

Infecții sistemice bacteriene. Infecții  
nosocomiale

# Classical Definition of Sepsis

---

Focus



Dissemination of bacteria



Systemic response

Schottmüller

# Burden of Severe Sepsis in Europe

Up to 340,000 patients with severe sepsis are treated in ICU each year

Up to 148,500 deaths associated with severe sepsis in ICU

(~44% of all patients)

Up to 7.8 billion Euros in ICU costs alone

(~23,000 Euros per patient)

†Davies A, Intensive Care Medicine 2001; 27 (suppl 2) #581.

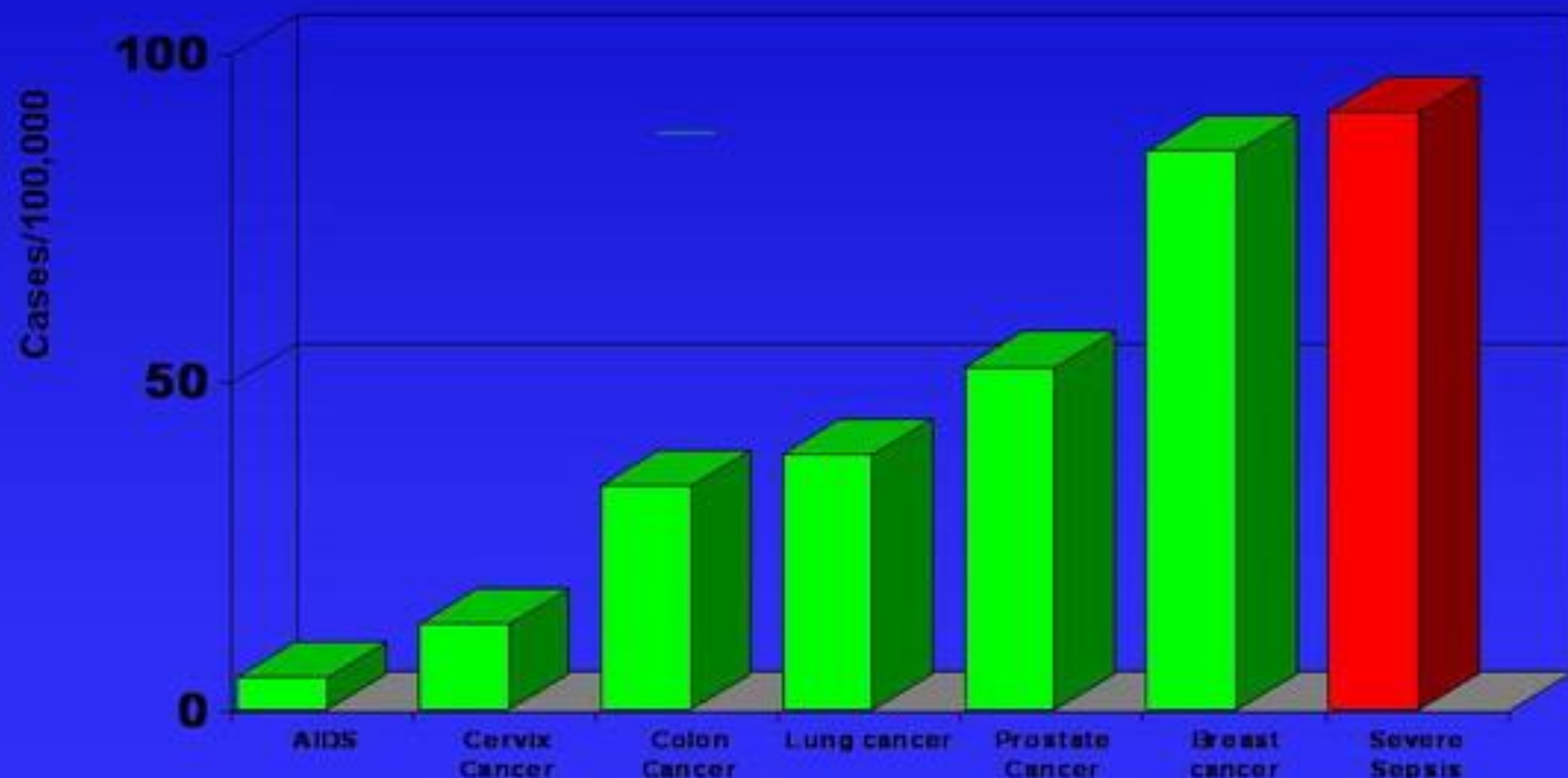
Plus updated data in press

# SEPSIS

---

- Each year more than 750.000 people in the US will develop sepsis  
215.000 will die from the condition
- Treating patients with severe sepsis will cost 17 billion dollars a year
- Mortality remains at 28-50 %

# Incidence of Severe Sepsis in the EU



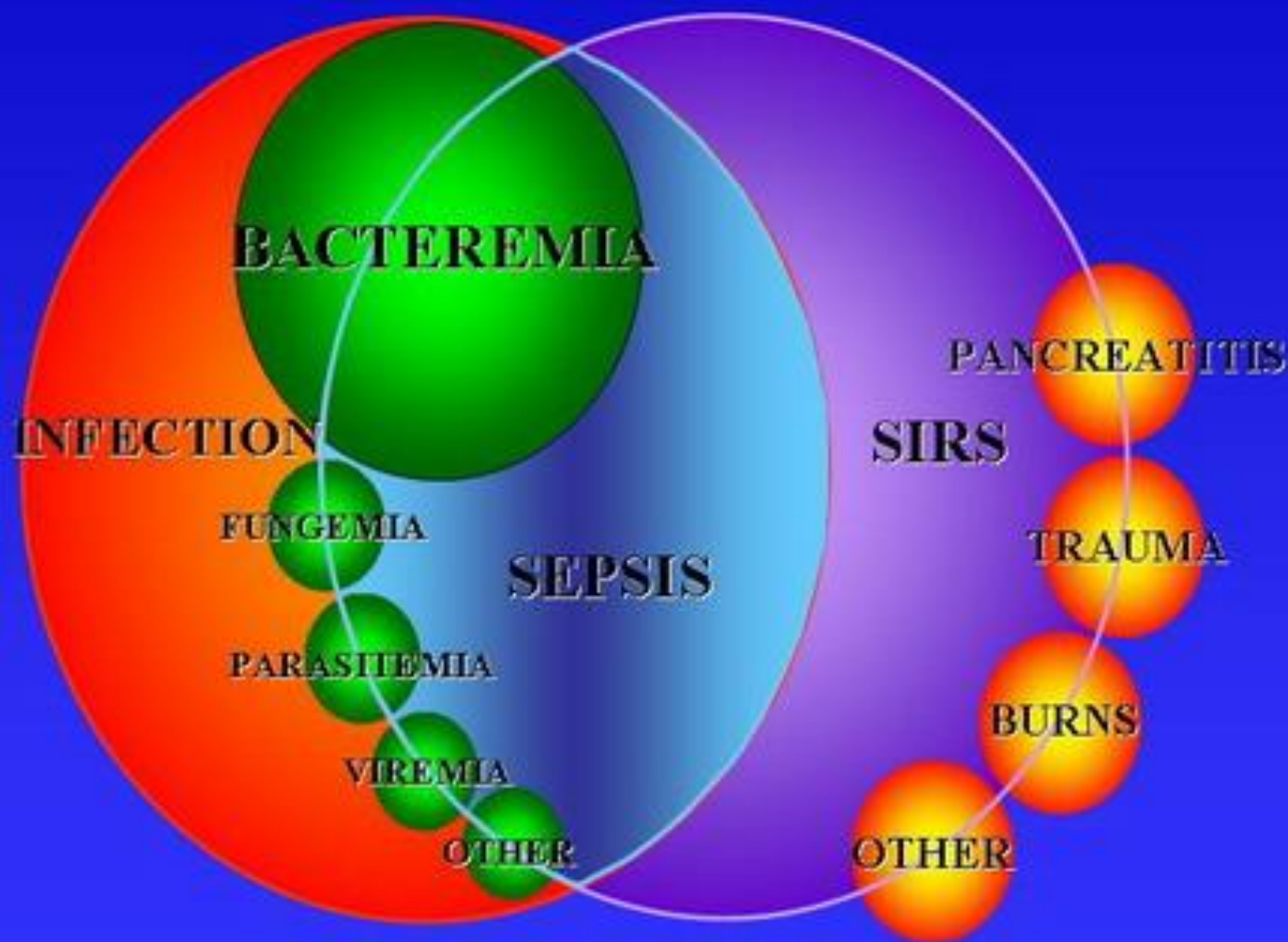
† Davies A, Intensive Care Medicine 2001; 27 (suppl 2) #581. OECD HEALTH DATA 2001

- 18-50% mortalitate**
- 1995: sepsisul sever a dus la 9.3% dintre toate decesele din US**
- 70-80% dintre cazuri: pacienți spitalizați pentru alte afecțiuni**
- Una dintre cauzele principale de decese prevenibile din spital**

- Bacteriemie – prezența tranzitorie în sânge, confirmată prin cultură, a microbilor viabil.
- Septicemie – prezența susținută a microbilor în sânge, confirmată prin hemocultură, însoțită de manifestări clinice severe legate de suferința sistemică și de exprimarea focarelor septice.
- Sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS) – răspunsul organismului la o varietate mare agresiuni, infecțioase sau neinfecțioase.  
, exprimat prin cel puțin 2 din următoarele:
  - Febra  $> 38^{\circ}\text{C}$  sau  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - Frecvența cardiacă  $> 90$  b/min
  - Frecvența respiratorie  $> 20$  res/min sau  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
  - Leucocite în periferie  $> 12\ 000/\text{mm}^3$  sau  $< 4\ 000/\text{mm}^3$  sau  $> 10\%$  forme tinere
- Sepsis – infecție evidentă clinic (localizată sau sistemică) asociată cu un răspuns inflamator sistemic



