

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

Ασθενής με πυρετό στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας: Πώς θα σκεφτώ; Τι πρέπει να κάνω;

Ευδοξία Κυριαζοπούλου, MD, MSc, PhD

Παθολόγος-Επιμελήτρια Β, Β΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

Μεταδιδάκτωρ Ερευνητής, Δ΄ Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ

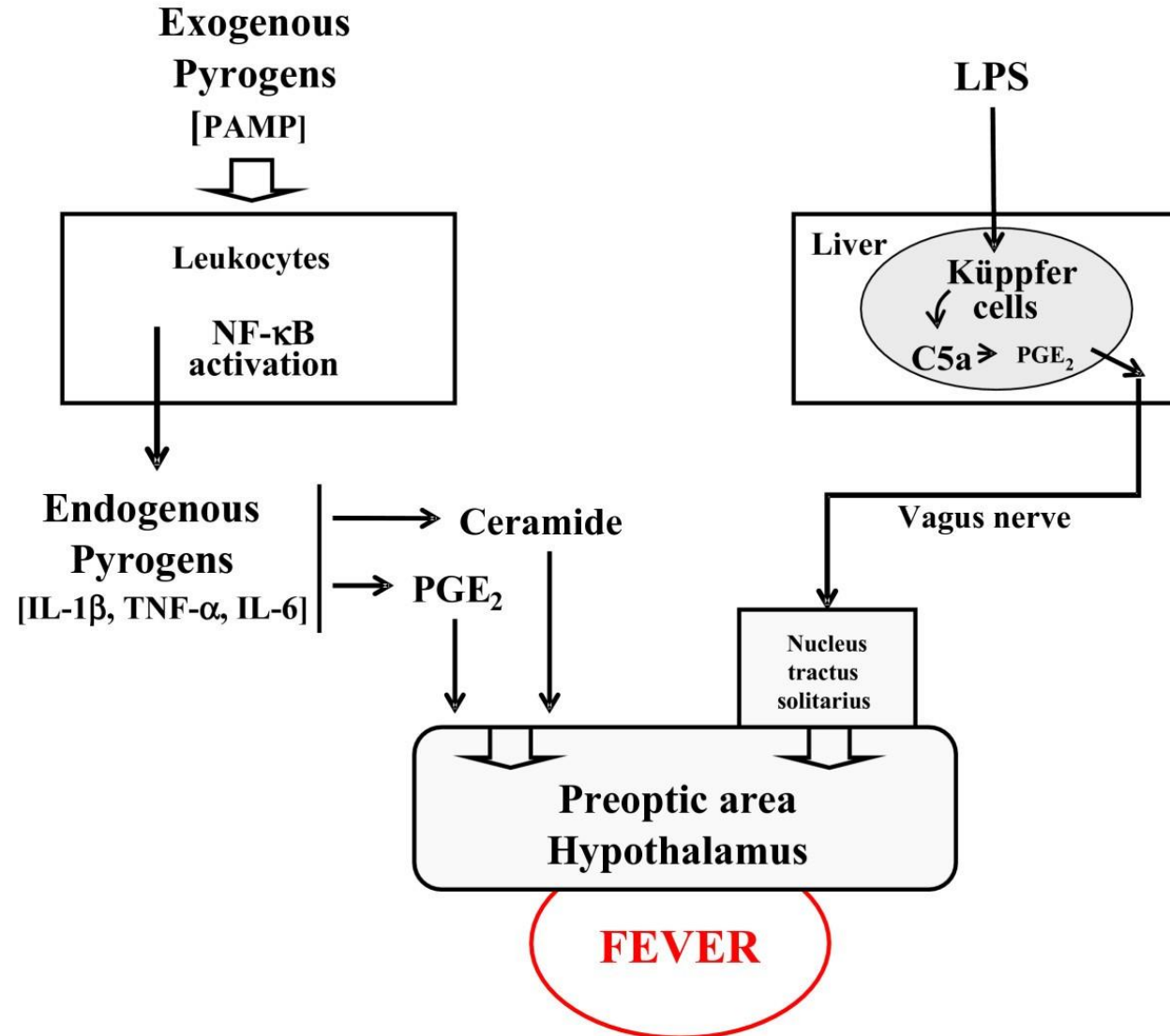
Ασθενής 60 ετών με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης χειρουργείται για ρήξη έλκους στομάχου και πραγματοποιείται συρραφή και εντερεκτομή λόγω ισχαιμίας λεπτού εντέρου.

Παραλαμβάνεται υπό καταστολή, ΜΥΑ, αιμοδυναμικά πολύ ασταθής με υψηλό γαλακτικό και ηπατικά ένζυμα. Εμπύρετο ως 38° C, καλύπτεται εμπειρικά με πιππ/ταζο, βανκομυκίνη, ανιντουλαφουγκίνη. Λαμβάνει παρεντερική διατροφή.

Την πέμπτη ημέρα της νοσηλείας εκ νέου εμπύρετο ως 38.5° C, αυξημένο γαστρικό υπόλειμμα, χωρίς κένωση, επιδείνωση αιμοδυναμικής αστάθειας, αύξηση FiO₂ και PEEP.



Παθοφυσιολογία πυρετού



Ο πυρετός στη ΜΕΘ σύμμαχος ή εχθρός?

Beneficial effects

On invading microorganism

Reduced growth/prolonged growth time

Increased antibiotic sensitivity/reduced minimal inhibitory concentration

Accelerated immune response

Increased mobility of polymorphonuclear cells

Increased phagocytosis

Increased T-helper cell adherence

Prevention of lymphocytes cell reduction (CD4 T cells and B cells)

Attenuated immune response/protection against the collateral damage

Increased heat shock protein causing a decrease of NF- κ B

Reduced TNF α

Reduced IFN γ

Detrimental effects

Increased metabolic demand and oxygen consumption (myocardial and neurological injuries)

Source of patients' discomfort?

Children's seizures? (Controversial)

Collateral tissue damage?

