

Σήψη και Σηπτικό Σύνδρομο

Δρ. Αικατερίνη Κ. Μασγάλα
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος
Επιμελήτρια Α'

Ορισμοί

- Βακτηραιμία (μυκηταιμία)

Παρουσία βιώσιμων μικροβίων ή μυκήτων στο αίμα

- Λοίμωξη

Φλεγμονώδης απάντηση του ξενιστή στους εισβάλλοντες μικροοργανισμούς.

*Levy MM et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS
Crit Care Med 2003; 31:1250*

Ορισμοί

- **SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)**

Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

- $\Theta > 38.5^{\circ} \text{ C}$ ή $< 35.0^{\circ} \text{ C}$
- Σφύξεις $> 90/\text{min}$ ή $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$
- $\text{WBC} > 12.000$ ή $< 4000 \text{ cells/mL}$ ή $> 10\%$ άωρες μορφές

Ορισμοί

- Σήψη

SIRS ως απάντηση σε επιβεβαιωμένη λοίμωξη (καλλιέργεια (+), ή πιθανή εστία λοίμωξης (SSI))

- Σοβαρή σήψη

Σήψη με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα σημεία

- Δικτυωτή πελλίωση
- Τριχοειδική επαναιμάτωση > 3 sec
- Διούρηση < 0.5 mL/kg/h
- Γαλακτικό > 2 mmol/L
- Αιφνίδια διαταραχή επιπέδου συνείδησης ή παθολογικά ευρήματα στο ΗΚΓ
- PLT < 100.000
- ΔΕΠ
- ALI ή ARDS
- Καρδιακή δυσλειτουργία (Echo)

Ορισμοί

■ Σηπτικό σοκ

Σοβαρή σήψη και ένα από τα ακόλουθα:

- Μέση αρτηριακή πίεση <60 mm Hg (ή <80 mm Hg σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης) και αφού έχει χορηγηθεί 40-60 mL/kg N/S 0.9%
- Ανάγκη χορήγησης ντοπαμίνης >5 mcg/kg/min ή νορεπινεφρίνης ή επινεφρίνης <0.25 mcg/kg/min για συντήρηση ΜΑΠ >60 mm Hg (ή >80 mm Hg σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης)

Ορισμοί

- Ανθεκτικό σηπτικό σοκ

Ανάγκη χορήγησης ντοπαμίνης $>15 \text{ mcg/kg/min}$ ή νορεπινεφρίνης ή επινεφρίνης $>0.25 \text{ mcg/kg/min}$ για συντήρηση μέσης ΑΠ $>60 \text{ mm Hg}$ (ή $>80 \text{ mm Hg}$ σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης)

Ορισμοί

MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)

Η παρουσία οργανικής δυσλειτουργίας σε βαρέως πάσχοντα ασθενή η ομοιόσταση του οποίου δεν μπορεί να διατηρηθεί χωρίς παρέμβαση.

- **Πρωτοπαθές** Αποτέλεσμα συγκεκριμένης προσβολής όπου η οργανική δυσλειτουργία μπορεί να αποδοθεί απ' ευθείας στο αίτιο (π.χ ΟΝΑ από ραβδομυόλυση)
- **Δευτεροπαθές** Συνέπεια της αντίδρασης του ξενιστή (π.χ ARDS σε παγκρεατίτιδα)