# Relationship Of SIRS, Sepsis, and Infection



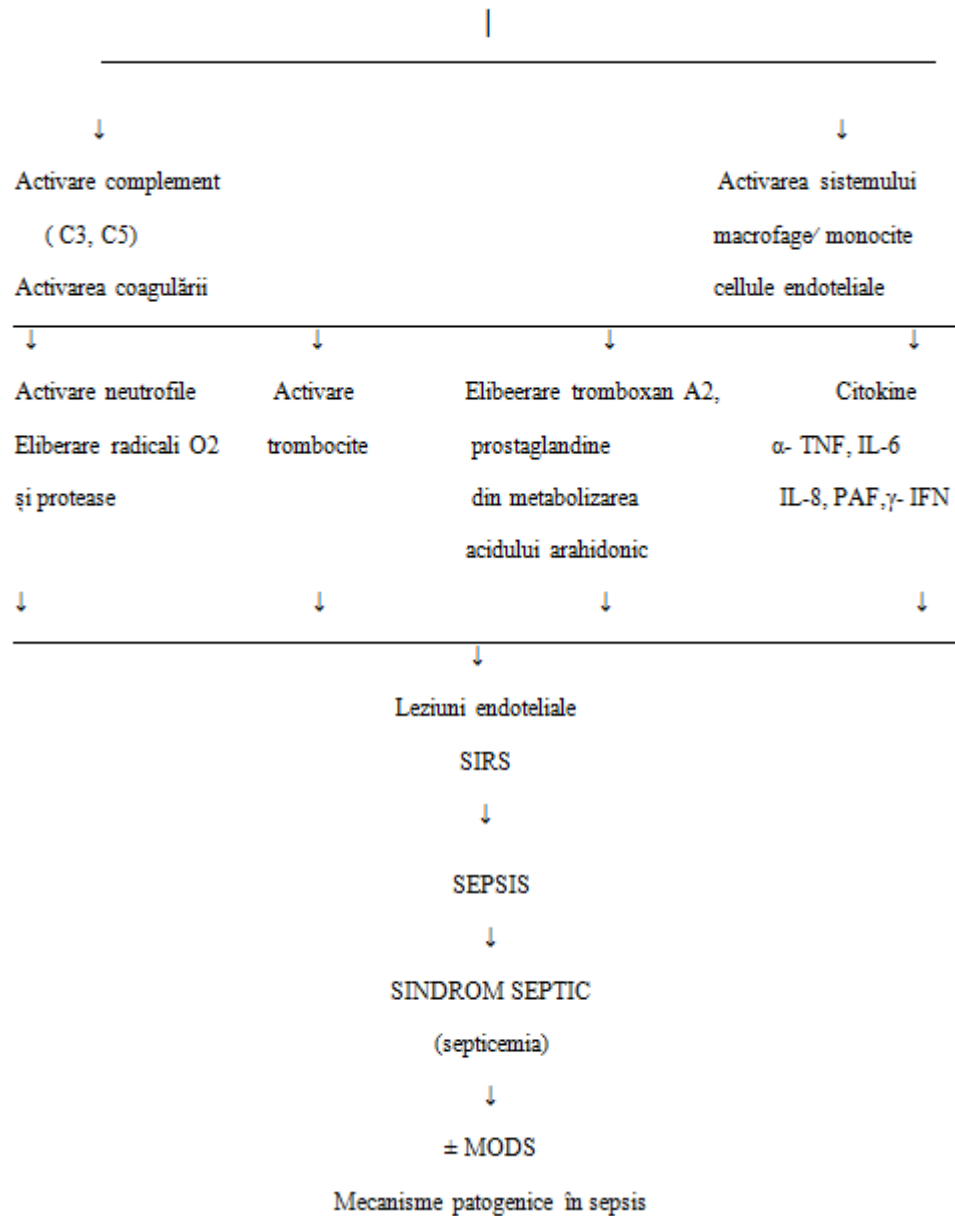


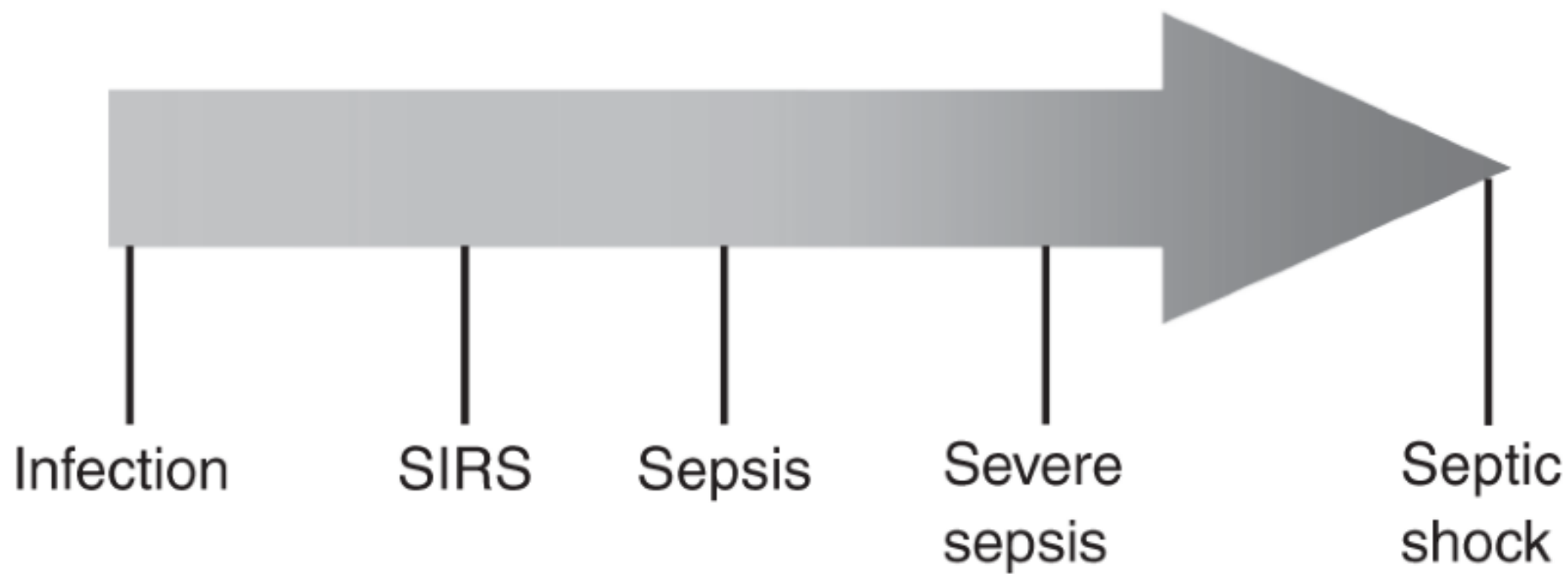
- Sindrom septic – sepsis asociat cu semne de alterare a perfuziei cel puțin unui organ, exprimată prin:
  - hipoxemie sau
  - acidoză lactică sau
  - oligurie sau
  - encefalopatie acută
- Sepsis sever – sepsis + hipoperfuzie + hipotensiune arterială
- Șoc septic – sepsis + hipotensiune în profida unui aport correct de lichide + tulburări de perfuzie
- Sindromul de insuficiență multiorganică (SIMO, MSOF) – prezența multiplelor insuficiențe de organ care nu mai permit menținerea homeostazei fără intervenție medicală.

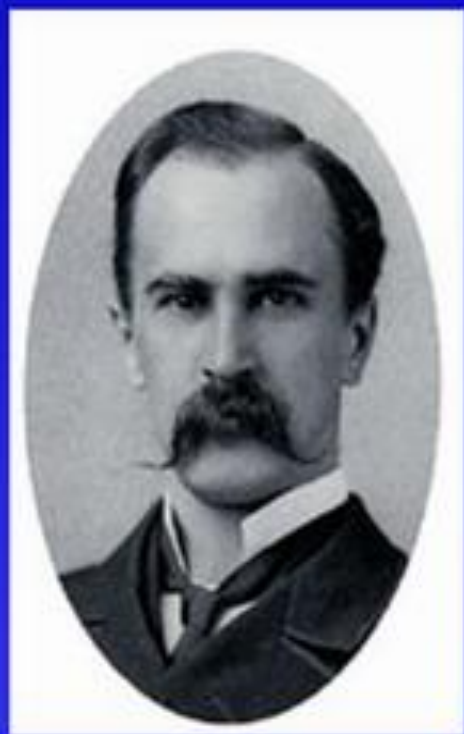
Site of infection	Pathogens to be covered	Antibiotics
Respiratory tract (hospital acquired)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	Cefepime, or ticarcillin–clavulanate Piperacillin–tazobactam, plus aminoglycoside
Wound, abscess, or pelvis	Gram-negative rods Anaerobes	Ticarcillin–clavulanate, or piperacillin–tazobactam, plus aminoglycoside Imipenem, meropenem, or doripenem
Genitourinary tract	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i>	Ciprofloxacin Ceftriaxone
Soft tissue infection	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Mixed aerobic/anaerobic (necrotizing fasciitis)	Oxacillin, Vancomycin or ceftaroline Ticarcillin–clavulanate Piperacillin–tazobactam Imipenem, meropenem, or doripenem
Bacteremia of unknown source (hospital acquired)	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA) Gram negative rods	Cefepime, plus vancomycin or ceftaroline
Bacteremia of unknown source (community acquired)	<i>S. aureus</i> <i>Strep. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	Vancomycin, plus ceftriaxone or cefepime