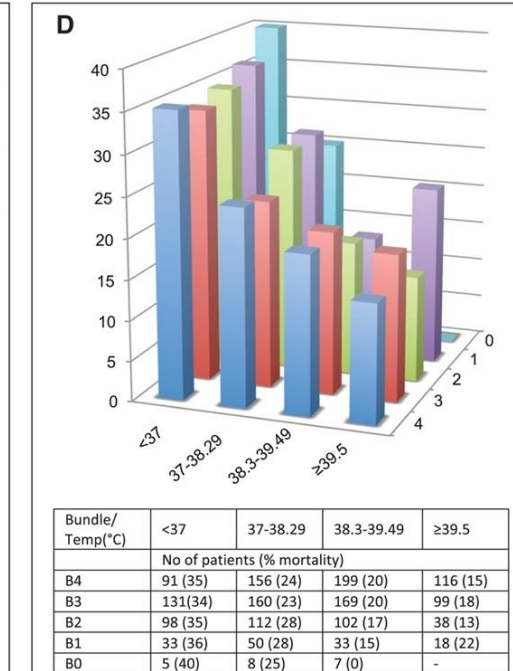
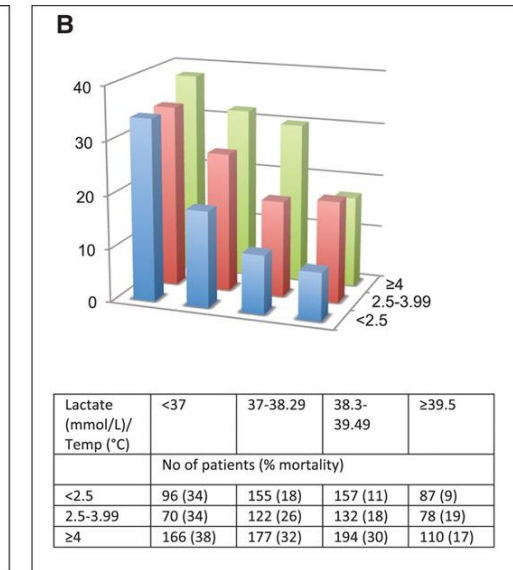
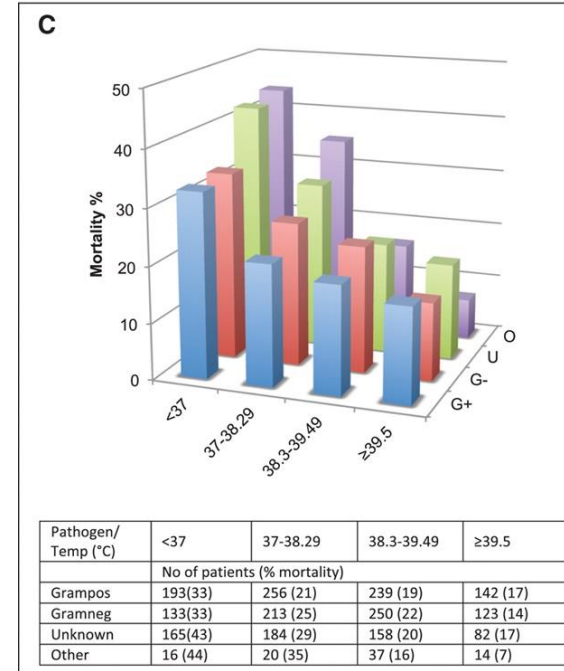
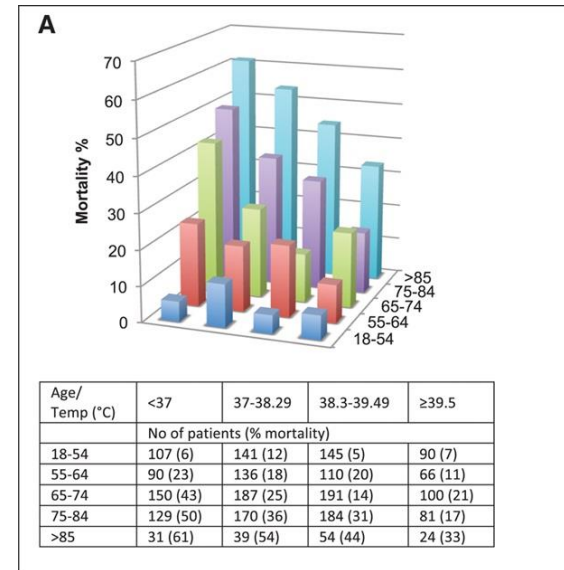
Ο πυρετός σύμμαχος: στο ΤΕΠ προγνωστικός μειωμένης θνητότητας στη ΜΕΘ

(Sundén-Cullberg J, et al. Crit Care Med. 2017; 45: 591.)

N= 2.225

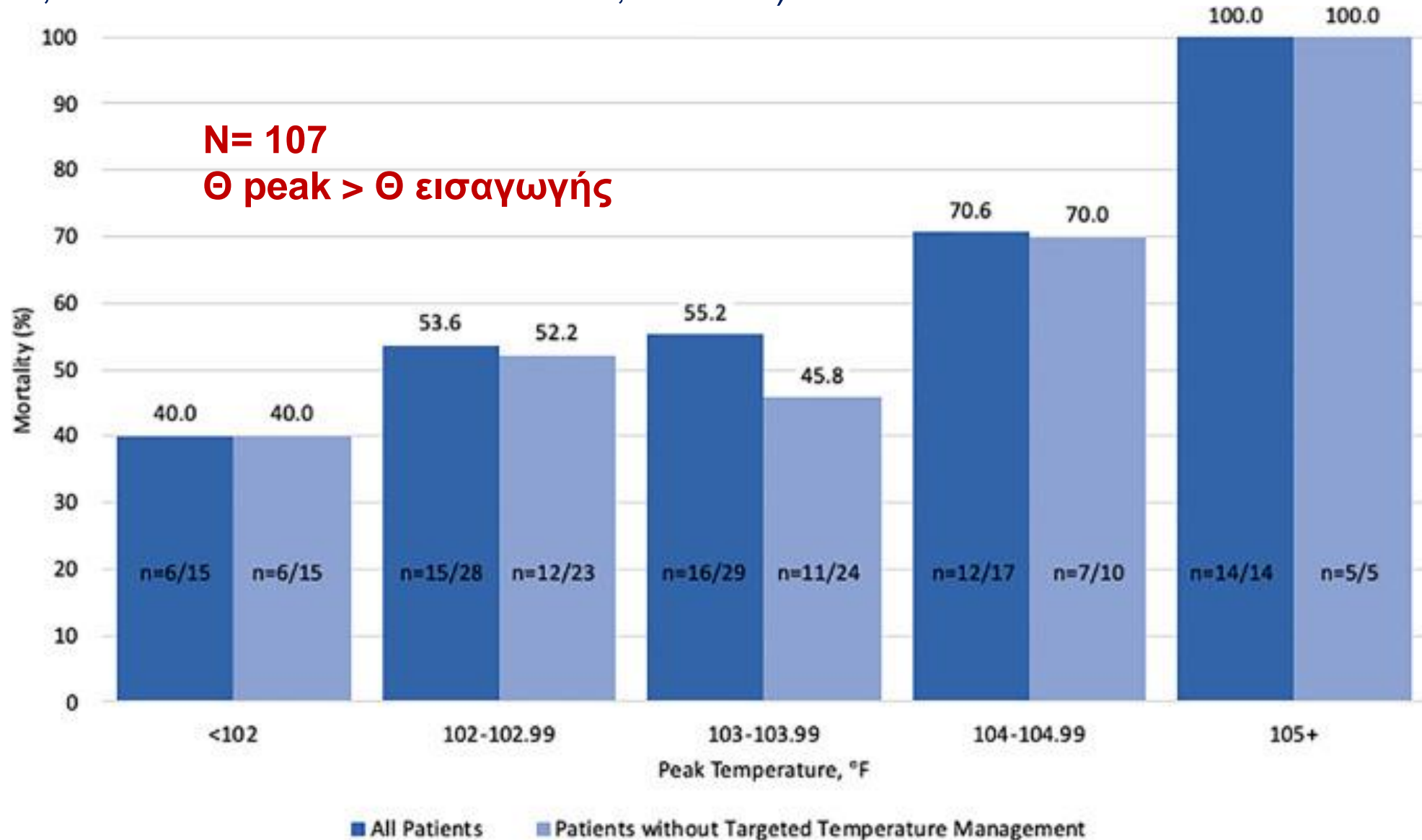
30 ICUs στη Σουηδία

Εισαγωγή στη ΜΕΘ εντός 24 ωρών από την έλευση στο νοσοκομείο με σήψη/ σηπτική καταπληξία



