, tampone vaginale in caso di liquido amniotico maleodorante.

La sede del ricovero (sala parto, sala operatoria, reparto, Pronto soccorso ostetrico o generale) non deve ritardare il prelievo e l'invio degli esami colturali. Si raccomanda di concordare con il laboratorio le modalità di accettazione dei campioni, le loro modalità di conservazione in caso di necessità e la comunicazione dei risultati anche in caso di trasferimento della paziente in altro reparto.

2. *Prelievo per lattati ed esami ematochimici*^{8,79,80}



Nelle pazienti con sospetta sepsi o shock settico si raccomanda di eseguire, immediatamente o al massimo entro 30 minuti, il controllo dei lattati tramite emogasanalisi da prelievo arterioso o venoso e alcuni esami ematochimici per facilitare l'identificazione di un eventuale danno d'organo. Gli esami ematochimici raccomandati comprendono: emocromo completo con formula, lattati, elettroliti, PT, PTT, fibrinogeno, bilirubinemia, creatininemia, azotemia, PCR o PCT.

Il valore assoluto di lattato, benché sia una misura indiretta della perfusione tissutale, è più affidabile rispetto all'esame obiettivo e all'*output* urinario. Il suo andamento nel tempo è inoltre utile al monitoraggio della situazione clinica e per valutare la risposta alla terapia.

N.B. un valore di lattato >2 mmol/l associato a una grave ipotensione arteriosa refrattaria al carico volêmico, con necessità di supporto aminico per mantenere una PAM >65 mmHg, è indice di un'evoluzione della sepsi in shock settico.

BOX 7. Prendi 3⁸⁰

- Si raccomanda di prevedere e condividere istruzioni operative per l'esecuzione degli esami colturali anche in urgenza;
- si raccomanda di prevedere e condividere istruzioni operative per la richiesta di esami di laboratorio in urgenza 24/h per 7 giorni settimanali e di concordare gli esami specifici per la sepsi ("pannello sepsi");
- si raccomanda di posizionare un catetere vescicale in ogni caso di sepsi o shock settico per il monitoraggio della diuresi oraria.

3. *Monitoraggio della diuresi*⁸²



Nelle pazienti con sospetta sepsi o shock settico si raccomanda l'inserimento di un catetere urinario a permanenza con monitoraggio orario della diuresi quale misura sensibile della perfusione renale. Un'oliguria/anuria con valori di diuresi <0,5 ml/kg/h (soglia MEOWS >30 cc/h) è un significativo indicatore di difetto di perfusione ematica e un indice clinico indiretto di un peggioramento del quadro emodinamico della paziente.

I tre interventi terapeutici (Dai 3):

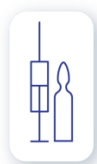
1. *Somministrazione di ossigeno*^{8,80}



Nelle pazienti con sospetta sepsi o shock settico si raccomanda la somministrazione di ossigenoterapia con O₂ 100% per massimizzare il trasporto di ossigeno a organi e tessuti e il mantenimento di una saturazione ≥95%, che è il valore soglia per prevenire l'ipossia fetale. Va ricordato che in caso di sepsi, normali livelli di saturazione potrebbero non garantire una perfusione ottimale dei tessuti a causa dell'aumentata richiesta metabolica dell'ossigeno e della sua ridotta disponibilità e capacità di utilizzo a livello periferico per riduzione del trasporto e dell'estrazione. In caso di somministrazione prolungata di alti flussi di ossigeno si consiglia di umidificarlo per evitare la secchezza delle mucose tracheali e buccali.

Si raccomanda l'attenta rilevazione dei parametri respiratori: frequenza respiratoria (FR) e saturazione (SpO₂) e, in caso di insufficienza respiratoria grave, sarà l'anestesista-rianimatore a valutare la necessità di un supporto respiratorio non invasivo o di intubazione e ventilazione meccanica.

2. Terapia antibiotica^{8,80-82}



Nelle pazienti con sospetta sepsi o shock settico si raccomanda che la somministrazione della terapia antibiotica per via endovenosa inizi prima possibile e comunque entro 1 ora dal riconoscimento della condizione. La tempestività della terapia antibiotica è infatti un elemento chiave per la sopravvivenza perché nelle 6 ore che seguono la diagnosi di sepsi e/o shock settico ogni ora di ritardo è associata a un aumento lineare della probabilità di morte.

Si raccomanda di iniziare quanto più precocemente possibile un trattamento empirico con uno o più antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire i patogeni più probabilmente coinvolti. Considerata l'elevata mortalità associata a un trattamento iniziale non appropriato, è preferibile uno schema terapeutico iniziale in eccesso piuttosto che in difetto. Nella popolazione adulta non ostetrica una terapia antibiotica empirica che non copre il patogeno responsabile dello shock settico riduce infatti la probabilità di sopravvivenza fino a 5 volte. La somministrazione di una terapia più mirata è raccomandata solo dopo l'isolamento dell'agente patogeno, l'identificazione di eventuali resistenze e/o la rilevazione di un miglioramento clinico.