## BACTERII

Exotoxine sau endotoxine bacteriene



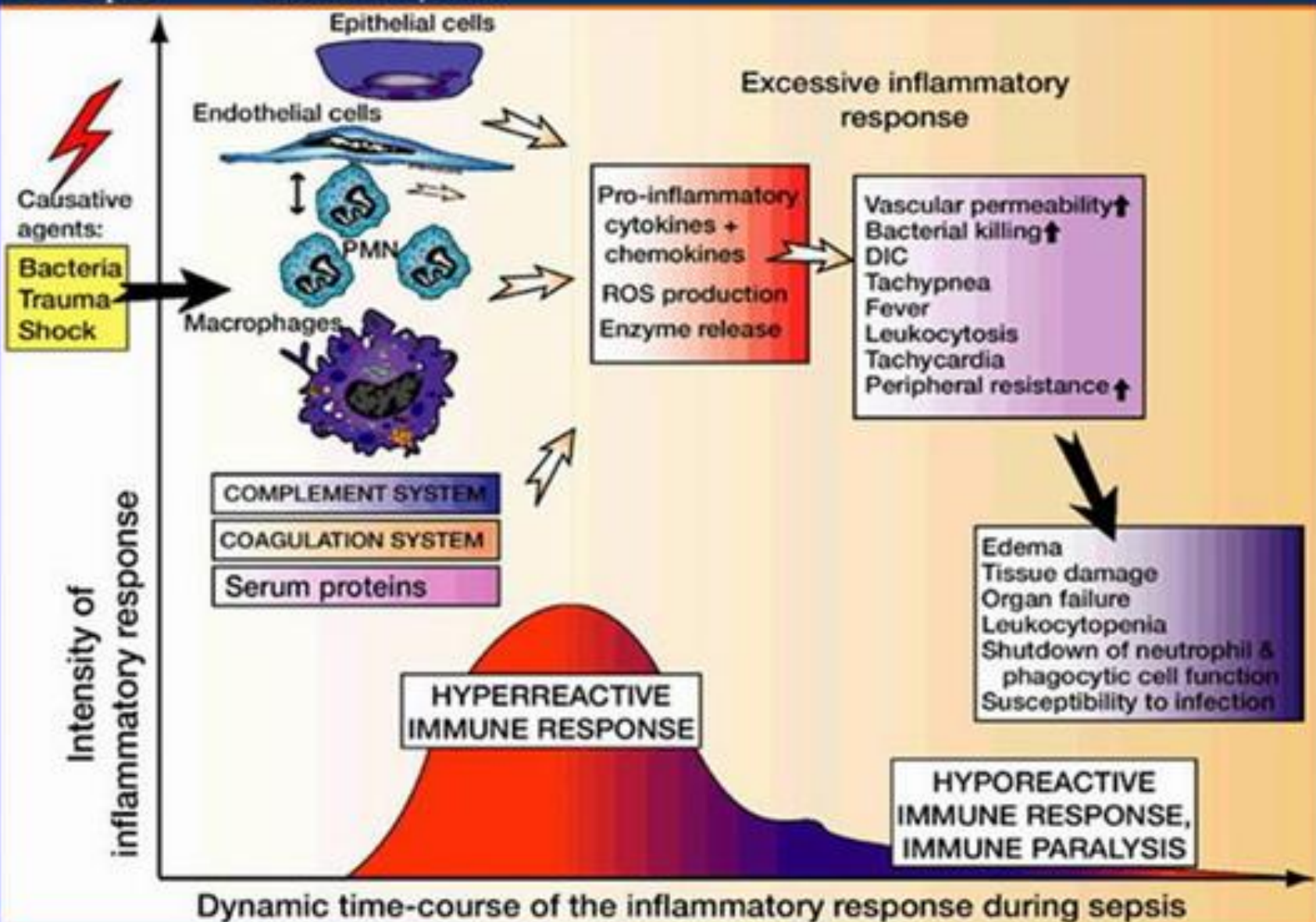




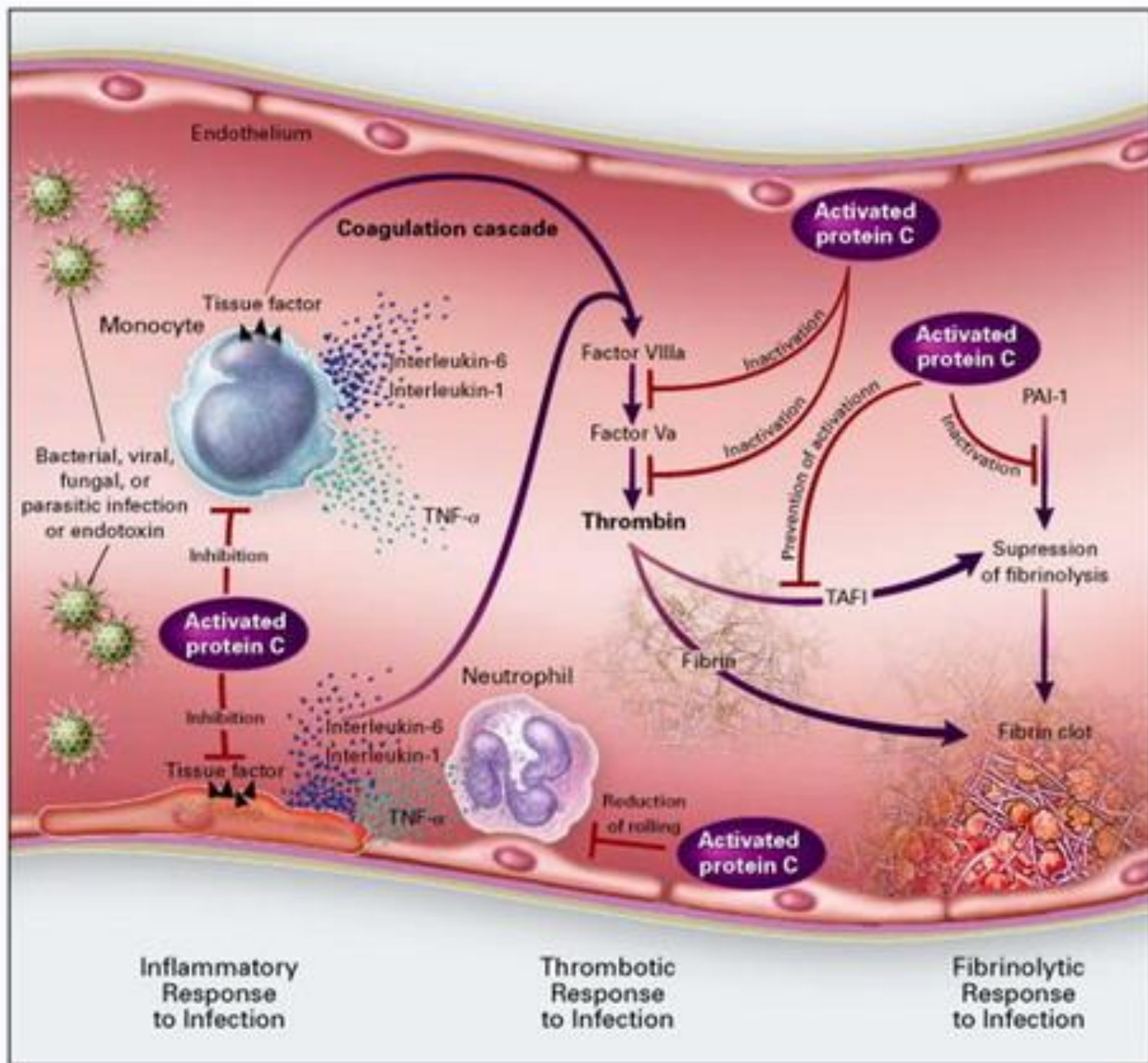
*"Except on few occasions,  
the patient appears to die from  
the body's response to infection  
rather than from it."*

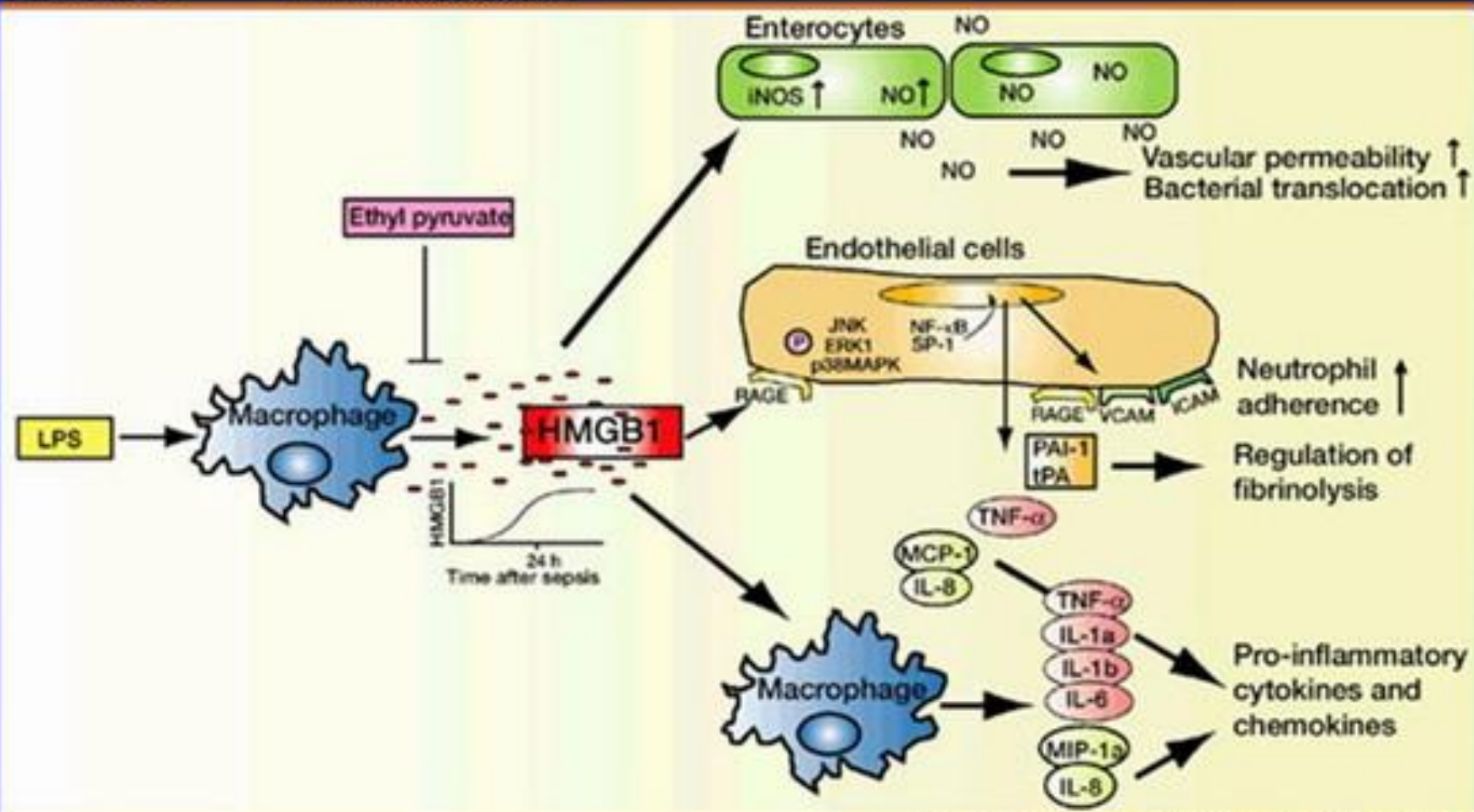
Sir William Osler – 1904

The Evolution of Modern Medicine











1991  
DEFINITIONS  
FOR SEPSIS  
AND ORGAN  
FAILURE



2001  
INTER-  
NATIONAL  
SEPSIS  
DEFINITIONS  
CONFERENCE



2016  
3RD INTER-  
NATIONAL  
CONSENSUS  
DEFINITIONS  
FOR SEPSIS  
AND  
SEPTIC SHOCK



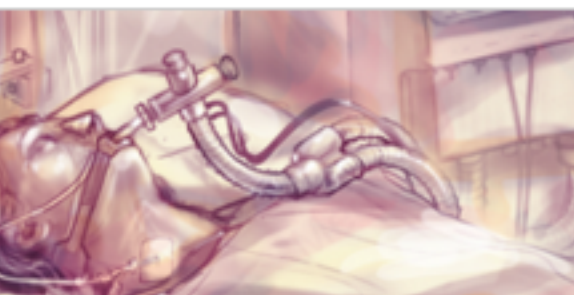
2:01





## Topic

Critical Care Congress 2016



and AKI After Cardiac Surgery  
operative Statins and AKI  
Website

Most Cited

Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock  
(10,000+ views)

Guideline for Management of High Blood Pressure  
(10,000+ views)

2014 Zika Pandemic (53,215 views)

## Current Highlights


Follow Us



## Theme Issue: Critical Care and Sepsis

### Special Communication



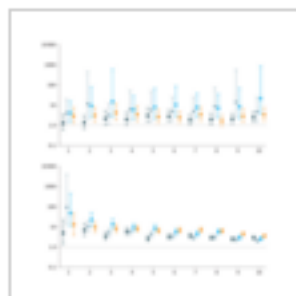
Special Communication | February 22, 2016 **FREE** 

### Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock

This article presents updated definitions of and clinical criteria for sepsis and septic shock based on recommendations from an expert panel.

Editorial

### Research



Original Investigation | February 22, 2016 **FREE**

### Assessment of Clinical Criteria for Sepsis

This cohort study uses health system and research cohort data to evaluate the ability of existing vs new clinical criteria for sepsis to identify intensive care unit patients with suspected infection at higher mortality risk.



Original Investigation | February 22, 2016 **FREE**

### New Definition and Criteria for Septic Shock

This article describes the results of a meta-analysis of criteria used to define septic shock.

- Termenul *sepsis sever* este redundant
- Limite ale definițiilor anterioare:
  - Concentrare excesivă pe inflamație
  - Sepsisul și șoc ca și continuum – model greșit
  - Criteriile SIRS: Sn și Sp slabe
  - Definiții și terminologii multiple (sepsis, șoc septic, disfuncție organică) și discrepanțe severe în raportarea incidenței și mortalității

# Concepte esențiale în sepsis

1. Sepsisul este **prima cauză de deces în infecții**, mai ales dacă nu este **recunoscut și tratat repede**
2. Sepsisul este un sindrom definit de factorii patogeni și cei ai gazdei (sex, vârstă, comorbidități, mediu)
3. **Disfuncția organică indusă de sepsis poate fi ocultă – trebuie căutată la orice pacient cu infecție!**
4. Viceversa: **posibilitatea infecției trebuie evocată la orice pacient cu disfuncție organică neexplicată**
5. Manifestările clinice și biologice ale sepsisului pot fi modificate de boli acute sau cronice preexistente, medicații, intervenții.
6. Infecțiile specifice pot duce la disfuncție locală de organ fără a genera un răspuns sistemic inadecvat



# Noile definitii ale sepsisului

- Definițiile sepsisului au fost create și modificate în 1991 și 2001, acestea au menținut conceptele de sepsis, sepsis sever și șoc septic propuse încă de Bone în 1991, în mare parte bazate pe nivelul de inflamație și evoluția continuă a acestor 3 termeni,
- În anul 2016 « Society of Critical Care Medicine » și « European Society of Intensive Care Medicine » propun o nouă definiție a sepsisului.