Ορισμοί

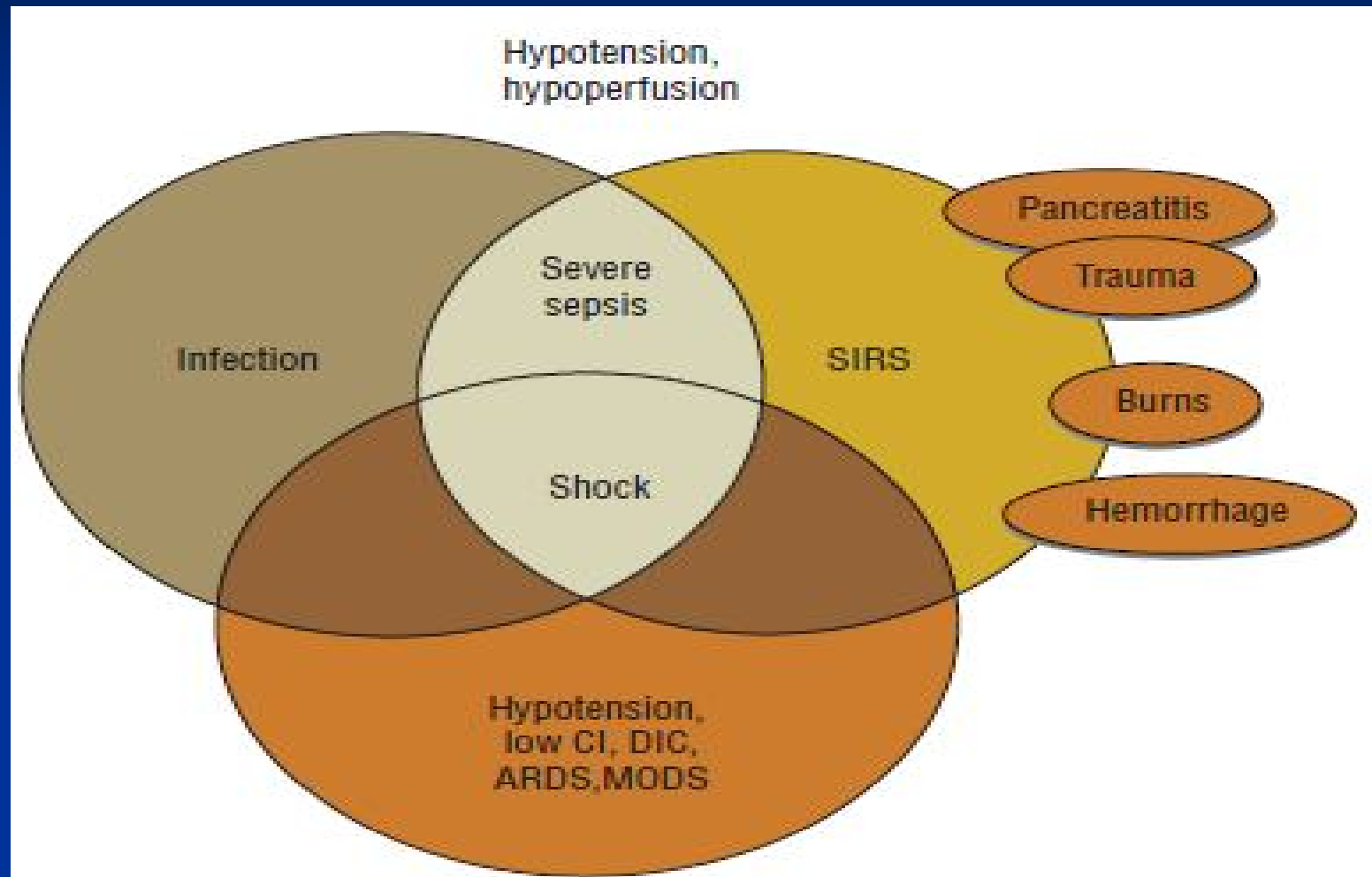


FIGURE 123-1. Relationship of infection, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic shock.

Επιδημιολογία

- Η σήψη εμφανίζεται περίπου στο 2% των νοσηλευομένων ασθενών και στο 75% των ασθενών της ΜΕΘ με θνητότητα 20-50%.
- Το ποσοστό των ασθενών με σήψη και οργανική δυσλειτουργία, αυξήθηκε από 26% σε 44% σε περίοδο 10 χρόνων.

Martin GS et al. N Engl J Med 2003; 348:1546

Dombrowsky et al. Crit care Med 2007; 35:1244

Επιδημιολογία

■ Παράγοντες κινδύνου

- ✓ Βακτηραιμία
- ✓ Προχωρημένη ηλικία (≥ 65 ετών)
- ✓ Διαταραχές του ανοσιακού μηχανισμού
- ✓ Εξωνοσοιομειακή πνευμονία

Sands KE et al JAMA 1997; 278: 234.