BOX 8. Antibioticoterapia in caso di sepsi o shock settico⁸¹

- In tutti i casi di sospetta o accertata sepsi/shock settico somministrare il trattamento antibiotico per via endovenosa non appena possibile e comunque entro la prima ora;
- il trattamento empirico deve essere iniziato con uno o più antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire i patogeni più probabilmente coinvolti nell'eziologia della sepsi o dello shock settico;
- una volta identificato il patogeno responsabile e ottenuto l'antibiogramma e/o documentato un miglioramento clinico, occorre modulare il trattamento antibiotico.

2.1 Trattamento antibiotico empirico iniziale^{8,80-82}

Il trattamento empirico iniziale deve essere definito cercando di massimizzare l'appropriatezza terapeutica. A tal fine è opportuno valutare con attenzione e in maniera sistematica gli aspetti che possono indirizzare nella scelta degli antibiotici appropriati per ogni singolo quadro clinico.

Aspetti legati all'infezione

Qual è la sede dell'infezione?

La localizzazione anatomica dell'infezione aiuta a scegliere gli antibiotici maggiormente efficaci sui patogeni che abitualmente interessano quella sede e sulle loro capacità di penetrare nella sede dell'infezione.

Qual è la distribuzione dei patogeni prevalenti?

Valutare la loro distribuzione all'interno della comunità, dell'ospedale e dell'Unità operativa di degenza.

Esiste un problema di antibiotico resistenza?

Valutare la possibile resistenza dei patogeni prevalenti.

Aspetti legati alla paziente

Esiste un problema di deficit immunologico?

Valutare una possibile neutropenia, splenectomia, infezione da HIV non controllata, deficit di immunoglobuline, complemento o deficit di produzione o funzione dei leucociti.

Esiste un problema di ridotte difese nei confronti dell'infezione?

Valutare l'età, le comorbidità (incluse patologie croniche come il diabete e disfunzioni d'organo croniche come insufficienza epatica o renale), l'ospedalizzazione prolungata o precedente, il recente utilizzo di antibiotici, le precedenti infezioni da patogeni multi-resistenti e la presenza di dispositivi invasivi (per esempio catetere venoso centrale o catetere urinario) che potrebbero compromettere le difese dell'organismo contro l'infezione.

Per facilitare la scelta di schemi terapeutici appropriati si riportano a seguire quelli proposti per la sepsi materna con focolai a partenza dal tratto genitale, dalle vie urinarie o dalla ferita chirurgica nella *Sanford*

*Guide to Antimicrobial Therapy.*⁸² Si tratta di quattro schemi che prevedono l'utilizzo di diversi principi attivi in funzione della necessità di coprire infezioni complicate da batteri resistenti agli antibiotici e/o in caso di anamnesi positiva per allergia alla penicillina. La parte in corsivo descrive le condizioni che richiedono il passaggio da uno schema terapeutico al successivo. **Tutti gli antibiotici devono essere somministrati per via endovenosa.**

Primo schema terapeutico (prima scelta salvo condizioni particolari)	Combinazione penicillina/inibitore delle beta lattamasi (es. piperacillina/tazobactam) + aminoglicoside (es. gentamicina o amikacina) - piperacillina/tazobactam alla dose di 4,5 g ogni 6 ore (prima dose in bolo o infusione rapida per raggiungere rapidamente i livelli ematici terapeutici e in infusione protratta per 4-6 ore a seguire) - gentamicina in unica somministrazione alla dose di 5 mg/kg/die (oppure amikacina in unica somministrazione alla dose di 15 mg/kg/die)
 <i>In caso di infezione complicata da batteri produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL) come donne con recente infezione da batteri ESBL accertata microbiologicamente, o con una colonizzazione da batteri ESBL-produttori o con una recente esposizione a fluorochinoloni e/o cefalosporine il primo schema terapeutico va sostituito con il secondo</i>	
Secondo schema terapeutico	Carbapenemico ad ampio spettro (es. meropenem; imipenem/cilastatina; ertapenem; doripenem) + aminoglicoside (es. gentamicina o amikacina) - meropenem alla dose di 1 g ogni 8 ore - gentamicina in unica somministrazione alla dose di 5mg/kg/die (oppure amikacina in unica somministrazione alla dose di 15 mg/kg/die)
 <i>In caso di anamnesi positiva per shock anafilattico o reazione allergica grave alla penicillina i carbapenemici sono controindicati perché esiste una infrequente possibilità di cross-reazione tra penicilline e carbapenemici. In queste donne è possibile ricorrere al terzo schema terapeutico</i>	
Terzo schema terapeutico	Ciprofloxaciclina e aminoglicoside (es. gentamicina o amikacina) da associare a metronidazolo per coprire gli anaerobi - ciprofloxaciclina alla dose di 400 mg ogni 8-12 ore - gentamicina in unica somministrazione alla dose di 5 mg/kg/die (oppure amikacina in unica somministrazione alla dose di 15 mg/kg/die) - metronidazolo dose di carico da 1 g seguita da 500 mg ogni 6 ore
 <i>In caso di infezioni da stafilococco resistente alla meticillina (MRSA, Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus) i precedenti schemi terapeutici non sono efficaci. La valutazione del rischio di colonizzazione da MRSA nella popolazione ostetrica è difficile perché non sono disponibili criteri certi, tuttavia deve essere sospettata in caso di:</i> - <i>esposizione a terapia antibiotica con fluorochinoloni, cefalosporine o carbapenemi nei 6 mesi precedenti;</i> - <i>ospedalizzazione o terapia endovenosa nell'anno precedente il parto;</i> - <i>trasferimento da altra struttura sanitaria;</i> - <i>presenza di catetere vescicale o cateteri vascolari al ricovero ospedaliero.</i> <i>In queste donne è possibile ricorrere al quarto schema terapeutico</i>	

