

# Ο βαρέως πάσχων ασθενής στο τμήμα και στο ΤΕΠ

## Σηπτική καταπληξία

Γαβριελάτου Ευδοκία  
Εξειδικευόμενη ΜΕΘ - Παθολόγος

07/02/2020

# Παρουσίαση περιστατικού

- Γυναίκα 70 ετών προσέρχεται στα ΤΕΠ λόγω αδυναμίας, καταβολής δυνάμεων, γενικευμένης κακουχίας.
- Ατομικό αναμνηστικό: αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, συχνές ουρολοιμώξεις (2 επεισόδια το τελευταίο έτος), ιστορικό νεφρολιθίασης
- Φαρμακευτική αγωγή κατ'οίκον: βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, σιμβαστατίνη
- Παρούσα νόσος: από 3μέρου καταβολή δυνάμεων, ναυτία. Έμετοι (-), εμπύρετο (-), ρίγος (-). Δυσουρία.

# Στα ΤΕΠ

- Ζωτικά σημεία: ΑΠ 90/60mmHg, Σφ 100/min, Θ 36, SO<sub>2</sub> 99%.
- Κλινική εξέταση: όψη ωχρή, λοιπή κλινική εξέταση κ.φ
- ECG: SR, χωρίς διαταραχές
- Ro θώρακος: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Εργαστηριακός έλεγχος: WBC 8.22 (poly 92%), creat 2.4mg/dl, CRP 5.1mg/dl, λοιπός εργαστηριακός έλεγχος κ.φ
- Γενική ούρων : άφθονα πυοσφαίρια
- US νεφρών : χωρίς παθολογικά ευρήματα

Η ασθενής εισάγεται σε Παθολογική Κλινική με διάγνωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και πιθανής λοίμωξης ουροποιητικού.

Τίθεται σε αντιβιοτική αγωγή με κεφτριαξόνη και iv ενυδάτωση με N/S 60ml/h.

# Στον όροφο

Αρχική αιμοδυναμική και κλινική βελτίωση.

3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας:

Ασθενής υπνηλική. GCS 13/15. ΑΠ 60/40mmHg, Σφ 120/min, SO<sub>2</sub> 94%, Θ 38.6. RR 24/min. Ευαισθησία στην ψηλάφηση της ΔΕ κοιλιακής χώρας.

Εργαστηριακός έλεγχος: αύξηση δεικτών φλεγμονής (WBC 13.2, CRP 21.4mg/dl), creat.1.7mg/dl, lac 1.8.

Καλλιέργεια ούρων: *Pseudomonas aeruginosa* (R: ceftriaxone)