Επιδημιολογία

- Συχνότερα παθογόνα:
 - ✓ *E.coli* (13%)
 - ✓ *Klebsiella pneumoniae* (8%)
 - ✓ *Pseudomonas aeruginosa* (8%)
 - ✓ *Acinetobacter spp* (6%)
 - ✓ *Staph. aureus*
 - ✓ *Staph CNS*
 - ✓ *Enterococcus spp.*
 - ✓ *Candida spp.*

Martin GS et al. N Engl J Med 2003; 348:1546

Επιδημιολογία

Συχνότερες λοιμώξεις

- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (36%)
- Πρωτοπαθής βακτηριαμία (20%)
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (20%)
- Λοιμώξεις ανώτερου ουροποιητικού (13%)
- Λοιμώξεις δέρματος, μαλακών μορίων (7%)

Επιδημιολογία

- Κλινικές εκδηλώσεις σοβαρής οργανικής δυσλειτουργίας
 - ✓ Οξεία αναπνευστική δυσχέρεια
 - ✓ Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
 - ✓ Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη

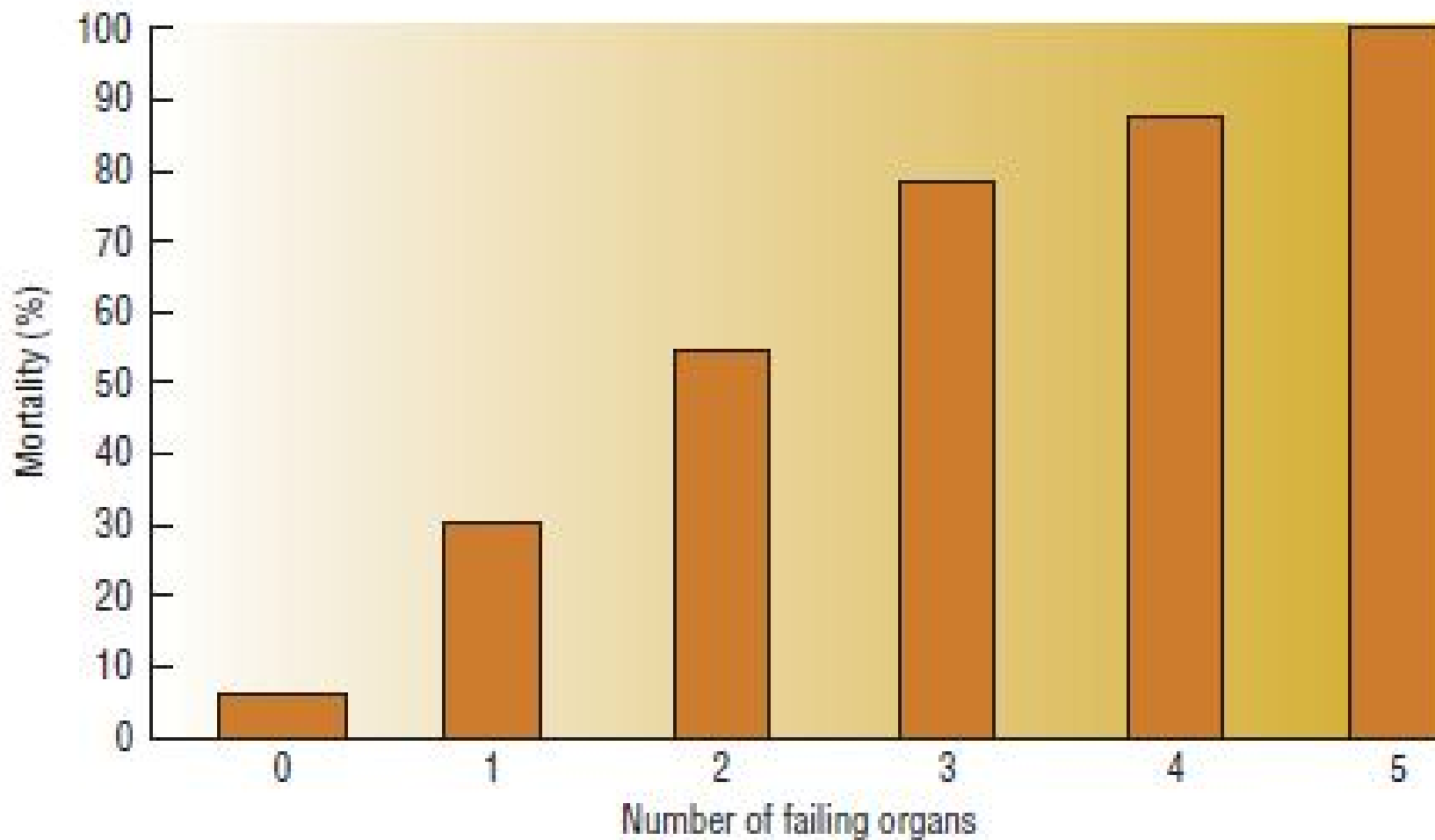
Επιδημιολογία

Η θνητότητα αυξάνει ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου.