# Definițiile șocului septic

- Șocul septic, în care anomaliile celulare/metabolice existente sunt destul de grave, și pot crește substanțial mortalitatea.
- **Pacienții cu șoc septic pot fi identificați la cei care au clinică de sepsis, însă și o hipotensiune persistentă, care necesită administrarea de vasopresoare pentru a menține MAP  $\geq 65$  mm Hg și au un nivel de lactat seric  $> 2$  mmol/L (18 mg/dL) în ciuda unei resuscitării volumetrice adecvate.**
- În baza acestor criterii, mortalitatea spitalicească are un excedent de 40%.

# Scoruri

- Au fost propuse mai multe scoruri pentru a putea aprecia mortalitatea pacienților, ca SOFA și qSOFA.
- O schimbare acută în scorul total SOFA  $\geq 2$  puncte, în urma dezvoltării procesului infecțios determină disfuncția de organe.
- Un scor SOFA  $\geq 2$  reflectă un risc general de mortalitate de aproximativ 10% într-o populație generală, la cei internați cu suspiecție la infecție.
- Scorul SOFA se presupune a fi zero, în absența disfuncției preexistente de organe, acute sau cronice.

# Scoruri

- Scorul qSOFA este destinat pentru alte sectii, decit reanimarea si alti specialisti,fiind simplificat , acesta ne permite sa suspectam pacientii care pot avea sepsis.
- qSOFA poate identifica pacienții cu suspecție de infecție, care ar putea evolua nefavorabil, cu o internare mai îndelungată în secția de Terapie Intensivă, cât și o șansă sporită de

# Scorul SOFA

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	301-400	201-300	101-200 et VA	≤ 100 et VA
Plaquettes x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Bilirubine, mg/L (mmol/L)	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (>204)
Hypotension	PAM ≥70mmHG	PAM < 70mmHG	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa > 5 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradré ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou adré > 0,1 ou noradré > 0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L (μmol/L) ou diurèse	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou <500mL/j	>50 (>440) ou <200mL/j

VA : ventilation assistée. PAM : pression artérielle moyenne [estimée par (PAS + 2 x PAD) / 3]. Amines : dose en γ/kg/mn

# Scorul qSOFA

- **Criteriile qSOFA (Quick SOFA)**

- Frecvența respiratorie  $\geq 22$  respirații/min
- Dereglarea conștiinței
- Tensiunea arterială sistolică  $\leq 100$  mm Hg



## Recomandări I

- **Sepsis = disfuncție organică** amenințătoare de viață [?] răspuns dereglat al gazdei față de infecție
- **Disfuncția organică** = creștere a **scorului SOFA** cu [?]2p (mortalitate crescută cu >10%)

50

<100

-1.9 (20-32)

2.0-5.9 (33-101)

P <70 mm Hg

Dopamine <5 or  
dobutamine (any dose)

14

10-12

CTION



CHANGE IN:—  
**S**EPSIS-RELATED  
**O**RGAN  
**F**AILURE  
**A**SSESSMENT

FiO<sub>2</sub>



HYPOTENSION OR  
VASOPRESSORS



GROW  
A SCALE



BILIRUBIN



# Recomandări II

- **Șocul septic** = subgrup al sepsisului
  - Anomalii circulatorii, celulare și metabolice profunde +
  - Risc de deces > sepsisul izolat
  - Identificare clinică:
    - Lactat >2 mmol/L (18 mg/dL)
    - Necesită vasipresoare pt TA medie  $\geq$  65 mm Hg
  - Mortalitate > 40%.

# SEPTIC SHOCK

SEPSIS

+



VASOPRESSOR  
TO MAINTAIN  
 $\geq 65$  mmHG

AND



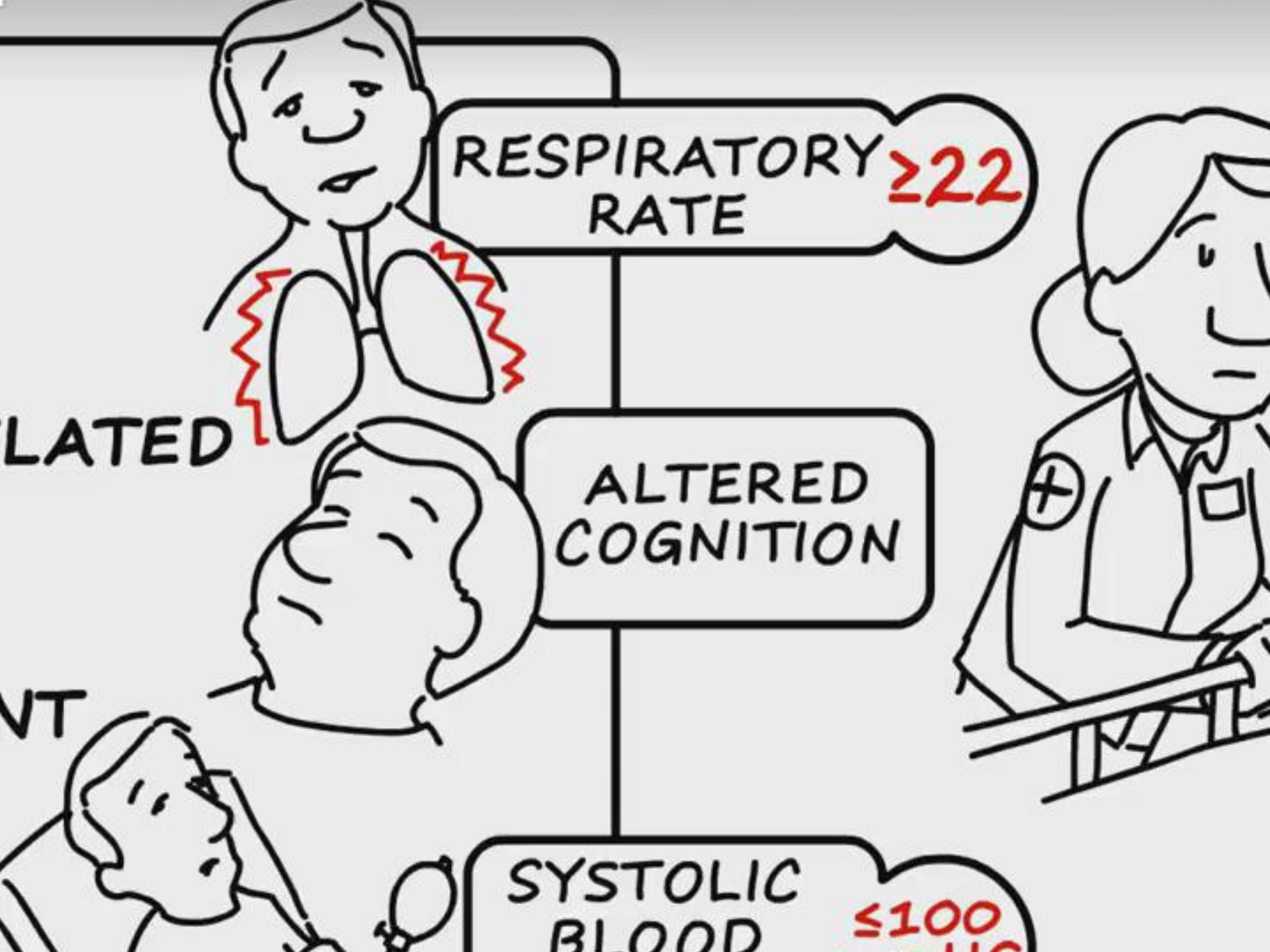
SERUM LACTATE  
LEVEL  
 $\geq 18$  mg/dL

# Recomandări III

- In ambulator, urgențe, pe secție:
- Identificarea pacienților cu risc de sepsis
- 2 criterii clinice quickSOFA (qSOFA):
  - FR  $\geq$  22/min
  - Conștiență** alterată
  - TA  $\geq$  100 mm Hg

## MEWS





**Pacient suspect de infecție qSOFA<sup>2</sup>**

**Evaluare disfuncție organică SOFA<sup>2</sup>**

În pofida resuscitării lichidiene corecte:

Nec vasopresoare pt TA<sup>2</sup>65

Lactat seric <sup>2</sup> 2 mmol/L

**Șoc septic qSOFA**

1.FResp

2.Conștiență

3.TAs **SOFA**

1.Raport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

2.GCS

3.TA medie

4.Vasopresoare (da/nu, tip, doză)

5.Creatinina, diureză

6.Bilirubină

7.Nr trombocite

Septicemia- o infecție sistemică severă, caracterizată prin prezența persistentă a microbilor în sânge ( hemoculturi repetat pozitive), cu manifestări clinice generale, sistemice severe și semne legate de diseminarea secundară a germenilor în diferite organe.

Se caracterizează prin prezența focarului primar, de unde are loc diseminarea hematogenă repetată a agentului patogen, cu afectarea diferitor organe și sisteme ( focare septice multiple), care duc la dispariția (pierderea) caracterului ciclic al maladiei, se caracterizează prin evoluție gravă, progresantă și lipsa tendinței de vindecare spontană.

Este un complex anatomo-clinic. Neajunsuri:

Febra, dereglări de conștiență, leucocitoză, tulburări hemodinamice, metabolice, dereglări ..... în lipsa oricărei dovezi de prezență a vreo-unui focar infecțios.

În peste 30% din septicemii nu se poate evidenția prezența agentului patogen în sânge.

Etiologie. Septicemia poate fi provocată de diverse microorganisme, preponderent de etiologie bacteriană (stafilococi, streptococi, pneumococi, escherihii, salmonele, enterococi, *Pseudomonas aeruginosa* et al).

Maladii asemănătoare cu S. bacterială pot fi provocate și de alte microorganisme, în special, fungi (sepsis candidozic), virusuri (infecție virală generalizată, provocată de diverși agenți din grupul Herpes), protozoare (forme generalizate de toxoplasmoză). În ultimul timp mai rar se depistează coci Gr (+) și mai frecvent – Gr(-) mai ales esherichii, *Pseudomons aerogenosis*, Klebsiele, precum și anaerobi. Agenții patogeni care provoacă S. nu se deosebesc prin nimic de agenții depistați în alte forme clinice ale maladiei. De exemplu aceeași tulpină de Pneumococ poate provoca atât o pneumonie ușoară, cât și o S. gravă. Același stafilococ poate la unii să se depisteze pe piele (ca purtător), la alții să provoace S. cu evoluție letală.

## Patogenie

Porțile de intrare în S. Sunt variate. Locul de pătrundere a microorganismului și localizarea focarului primar reprezintă unul di criteriile importante în clasificarea clinică a S.

## **În dependență de poarta de intrare deosebim S.:**

- transcutană;
- obstetrical- ginecologică;
- orală (tonzilară, odontogenă)
- otogenă;
- în urma intervențiilor chirurgicale și manipulații diagnostice;
- criptogen.