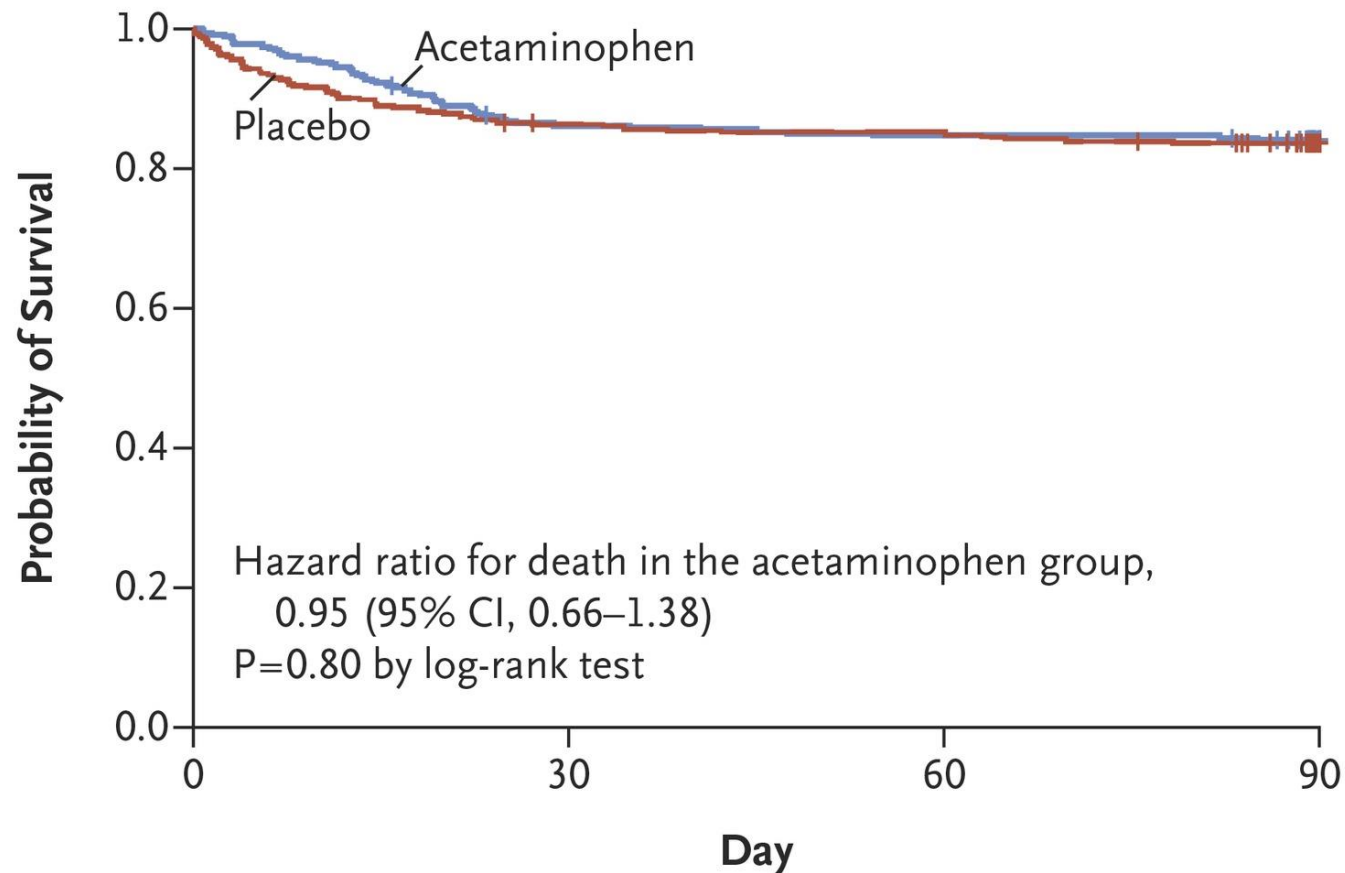
Ο πυρετός εχθρός: στην COVID-19 εποχή προγνωστικός αυξημένης θνητότητας στη ΜΕΘ

(Choron RL, et al. *J Intensive Care Med* 2021; 36: 484.)



Αντιμετώπιση με παρακεταμόλη δεν επηρεάζει την έκβαση: Η μελέτη HEAT

(Young P, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 2215.)