- SIRS → 7%
- Σήψη → 16%
- Σοβαρή σήψη → 20%
- Σηπτικό σοκ → 46%

Rangel-Frausto MS et al JAMA 1995; 273:117

Επιδημιολογία

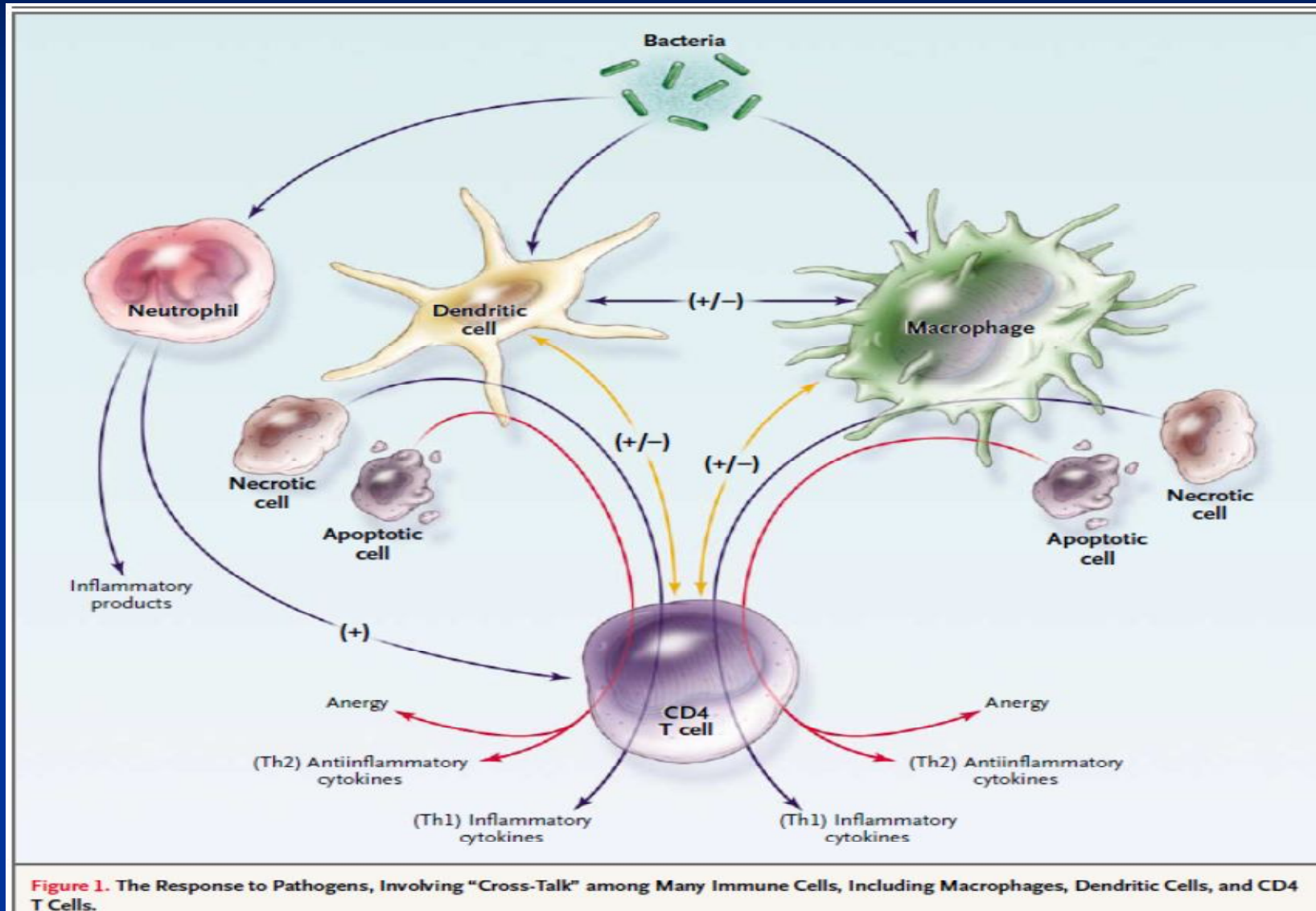


Επιδημιολογία

- Κακοί προγνωστικοί παράγοντες
 - ✓ Υποθερμία ($<35.5^{\circ}\text{C}$)
 - ✓ Λευκοπενία ($<4000/\text{mm}^3$)
 - ✓ Υποκείμενα νοσήματα
 - ✓ Ηλικία
 - ✓ Εστία λοίμωξης (ουροσήψη χαμηλά ποσοστά θνητότητας)