După evoluția clinică deosebim S.:

- Fulminantă, dezvoltarea șocului septic și evoluție letală în 1-2 zile;
- Acută, cu o durată de până la 4 săptămâni;
- Subacută- până la 3-4 luni;
- Recidivantă- cu acutizări și remisii, durata de până la 6 luni;
- Cronică- poate dura până la 1 an și peste.

S. deosebim după agentul patogen (stafilococ, pneumococ, salmoneloză, anaerobi)

Depistarea porții de intrare și localizarea focarului primar au o mare importanță pentru diagnosticarea S. Similaritatea manifestărilor clinice, provocate de diverși agenți este determinată de similaritatea mecanismelor patogene.

Depistarea pe un termen scurt a agentului patogen în sânge (bacteriemia) se înregistrează frecvent chiar și în maladii ușoare (panaricii, furuncule, tonzilite, pneumonii și chiar dizenterie) și nu poate fi apreciată ca S. Forțele de apărare ale organismului duc repede la sanarea sângelui. Chiar și o bacteriemie îndelungată (forma tifică de Salmoneloză) nu este echivalentă cu S. Vorbim despre S. Salmonelozică când pe lângă bacteriemie apar focare secundare în diverse organe.

Pentru dezvoltarea unei S. sunt necesare următoarele condiții:

- Prezența unui focar septic primar care este legat (permanent sau periodic) cu vasele sanguine sau limfatice.
- Pătrunderea permanentă sau periodică (multiplă) a agentului patogen din focarul primar în sânge.
- Diseminarea hematogenă a infecției și formarea de focare septice secundare, metastaze, de unde agentul patogen pătrunde periodic în sânge.
- Evoluție aciclică determinată de incapacitatea organismului de a localiza infecția în focarele inflamatorii și de a realiza reacții imune eficiente.



Tablou clinic în S. este variabil. El se compune din semne de intoxicație generală și manifestări ale maladiei determinate de focarul primar și metastaze.

S. de obicei debutează acut, dar o parte din bolnavi 25%, treptat, prin manifestările unor stări clinice, care în caz dacă macroorganismul rezolvă infecția nu se ajunge la S.

3 forme de debut lent:

- Subfebrilitate prelungită
- Creșteri periodice
- Pe o perioadă lungă (1-3 luni) se depistează perioade de febrilitate

Semnele clinice legate de poarta de intrare și focarul primar nu sunt întotdeauna manifeste.

Intoxicația se manifestă prin febră, adesea intermitentă cu frisoane pronunțate (la pătrunderea agentului în sânge), care este urmat de transpirație. Mai rar se întâlnește febra continuă. Febra este înaltă. Starea bolnavului se agravează. Excitarea scurtă din debutul maladiei este urmată de o inhibare. Crește anemia. Tegumentele devin palide-subicterice, puls frecvent, labil, dispnee, care nu este provocată de afectarea sistemului respirator.

Pe piele – ca urmare a sindromului trombo-hemoragic și metastazelor septice apare un exantem sub formă de pustule, vezicule, hemoragii mai mici sau mai mari. Mai pot fi hemoragii conjunctivale și în mucoasele cavității bucale. Se dezvoltă artrite, osteomielite, miozite, abcese musculare.

Pulsul devine 120-150 bătăi/minut. TA scde, zgomote atenuate. În caz de afectare a valvelor cardiace- sufluri organice, endocardită

Sunt posibile: infarct pulmonar, abces și gangrenă pulmonară, pleurezie purulentă. Foarte frecvent, în urma emboliei → nefrită hemoragică. Pătrunderea infecției în rinichi poate duce la dezvoltarea cistitelor, pielitelor, paranefritelor.

În encefal se dezvoltă abcese însoțite de dezvoltarea unei simptomatologii generale sau locale. Sunt implicate meningele (meningită purulentă).

Evoluția analizelor de laborator:

- Progresează anemia (din cauza hemolizei și inhibării hemopoezei);
- Leucocitoză –  $12-20 \times 10^9$ , dar în formele grave- leucopenie

Neutrofilie cu devierea formulei leucocitare în stânga (până la mielocite);

- VSH crescut considerabil până la 30-60 mm/h și peste;
- Crește bilirubina totală până la 35-35  $\mu\text{mol/l}$  și azotul în sânge
- Coagularea sângelui și indecele protrombinic sunt scăzute ( 50- 70%)
- $\downarrow \text{Ca}^{2+}$  și  $\text{Cl}^-$
- $\downarrow$  Proteina generală și în special din contul albuminelor, globulinele  $\uparrow \alpha$  și  $\gamma$  cresc
- Urina  $\rightarrow$  proteină, leucocite, Er., cilindri, glucoza, urea  $\uparrow$ , acid uric  $\uparrow$  .
- Procalcitonina.

Modificările enumerate – caracteristice pentru S. acută provocat de diverși agenți patogeni.

Etiologia S. influențează simptomatologia.

Șocul septic (ȘS) este un sindrom clinico-biologic grav, declanșat de diferiți agenți patogeni sau de produsele acestora ( endotoxine, toxine), exprimat prin S. Cu hipotensiune arterială, în condițiile unei reechilibrări lichidiene adecvate, și diverse tulburări de perfuzie ( acidoză lactică, oligurie, encefalopatie acută și al.).

#### Patogenie:

În urma pătrunderii în circulația sanguină a microbilor, a produșilor sau a diferitor componente structurale ale acestora se produce un răspuns amplu în mediatorii endogeni: urmat de dereglări circulatorii cu suferințe organice multiple.

Rolul principal – citokinele pro- inflamatoare (TNF, IL- 1,6,8). Ele induc tulburările hemodinamice și stimulează producția altor mediatorii ai inflamației: factori de activare a trombocitelor (PAF0, leucotriul, prostaglandine, diverse interleukine.

În urma activării mediatorilor se produce o vasodilatație periferică și scăderea rezistenței periferice sistemice, ducând la stagnarea sângelui la acest nivel și reducerea întoarcerii venoase spre inimă.

Hipotensiunea, presunea de perfuzie scăzută → hipoxie celulară și acidoză locală, care alterează în continuare microcirculația.

Patul vascular se contractă (congestionează, iar lichidele intravasculare se scurg în spațiul interstițial).

Secreția crescută de catecolamine produce constricția arteriolelor și venelor cu creșterea rezistenței periferice. Volunul de sânge stagnat la periferie se mărește, întoarcerea venoasă la inimă se micșorează și mai mult, având ca consecință reducerea debitului cardiac.

Disfuncțiile organelor vitale se multiplică și se ajunge la insuficiența multiorganică sistemică (SIMO) (MOSF). Sunt incluse aici: insuficiența (depresie miocardică), insuficiența renală și hepatică, sindromul de detresă respiratorie de tip adult, coagularea intravasculară diseminată, depresia SNC.

## **Șoc septic – aspecte clinice:**

A fost clasificat (clinic):

### **- Faza precoce (hiperdinamică)**

(Fiziopatologic rezistența sistemică vasculară este scăzută, iar debitul cardiac normal sau crescut)

Bolnavul prezintă semne de infecție: febră, frison, tegumente calde și uscate, TA normală, crescută, sau ușor scăzută, tulburări de comportament, diureza este normală.

### **- Faza tardivă – (hipokinetikă)**

(Fiziopatologic: debit cardiac redus, insuficiența metabolică celulară, acidoză)

Bolnavul prezintă hipotensiune, puls slab, tahicardie pronunțată, extremități reci, marmorării tegumentare (aspect de marmoră), oligurie.

În evoluție: hipotensiunea se accentuează (colaps, se instalează oligurie, apar hemoragii tegumentare și digestive, insuficiența cardiacă și respiratorie se accentuează. Starea de conștiență → ... la comă.

În prezent ȘS este privit ca un proces sever, continuu, progresiv.

## **Diagnostic diferențial Șoc septic.**

De exclus alte cauze care produc insuficiența circulatorie acută ( embolia pulmonară, tamponada cardiacă, infarctul de miocard), hipovolemia prin deshidratare severă, hemoragie sau anafilaxie și alte eutități morbide grave ( peritonite, pneumonii, mediastinite, pancreatite severe.

# IDENTIFICATION OF THE INFECTIOUS SOURCE

---

Identifying the source of the infection helps to determine what antibiotic therapy should be used and may reveal an infected site that can be drained. This process requires:

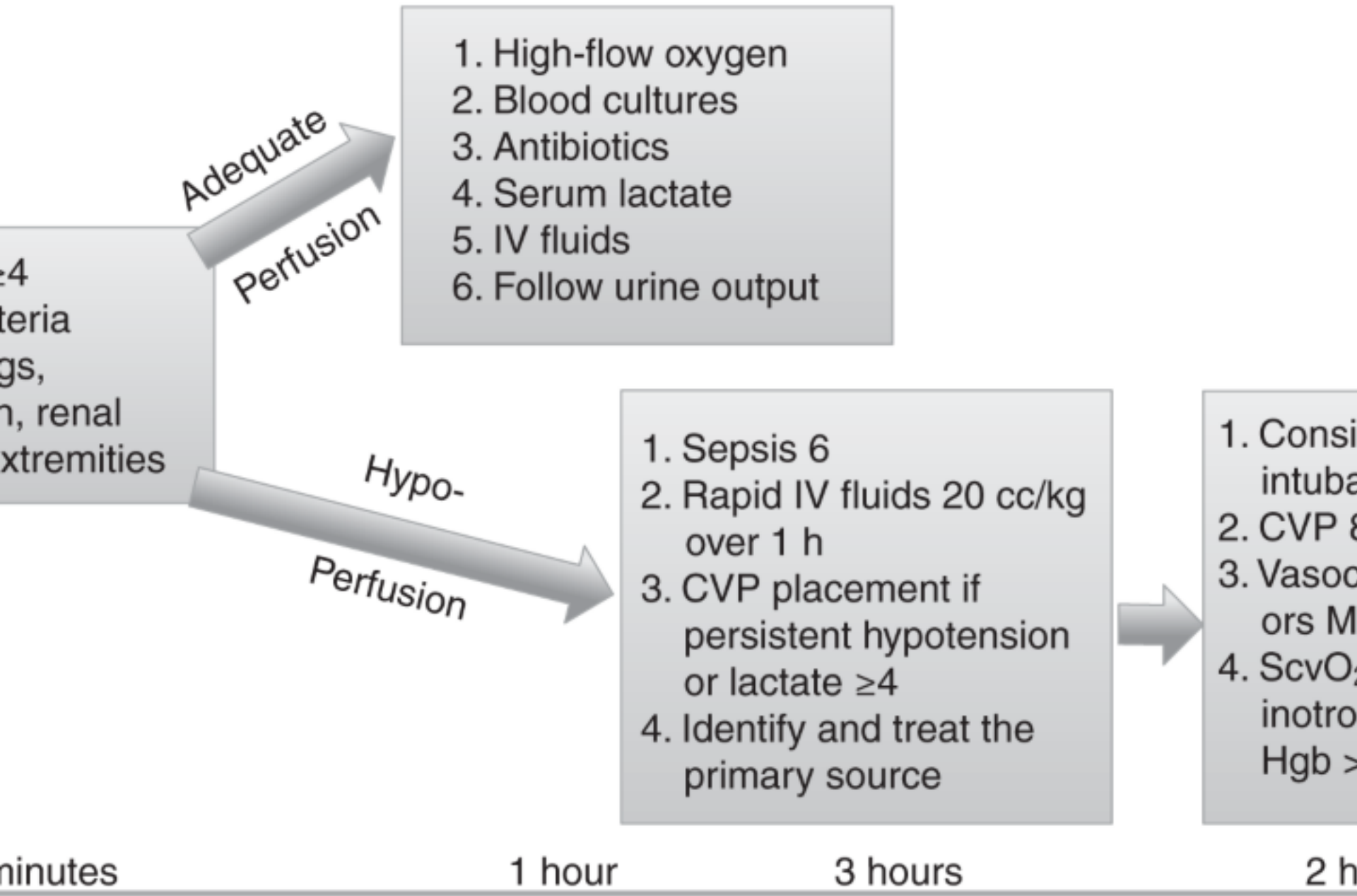
- Careful clinical examination
- Procedures such as chest X-rays, CT scans, urine analysis, etc.