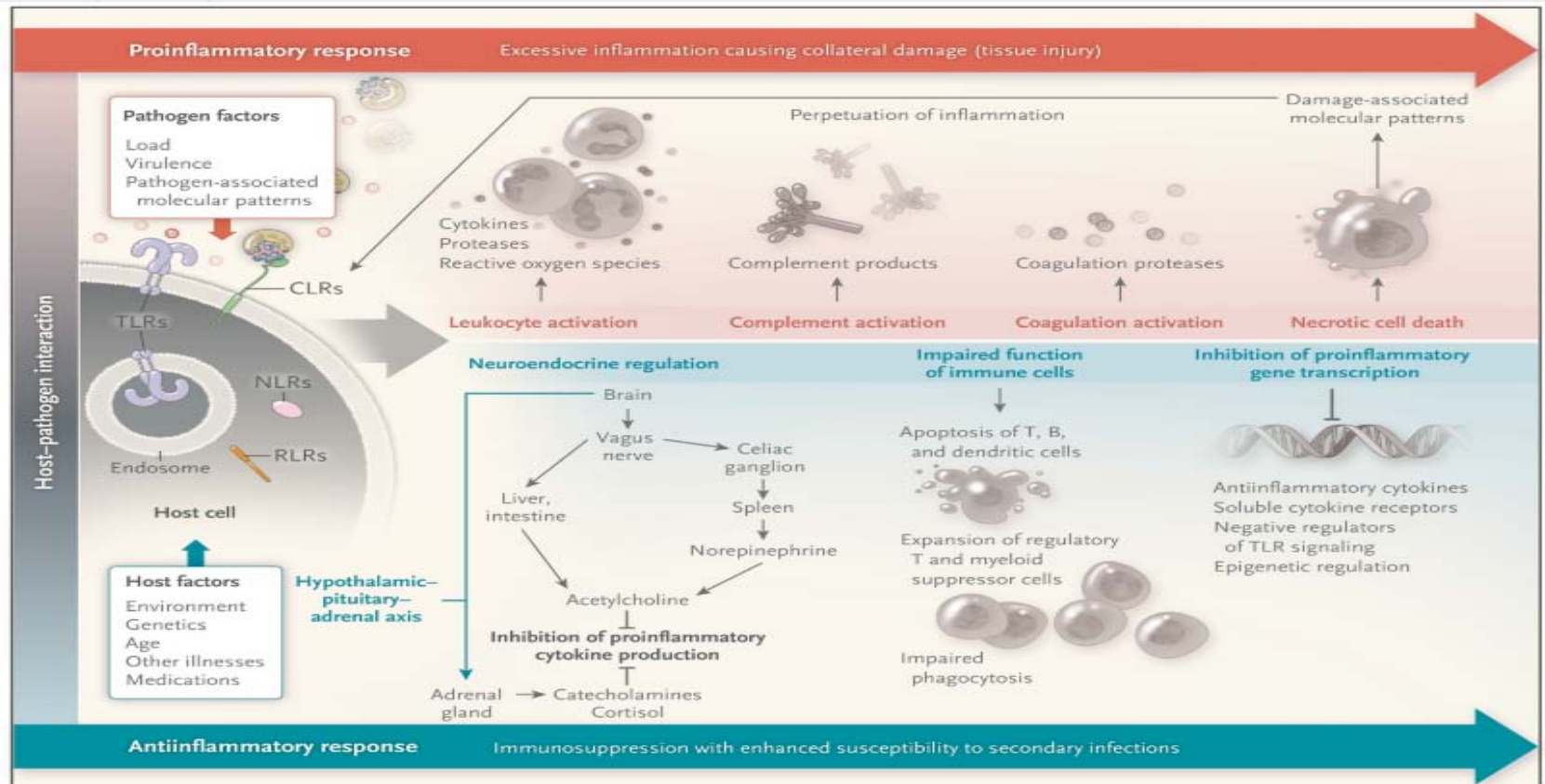
- 2L N/S 0.9% iv (βάρος ασθενούς 70kg)
- αναβάθμιση αντιβιοτικής αγωγής σε πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη βάσει αντιβιογραμμάτων από κ/α ούρων
- έναρξη χορήγησης νοραδρεναλίνης