Quarto schema terapeutico	Combinazione penicillina/inibitore delle beta lattamasi (es. piperacillina/tazobactam) e aminoglicoside (es. gentamicina o amikacina) a cui si deve aggiungere un farmaco anti MRSA (es. vancomicina, daptomicina o teicoplanina) - piperacillina/tazobactam alla dose di 4,5 g ogni 6 ore (prima dose in bolo o infusione rapida per raggiungere rapidamente i livelli ematici terapeutici e in infusione protratta per 4-6 ore a seguire) - gentamicina in unica somministrazione alla dose di 5 mg/kg/die (oppure amikacina in unica somministrazione alla dose di 15 mg/kg/die) - daptomicina in unica somministrazione di 8 mg/kg/die oppure vancomicina 500 mg 4 volte/die oppure teicoplanina 12 mg/kg 2 volte/die nei primi 2 giorni e a seguire 12 mg/kg/die
----------------------------------	---

Ricordiamo che se si sospetta un'infezione da Candida, si può inserire un agente antimicotico nella terapia empirica iniziale. I fattori di rischio per infezione da Candida includono:

- stato di immuno-compromissione (neutropenia, chemioterapia, trapianto, diabete mellito, insufficienza epatica o renale);
- prolungato utilizzo di dispositivi invasivi (catetere per emodialisi, catetere venoso centrale);
- nutrizione parenterale;
- pancreatite necrotizzante;
- intervento chirurgico maggiore (specialmente se addominale);
- prolungata somministrazione di antibiotici a largo spettro;
- prolungata ospedalizzazione/ricovero in Terapia Intensiva;
- infezioni fungine recenti;
- colonizzazioni multisito.

La Linea Guida "Bacterial Sepsis in Pregnancy" del RCOG²¹ riporta lo spettro di azione degli antibiotici più comunemente utilizzati per il trattamento antibiotico della sepsi in gravidanza (Figura 5).

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

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

Le linee solide del grafico descrivono in maniera approssimativa la proporzione di batteri sensibili ai singoli antibiotici, le interruzioni delle linee solide descrivono il fenomeno dell'antibiotico resistenza. Considerato che in Italia il tasso di antibiotico resistenza è superiore rispetto alla media europea e negli ultimi anni risulta in ulteriore crescita, è importante scegliere gli antibiotici con il massimo rigore in base alle singole necessità. A causa del livello allarmante della resistenza antimicrobica in molti parti del mondo⁸³ la Strategia globale dell'OMS per il contenimento della resistenza antimicrobica sottolinea l'importanza di un utilizzo appropriato di antibiotici definito come: "l'utilizzo costo-efficace degli antibiotici che massimizza l'effetto clinico terapeutico e minimizza sia la tossicità legata al farmaco sia lo sviluppo di resistenza antimicrobica".⁸⁴ L'ISS in collaborazione con la Regione Lazio ha realizzato uno studio finalizzato ad analizzare le prescrizioni e il consumo di farmaci tra le donne in gravidanza al fine di migliorare la pratica prescrittiva dei professionisti sanitari. Lo studio *population-based*, che ha preso in esame 212.703 parti analizzando i farmaci assunti in gravidanza utilizzando il flusso delle prescrizioni farmaceutiche, ha evidenziato che l'81% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione e che il 50% delle donne ha ricevuto la prescrizione di un antibiotico in gravidanza.⁸⁵ Si tratta di una proporzione alta, che rinforza la necessità di valutare appropriatamente l'indicazione e le molecole per il trattamento delle infezioni durante la gravidanza. Al contrario, in caso di diagnosi di sepsi è necessario somministrare rapidamente una terapia empirica ad ampio spettro a dosaggio pieno, perché il fallimento nel raggiungere e mantenere le concentrazioni plasmatiche efficaci è stato chiaramente associato al rischio di fallimento clinico.^{8,70}