## Management

- The therapy of sepsis rests on [antibiotics](#), surgical drainage of infected fluid collections, fluid replacement and appropriate support for organ dysfunction. This may include [hemodialysis](#) in [kidney failure](#), [mechanical ventilation](#) in [pulmonary](#) dysfunction, transfusion of [blood products](#), and drug and fluid therapy for circulatory failure. Ensuring adequate nutrition—preferably by enteral feeding, but if necessary by [parenteral nutrition](#)—is important during prolonged illness.
- **A problem in the adequate management of septic patients has been the delay in administering therapy after sepsis has been recognized. Published studies have demonstrated that for every hour delay in the administration of appropriate antibiotic therapy there is an associated 7% rise in mortality.**

### Sepsis 6



# Tratamentul acut (prima oră)

## Fiecare oră crește mortalitatea cu 7,6%!

### Hemoculturile

- Imediat
- Toate
- 20cc/hemocultură
- Max 4

- **Antibioterapie empirică în prima oră**
- **După recoltarea hemoculturilor, însă nu întârziți din cauza asta**
- **Întârziere 36h = mortalitate 100%**

### **Tratamentul antibiotic empiric ține cont de:**

- **Localizarea infecției**
- **Sensibilitățile locale la antibiotice (spital)**
- **Sensibilitățile culturilor anterioare din posibilele focare de bacteremie**
- **Reajustare după rezultatul (hemo)culturilor (deescaladarea)**
- **după 3zile**

Site of infection	Pathogens to be covered	Antibiotics
Blood (hospital acquired)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, or ticarcillin–clavulanate
	<i>Enterobacter</i>	Piperacillin–tazobactam, plus aminoglycoside
Wound or abscess	Gram-negative rods	Ticarcillin–clavulanate, or piperacillin–tazobactam, plus aminoglycoside
	Anaerobes	Imipenem, meropenem, or doripenem
Respiratory tract	<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacin
	<i>Klebsiella</i>	Ceftriaxone
	<i>Proteus</i>	
Skin and soft tissue	<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillin, Vancomycin or ceftaroline
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Ticarcillin–clavulanate
	Mixed aerobic/anaerobic (necrotizing fasciitis)	Piperacillin–tazobactam
		Imipenem, meropenem, or doripenem
Septicemia of unknown source (hospital acquired)	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	Cefepime, plus vancomycin or ceftaroline
	Gram negative rods	
Septicemia of unknown source (community acquired)	<i>S. aureus</i>	Vancomycin, plus ceftriaxone or cefepime
	<i>Strep. pneumoniae</i>	
	<i>E. coli</i>	
	<i>Klebsiella</i>	

## **Activați pachetul Sepsis6:**

- Oxygen cu debit mare**
- Hemoculturi**
- Antibiotice empiric (întârziere 36 h = 100% mortalitate).**
- Lactat seric**
- Resuscitare cu lichide PEV**
- Monitorizare diureză.**

**Lactat seric  $\geq 4$  (2) mM/L sugerează progresia de la sepsis sever la șoc septic**

**•Resuscitarea PEV:**

**–În caz de hipoperfuzie (tegumente reci, lactat crescut, oligurie), PEV de 20 ml/kgc în prima oră.**

**–Ringer lactat, sol Hartmann (sf crește CI)**



## După prima oră

- Hipotensiunea și hipoperfuzia atent monitorizate:
  - Mențineți **TA > 65 mmHg**.
  - Monitorizați **lactatul seric** (> 4 mEq/ L = mortalitate 40%).
  - Monitorizați temperatura extremităților.
- Dacă hipoTA și hipoperfuzia continuă după Pachetul Sepsis6, monitorizați PVC.
  - PEV pentru menținerea PVC = 8-12 mmHg.
- Vasoconstrictorul de elecție este **noradrenalina**.
- Pentru monitorizarea evoluției: scorul APACHE II.
- Corticosteroizi în doză mică (100 mgHHC/24h)

# Alte complicații asociate cu sepsisul

## •CID

–Tromboze și sângerări

–□TP, aPTT, d-dimeri, □fibrinogen

–Trombocitopenie

–Terapie suportivă, trombocite, plasmă proaspătă - în caz de sângerări.

## •Edem pulmonar acut lezional (ARDS)

–Sepsisul este cauza cea mai frecventă

–Citokine, neutrofile activate□lezarea joncțiunilor interendoteliale □ scurgerea lichidului în alveole

–Dg: opacități difuze la RX, scăderea PaO<sub>2</sub>-SaO<sub>2</sub>, scăderea complianței pulmonare

–Tratament: ventilație mecanică cu volume mici și PEEP

# TREATMENTS OPTIONS OF SEPSIS

---

- Anti-infectives and source control
- Supportive care
- Cardiovascular support
- Respiratory support
- Renal replacement therapy
- Glucose control

## EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY

---

- The microorganisms most likely to cause infection at the suspected site are key to treatment decisions
- Generally broad-spectrum anti-infection are used
- Potential risk of antibiotic resistance

# EMPIRIC ANTIBIOTICS IN SEPSIS

- IV-line infections  
Flucloxacillin/ Cefuroxime
- Biliary tract infections  
Ampicillin/ Piperacillin/ Ceftriaxone
- Intra-abdominal infections  
Amoxi + Clav/ Cefuroxime + Metro/Penem
- Urosepsis  
Meropenem/ Levofloxacin
- Unknown origin  
Levofloxacin/ Metro  
Meropenem



# CARDIOVASCULAR SUPPORT

---

- Hypotension is a hallmark of severe sepsis
- Rapid fluid resuscitation
- Vasopressors
- Low-dose corticosteroids