# Ερώτηση 1

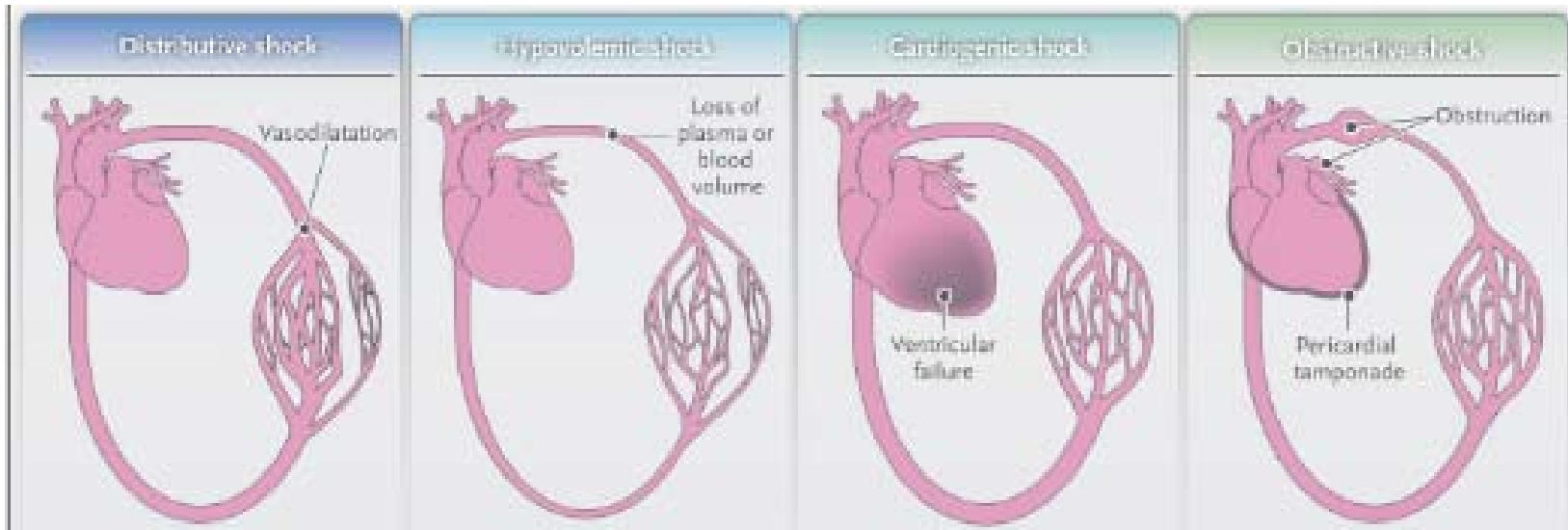
Μετά την αρχική αντιμετώπιση με υγρά και αγγειοσυσπαστικά η ασθενής έχει ΑΠ 80/50mmHg. Λαμβάνει levorphanol 5mg/h (0.19mcg/kg/min). Είναι σε PEEP O<sub>2</sub> 4l/min. ABG: pH 7.37, pCO<sub>2</sub> 38, pO<sub>2</sub> 108, HCO<sub>3</sub> 21, Lac 2.2. GCS 13/15. Ποια είναι η επόμενη κίνησή σας?

1. Αύξηση δόσης αγγειοσυσπαστικών
2. Χορήγηση επιπλέον N/S 0.9% 500ml iv + Albumine 20g iv
3. Χορήγηση R/L 500ml
4. Τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής
5. Αίτημα για μεταφορά σε ΜΕΘ

# Sepsis pathogenesis



Severe sepsis and septic shock. *NEJM*. 2013



*Circulatory Shock. NEJM. 2013*

Microvascular thrombosis, activation of coagulation, impairment of anticoagulant mechanisms. Endothelial injury, vascular leak, loss of barrier function of the endothelium, increased permeability.

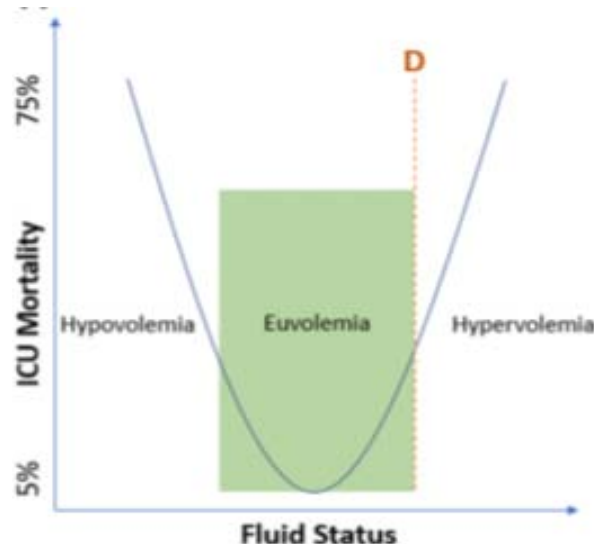


# IV Fluids

We recommend that a fluid challenge technique be applied where fluid administration is continued as long as hemodynamic factors continue to improve