2.2 Trattamento antibiotico mirato⁸

Solo dopo l'isolamento dell'agente patogeno e la disponibilità di un antibiogramma che permette l'identificazione di eventuali resistenze e/o dopo la rilevazione di un miglioramento clinico è possibile procedere alla modulazione del trattamento antibiotico empirico iniziale.

La decisione di continuare, modulare o sospendere la terapia antibiotica ad ampio spettro deve essere presa tenendo in considerazione il giudizio clinico, supportato dal parere dell'infettivologo ove disponibile, e dalle informazioni del laboratorio. Al fine di rimodulare la terapia si raccomanda una valutazione clinica giornaliera della donna che risulta associata a una diminuzione dei tassi di mortalità. Non sono disponibili criteri definiti per decidere come sostituire la terapia ad ampio spettro con una terapia mirata, ma la disamina dei seguenti indicatori, suggeriti nel documento *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*, può essere utile:

- miglioramento clinico (risoluzione dello shock settico, riduzione della richiesta di vasopressori, ecc.);
- risoluzione dell'infezione come indicato dai biomarcatori (specialmente dalla procalcitonina);
- durata prestabilita della terapia combinata.

Se il laboratorio non conferma il sospetto di infezione è bene sospendere immediatamente la terapia antibiotica per minimizzare il rischio che la donna sviluppi una resistenza al patogeno o un effetto collaterale al trattamento, per esempio una colite da *Clostridium difficile* che richiederebbe un ulteriore antibiotico.

Per quanto riguarda la durata del trattamento antibiotico, nella maggior parte delle infezioni gravi associate a sepsi o shock settico, 7-10 giorni di terapia antibiotica sono adeguati. Una terapia più lunga può essere considerata in caso di risposta clinica lenta, qualora i focolai di infezione non siano drenabili, nel caso si sia instaurata una batteriemia con stafilococco aureo che richiede una terapia di almeno 14 giorni, e in caso di immunodeficienza. Specialmente in queste evenienze si raccomanda di consultare l'infettivologo. Trattamenti più brevi possono essere considerati in caso di rapida risoluzione clinica, a seguito di effettivo controllo del focolaio di partenza nelle sepsi intra-addominali o urinarie e in caso di pielonefrite non complicata.

La Tabella 5 riporta i dosaggi standard per la somministrazione endovenosa dei diversi antibiotici utilizzati per il trattamento della sepsi.⁸² La dose deve essere sempre adeguata al peso della paziente tenendo per esempio in debita considerazione i dosaggi in caso di pazienti obese o sottopeso.

La terapia deve sempre prevedere la somministrazione degli antibiotici per via endovenosa.

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

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

3. Terapia infusionale^{8,80}



Occorre ricordare che le alterazioni della perfusione tissutale rientrano nel quadro fisiopatologico della sepsi, anche a causa delle alterazioni fisiologiche della gravidanza che complicano l'inquadramento clinico della condizione. L'ipovolemia assoluta e/o relativa svolge un ruolo importante nella genesi delle alterazioni di perfusione tissutale proprie della sepsi. Il tempestivo reintegro volumico aiuta a correggere l'ipovolemia e

l'ipotensione materna e a migliorare l'ipoperfusione tissutale pericolosa non solo per la donna, ma anche per il feto a seguito della vasocostrizione placentare.

Un'adeguata rianimazione volumica richiede la somministrazione di **un carico volumico di 30 ml/kg di cristalloidi entro le prime 3 ore** con l'obiettivo di ripristinare il volume intravascolare e mantenere una PAM ≥ 65 mmHg.

In corso di rianimazione volumica occorre monitorare attentamente i parametri vitali e la lattacidemia per rilevare l'evoluzione del quadro clinico e identificare precocemente l'insorgenza di complicanze. Si raccomanda inoltre di porre la donna in decubito laterale sinistro per escludere la compressione aorto-cavale e considerare l'aggiunta di albumina ai cristalloidi nelle pazienti che richiedono elevate quantità di fluidi. In tutti i casi di ipoperfusione o di shock settico conclamato è raccomandato valutare la vitalità fetale. Nella sepsi anche il livello di emoglobina è un indicatore della perfusione di ossigeno di organi e tessuti. La combinazione di anemia e ipossia tissutale nella paziente settica ipotesa richiede di considerare la trasfusione di emazie per migliorare il trasporto dell'ossigeno.

