
**Gorecki
Gabriel Petre**

**Cochior
Daniel**

**Moldovan
Cosmin**



**PERSPECTIVE ÎN
DIAGNOSTICUL PRECOCE
AL
SEPSISULUI ȘI ȘOCULUI SEPTIC**



EDITURA HAMANGIU • BUCUREȘTI • 2023

CAPITOLUL 2. DIAGNOSTICUL, SCREENINGUL ȘI PREVENȚIA SEPSISULUI ȘI A ȘOCULUI SEPTIC

2.1. Tabloul clinic

La debut, debitul cardiac este normal sau crescut asociat de hipotensiune cu rezistență vasculară scăzută care se manifestă clinic printr-o presiune amplă a pulsului, tegumente calde și bine colorate, o bună umplere a patului capilar, un gradient de temperatură centrală/periferică normal. Bolnavul este însă tahicardic, polipneic, tensiunea arterială diastolică cat și cea medie au tendință la scădere și percepția senzorială este alterată. Confuzia mentală, oliguria, polipneea, asociate uneori cu un subicter scleral indică afectarea precoce și concomitentă a mai multor organe, iar tabloul clinic începe să devină asemănător cu cel din șocul hipovolemic și include hipotensiune marcată în condiții de normovolemie, tahicardie, extremități reci, cianotice, creșterea timpului de reumplere capilara, oligoanurie, alterarea statusului mental (1, 62, 68).

2.2. Definirea sepsisului

Spectrul etiologic al infecțiilor cu potențial sever s-a extins considerabil în ultimii ani datorită administrării inadecvate a antibioticoterapiei, utilizării la scară largă a unor manopere medicale invazive, perfecționării tehnicilor de identificare a agenților infectanți, creșterii speranței de viață și a imunosenescenței. Dintre microorganismele patogene frecvent implicate fac parte bacteriile Gram-pozitive (în special stafilococii), care ocupă în prezent primele locuri, urmate de bacilii gram negativi fermentativi (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus*) sau nefermentativi (*Acinetobacter*) și fungi (reprezenți mai ales de specii ale genului *Candida*).

Nivelul de severitate al sepsisului precum și prognosticul unui pacient cu acest diagnostic pot depinde de următoarele elemente:

- localizarea și tipul infecției care a declanșat sepsisul;
- tipul și clasa agentului patogen etiologic;
- rata de dezvoltare a șocului septic;
- numărul și severitatea comorbidităților pacientului, la momentul apariției sepsisului;
- modelul de răspuns al gazdei la infecție;
- momentul și clasele de antibioterapie utilizate în combaterea agenților microbieni.

Desigur, nu putem uita numărul de organe disfuncționale implicate în cascada de propagare a sepsisului, după unii autori (143) fiind chiar cel mai important parametru care poate oferi predicție asupra severității evoluției sepsisului.

Rata mortalității, în consecință, va varia semnificativ, în funcție de combinațiile acestor elemente. Astfel, pentru un pacient fără antecedente semnificative, fără comorbidități, fără dependențe majore, rata mortalității poate fi în jurul pragului de 5-7%; aceasta poate să crească însă semnificativ până la 78-85%, dacă discutăm despre persoane vârstnice, cu comorbidități serioase prin prisma unor patologii cronice consumptive și la care debutul terapeutic s-a efectuat tardiv, mai ales datorită stabilirii tardive a diagnosticului. Per total, rata generală, indiferent de

considerente de etiologie, sex, rasă, patologie preexistentă și comorbidități, este de 40-50%. Așadar este foarte important de remarcat faptul că, și în această situație clinică deosebită, principiul diagnosticării precoce și instituirii unui tratament corect cât mai timpuriu, este esențial pentru creșterea șanselor de supraviețuire ale pacientului.

Un test care să stabilească singur diagnosticul de sepsis sau șoc septic nu este, încă, disponibil.