*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016*

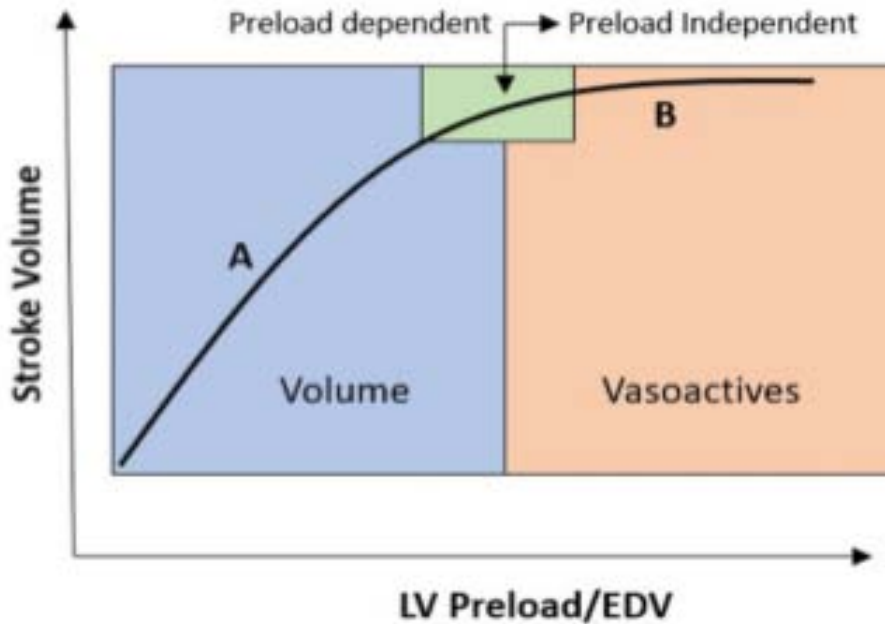
- How much fluid is needed?
- How can we monitor the fluid resuscitation (which hemodynamic factors)?
- What is the optimal fluid in sepsis?



- More organ injury
- Higher mortality
- Vasopressor-induced digital necrosis

- Worse edema
- Impaired oxygen diffusion
- Worse ARDS

# IV Fluids



*Tissue Edema, Fluid Balance, and Patient Outcomes in Severe Sepsis: An Organ Systems Review. Journal of Intensive Care Medicine, 2017.*

Dynamic markers:

CO/echocardiography, passive leg raising, pulse pressure variation, stroke volume variation

Static markers:

CVP, lactic acid, diuresis

Dynamic markers: Not applicable in resource-limited settings.

Not tested in septic patients.

# IV Fluids

- We suggest using either balanced crystalloids or saline for fluid resuscitation of patients with sepsis or septic shock.
- We suggest using albumin in addition to crystalloids for initial resuscitation and subsequent intravascular volume replacement in patients require substantial amounts of crystalloids.

*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016*

Use of saline is associated with hyperchloremic metabolic acidosis, renal vasoconstriction, acute renal failure.

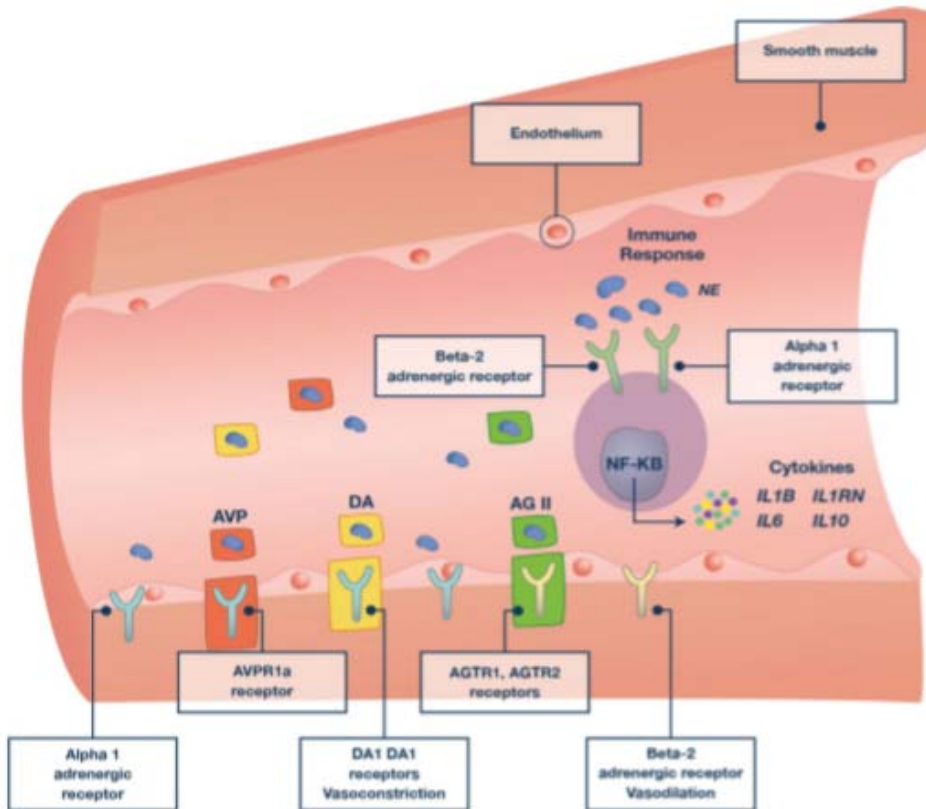
Existing trials have not sufficiently evaluated fluid administration in sepsis. (1,2)