Una volta applicato il protocollo di rianimazione volumica, se l'ipotensione materna persiste si pone diagnosi di shock settico, se si risolve si pone diagnosi di sepsi. Lo shock settico deve essere gestito da un anestesista-rianimatore che effettua anche un attento monitoraggio e registrazione del bilancio idrico, considerato il rischio di edema polmonare o cerebrale in queste pazienti.

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

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

La programmazione di un corretto percorso diagnostico-terapeutico deve essere guidata anche dalla condizione ostetrica associata alla sepsi. Nel periodo post natale è opportuno eseguire un'ecografia pelvica per identificare eventuali raccolte o presenza di materiale in cavità uterina. In base alla sintomatologia e al quadro clinico va considerata anche la richiesta di ulteriori approfondimenti diagnostici quali l'ecografia addome, la TAC o RM addome e pelvi per esempio per escludere ascessi pelvici o micro-ascessi uterini in caso di endometrite. Occorre inoltre considerare la diagnostica di *imaging* utile all'identificazione di possibili infezioni di origine non ostetrica, quali appendicite, ascesso pancreatico o infarto intestinale senza trascurare le infezioni di origine respiratoria. Considerato l'aspetto tempo dipendente della sepsi si raccomanda di identificare e, ove opportuno, eradicare rapidamente il focolaio settico. A tal fine si suggerisce di rimuovere tempestivamente anche i dispositivi di accesso vascolare che potrebbero rappresentare possibili fonti settiche, ovviamente dopo aver stabilito altri accessi vascolari. Posta la diagnosi della sede del focolaio settico occorre valutare anche le procedure per il suo controllo come l'evacuazione dei prodotti del concepimento, il drenaggio di ascessi, l'espletamento del parto in caso di corionamniosite, l'isterectomia in caso di necrosi miometriale e il risanamento del letto della ferita (sbrigliamento) nelle infezioni delle ferite chirurgiche.

La Tabella 6 elenca i principi attivi utilizzabili durante l'allattamento specificandone le prove disponibili in termini di sicurezza. I dati sono disponibili nel database LACTMED (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>) che mette a disposizione gratuitamente informazioni *evidence based*, aggiornate mensilmente, su farmaci e sostanze chimiche a cui possono essere esposte le madri che allattano.

BOX 9. Controllo del focolaio settico⁸

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

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

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

La sepsi in ostetricia

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

Profilassi del tromboembolismo venoso^{8,86}

In caso di sepsi è raccomandata la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso con eparina a basso peso molecolare (LMWH), salvo controindicazioni al suo utilizzo. Si suggerisce la combinazione della profilassi farmacologica con la profilassi meccanica (calze elastiche o compressione pneumatica intermittente). In caso di controindicazioni cliniche alla profilassi con LMWH si raccomanda la sola profilassi meccanica.

Le dosi profilattiche di LMWH in gravidanza e nel periodo post-natale sono quelle definite nelle linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (2012), considerando l'indice di massa corporea in modo da adattare il dosaggio agli estremi di peso corporeo:

- deltaparina 5.000 UI sottocutanea ogni 24 ore;
- nadroparina 2.850 UI sottocutanea ogni 24 ore;
- enoxaparina 4000 UI sottocutanea ogni 24 ore.

Sorveglianza ostetrica del benessere fetale e timing del parto²¹

La sepsi materna incide sul benessere fetale per l'effetto diretto dell'infezione sul feto, per le condizioni critiche materne e per gli effetti delle terapie somministrate alla donna. La decisione rispetto all'appropriata modalità e *timing* del parto deve essere individualizzata e deve tener conto della gravità delle condizioni materne, della vitalità del feto, dell'epoca gestazionale e della durata del travaglio di parto. Durante il travaglio di parto si raccomanda di sorvegliare il benessere fetale attraverso l'auscultazione della frequenza cardiaca fetale con il monitoraggio cardiotocografico in continuo, specialmente in caso di febbre materna.⁸⁷ Le infezioni endouterine si associano alle anomalie del battito cardiaco fetale, tuttavia va ricordato che il monitoraggio cardiotocografico non è un valido predittore di infezione neonatale a esordio precoce.⁸⁸ In un feto a termine i segni più comunemente riportati sul tracciato cardiotocografico (CTG) intrapartum in caso di infezione sono rappresentati da:

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

Nessuna di queste caratteristiche è specifica per un quadro di infezione, tuttavia nei feti con infezione batterica durante il travaglio la tachicardia fetale senza decelerazioni è associata a un aumentato rischio di paralisi cerebrale anche in assenza di acidemia sul cordone ombelicale.⁸⁹ Di conseguenza il rilievo di tachicardia fetale in corso di CTG intrapartum, specialmente se associata a una variabilità ridotta, in assenza di decelerazioni antecedenti o altri segni di ipossia deve spingere il clinico a prendere in considerazione l'ipotesi di un'infezione in atto.⁹⁰ Occorre sottolineare che la valutazione della frequenza cardiaca fetale deve essere rapportata ai valori attesi in base all'epoca gestazionale. Per esempio in un feto oltre il termine, la cui frequenza di base dovrebbe essere tra i 110 e i 130 bpm, valori compresi persistentemente tra i 150 e i 160 bpm possono essere la spia di un quadro infiammatorio.⁹¹ E' utile ricordare che ogni grado di incremento della temperatura materna aumenta la linea di base della frequenza fetale del 10%.⁹² Per esempio, in caso di febbre materna da infezione delle vie urinarie presso il termine di gravidanza è opportuno valutare il ripristino della FCF dopo somministrazione di antipiretici alla madre in modo da decidere il *timing* e la modalità di espletamento del parto. Le modificazioni della variabilità di base o la comparsa di decelerazioni richiedono anche una rivalutazione tempestiva dei segni di allerta precoce di deterioramento materno (pressione arteriosa media, ipossia e acidemia).⁹³

BOX 10. Timing del parto²¹

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

In caso di sepsi materna non sono disponibili sufficienti prove di efficacia a sostegno dell'esecuzione di un prelievo dallo scalpo fetale per indirizzare la pratica assistenziale. In caso di instabilità delle condizioni materne, l'espletamento del parto aumenta i tassi di mortalità materna e fetale tranne i casi in cui la fonte dell'infezione è endouterina.⁹⁴ Per questo motivo, si raccomanda di stabilizzare le condizioni materne prima dell'espletamento del parto, eccezion fatta per i casi di infezione endouterina.

Bibliografia

1. Céline L-F. Il dottor Semmelweis. Piccola Biblioteca Adelphi 1975, 19° edizione
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259-72.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;DOI:10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
4. Senior K. In the dark about sepsis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:751-2.
5. Schutte JM, Steegers EA, Schuitemaker NW, Santema JG, de Boer K, Pel M, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2010;117:399-406.
6. Acosta CD, Knight M, Lee HC, Kurinczuk JJ, Gould JB, Lyndon A. The continuum of maternal sepsis severity: incidence and risk factors in a population based cohort study. *PLoS One*. 2013;8:e67175.4.
7. Acosta CD, Kurinczuk JJ, Lucas DN, et al. Severe maternal sepsis in the UK, 2011-2012: a national case-control study. *PLoS Med* 2014;11:e1001672.
8. Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
9. Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, et al. eds. Saving Lives, Improving Mothers' Care — Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit (NPEU), University of Oxford, 2014.
10. Mohamed-Ahmed O, Nair M, Acosta C, Kurinczuk JJ, Knight M. Progression from severe sepsis in pregnancy to death: a UK population-based case-control analysis. *BJOG* 2015;122:1506-15.
11. Merien AE, van de Ven J, Mol BW et al. Multidisciplinary team training in a simulation setting for acute obstetrics emergencies: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;115:1021-31.
12. Penney G, Brace V. Near miss audits in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:145-50.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
14. Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative Working Group. The Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative: a call for collaboration and action by 2030. *Lancet Glob Health* 2017;5:e390-1.
15. [World Health Organization Statement on Maternal Sepsis](#). Ginevra, 2017.
16. Royal Berkshire - NHS Foundation Trust Maternal, Sepsis prevention, recognition and management, 2016.
17. Bonet M, Souza JP, Abalos E, Fawole B, Knight M, Kouanda S, Lumbiganon P, Nabhan A, Nadisauskiene R, Brizuela V, Metin Gülmezoglu A. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod Health* 2018;DOI:10.1186/s12978-017-0437-8.
18. D'Aloja P, Lega I, Maraschini A, Donati S. WHO GLOSS: a global study to promote the reduction of preventable maternal and neonatal deaths related to sepsis. *Recent Prog Med* 2017;108(9):363-365.
19. D'Aloja P, Lega I, Maraschini A, Andreozzi S, Pediconi M, Bucciarelli M, Donati S e il Gruppo di lavoro sorveglianza ostetrica ISS-Regioni. I Progetti ISS-REGIONI per migliorare l'assistenza alla nascita in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2018;31(2):7-9.
20. Kelly CA, Upex A, Bateman DN. Comparison of consciousness level assessment in the poisoned patient using the alert/verbal/painful/unresponsive scale and the Glasgow Coma Scale. *Ann Emerg Med* 2004;44:108-13.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial sepsis in pregnancy, Green top Guideline N. 64a – 2012.