Sepsisul și șocul septic sunt sindroame clinice definite de o constelație de semne, simptome, anomalii de laborator și dereglări fiziopatologice caracteristice. Clinicienii folosesc adesea acești termeni într-o manieră imprecisă, ceea ce adaugă confuzie atunci când descriu termenul de sepsis. Criteriile SIRS din 1991, care includ parametrii privind temperatura, ritmul cardiac și numărul de celule albe din sânge, s-au dovedit a fi destul de dificil de tradus în practica clinică sau chiar de utilizat în mod eficient drept criterii de intrare pentru studiile clinice de sepsis. Utilizarea criteriilor SIRS plus infecție ca definiție a sepsisului ar putea fi aplicată unui procent mare de pacienți care sunt internați cu infecții necomplicate pentru care eticheta de „sepsis” ar părea deplasată sau irelevantă. De exemplu, majoritatea copiilor cu infecții ale urechii medii vor avea adesea două sau trei criterii SIRS (febra, tahicardie și leucocitoza) - a-i considera „septici” pe baza criteriilor SIRS nu are sens clinic, mai ales atunci când la majoritatea sunt prescrise antibiotice orale pentru tratament la domiciliu. În mod similar, la un număr mare de pacienți, în special la aceia la care antibioticele au fost pornite empiric, detectarea bacteriilor din sânge sau fluidele corporale este adesea problematică. În 30% dintre cazurile cu sepsis presupus, nu este identificat nici un agent patogen. În multe cazuri, dovezile de infecție sunt deduse radiologic sau din măsurători hematologice (144).

Abordarea propusă în 2015, menționată anterior în ceea ce privește diagnosticarea sepsisului și a șocului septic, se bazează pe realitățile clinice și pe parametrii de laborator ușor de obținut. Ceea ce distinge sepsisul de un microbism localizat drept infecție este faptul că răspunsul gazdei este disfuncțional, generalizat și contribuie la apariția disfuncției multiple a organelor și la șocul potențial septic (145). În plus, sepsisul se caracterizează prin disfuncții ale organelor în țesuturile care nu sunt direct implicate în procesul infecțios în sine.

O evaluare rapidă a leziunilor organelor a fost propusă folosind măsurători clinice disponibile imediat (1, 9, 62). Într-adevăr, dovezile precoce ale șocului septic se manifestă prin hipoperfuzia tisulară cu disfuncție de organe rezultată și, în cele din urmă, prin insuficiență de organe care apare simultan sau îndeaproape în urma evenimentului inflamator (50).

2.3. Definirea șocului septic

Conceptual, septicemia se referă la sepsis cu culturi pozitive de sânge, deși este un termen desuet care este, în general, de evitat. Culturile de sânge nu sunt frecvent pozitive, pe de o parte pentru că bacteriile nu trebuie să circule în sânge pentru a induce sepsisul și, pe de altă parte, pentru că unii pacienți sunt tratați empiric cu antibiotice în momentul testării, înainte de diagnostic. Astfel, termenul septicemie a fost abandonat.

Termenul „șoc septic” rămâne actual și este definit ca o stare în care sepsisul este asociat cu disfuncția cardiovasculară manifestată prin hipotensiune arterială persistentă, deși s-a efectuat o resuscitare adecvata a volemiei (pentru a exclude posibilitatea scăderii volemiei ca

o cauză a hipotensiunii). Pentru a menține o presiune arterială medie >65 mmHg suportul vasoactiv de prima intenție este Norepinefrina, administrată titrat, cu scopul de a restabili perfuzia tisulară. Un nivel crescut de lactat seric este un semn distinctiv al hipofuziei tisulare și al șocului septic și măsurarea lactatului este utilă în diagnosticarea precoce. Casserly et al. (146) au recomandat utilizarea unui nivel lactat de ≥ 4 mmol/l pentru includerea în studiile clinice de sepsis.

În mecanismul de producere a șocului septic, apar 2 fenomene patologice:

- decompensarea profundă a circulației
- perturbări metabolice care, deși inițial pot fi reversibile, ulterior evoluează spre ireversibilitate.

Aceste fenomene patologice determină cele 2 faze ale șocului:

- șocul compensat, precoce (hiperdinamic, reversibil)
- șocul decompensat, tardiv (hipodinamic, ireversibil).

Mediatorii eliberați produc în etapa hiperdinamică creșterea debitului cardiac și scăderea rezistenței vasculare periferice, ceea ce asigură necesitățile crescute tisulare, rezultatul fiind vasodilatația și hipotensiunea arterială. În paralel, crește rezistența vasculară pulmonară, cu apariția insuficienței cardiace.