Knaus WA et al. Chest 1992; 101: 1656

Παθοφυσιολογία

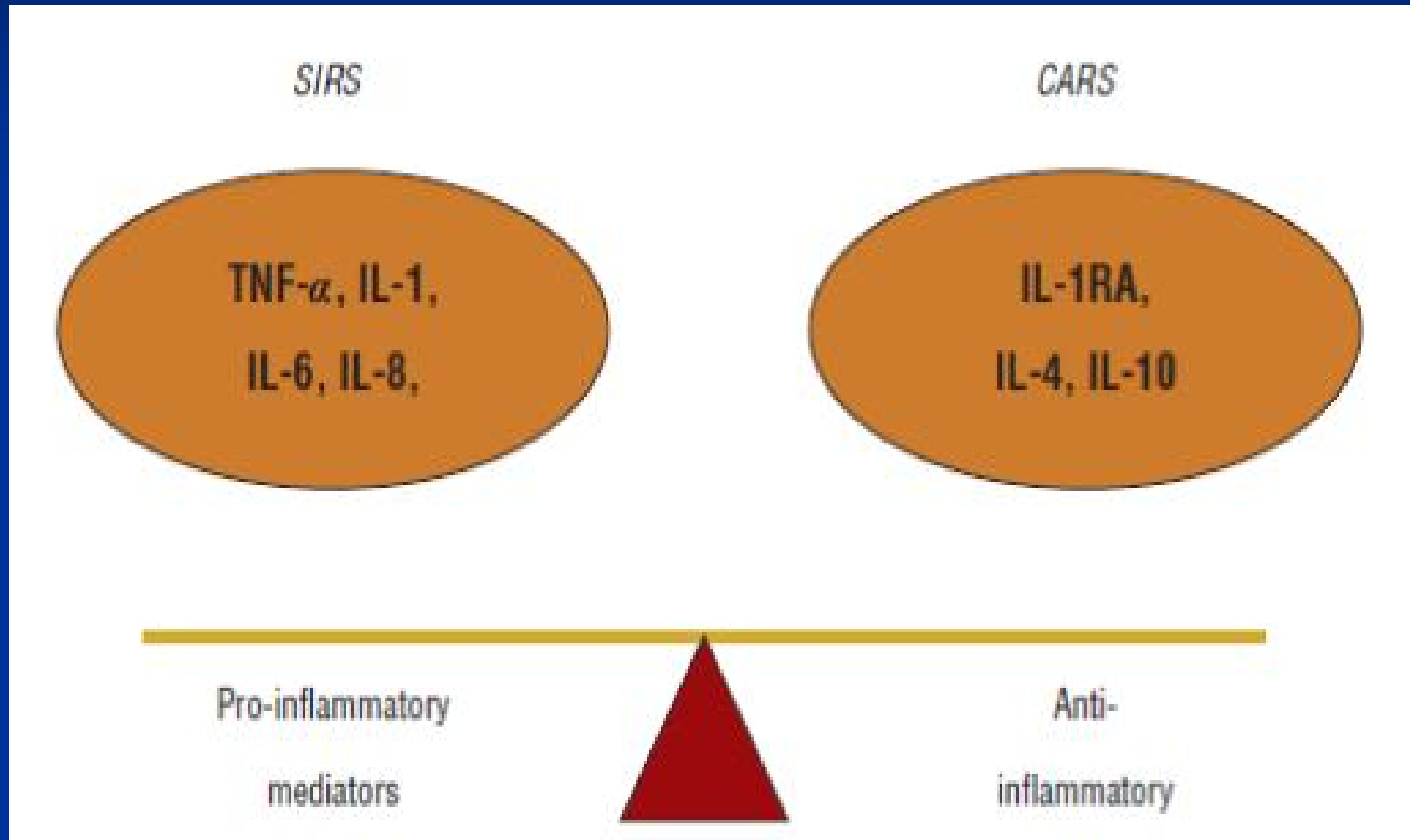


Παθοφυσιολογία

- Βλάβη ιστού → απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών και αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών → ισορροπία → διόρθωση της βλάβης
- Διαταραχή της ισορροπίας → Ανοσολογική «πάρεση».

Bone RC et al Ann Intern Med 1991; 115:457

Παθοφυσιολογία



Παθοφυσιολογία

Οι **κυτταροκίνες** παράγονται ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης παθογόνων και μονοκυττάρων και διακρίνονται σε:

- Προ-φλεγμονώδεις: TNF- α , (IL)-1 β , IL-6, IL-8.
- Αντι-φλεγμονώδεις: IL-4, IL-10.
- Αντιφλεγμονώδεις μηχανισμοί: sTNFR1, sTNFR2, IL-1ra, TREM-1.

Pinsky MR et al Chest 1993;103:565

Kellum JA et al Arch Intern Med 2007;167:1655

Παθοφυσιολογία

Μοριακές δομές που σχετίζονται με το παθογόνο **PAMPs**
(Pathogen Associated Molecular Patterns)

- **LPS**: Λιποπολυσακχαρίτες της εξώτατης μεμβράνης των gram (-) βακτηριδίων.