ORIGINAL ARTICLE

## Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults

- Randomised controlled one-center trial. 15,802 patients
- Primary outcome was a major adverse kidney event within 30 days — a composite of death from any cause, new renal-replacement therapy, or persistent renal dysfunction (defined as an elevation of the creatinine level to  $\geq 200\%$  of baseline) — all censored at hospital discharge or 30 days, whichever occurred first.
- In the subgroup of patients with sepsis, in-hospital mortality was 25.2% in the balanced crystalloid group vs. 29.4% in the saline group (Adjusted OR 0.80; 95% CI, 0.67-0.97,  $p=0.02$ )
- The patients received relatively small volumes of fluid: median 1000ml for balanced-crystalloid group and 1020ml for the saline group.

# Vasopressors



No RCT of vasopressors shows a significant difference in 28-day mortality rate.

Norepinephrine remains the first line vasopressor, epinephrine or vasopressin are second line, dopamine is recommended only in highly selected bradycardic patients.

(3)

# Vasopressors

Vasopressor	Receptor activity	Additional actions	Dose (all intravenous)
Norepinephrine	$\alpha_1 > \beta_1, \beta_2$	Immune activity	5–100 $\mu\text{g}/\text{min}$
Epinephrine	$\alpha_1 > \beta_1, \beta_2$ More $\beta_1$ than NE	Immune activity	5–60 $\mu\text{g}/\text{kg ml}$
Phenylephrine	$\alpha_1$	Immune activity	50–100 $\mu\text{g}$ bolus 0.1–1.5 $\mu\text{g}/\text{kg min}$
Dopamine	DA1, DA2	Immune activity	1–5 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ "low dose" 5–15 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ moderate dose 20–50 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ high dose
Vasopressin	AVPR1a, AVPR1b, AVPR2	Immune activity	0.01–0.04 U/min
Terlipressin	AVPR1a (AVPR1b) > AVPR2	? Immune activity	1.3 $\mu\text{g}/\text{kg hr}$ 20–160 $\mu\text{g}/\text{hour}$ bolus: 1 mg
Selepressin	AVPR1a	↓ Angiotensin-2 ↓ Vascular leak	1.25–2.5 $\text{ng}/\text{kg min}$ In phase 2 1.25–5.0 $\text{ng}/\text{kg min}$ In phase 3
Angiotensin-II	Angiotensin II receptors (AGTR1, AGTR2)	↑ Vasopressin ↑ Erythropoietin	5–200 $\text{ng}/\text{kg min}$ (first 3 h; 1.25–40 $\text{ng}/\text{kg min}$ up to 7 days)

Catecholamines

Non-catecholamines

Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1503-1517.

# Παρουσίαση περιστατικού (συνέχεια)

4<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας: ασθενής συγχυτική, GCS 14/15. ΑΠ 100/60mmHg. Σφ 110/min. SO<sub>2</sub> 91%.

Λαμβάνει R/L με 80ml/h, levorhed 10ml/h. Ισοζύγιο 24ώρου: + 2300ml

Ταχεία αναπνευστική επιδείνωση ασθενούς.