Consecința acestor procese este scăderea debitului cardiac și vasoconstricția periferică, evoluția făcându-se către faza hipodinamică (decompensată), cu declanșarea insuficienței multiorganice și moarte celulară. Astfel, se conturează tabloul polimorf de insuficiență organică multiplă, cu: insuficiență respiratorie, hipotensiune arterială, insuficiența cardiacă, coagulare intravasculară diseminată, hemoragii, insuficiența hepatică, insuficiența renală, acidoza lactică, comă.

2.4. Biomarkeri

Capacitatea biomarkerilor de a identifica prezența și/sau severitatea sepsisului este limitată. Mulți biomarkeri care se bazează pe amploarea răspunsului inflamator, cum ar fi IL-6, IL-10, CCL2, CXCL10 și HMGB1, au arătat o bună corelație cu severitatea sepsisului și rezultatul clinic în studiile populaționale, dar s-au dovedit mai puțin utili pentru pacienții individuali, în mare parte din cauza lipsei de specificitate a biomarkerilor și a comportamentului acestora în răspunsul inflamator precoce (1, 50, 62).

Capacitatea actuală de a distinge sepsisul de o boală critică non-infecțioasă și de a prognoza evoluția este foarte limitată. O excepție ar putea fi reprezentată de utilizarea procalcitoninei și pentru a ghida utilizarea terapiei cu antibiotice (147, 148). La persoanele sănătoase, nivelurile de procalcitonină sunt nedetectabile. Inițial, a fost un entuziasm crezându-se că, concentrațiile de procalcitonină ar putea distinge sepsisul de boala critică non-septică și că ar putea prezice rezultatele clinice mai bine decât citokinele inflamatorii sau criteriile clinice. Deși controversat, la ora actuală consensul general este că procalcitonina nu este o măsurătoare diagnostică eficientă pentru a exclude sepsisul sau infecția bacteriană sau pentru prognostic evolutiv, în absența datelor clinice suplimentare (147, 148). Cu toate acestea, această noțiune a fost contestată de concluziile unui studiu multicentric recent efectuat la peste 1.500 de pacienți în stare critică cu presupuse infecții bacteriene și sepsis. În acest studiu, durata tratamentului cu

antibiotice, mortalitatea la 28 de zile și mortalitatea la 1 an au fost semnificativ mai mici în grupul ghidat de procalcitonină decât la pacienții care au fost tratați fără măsurarea procalcitoninei (149). Alte două meta-analize recente la pacienții cu infecții respiratorii au arătat că atunci când procalcitonina nu a fost utilizată pentru a ghida antibioticoterapia la pacienții cu infecții respiratorii, rezultatele au fost asociate cu rate mai mari de mortalitate sau ineficiență terapeutică (150). Utilizarea antibioticelor a fost redusă semnificativ în diferite stări clinice.

2.5. Prevenție

Prevenirea sepsisului și a șocului septic se bazează pe bune practici în clinică pentru a reduce incidența infecțiilor, în special la populațiile cu risc ridicat (1, 9, 50, 62). În cadrul comunității, prevenția este centrată pe vaccinarea populațiilor cu risc, cum ar fi pentru pneumonia pneumococică la vârstnici și infecțiile meningococice la adolescenți și adulți tineri. Alte populații vulnerabile includ pe cele cu cancer avansat loco-regional, diabet zaharat de tip I, boală renală în stadiu terminal, insuficiență cardiacă congestivă și boala pulmonară obstructivă cronică. Prevenția în aceste grupuri populaționale implică măsuri de igienă, menținerea mobilității active, păstrarea stării nutriționale și tratarea adecvată a infecțiilor locale ale plăgilor (1, 9, 50, 62). Pacienții spitalizați reprezintă o provocare mult mai mare pentru prevenirea sepsisului din cauza comorbidităților și a unui mediu bogat în agenți patogeni. În acest caz, reducerea duratei primare de spitalizare și minimizarea frecvenței și duratei procedurilor invazive care perturbă barierele naturale sunt adesea unele dintre cele mai eficiente instrumente. Spălarea simplă a mâinilor, utilizarea dispozitivelor care conțin antimicrobiene și schimbarea frecventă a cateterelor pot reduce incidența (1, 9, 50, 52, 62).