22. Dolea C, Stein C. [Global burden of maternal sepsis in the year 2000. Evidence and information for policy](#). World Health Organization, Ginevra, 2003.
23. Kramer HMC, Schutte JM, Zwart JJ, et al. Maternal mortality and severe morbidity from sepsis in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:647-53.
24. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(Suppl 1):1-203.
25. Knight M, Nair M, Tuffnell D, Shakespeare J, Kenyon S, Kurinczuk JJ (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013-15. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2017.
26. Donati S, Maraschini A, Lega I, D'Aloja P, Buoncristiano M, Manno V and the Regional maternal mortality working group Maternal mortality in Italy: results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scandinav* 2018;DOI:10.1111/aogs.13415.
27. Knight M, INOSS working group, The International Network of Obstetric Survey Systems (INOSS): benefits of multi-country studies of severe and uncommon maternal morbidities. *Acta Obstet Gynecol Scandinav* 2014;93:127-31.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline, Postnatal care up to 8 weeks after birth, 2015
29. Sistema nazionale linee guida (SNLG), Istituto superiore di sanità (ISS). Gravidanza fisiologica Linea guida 20. Roma, ISS, 2016.
30. Macias AE, et al. for the Global Influenza Initiative. The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9:S31-7.
31. Ministero della Salute Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Ufficio III ex D.G.Prog. Manuale di formazione per il governo clinico: la sicurezza dei pazienti e degli operatori. 2012.
32. AGENAS. Linee di indirizzo per la prevenzione delle complicanze in gravidanza. Agenzia Nazionale Per i Servizi Sanitari Regionali, 2017.
33. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No 732 Influenza vaccination during pregnancy *Obstet Gynecol* 2018;131:e109-14.
34. [World Health Organization fact sheet on influenza](#), WHO 2018.
35. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2017-2018. Roma, Repubblica Italiana, 2017
36. World Health Organization, Recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections, 2015.
37. Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA <http://www.aifa.gov.it/content/oms-nuove-linee-guida-la-prevenzione-e-il-trattamento-delle-infezioni-nel-periodo-del-peripartum>
38. Quinn AC, Meek T, Waldmann C. Obstetric early warning systems to prevent bad outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:268-72.
39. Lewis G (ed). The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London, CEMACH, 2007.
40. Singh S, McGlennan A, England A, Simons R. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system. *Anaesthesia* 2012;67:12-18.

La sepsi in ostetricia

41. Singh A, Guleria K, Vaid NB, Jain S. Evaluation of maternal early obstetric warning system (MEOWS chart) as a predictor of obstetric morbidity: a prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;207:11-7.
42. Mhyre JM, D'Oria R, Hameed AB, et al. The maternal early warning criteria: a proposal from the national partnership for maternal safety. *Obstet Gynecol* 2014;124:782-6.
43. ACOG II. American College of Obstetricians and Gynecologists District II. [Safe Motherhood Initiative. Maternal Early Warning Systems](#). 2014.
44. Shields LE, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Use of Maternal Early Warning Trigger tool reduces maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:527.e1-527.e6.
45. Friedman AM, Campbell ML, Kline CR, Wiesner S, D'Alton ME, Shields LE. Implementing Obstetric Early Warning Systems. *AJP Rep* 2018;8:e79-84.
46. Friedman AM. Maternal Early Warning Systems. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42:289-98.
47. Isaacs RA, Wee MY, Bick DE, et al. members of the Modified Obstetric Early Warning Systems Research Group. A national survey of obstetric early warning systems in the United Kingdom: five years on. *Anaesthesia* 2014;69:687-92.
48. Sistema nazionale linee guida (SNLG), Istituto superiore di sanità (ISS). [Emorragia postpartum: come prevenirla, come curarla](#). Linea guida n. 26 Roma: ISS, 2016. Testo integrale: www.iss.it/binary/moma/cont/LGEPPcorrigge.pdf
49. Mackintosh N, Watson K, Rance S, Sandall J. Value of a modified early obstetric warning system (MEOWS) in managing maternal complications in the peripartum period: an ethnographic study. *BMJ Qual Saf* 2014;23:26-34.
50. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial sepsis following pregnancy, Green top Guideline N. 64b, 2012.
51. Chebbo A, Tan S, Kassis C, Tamura L, Carlson RW. Maternal sepsis and septic shock. *Critical Care Clinics* 2016; 32: 119-135.
52. Axelsson D, Blomberg M. Maternal obesity, obstetric interventions and post partum anaemia increase the risk of post partum sepsis: a population-based cohort study based on Swedish medical health registers. *Infect Dis*, London, 2017.
53. Karlsson E, et al. Review of the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respir Virus* 2012;6:449e60.
54. La sorveglianza Passi - Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. <http://www.epicentro.iss.it/passi/> Dati non pubblicati, per gentile concessione della dott.ssa Maria Masocco
55. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.:CD007482.
56. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Thinkhamrop B. Antibiotic prophylaxis for third- and fourth-degree perineal tear during vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7;(10):CD005125.
57. Lavi Oud, Pregnancy-associated severe sepsis: contemporary state and future challenges. *Infect Dis Ther* 2014;3:175-89.
58. Elton RJ, Chaudhari S. Sepsis in obstetric. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2015.
59. Palaniappan N, Menezes M, Wilson P. Group A streptococcal puerperal sepsis: management and prevention. *Obstet Gynaecol* 2012;14:9-16.
60. Epicentro, 2016. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/listeria/listeria.asp>
61. Lamont RF, Sobel JD, et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011;118:1155-62.
62. Burney LE. [Influenza immunization: statement](#). *Public Health Rep* 1960;75:944.