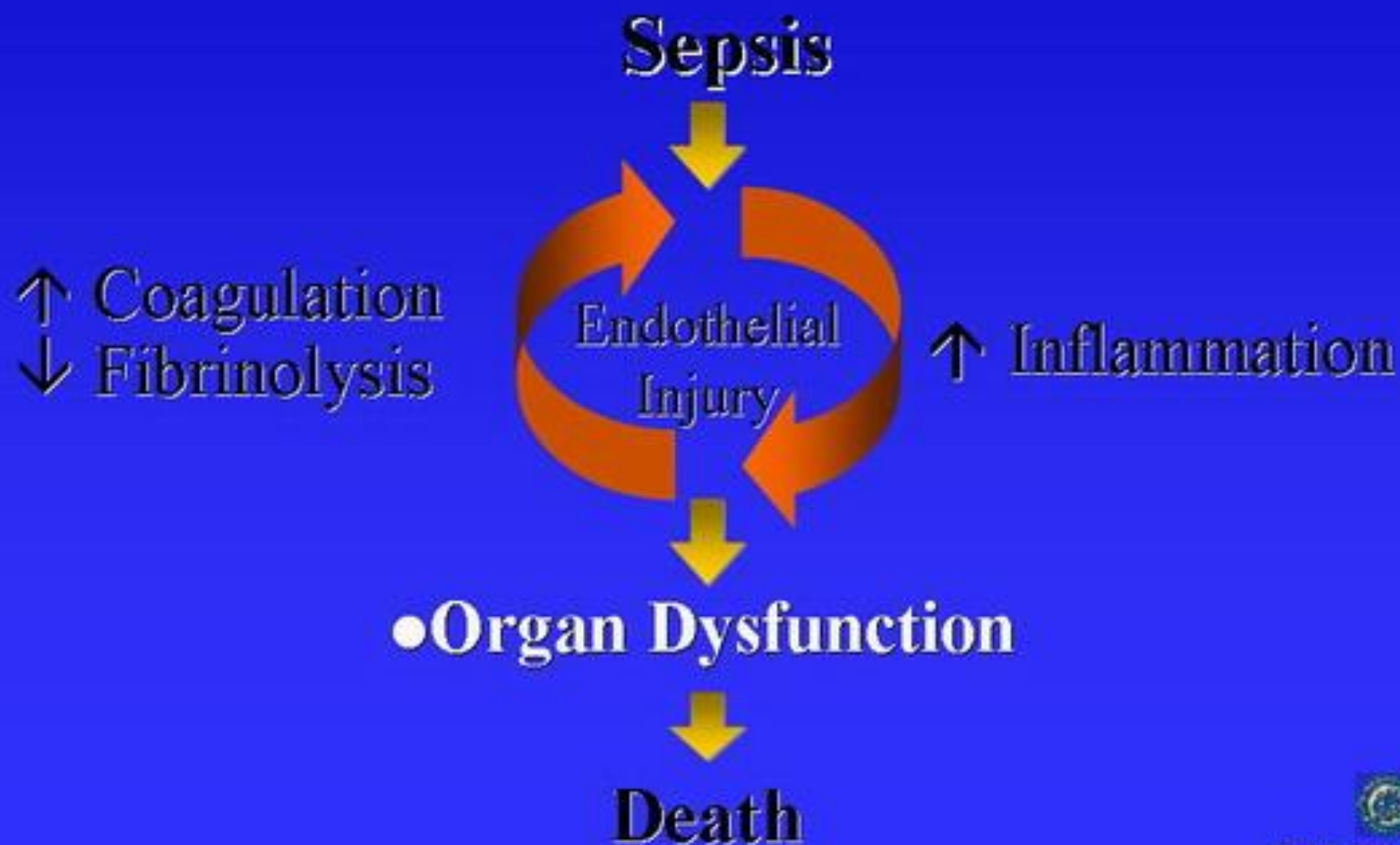
## Treatment of sepsis

---

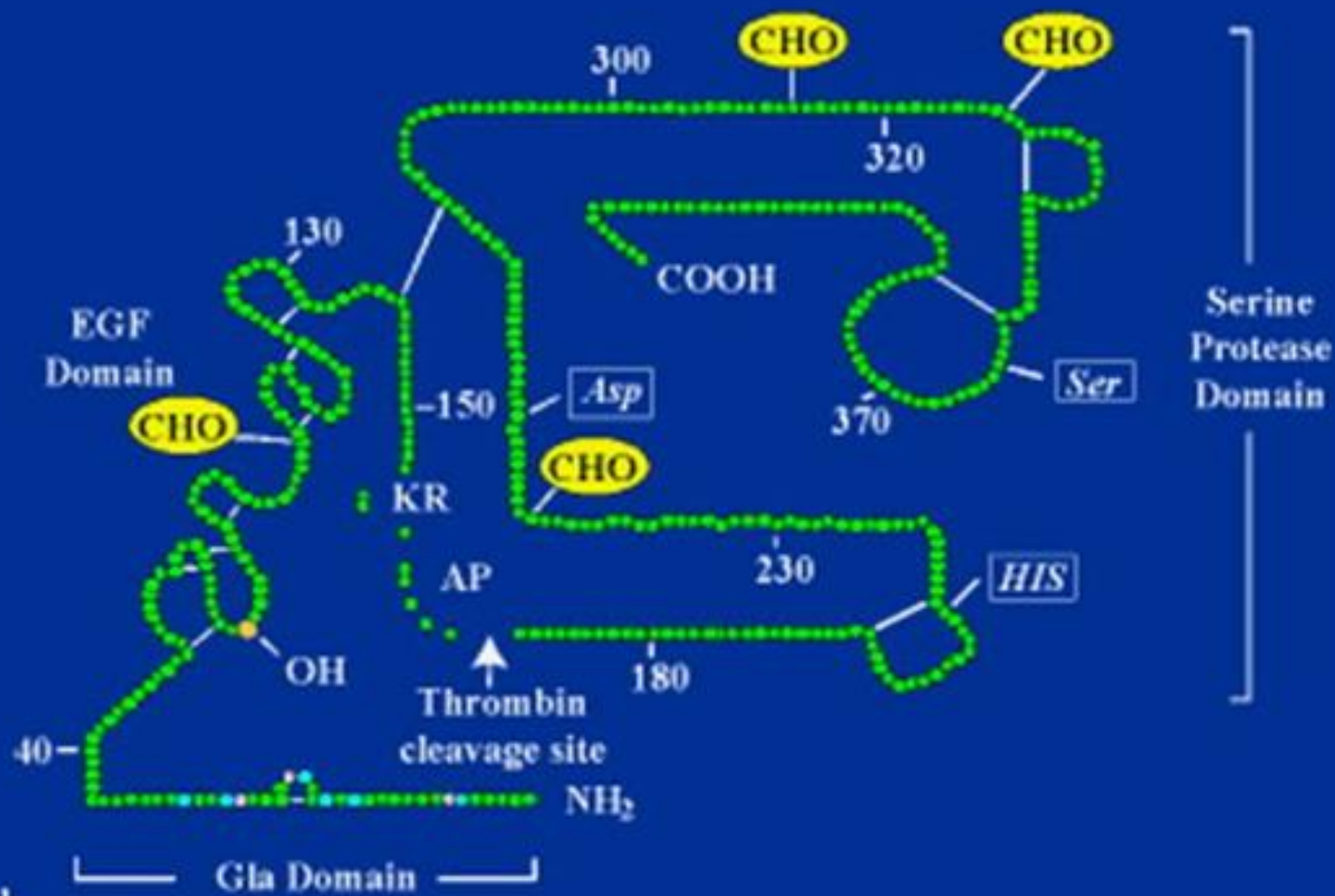
- Eradication of focus
- Antimicrobial therapy
- Intensive insulin therapy
- Low dose hydrocortisone



# A New Understanding of Sepsis Pathophysiology



# Drotrecogin Alfa (Activated) Recombinant Human Activated Protein C



## Therapy with monoclonal antibodies in sepsis - mortality

	n	Placebo	Verum
Antiendotoxin	2010	35 %	35 %
Anti-TNF	4132	41 %	40 %
Sol. TNF-R	686	38 %	40 %
IL1-RA	1896	35 %	31 %
Anti-PAF	870	50 %	43 %



## OTHER SUPPORTIVE MEASURES

---

- Sedation
- Analgesia
- Deep vein thrombosis prophylaxis
- Stress ulcer prophylaxis
- Blood product administration
- Nutritional support

## **Prognosis**

- Approximately 20–35% of patients with severe sepsis and 40–60% of patients with septic shock die within 30 days. Others die within the ensuing 6 months. Late deaths often result from poorly controlled infection, immunosuppression, complications of intensive care, failure of multiple organs, or the patient's underlying disease.

# Infecțiile asociate îngrijirilor medicale (nosocomiale)

- greacă: nosos- boală  
komeion- a îngriji  
arhaic- nosocomion- desemna un spital
- este definită de infecții contractate în spital sau în alte unități de asistență medicală și se referă la orice boală microbiană (bacterii, virusuri, fungi, paraziți), recunoscută clinic sau microbiologic, care afectează:
  - bolnavul datorită internării sau îngrijirii primite în timpul spitalizării sau a tratării în ambulatoriu;
  - personalul de îngrijire datorită activității sale, indiferent dacă semnele bolii apar sau nu în timp ce persoana respectivă se află în spital.

- Infecția la un pacient dintr-o instituție medicală este considerată nosocomială, dacă nu a fost prezentă, sau nu era în perioada de incubație la momentul adresării în instituția medicală.
- În cazuri dubioase, un interval de 48 ore între admisie și debutul infecției confirmă caracterul său nosocomial.
- Caracterul nosocomial al unei infecții a plăgii operatorii este confirmat, dacă survine în cel mult 30 zile după intervenția, sau un an în cazul implantării unui material străin (proteză, implant) și aceasta deși bolnavul nu a mai fost spitalizat.
- Unele IN sunt de origine endogenă, iar altele sunt mai mult legate de acordarea ajutorului medical într-o instituție de sănătate. Se vorbește de infecții asociate îngrijirilor medicale, care pot fi incluse și în termenul de iatrogenie.



- IN au o mare importanță din cauza morbidității înalte, mortalității asociate supracosturilor spitalicești, care nu sunt neglijabile și emergența bacteriilor multirezistente.
- Este important de a recunoaște caracterul nosocomial al unei infecții deoarece:
  - alegerea tratamentului este condiționată de rezistența frecventă a bacteriilor la antibiotice;
  - unele IN sunt de declarație obligatorie.
  - este necesară supravegherea unor IN ( ameliorarea practicilor, asigurarea calității, acreditare).
- Prevenirea IN este unul din obiectivele primordiale de sănătate publică.

# Epidemiologie (I)

- În Franța prevalența IN este de 10,5%, iar a celor infectați nosocomial- de 7-8 % (unii pacienți prezentând mai multe IN).
- IN sunt mai frecvente în secțiile de reanimare adulți și pediatrice, de chirurgie, combustiologie, hematologie, geriatrie, reabilitare și altele.
- Infecțiile cele mai frecvent întâlnite sunt cele urinare(40%), pneumoniile (circa 20%), infecțiile plăgii operatorii (circa 15%), infecții de cateter (15%), bacteriemii primare(5%).

# Epidemiologie (II)

- În țările dezvoltate IN au o incidență de 3,5- 15% de bolnavi spitalizați.
- Aproximativ 15% din bolnavii internați în spitalele din America- cca 2 mln/an fac IN semnificative, iar 20 000 decedează.
- Franța 7,4% ( spit. univ - 9,3%, spitale generale 6,6%.
- Anglia 1/10 pacienți
- Argentina- IN hematogene- principala cauză de deces.
- India – 25%.
- Serviciile cele mai afectate:  
Reanimarea 30%, chirurgia 7-9%, medicina internă 5-7%, riscuri mai mici pediatrie, psihiatrie.
- IN mai frecvente în serviciile cu internări de lungă durată vs cele de scurtă durată.

# Principalii agenți etiologici implicați în infecțiile nosocomiale

- **Coci Gram- pozitivi:**
  - ● **S.Aureus ( meticilinorezistent)**
  - ● **Stafilococi coagulazo- negativi**
  - ● **Enterococi**
- **- Bacili Gram- negativi:**
  - ● **E. Coli**
  - ● **Proteus sp.**
  - ● **Klebsiela sp.**
  - ● **Enterobacter sp.**
  - ● **Serratia sp.**
  - ● **Pseudomonas sp.**
  - ● **Bacteroides sp.**
- **- Fungi:**
  - ● **Candida sp.**
  - ● **Aspergillus sp.**
- **- Virusuri:**
  - ● **Virusurile hepatice B,C,D**
  - ● **HIV**
  - ● **CMV**
  - ● **HSV**
  - ● **IRVA și altele**

- Bacilii Gr(-) reprezintă circa 60% din bacteriile întâlnite, iar cocci Gr(+) – 30%. Trei bacterii cel mai des întâlnite sunt:
  - E.coli - (25%);
  - St. Aureus – (15%);
  - Pseudomonas sp. (15%).
- Fungii sunt implicați tot mai frecvent.
- Declanșarea unei IN antrenează un supracost important în special prin creșterea duratei de spitalizare, așteptându-ne la cel puțin 10 zile pentru o pneumonie nosocomială.
- Mortalitatea asociată cu IN este puțin cunoscută. Pneumoniile nosocomiale sunt prima cauză.

# Factorii de risc a IN:

- Prematuritate;
- Vârste extreme;
- Alterarea florei microbiene normale (antibioticoterapie);
- Hospitalism;
- Alterări ale barierelor anatomice;
- Intervenții chirurgicale;
- Implantarea de corpi străini (proteze, catetere diverse);
- Investigații invazive;
- Afecțiuni metabolice și circulatorii (diabet, insuficiența renală, necroze și ischemii tisulare);
- Mecanisme imunologice de apărare alterate (corticoterapie, chimioterapie antitumorală, medicație antiacidă).

# **Clasificarea infecțiilor nosocomiale (CDC)**

- **Infecția plăgii chirurgicale;**
- **Infecții hematogene primare;**
- **Pneumonii;**
- **Infecția tractului urinar;**
- **Infecția osteoarticulară;**
- **Infecția sistemului cardiovascular;**
- **Infecția sistemului nervos central;**
- **Infecția ochilor, urechilor, nasului, faringelui, cavității bucale;**
- **Infecțiile aparatului digestiv;**
- **Infecțiile tractului respirator inferior;**
- **Infecțiile aparatului de reproducere;**
- **Infecțiile pielii și a țesutului moale;**
- **Alte boli infecțioase**

# **Infecții nosocomiale ( Franța)**

- **Infecții urinare nosocomiale**
  - **Bacteriurie asimptomatică**
  - **Bacteriurie simptomatică**
- **Pneumonii nosocomiale**
- **Infecții nosocomiale ale plăgii chirurgicale**
  - **Infecție superficială a plăgii operatorii**
  - **Infecție profundă a plăgii operatorii**
- **Bacteriemie primară nosocomială**
- **Infecții de cateter**
  - **Contaminarea cateterului**
  - **Colonizarea cateterului**
  - **Infecții „clinice” ale cateterului**
  - **Infecții bacteriemice ale cateterului**
- **Infecții legate de material străin transplatat**
- **Infecții transmise prin sânge și derivatele sale**
- **Infecții virale**
- **Infecții cu prioni**