La fel de importantă în cadrul spitalizării este supravegherea constantă și intervenția imediată pentru a preveni sepsisul și progresia acestuia spre șoc septic și insuficiență multiplă de organe. Agenția SUA pentru cercetare și calitate în domeniul sănătății a identificat sepsisul ca fiind cel mai costisitor tratament din Statele Unite, costurile anuale depășind 20 de miliarde de dolari. Mai mult decât atât, Centrele MediCare și Medicaid au impus sancțiuni financiare substanțiale spitalelor și instituțiilor care nu reușesc să recunoască și să trateze în mod adecvat sepsisul în timp util. Majoritatea spitalelor academice importante utilizează sisteme de avertizare timpurie pentru a detecta infecțiile și manifestările sistemice ale acestora. Pentru susținerea de sepsis, s-a demonstrat că intervenția rapidă a furnizorilor de servicii medicale instruiți în mod adecvat, care utilizează antibiotice cu spectru larg și suport volemic precoce și ulterior transfer către o unitate de terapie intensivă (ATI), duce la reduceri semnificative ale mortalității (1, 9, 50, 62).

2.6. Principii de management terapeutic

Odată identificat sepsisul, tratamentul adecvat instituit precoce și agresiv este o prioritate al cărui calendar este esențial. Tratamentul se bazează pe trei componente: controlul infecției, stabilizarea hemodinamică și modularea răspunsului septic.

2.6.1. Controlul infecției

Prima prioritate în tratament este administrarea precoce și adecvată a antibioticoterapiei și controlul sursei de sepsis. Odată ce se suspectează un diagnostic de sepsis, trebuie efectuată

o căutare amănunțită a unei surse probabile. Trebuie utilizate simptome și semne clinice, culturi microbiologice și tehnici imagistice relevante pentru a încerca să se determine sursa infecțioasă.

Medicația antimicrobiană adecvată trebuie începută cât mai curând posibil și nu trebuie amânată până la obținerea datelor privind cultura. Importanța antimicrobienelor inițiale adecvate a fost recunoscută, având în vedere că reduce semnificativ riscul de mortalitate (151-153). Pacienților ar trebui să li se administreze terapie antimicrobiană cu spectru larg, care să acopere toate microorganismele probabile, pe baza sursei de infecție, a florei microbiologice locale și a modelelor de rezistență, a terapiei antimicrobiene recente și a ecologiei unităților medicale. Tratamentul antimicrobian combinat este preferat terapiei singulare, în special în cazuri severe (154-156). Odată ce rezultatele culturii sunt disponibile, alegerea antimicrobienelor trebuie reevaluată, iar trecerea la un spectru mai restrâns de acțiune al acestora ar trebui efectuată ori de câte ori este posibil. Această abordare va optimiza eficacitatea tratamentului, va limita toxicitatea, va ajuta la prevenirea dezvoltării rezistenței la antibiotice și va reduce costurile.

Cu toate acestea, în unele cazuri de sepsis sever polimicrobian, mai mult de 30% din rezultatele culturilor sunt negative, și de aceea reducerea spectrului antimicrobian nu are justificare în aceste situații (157, 158). Dozele recomandate pentru multe dintre antimicrobienele utilizate la pacienții cu sepsis sunt derivate de la pacienții cu forme ușoare/medii de boală sau de la voluntari sănătoși (153). Farmacodinamica și farmacocinetica multor medicamente ar putea fi modificate la pacienții aflați în stare critică, în special la cei cu disfuncție renală și/sau hepatică. Terapii precum hemodializa și hemofiltrarea pot influența, de asemenea, distribuția și clearance-ul medicamentelor, necesitând adaptarea dozei. Dacă este disponibilă, monitorizarea zilnică a nivelurilor serice de antimicrobiene poate ajuta la atingerea și menținerea concentrațiilor terapeutice. Utilizarea procalcitoninei pentru a ghida terapia antimicrobiană a fost asociată cu reducerea utilizării antimicrobienelor fără riscuri majore, dar sunt încă necesare studii suplimentare. În cele din urmă, eradicarea sursei infecțioase prin intervenție chirurgicală (de exemplu, laparotomie și explorare) este uneori necesară pentru a elimina orice focar de infecție, inclusiv cauze iatrogene, cum ar fi drenurile sau cateterele intravasculare (1, 9, 50, 62).

2.6.2. Stabilizare hemodinamică

Managementul hemodinamic al pacienților cu sepsis și șoc septic poate fi împărțit în patru faze: salvare, optimizare, stabilizare și menținere (159-161).

Scopul general al acestor patru faze este de a oferi suport hemodinamic imediat pentru prevenirea leziunilor tisulare și a disfuncțiilor de organe, ulterior pentru a optimiza terapiile într-o manieră standardizată.