No. at Risk

Acetaminophen	346	296	291	225
Placebo	343	294	290	214

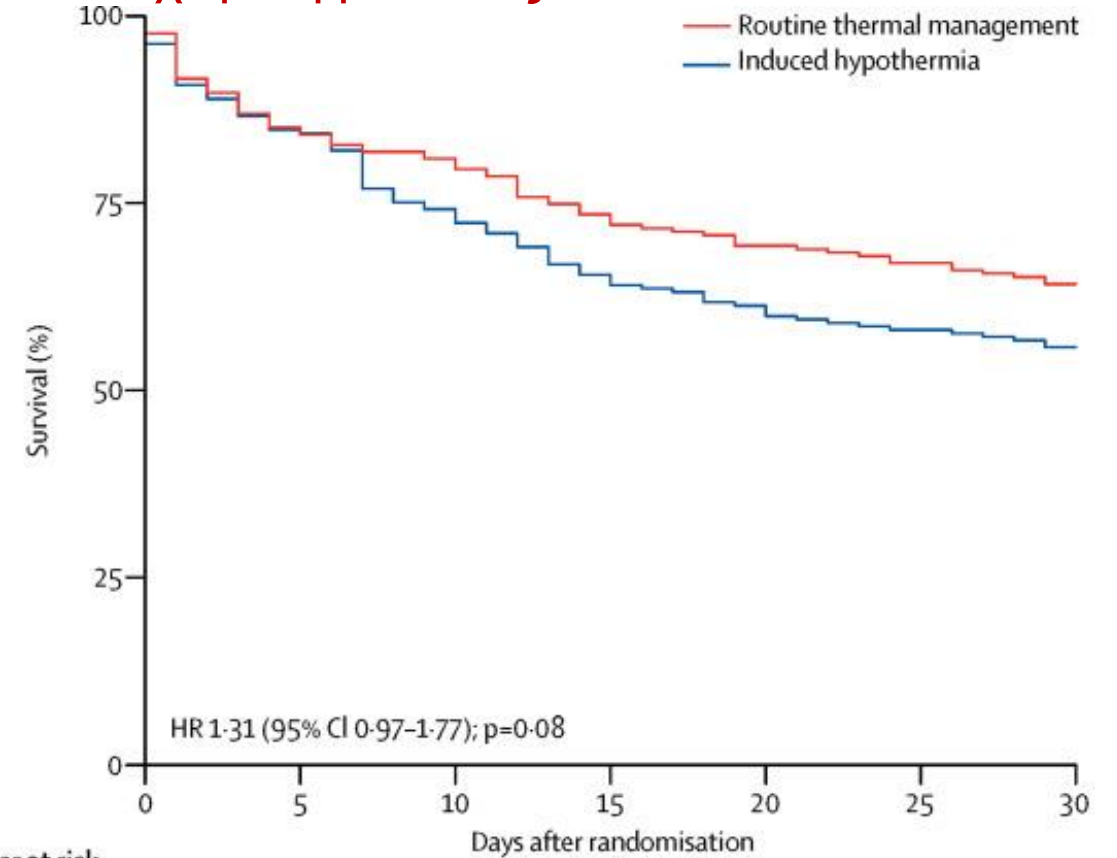
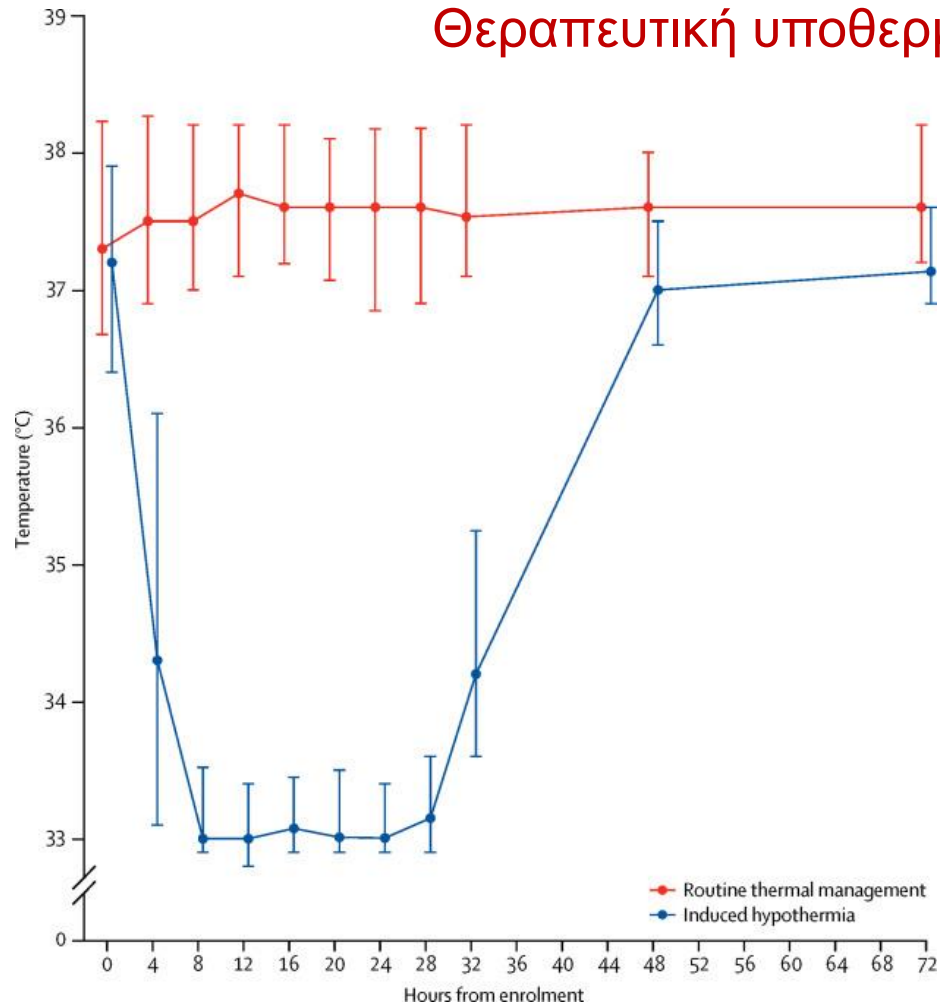
- N=700
- $\Theta \geq 38^{\circ}\text{C}$ με υποψία ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη
- 1 g IV παρακεταμόλη vs placebo ανά 6 ώρες
- Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: ICU-free days

Εντατικοποιημένη υποθερμία δεν επηρεάζει την έκβαση: Η μελέτη CASS

(Itenov TS, et al. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 183.)

N= 436

Με σηπτική καταπληξία υπό μηχανικό αερισμό εντός 6 ωρών
Θεραπευτική υποθερμία (32°C-34°C) vs διαχείριση ρουτίνας



	0	5	10	15	20	25	30
Induced hypothermia	217	184	161	142	133	126	121
Routine thermal management	215	183	174	158	149	144	138

Αίτια πυρετού στη ΜΕΘ

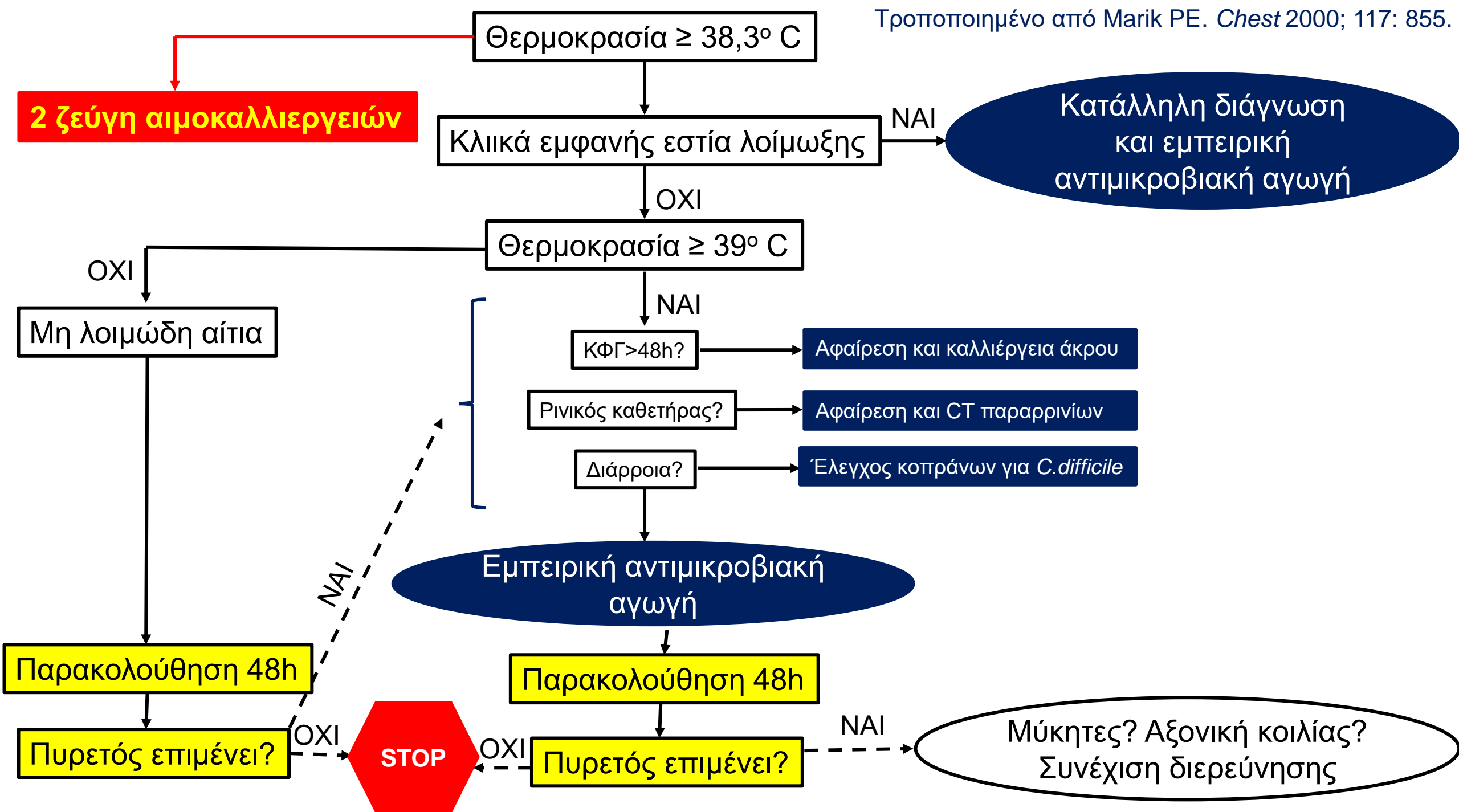
Infectious Causes

VAP
Sinusitis
Catheter-related sepsis
Primary Gram-negative septicemia
C difficile diarrhea
Abdominal sepsis
Complicated wound infections