ABG σε ΜΜΕ: pH 7.36, pCO<sub>2</sub> 42, pO<sub>2</sub> 51, HCO<sub>3</sub> 23, lac 1.6

Διασωλήνωση ασθενούς λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας.



Ro θώρακος προ  
διασωλήνωσης

Μεταφορά ασθενούς  
στην ΜΕΘ

## Ερώτηση 2

Βάσει των παραπάνω θα κάνατε κάποια επιπλέον διαγνωστική/θεραπευτική παρέμβαση 24ώρες πριν?

1. Καμία παρέμβαση
2. Υπέρηχο καρδιάς και καρδιολογική εκτίμηση
3. Διασωλήνωση ασθενούς
4. Αναβάθμιση αντιβιοτικής αγωγής για κάλυψη ενδονοσοκομειακών παθογόνων



# ΜΕΘ

Μετά τη διασωλήνωση ταχεία  
αερομετρική βελτίωση ασθενούς

US καρδιάς : αριστερή κοιλία  
φυσιολογικών διαστάσεων, καλή  
συσταλτικότητα (EF 50-55%), μέτρια  
προς σοβαρή ανεπάρκεια  
μιτροειδούς, διάταση αριστερού  
κόλπου, αυξημένες πιέσεις  
πλήρωσης, διαστολική  
δυσλειτουργία, IVC 22mm.

AMK: *Pseudomonas aeruginosa*



Ro θώρακος μετά διασωλήνωσης

# Antimicrobial therapy

- We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage)
- We recommend that empiric antimicrobial therapy be narrowed once pathogen identification and sensitivities are established and/or adequate clinical improvement is noted
- The addition of a supplemental gram-negative agent to the empiric regimen is recommended for critically ill septic patients at high risk of infection with such multidrug-resistant pathogens (e.g., *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, etc.) to increase the probability of at least one active agent being administered

*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016*

# Ερώτηση 3

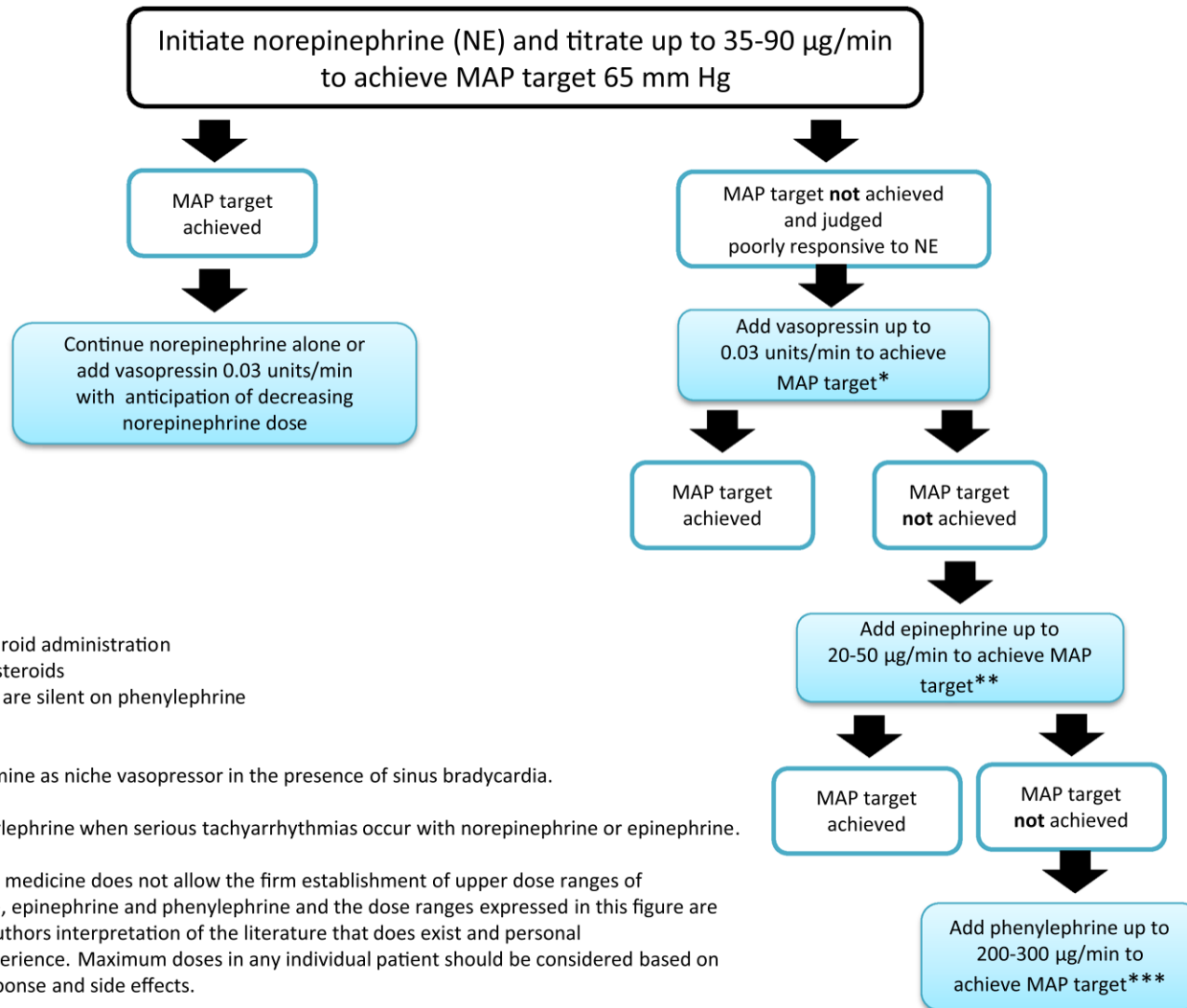
Μετά από 12ώρες: ασθενής διασωληνωμένη. Υπό καταστολή. Σταδιακή αιμοδυναμική επιδείνωση. Νοραδρεναλίνη 25ml/h. Σταδιακή επιδείνωση διούρησης 20ml/h. Ποια είναι η επόμενη θεραπευτική σας κίνηση?