Cantitatea de lichid administrată va depinde de faza de șoc. În faza de salvare terapeutică, administrarea fluidelor trebuie să fie generoasă (11) sub monitorizare. În faza de optimizare este necesară o abordare individualizată.

Pentru a verifica responsivitatea la fluide, ridicarea pasivă a picioarelor și monitorizarea SVV (stroke-volume variation) sau PPV (pulse-pressure variation) și evaluarea ultrasonografică a variabilității respiratorii a diametrului venei cave pot fi de ajutor în cazul unui pacient

ventilat mecanic, profund sedat. După perioada de stabilizare, trebuie să urmeze faza de menținere, în care balanța fluidelor ar trebui să devină negativă.

Atunci când se ia în considerare faza de resuscitare terapeutică imediată, tehnica „ventilație, perfuzie și pompă” propusă de Weil și Shubin (25) rămâne un ghid util. Aici, hipoxemia trebuie corectată iar intubarea endotraheală și/sau ventilația mecanică vor fi necesare în cazuri severe; ventilația non-invazivă nu este recomandată. Pe baza unor studii controlate randomizate mari, orientările actuale recomandă utilizarea de prima intenție a cristaloidelor pentru resuscitare volemică și sugerează utilizarea albuminei umane în cazurile de șoc septic atunci când pacienții nu pot fi stabiliți numai cu cristaloides (11). Utilizarea hidroxietil-amidonului (Voluven, Venofundin, Volulyte, Tetraspan etc) la pacienții cu sepsis a fost interzisă de FDA (SUA) și EMA (Agenția Europeană a Medicamentului) din UE din cauza mortalității crescute. Utilizarea altor coloizi sintetici este, de asemenea, descurajată (11). Cantități excesive de soluții saline ar trebui, de asemenea, evitate, deoarece hipercloremia poate avea efecte adverse renale (162).

Agenții vasoactivi sunt frecvent utilizați alături de administrarea de lichide pentru a evita hipotensiunea prelungită, și implicit hipoperfuzia tisulară. Noradrenalina este de primă intenție, peste Dopamină, datorită efectelor adverse reduse (163-166). Dobutamina poate fi și este adesea adăugată la Noradrenalină ca agent inotrop pentru a crește debitul cardiac și difuziunea oxigenului în țesuturi. Monitorizarea modificărilor nivelului lactatului din sânge poate ajuta la evaluarea eficacității resuscitării (167). O consecință inevitabilă a administrării mari de lichide și a injuriei endoteliale determinate de sepsis este edemul. În abordarea terapeutică a edemului și a leziunilor endoteliale este utilizată selepresina, un agonist selectiv al receptorilor de vasopresină de tip 1a care crește presiunea arterială dar are potențialul de a reduce pierderile vasculare capilare și edemul pulmonar. Studiile de laborator pe modele ovine cu șoc septic indus au arătat beneficii clare ale administrării selepresinei, mai ales atunci când este administrată precoce (159). În evoluția sepsisului sever suportul adecvat prin ventilație mecanică poate fi necesar, din cauza preponderenței ridicate a leziunilor pulmonare acute. Suportul ventilator mecanic pulmonar adecvat trebuie să fie unul dintre principiile de bază în managementul terapeutic al sepsisului și al șocului septic având ca obiectiv primordial obținerea unei oxigenări tisulare adecvate.

2.6.3. Modularea răspunsului septic

Răspunsul inflamator precoce exagerat a fost ținta principală a intervenției clinice în sepsisul sever și/sau șocul septic. Există cel puțin 150 de studii clinice care vizează receptorii celulari, PAMPs, citokinele eliberate sau mediatorii produși ca răspuns la sepsis. Niciuna nu s-a dovedit eficientă clinic până în prezent. Analiza retrospectivă a unor studii a arătat beneficii promițătoare la utilizarea de antagoniști ai receptorilor IL-1 și inhibitori ai TNF, dar acestea nu au fost validate în studiile prospective (72). Motivele pentru care aceste studii clinice au eșuat au fost legate de momentul optim de administrare și imposibilitatea de a identifica prospectiv pacienții care vor dezvolta sepsis ce pot beneficia de aceste terapii (72, 168). La unii pacienți, tratamentul cu acești agenți antiinflamatori a crescut de fapt mortalitatea, sugerând că, în unele