- **LTA**: Λιποτειχοϊκό οξύ του κυτταρικού τοιχώματος των gram (+) κόκκων.
- **B-D-γλυκάνη** της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων
- Δομές βακτηριακού DNA

CineI et al Curr Opin Infect Dis 2007; 20:345.

Παθοφυσιολογία

Οι PAMPs αναγνωρίζονται από συγκεκριμένους υποδοχείς των κυττάρων του αίματος ή των μακροφάγων των ιστών **PRRs** (Pattern Recognition Receptors).

Πιο γνωστοί: TLRs και TREM.

Bouchon A et al Nature 2001;410:1103.

Παθοφυσιολογικά επακόλουθα της ενεργοποίησης του σηπτικού μηχανισμού

- **Οξεία πνευμονική βλάβη ή ARDS:** Πνεύμονας → Το όργανο που ανεπαρχει πρώτο (Υποξυγοναιμία και διάσπαρτα πνευμονικά διηθήματα χωρίς ευρήματα αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας)
- **Υπερδυναμική κυκλοφορία** αυξημένη καρδιακή παροχή, μείωση των περιφερικών αντιστάσεων (NO, TNF α , IL-1 β) → (Αρ)ΚΑ → ΟΝΑ
- **Υπεργλυκαιμία** (αντίσταση στην ινσουλίνη), λειτουργική ανεπάρκεια επινεφριδίων.
- **Υπερανάπτυξη βακτηριακής χλωρίδας** (λειτουργική πάρεση του εντέρου), βακτηριακή αλλόθεση