1. Χορήγηση 2<sup>ου</sup> αγγειοσυσπαστικού
2. Χορήγηση υδροκορτιζόνης
3. Διούρηση
4. Δοκιμασία με υγρά και επανάληψη υπερήχου καρδιάς
5. Όλα τα παραπάνω

# Refractory shock

- A reasonable definition of refractory shock would be an inadequate response to high-dose vasopressor therapy (defined as  $\geq 0.5$  mcg/kg/min norepinephrine- equivalent dose).
- Regardless of the precise definition, there is an associated mortality of up to 50%.
- Patients with vasopressor requirements greater than 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  norepinephrine or equivalent who continue to deteriorate clinically have a reported mortality as high as 80–90%. (4)

## Vasopressor Use for Adult Septic Shock (with guidance for steroid administration)



\* Consider IV steroid administration

\*\* Administer IV steroids

\*\*\* SSC guidelines are silent on phenylephrine

### Notes:

- Consider dopamine as niche vasopressor in the presence of sinus bradycardia.
- Consider phenylephrine when serious tachyarrhythmias occur with norepinephrine or epinephrine.
- Evidence based medicine does not allow the firm establishment of upper dose ranges of norepinephrine, epinephrine and phenylephrine and the dose ranges expressed in this figure are based on the authors interpretation of the literature that does exist and personal preference/experience. Maximum doses in any individual patient should be considered based on physiologic response and side effects.