- Πυρετός μη λοιμώδους αιτιολογίας συνήθως δεν ξεπερνά 38,9° C
Εξαίρεση ίσως: φαρμακευτικός πυρετός και πυρετός μετά από μετάγγιση
- Φαρμακευτικός πυρετός: β-λακτάμες, φαινυτοίνη!
Ηωσινοφιλία?
- Πυρετός μετά από μετάγγιση συνήθως 30 min - 2 h μετά τη μετάγγιση

Noninfectious Causes

Alcohol/drug withdrawal
Postoperative fever (48 h postoperative)
Posttransfusion fever
Drug fever
Cerebral infarction/hemorrhage
Adrenal insufficiency
Myocardial infarction
Pancreatitis
Acalculous cholecystitis
Ischemic bowel
Aspiration pneumonitis
ARDS (both acute and late fibroproliferative phase)
Subarachnoid hemorrhage
Fat emboli
Transplant rejection
Deep venous thrombosis
Pulmonary emboli
Gout/pseudogout
Hematoma
Cirrhosis (without primary peritonitis)
GI bleed
Phlebitis/thrombophlebitis
Adrenal insufficiency
IV contrast reaction
Neoplastic fevers
Decubitus ulcers



2 ζεύγη αιμοκαλλιεργιών

Θερμοκρασία $\geq 38,3^\circ \text{C}$

Κλινικά εμφανής εστία λοίμωξης

ΝΑΙ

Κατάλληλη διάγνωση και εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

ΟΧΙ

Θερμοκρασία $\geq 39^\circ \text{C}$

ΟΧΙ

Μη λοιμώδη αίτια

ΝΑΙ

ΚΦΓ > 48h?

Αφαίρεση και καλλιέργεια άκρου

Ρινικός καθετήρας?

Αφαίρεση και CT παραρρινίων

Διάρροια?

Έλεγχος κοπράνων για *C. difficile*

Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Παρακολούθηση 48h

Παρακολούθηση 48h

Πυρετός επιμένει?

ΟΧΙ

STOP

Πυρετός επιμένει?

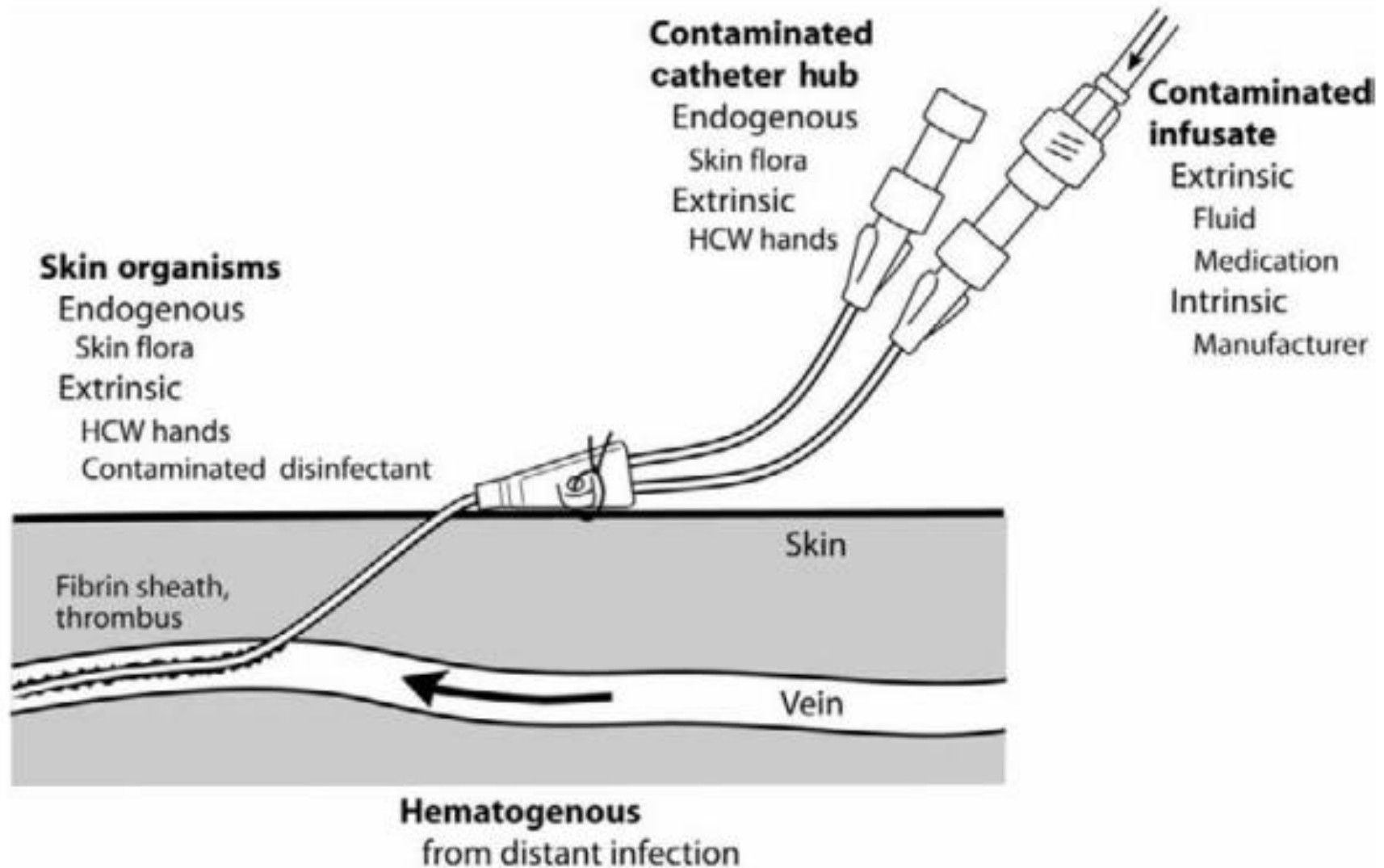
ΝΑΙ

Μύκητες? Αξονική κοιλίας? Συνέχιση διερεύνησης

Αξιολόγηση νέου πυρετού σε ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ: ACCCM/IDSA Guidelines

- ✓ Νέα έναρξη θερμοκρασίας $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ αποτελεί εύλογο έναυσμα για κλινική εκτίμηση αλλά όχι απαραίτητα εργαστηριακή ή ακτινολογική αξιολόγηση για λοίμωξη
- ✓ Νέα έναρξη θερμοκρασίας $< 36,0^{\circ}\text{C}$ απουσία γνωστής αιτίας υποθερμίας (π.χ. υποθυρεοειδισμός, κουβέρτα ψύξης κ.λπ.) αποτελεί εύλογο έναυσμα για κλινική εκτίμηση αλλά όχι απαραίτητα εργαστηριακή ή ακτινολογική αξιολόγηση για λοίμωξη

Λοίμωξη κεντρικού καθετήρα



Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη ενδαγγειακών καθετήρων στη ΜΕΘ