63. Macias AE, et al. for the Global Influenza Initiative. The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. Influenza Other Respir Viruses 2015;9:S31-7.
64. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2017-2018. Roma: Repubblica Italiana, 2017.
65. Fell DB, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. Vaccine 2017;35:5738-50.
66. Madhi SA, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. N Engl J Med 2014;371:918-31.
67. Zaman K, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med 2008;359:1555-64.
68. Blanchard-Rohner G, et al. Influenza vaccination given at least 2 weeks before delivery to pregnant women facilitates transmission of seroprotective influenza-specific antibodies to the newborn. Pediatr Infect Dis J 2013;32:1374-80.
69. Myers ER, et al. Influence of timing of seasonal influenza vaccination on effectiveness and cost-effectiveness in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2011;204:S128-40.
70. Rusconi AM, Bossi I, Lampard JG, Szava-Kovats M, Bellone A, Lang E. Early goal-directed therapy vs usual care in the treatment of severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med 2015;10:731-43.
71. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.
72. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. Minerva Anestesiol 2012;78:712-24.
73. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-73.
74. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
75. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012. Critical Care Med 2013;41:580-637.
76. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. Crit Care Med 2015;43:3-12.
77. Arora KS, Shields LE, Grobman WA, D'Alton ME, Lappen JR, Mercer BM. Triggers, bundles, protocols, and checklists. What every maternal care provider needs to know. Am J Obstet Gynecol 2016;214:444-51.
78. Brown KN, Arafeh JMR. Obstetric sepsis: focus on the 3-hour bundle. J Perinat Neonatal Nurs 2015;29:213-21.
79. Albright CM, Ali TN, Lopes V, Rouse DJ, Anderson BL. Lactic acid measurement to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. Am J Perinatol 2015;32:481-6.
80. Robson WP, Daniels R. The Sepsis Six: helping patients to survive sepsis. Brit J Nurs 2008;17:16-21.
81. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med 2014;42:1749-55.
82. Gilbert David N, Eliopoulos George M, Chambers Henry F, Saag Michael S, Pavia Andrew T (Editor). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018 48th Edition
83. European Centre for Disease Prevention and Control. Combined resistance and carbapenem resistance increasing in Europe, shows the ECDC annual report on antimicrobial resistance surveillance. 2017.

84. World Health Organization - Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. WHO, Aprile 2015
85. Ventura M, Maraschini A, D'Aloja P, Kirchmayer U, Lega I, Davoli M, Donati S. Drug prescribing during pregnancy in a central region of Italy, 2008-2012. BMC Public Health 2018;DOI:10.1186/s12889-018-5545-z.
86. Guyatt G, Akl E, Crowther M, Holger J, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.
87. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. [Intrapartum care: Care of healthy women and their babies during childbirth](#). London, RCOG Press, 2007.
88. Aina-Mumuney AJ, Althaus JE, Henderson JL, Blakemore MC, Johnson EA, Graham EM. Intrapartum electronic fetal monitoring and the identification of systemic fetal inflammation. J Reprod Med 2007; 52:762-8.
89. Sameshima H, Ikenoue T, Ikeda T, Kamitomo M, Ibara S. Association of non reassuring fetal heart rate patterns and subsequent cerebral palsy in pregnancies with intrauterine bacterial infection. Am J Perinatol 2005;22:181-7.
90. Ugwumadu A. Understanding cardiotocographic patterns associated with intrapartum fetal hypoxia and neurologic injury. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2013;27:509-36.
91. Ugwumadu A. Are we (mis)guided by current guidelines on intrapartum fetal heart rate monitoring? Case for a more physiological approach to interpretation. BJOG 2014;121:1063-70.
92. Chandrachud E. Handbook of CTG interpretation: from patterns to physiology. Cambridge University Press, 2017.
93. American College of Obstetricians and Gynaecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Practice Bulletin No. 100: Critical care in pregnancy. Obstet Gynecol 2009;113:443-50.
94. Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. Crit Care Clin 2004;20:651-60.