# Corticosteroids in sepsis: The end of the road?

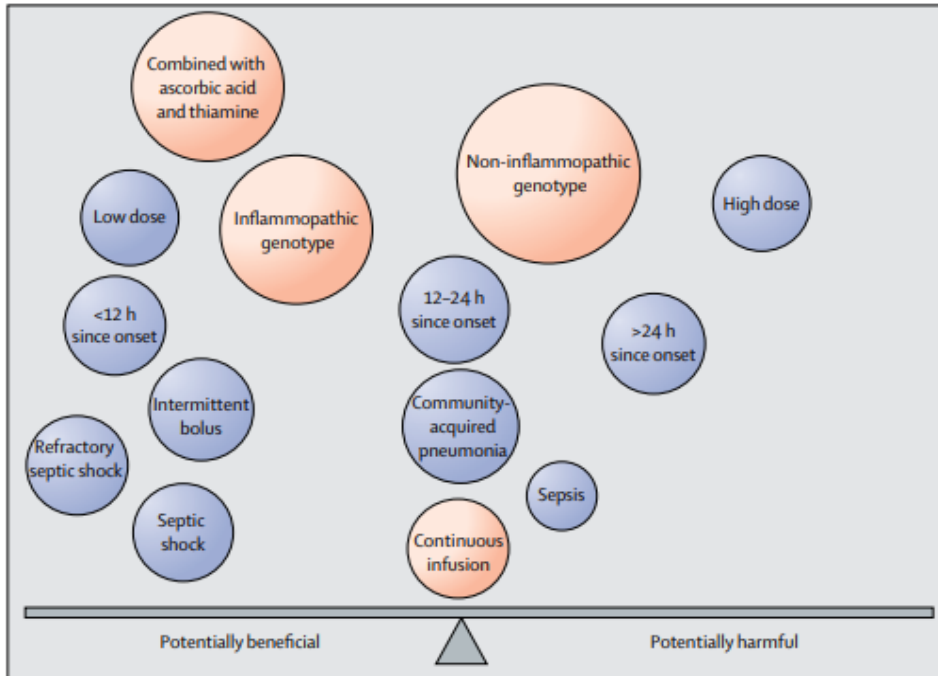


Figure: Balance of the benefits and potential harms associated with the use of glucocorticoids in patients with sepsis and septic shock

The orange bubbles are those with lower certainty of evidence. The blue bubbles are those with higher certainty of evidence.

- Between 1976 and 2017, 22 randomised placebo-controlled trials with conflicting results.
- 2 recent meta-analyses in 2018 with conflicting results
- The available evidence suggests that in patients with septic shock, treatment with hydrocortisone reduces vasopressor dependency, time to extubation, and ICU length of stay.
- Hydrocortisone appears to reduce mortality in the sickest subgroup of patients with septic shock.

# Statistics

- Σηπτικό σοκ: 10.4% των εισαγωγών σε ΜΕΘ
- Μέση θνητότητα: 37.3% σε ΜΕΘ (5)
- Σηπτική καταπληξία: από τις πιο πολυδάπανες ιατρικές διαγνώσεις (6)
- Ενδονοσοκομειακά έξοδα: 30% των συνολικών οικονομικών εξόδων ενός σηπτικού ασθενή
- Αυξημένος κίνδυνος θανάτου επιμένει μέχρι και 5 έτη μετά τη νοσηλεία. (7)
- 1/3 των ασθενών που επιβιώνουν καταλήγει στους 6 μήνες. 1/3 ασθενών παρουσιάζει προβλήματα κινητικότητας και αυτοεξυπηρέτησης. (8)

# Bibliography

1. Brown, R. M., Wang, L., Coston, T. D., Krishnan, N. I., Casey, J. D., Wanderer, J. P. Balanced Crystalloids Versus Saline in Sepsis: A Secondary Analysis of the SMART Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):1487-1495.
2. Coopersmith, C. M., De Backer, D., Deutschman, C. S., Ferrer, R., Lat, I., Machado, F. R., Rhodes, A. (2018). Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1400-1426.
3. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med*. 2019;45(11):1503-1517
4. Jentzer, J. C., Vallabhajosyula, S., Khanna, A. K., Chawla, L. S., Busse, L. W., & Kashani, K. B. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest*. 2018;154(2), 416–426.
5. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):196
6. Torio CM (AHRQ) ARA. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by Payer, 2011. HCUP Statistical Brief #160.: Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.; 2013 [cited 2014 September]. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb160.pdf>.
7. Tiru B, DiNino EK, Orenstein A, Mailloux PT, Pesaturo A, Gupta A, et al. The economic and humanistic burden of severe sepsis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:925–37.
8. Yende S, Austin S, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials. *Crit Care Med*. 2016;44:1461–7.



*Ευχαριστώ*