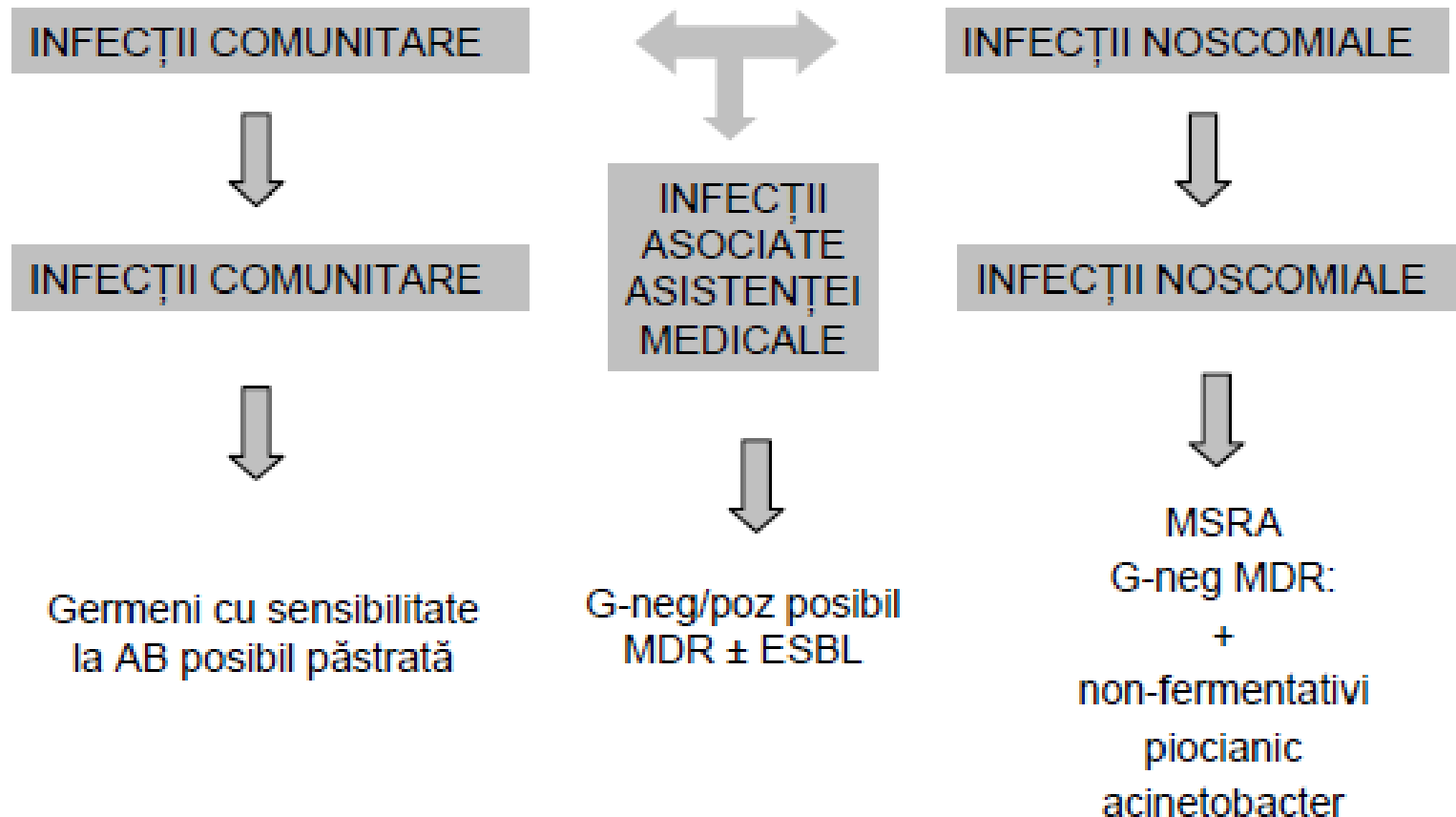


## **Stadializarea infecțiilor acute severe implicații terapeutice**

În ultima vreme infecțiile acute severe (IAS) recunosc o nouă stratificare impusă pe de o parte de diversitatea germenilor patogeni implicați iar pe de altă parte de presiunea selectivă a diverselor antibioticoterapii atât din sectorul ambulator cât și din cel spitalicesc.

În acest context, pe lângă cele două tipuri clasice de infecții acute severe: comunitare și respectiv nosocomiale se mai descrie o categorie de infecții și anume categoria infecțiilor asociate îngrijirilor de sănătate

# Clasificarea infecțiilor acute severe



*MSRA - stafilococ auriu meticilinorezistent*

*G. neg MDR - bacterii gram negative rezistente la multiple antibiotice*

*MDR ± ESBL - rezistente la multiple antibiotice ± betalactamaze cu spectru extins*

Această nouă abordare a patologiei infecțiilor acute severe are o importanță practică imediată întrucât stabilește în mod clar o legătură directă între tipul de infecție, sensibilitatea agentului etiologic implicat și sensibilitatea acestuia la antibiotice.

Astfel, infecțiile acute severe comunitare sunt determinate de germeni cu sensibilitate păstrată la antibioticele așa-zise clasice, infecțiile asociate îngrijirilor de sănătate sunt provocate de germeni cu sensibilitate modificată la antibiotice – motiv pentru care se impune luarea în considerație a antibioticoterapiei de dezesescaladare, iar infecțiile nosocomiale – evident – sunt determinate de germeni multirezistenți.

Pentru o abordare mai facilă a acestei clasificări Yehuda Carmeli<sup>2</sup> a dezvoltat un scor (figura 2) în conformitate cu care valoarea 1 a scorului corespunde infecțiilor comunitare, valoarea 2 corespunde infecțiilor asociate îngrijirilor de sănătate și valoarea 3, infecțiilor nosocomiale.

Este de remarcat faptul că valoarea acestui scor nu poate fi decât 1, 2 sau 3. Ca atare valoarea scorului este dată de valoarea cea mai mare obținută în urma răspunsului la cele 3 categorii de întrebări. În acest moment apare necesitatea coroborării acestui scor cu eventuala antibioticoterapie.

Luând în calcul datele de sensibilitate a germenilor, precum și probabilitatea existenței unui anumit nivel de rezistență

# EVALUAREA RISCULUI - Carmeli

## A. Contactul cu sectorul sanitar:

- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| 1) Fără contact                            | <input type="text" value="1"/> |
| 2) Contact fără proceduri invazive         | <input type="text" value="2"/> |
| 3) Contacte repetate cu proceduri invazive | <input type="text" value="3"/> |

## B. Tratament AB:

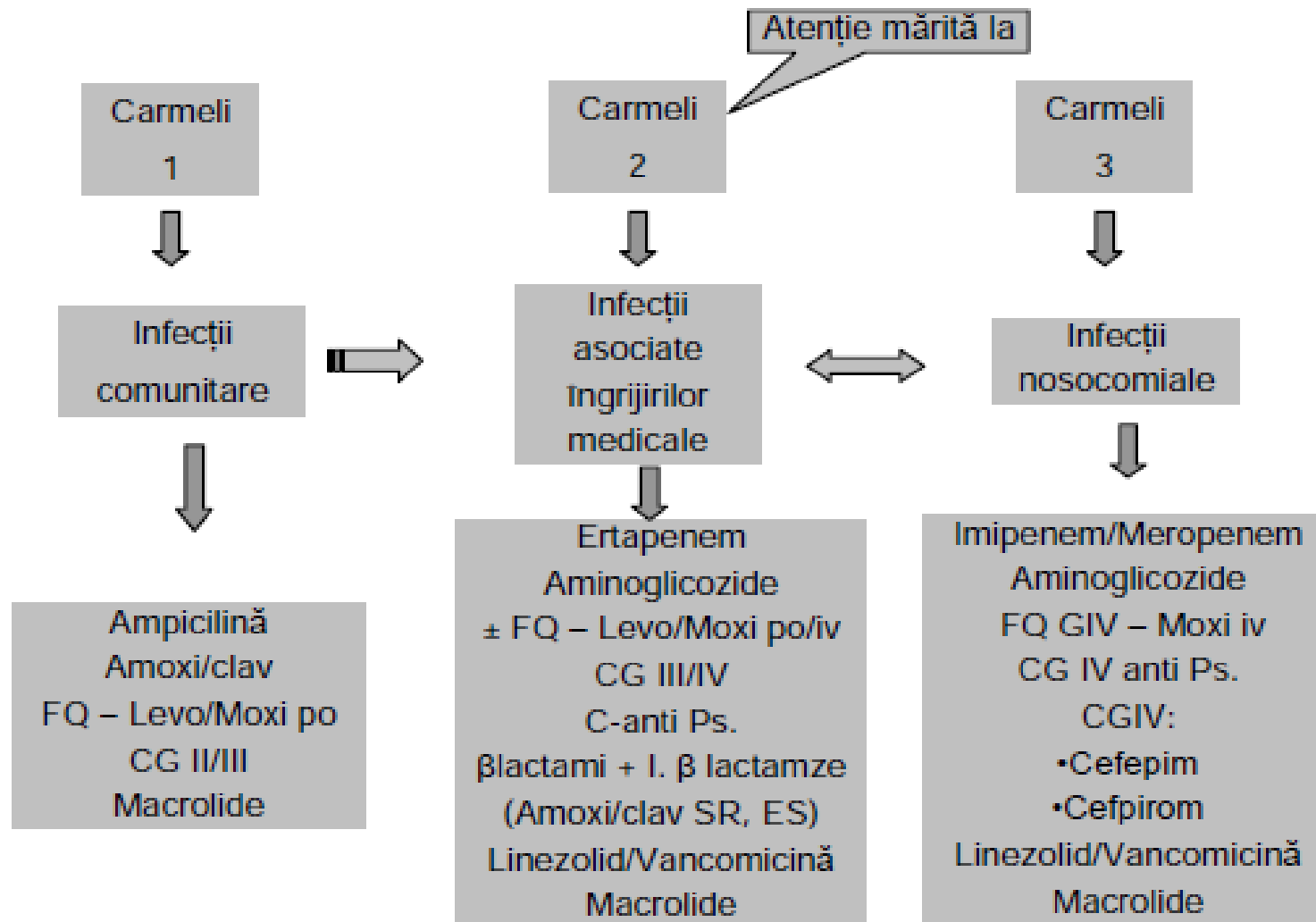
- |                         |                                |
|-------------------------|--------------------------------|
| 1) Fără AB              | <input type="text" value="1"/> |
| 2) Cu AB în antecedente | <input type="text" value="2"/> |

## C. Caracteristicile pacientului:

- |                              |                                |
|------------------------------|--------------------------------|
| 1) Tânăr fără comorbidități  | <input type="text" value="1"/> |
| 2) Vârstnic cu comorbidități | <input type="text" value="2"/> |
| 3) Pacient imunodeprimat     | <input type="text" value="3"/> |
- AIDS
  - BPOC
  - Cancer
  - BMT

Scor 1, 2 sau 3

Antibioticoterapia de dezesescaladare din cursul infecțiilor acute severe are marele avantaj că permite acoperirea pe un interval de 72 de ore a unui spectru antimicrobial foarte larg, după care spectrul antibioticoterapiei va fi restrâns în funcție de sensibilitatea demonstrată a germenului identificat și demonstrat a fi implicat în procesul infecțios respectiv.



*FQ GIV - fluoroquinolone, generația IV*

*CG II, CG III, CG IV - cefalosporine generația II sau generația III sau generația IV*

*C anti PS - cefalosporine anti-Pseudomonas*

Se remarcă faptul că o serie de antibiotice clasice nu figurează în nici un cartuș, acest lucru fiind dictat de nivelul demonstrat al sensibilității germenilor în circulație în teritoriu.

Particularitatea acestei abordări este reprezentată de “infecțiile asociate îngrijirilor de sănătate” unde sensibilitatea germenilor este net modificată ea putându-se plasa de la un nivel de rezistență jos la multirezistență. Acest lucru impune abordarea acestor infecții printr-o antibioticoterapie de deescaladare.

În problematica infecțiilor comunitare este de asemenea de luat în calcul o antibioticoterapie care să plece de la Amoxicilină/clavulanat, această abordare acoperind peste 90% din etiologiile potențiale reținute pentru aceste categorii de infecții.