Διάγνωση

- Προσδιορισμός εστίας λοίμωξης (πνεύμονες, κοιλιά, ούρα, μαλακά μόρια, κεντρικοί καθετήρες)
- Καλλιέργειες-απεικονιστικές μέθοδοι
- TREM-1: Αυξάνεται στο πλάσμα ασθενών με σήψη (ευ: 96%, ειδ: 89%). Μικρός αριθμός κλινικών μελετών. Δεν συστήνεται
- Προκαλσιτονίνη: Ευ: 71%, ειδ: 71%
Μικρός αριθμός κλινικών μελετών. Δεν συστήνεται.

Gibot S et al Ann Intern Med 2004;141:9

Tang Bm et al Lancet Infect Dis 2007; 7:210

Θεραπεία

■ Αρχική ανάνηψη (στις πρώτες 6 h)

Εναρξη ανάνηψης άμεσα σε ασθενείς με υπόταση ή γαλακτικό >4 mmol/L (1C).

Στόχοι

- ΚΦΠ 8-12 mm Hg
- Μέση Αρτηριακή Πίεση ≥ 65 mm Hg
- Ωριαία αποβολή ούρων ≥ 0.5 ml/kg/h
- Κορεσμός O₂ άνω κοίλης $\geq 70\%$ ή μικτό φλεβικό $\geq 65\%$ ή αρτηριακό $\geq 90\%$

Dellinger RP Crit Care Med 2008;36(1) (International Guidelines for severe Sepsis and Septic Shock, Surviving Sepsis Campaign)

Θεραπεία

- Εναρξη αντιμικροβιακής αγωγής την πρώτη ώρα από την αναγνώριση σοβαρής σήψης (1D) ή σηπτικού σοκ (1B)
- Ευρέος φάσματος αντιβιοτικά με δραστηριότητα στα πιθανά παθογόνα και με καλή διεισδυτικότητα στην πιθανή εστία λοίμωξης (1B)
- Διάρκεια θεραπείας 7-10 ημέρες. Μεγαλύτερη αν η απάντηση είναι αργή αν υπάρχουν μη παροχετεύσιμες συλλογές ή αν υπάρχουν ανοσολογικά ελλείμματα(1D)
- Θεραπεία αποκλιμάκωσης ανάλογα με τις ευαισθησίες του μικροβίου (2D) και διακοπή θεραπείας αν δεν αποδειχθεί λοίμωξη (1D)

Θεραπεία

■ Αντιμικροβιακή θεραπεία

Χωρίς παράγοντες για *ps. aeruginosa*

Vancomycin+ceftriaxone, cefotaxime

Vancomycin+pip/tazo, tic/clav

Vancomycin+meropenem

Θεραπεία

Με παράγοντες για *ps. aeruginosa*

- Vancomycin + δύο από τα επόμενα
- Αντιψευδομοναδικές κεφαλοσπορίνες (ceftazidime, cefipime)
- Αντιψευδομοναδικούς αναστολείς (pip/tazo, tic/clav)
- Αντιψευδομοναδικές κινολόνες (ciprofloxacin)
- Αμινογλυκοσίδες (gentamicin, ampicillin)
- Μονομπακτάμες (aztreonam)

Ποτέ συνδυασμός αντιμικροβιακών από την ίδια ομάδα.

Αναγκαία ή γνώση της τοπικής ευαισθησίας

Θεραπεία

■ Χορήγηση υγρών

- ✓ Χορήγηση κολλοειδών ή κρυσταλλοειδών διαλυμάτων (1B)
- ✓ Στόχος: ΚΦΠ ≥ 8 mm Hg ή ≥ 12 mm Hg για τους ασθενείς σε αναπνευστήρα (1C)
- ✓ 1000 ml κρυσταλλοειδούς ή 300-500 ml κολλοειδούς διαλύματος σε 30 min (1D)
- ✓ Ο ρυθμός της χορήγησης υγρών μειώνεται αν η πίεση πλήρωσης της καρδιάς αυξηθεί χωρίς αιμοδυναμική βελτίωση (1D)