- Διάρκεια παραμονής καθετήρα
- Είδος καθετήρα
- Μήκος καθετήρα
- Πληθυσμός ασθενών
- Τεχνική εισόδου καθετήρα
- Συχνότητα χειρισμών καθετήρα



Ορολογία

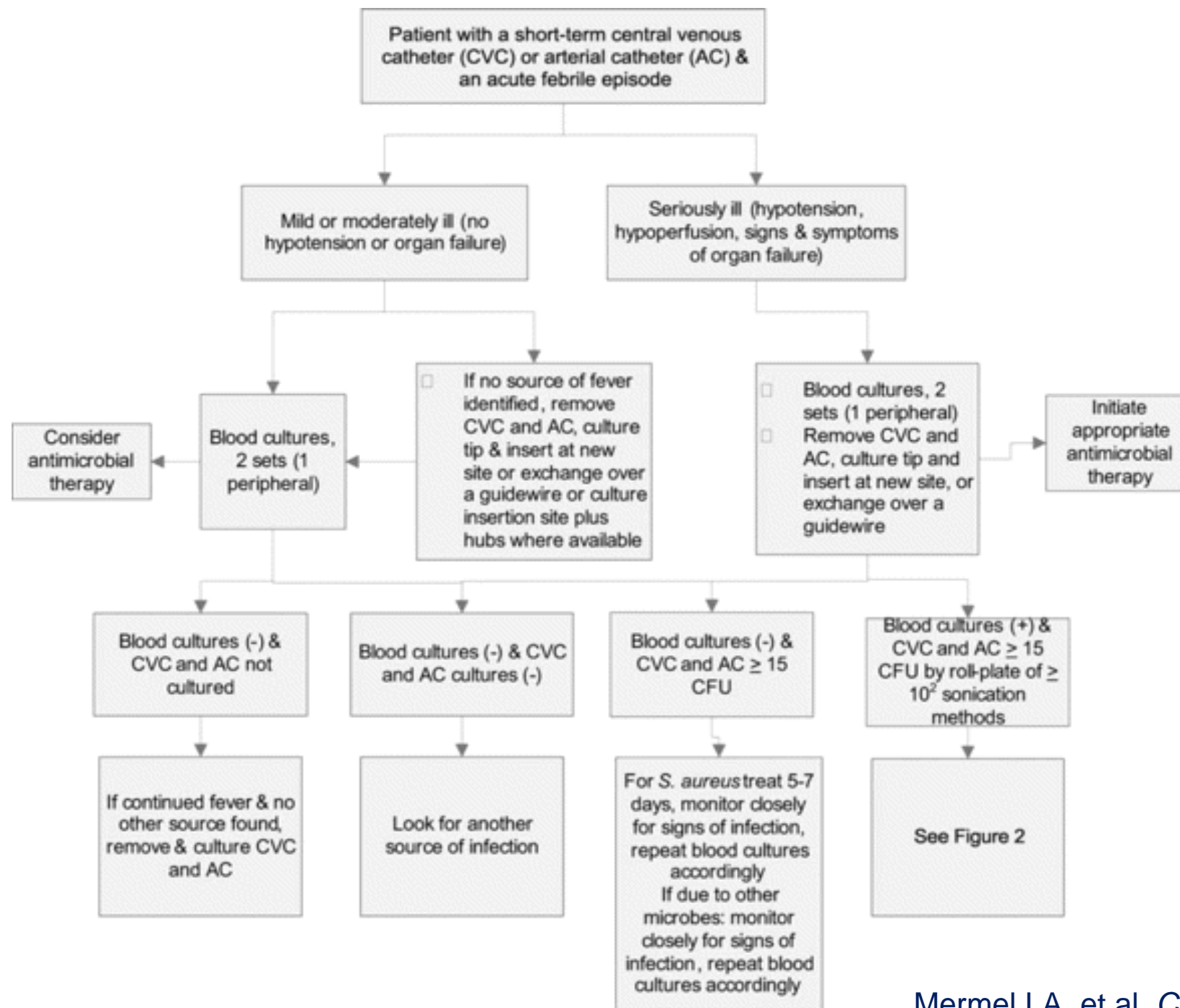
Catheter-Related Bloodstream Infection (CRBSI)

Εργαστηριακά τεκμηριωμένη βακτηριαιμία σε ασθενή που φέρει CVC, έως και 48 ώρες μετά την αφαίρεσή του και πληροί ένα από τα ακόλουθα:

1. Θετική ημιποσοτική καλλιέργεια κατά Maki του άκρου του CVC με ≥ 15 cfu με το ίδιο παθογόνο με αυτό της περιφερικής αιμοκαλλιέργειας
2. Χρονική διαφορά στη θετικοποίηση των καλλιεργειών αίματος (differential time to positivity) από CVC τουλάχιστον δύο ώρες νωρίτερα από τη περιφερική καλλιέργεια
3. Θετική καλλιέργεια πυώδους εκκρίματος από το σημείο εισόδου του CVC με απομόνωση του ίδιου μικροοργανισμού με αυτόν στην περιφερική αιμοκαλλιέργεια.

Catheter-associated Bloodstream infection (CLABSI)

Πρωτοπαθής λοίμωξη του αίματος (δεν σχετίζεται με λοίμωξη σε άλλη θέση) που εμφανίζεται σε ασθενή ο οποίος έφερε CVC τουλάχιστον 48 ώρες πριν την έναρξη της λοίμωξης. Χωρίς απαραίτητα να υπάρχει καλλιέργεια του καθετήρα