Θεραπεία

■ Ινότροπα

- ✓ Διατήρηση ΜΑΠ ≥ 65 mm Hg (1C)
- ✓ Νορεπινεφρίνη και ντοπαμίνη είναι τα ινότροπα επιλογής (1C)
- ✓ Δε συστήνεται η χρήση της χαμηλής δόσης ντοπαμίνης για νεφρική προστασία (1A)
- ✓ Δοβουταμίνη σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (αυξημένες πιέσεις πληρώσεως της καρδιάς, χαμηλό κλάσμα εξώθησης) (1C)

Θεραπεία

- Ανασυνδυασμένη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C

Σε ενήλικες με σοβαρή δυσλειτουργία οργάνων οφειλόμενη σε σήψη, ή APACHE II ≥ 25 αν δεν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης (2B) (2C για τους μετεγχειρητικούς ασθενείς)

Θεραπεία

■ Προϊόντα αίματος

- ❖ Χορήγηση μονάδων αίματος όταν $Hb < 7.0 \text{ g/dL}$ με στόχο $Hb 7.0-9.0 \text{ g/dL}$ για ενήλικες. Τα όρια αυξάνονται για τους ασθενείς με ισχαιμία μυοκαρδίου, σοβαρή υποξαιμία, γαλακτική οξέωση (1B)
- ❖ Όχι στη χορήγηση αντιθρομβίνης (1B)
- ❖ Χορήγηση PLT όταν $PLT < 5000/\text{mm}^3$ χωρίς σημεία αιμορραγίας ή $PLT > 5000-30.000/\text{mm}^3$ με σημεία αιμορραγίας (2D)

Θεραπεία

- Ελεγχος γλυκόζης αίματος

Χορήγηση IV ινσουλίνης με στόχο γλυκόζη αίματος < 150 mg/dL (2C)

Ελεγχος σε ασταθείς ασθενείς κάθε 1-2 h (κάθε 4 h σε σταθερούς ασθενείς) (1C)

Θεραπεία

□ Προφύλαξη για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

Χορήγηση ΗΧΜΒ, ειτός αν υπάρχει αντένδειξη (1A)

□ Προφύλαξη για stress ulcer

Με Η2 ανταγωνιστές (1A) ή PPIs (1B).

□ Κορτικοειδή

Υδροκορτιζόνη 50 mg X 4 για 7 ημέρες σε ασθενείς με σηπτικό σοκ που δεν ανταποκρίνονται στα υγρά ή στα ινóτροπα (2C).

Θεραπεία

Ερευνητικά φάρμακα για τη σήψη

- Anti-TLR-2, anti-TLR-4
- IVIG
- Μονοκλωνικά αντιενδοτοξινικά Abs (HA-1A, ECA)
- Απενεργοποίηση ή αφαίρεση ενδοτοξινών (π.χ έγχυση αλκαλικής φωσφατάσης, αιμοδιάχυση μέσω πολυμυξίνης B)
- INF-gamma, G-CSF, GM-CSF
- Αντι-κυτταροκίνες [π.χ Abs κατά του αναστολέα μετανάστευσης μακροφάγων (MIF)]
- Αιμοδιήθηση (αφαίρεση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών)
- Αντιθρομβίνη III
- Ηπαρίνη

Θεραπεία

- Ν-αιετυλοκυστεΐνη
- Ναλοξόνη
- Πεντοξυφιλίνη
- Στατίνες
- Αναστολείς νιτρικού οξειδίου
- Ανταγωνιστές βραδυκυκνίνης
- Ιβοπροφένη
- Αυξητική ορμόνη

Συμπεράσματα

➤ **Εγκαιρη** Διάγνωση (SIRS vs Sepsis)

➤ **Εγκαιρη** Παρέμβαση (σε 6 h)

Ventilation (αερισμός)

Infusion (υγρά)

Pump (ινώτροπα)

➤ **Εγκαιρη** Θεραπεία (σε 1 h αντιμικροβιακή αγωγή)