SCRUB



THE

HUB

Διαχείριση ενδαγγειακών καθετήρων στη ΜΕΘ

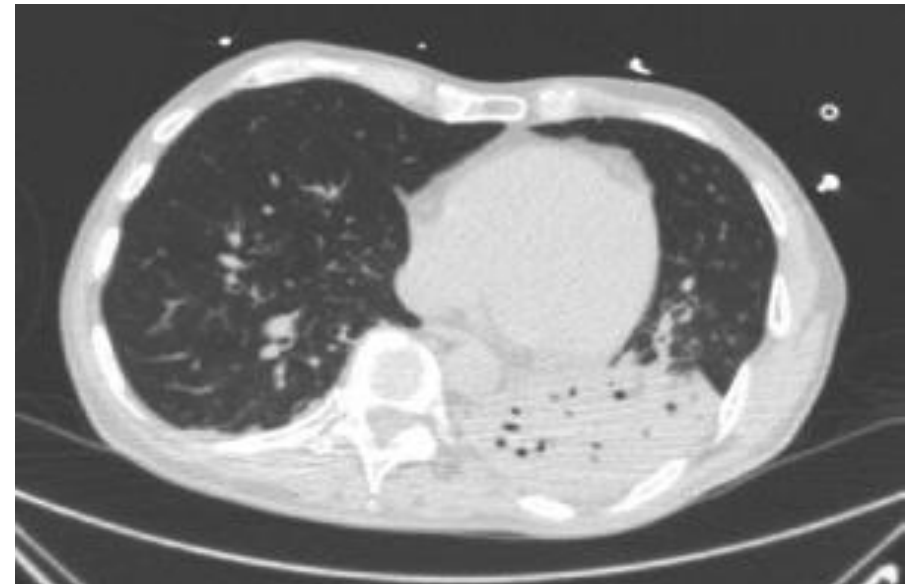
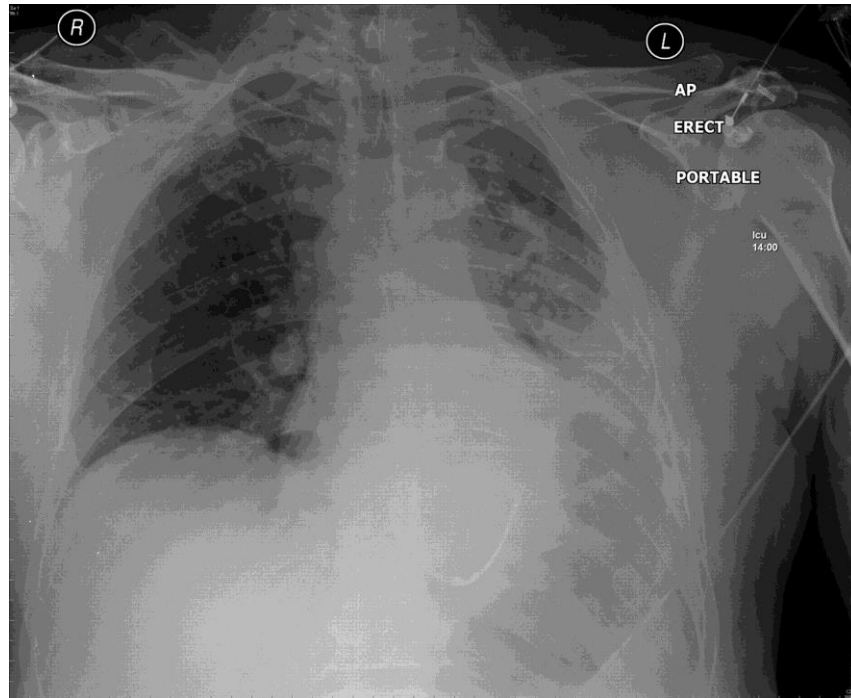
- Εξέταση σημείου εισόδου τουλάχιστον κάθε μέρα (πύον, σημεία θρόμβωσης ή εμβολικά φαινόμενα)
- Πύον στο σημείο εισόδου πρέπει να καλλιεργείται
- Αν θρόμβωση, εμβολικά φαινόμενα ή σήψη, ο καθετήρας αφαιρείται και καλλιεργείται
- Καλλιέργειες αίματος τουλάχιστον 2 και η μία από την περιφέρεια
- Άκρο καθετήρα ή ολόκληρος αν μικρός (πχ αρτηριακός) καλλιεργείται
- Όχι καλλιέργεια ως ρουτίνα σε όλους τους καθετήρες που αφαιρούνται



Πνευμονία σχετιζόμενη με το μηχανικό αερισμό (VAP)

Λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενείς υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 48 ώρες

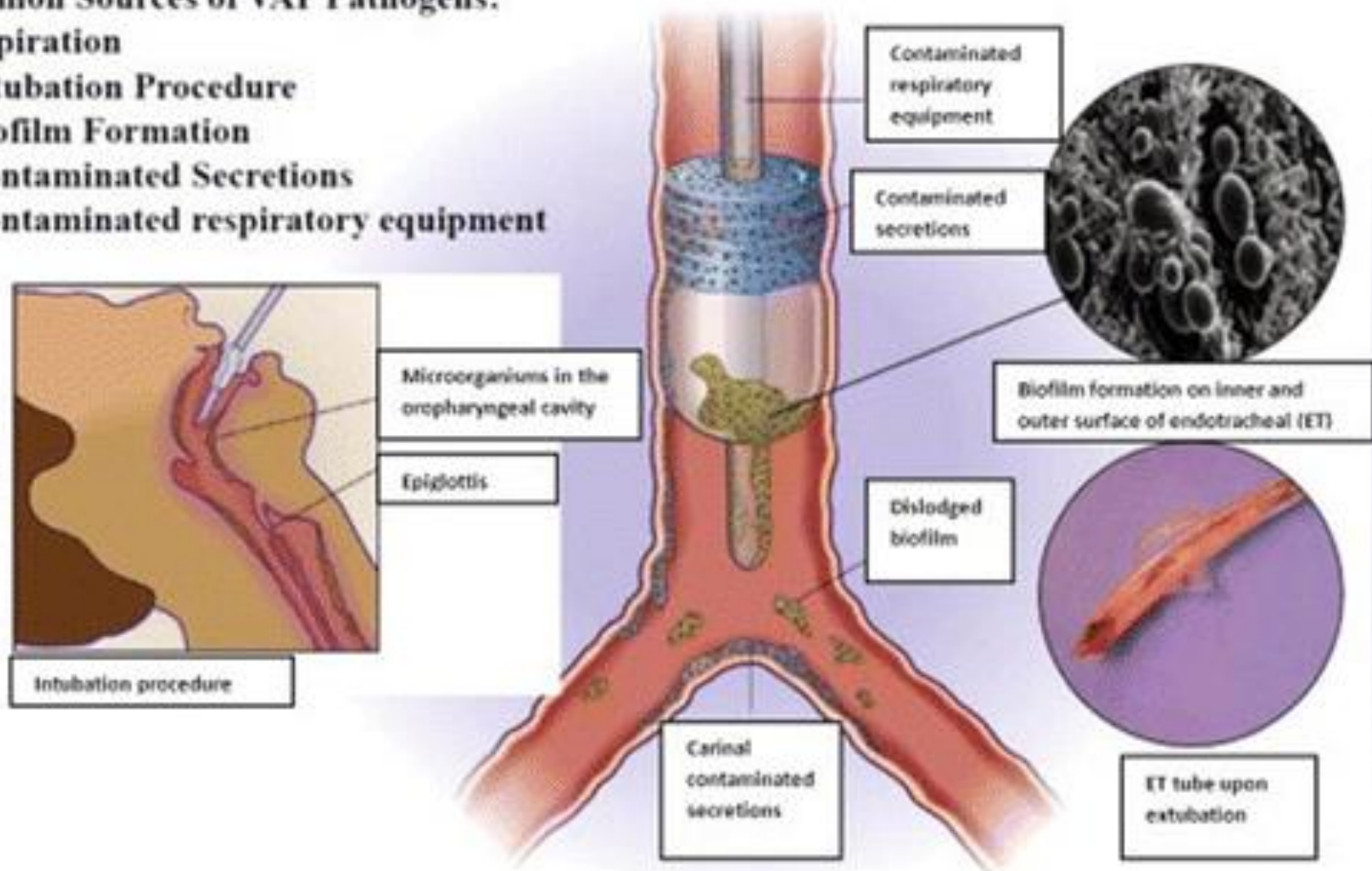
- 5-40% ασθενών υπό IMV
- Υψηλότερος κίνδυνος 5-9 μέρες υπό μηχανικό αερισμό και αυξάνεται αυξανομένης της διάρκειας
- Early-onset ($\leq 4d$) vs late-onset ($>5d$)
- Κλινική υποψία + νέο διήθημα + θετική μικροβιολογία



Pathogenesis of VAP

Common Sources of VAP Pathogens:

- ❑ Aspiration
- ❑ Intubation Procedure
- ❑ Biofilm Formation
- ❑ Contaminated Secretions
- ❑ Contaminated respiratory equipment



Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia

CPIS Points	0	1	2
Tracheal Secretions	Rare	Abundant	Abundant and Purulent
Chest X-Ray Infiltrates	No Infiltrate	Diffused	Localized
Temperature °C	≥36.5°C and ≤38.4°C	≥38.5°C and ≤38.9°C	≥39°C or ≤36°C
Leukocyte Count, /mm ³	≥4000 and ≤11000	<4000 or ≥11000	<4000 or >11000
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>240 or ARDS		≤240 or No ARDS
Microbiology	Negative		Positive

Score of ≥ 6 : good correlation with the presence of VAP

VAP: Χωρίς gold standard διάγνωση

Μετα-ανάλυση 25 μελετών - 1639 ασθενείς

	No. of cohorts (patients)	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)		Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)
<i>Histopathology reference standard</i>				Tejerina et al. [51] (142 with VAP, 111 without VAP)		
Fever	5 (142)	66.4 (40.7–85)	53.9 (34.5–72.2)	Chest radiography infiltrate + any 1 of: leukocytosis, fever, purulent secretions	64.8 (56.6–72.2)	36 (27.7–45.3)
Purulent secretions	4 (336)	77 (64.7–85.9)	39 (25.8–54)	Chest radiography infiltrate + all 3 of: leukocytosis, fever, purulent secretions	15.5 (10.5–22.3)	91 (84.2–95)
Infiltrate on chest radiography	7 (238)	88.9 (73.9–95.8)	26.1 (15.1–41.4)	Fabregas et al. [40] (13 with VAP, 12 without VAP)		
Leukocytosis	3 (88)	64.2 (46.9–78.4)	59.2 (45–72)	Chest radiography infiltrate + any 1 of: leukocytosis, fever, purulent secretions	84.6 (57.8–95.7)	33.3 (13.8–60.9)
Sputum from endotracheal aspirate (> 10 ⁵ CFU/mL)	3 (75)	75.7 (51.5–90.1)	67.9 (40.5–86.8)	Chest radiography infiltrate + any 2 of: leukocytosis, fever, purulent secretions	69.2 (42.4–87.3)	75 (46.8–91.1)
Protected specimen brush (> 10 ³ CFU/mL)	7 (201)	61.4 (43.7–76.5)	76.5 (64.2–85.6)	Chest radiography infiltrate + all 3 of: leukocytosis, fever, purulent secretions	23.1 (8.2–50.3)	91.7 (64.6–98.5)
Bronchoalveolar lavage (> 10 ⁴ CFU/mL)	10 (307)	71.1 (49.9–85.9)	79.6 (66.2–88.6)	Torres et al. [52] (18 with VAP, 12 without VAP)		
CPIS > 6	4 (343)	73.8 (50.6–88.5)	66.4 (43.9–83.3)	Purulent secretions and either: A) leukocytosis; OR B) chest radiography infiltrate*	70	45

BAL vs βρογχικές εκκρίσεις: συγκρίσιμη έκβαση

(Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 2006; 355: 2619.

N=700

Τυχαιοποίηση για BAL με ποσοτική καλλιέργεια vs ποιοτική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων (BE)

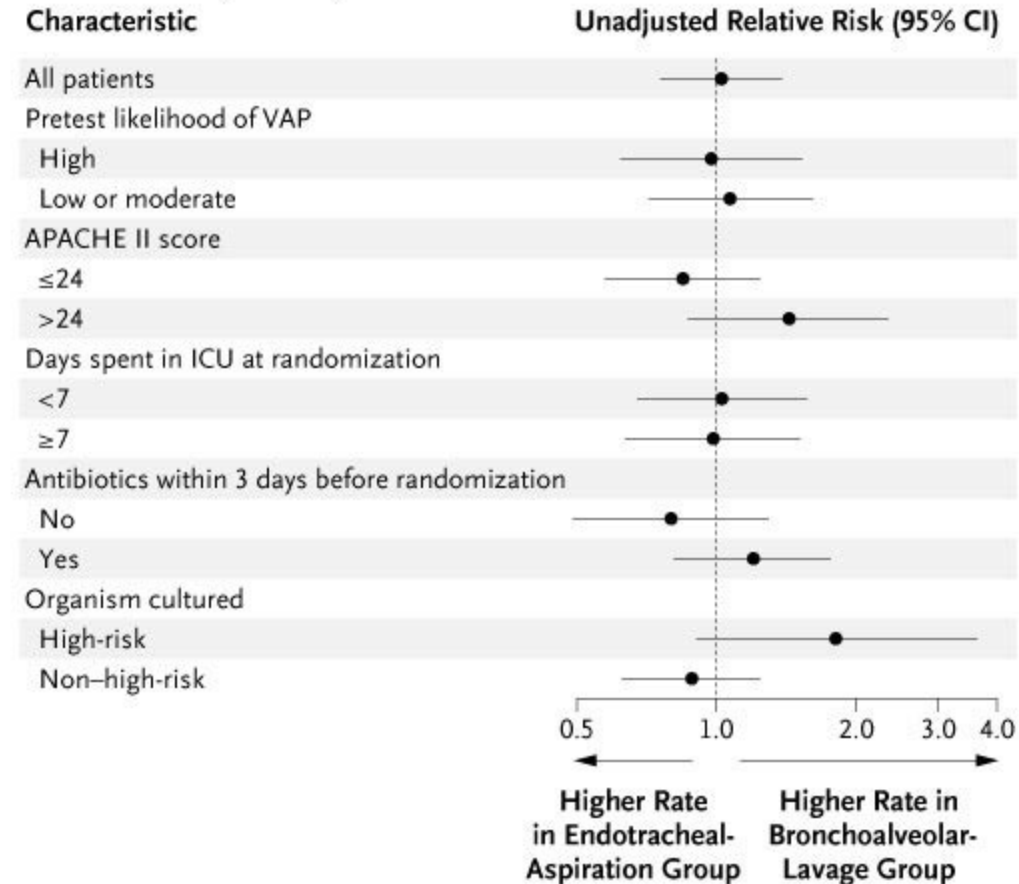
Ασθενείς τουλάχιστον 4 ημέρες υπό μηχανικό αερισμό με υποψία πνευμονίας = Νέο διήθημα σε ακτινολογικό έλεγχο ΚΑΙ 2 από τα εξής:

1. $\Theta > 38^{\circ}\text{C}$
2. Λευκοκυττάρωση $> 11.000/\text{mm}^3$ ή λευκοπενία $< 3500/\text{mm}^3$
3. Πυώδεις εκκρίσεις
4. Αυξανόμενες ανάγκες οξυγόνωσης

Άμεσα μετά τη λήψη καλλιεργιών τυχαιοποίηση για αγωγή με μεροπενέμη ή μεροπενέμη/σιπροφλοξασίνη

Θετική καλλιέργεια BAL 59.7% vs BE 51.9% (P=0.03)

A Effect on 28-Day Mortality Rate



Ποιοτικές vs ποσοτικές καλλιέργειες χωρίς διαφορά στην έκβαση

Berton DC, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD006482.

Πρόληψη VAP στη ΜΕΘ

- Μείωση της διάρκειας μηχανικού αερισμού
- Ανάκλιση κεφαλής 30° - 60°
- Συχνός έλεγχος πίεσης cuff 20-30cmH₂O (?)
- Αποφυγή γαστροπροφύλαξης (?)
- Πρώιμη διενέργεια τραχειοστομίας (?)
- Έλεγχος γαστρικού υπολείμματος (?)
- Προβιοτικά (?)
- Προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή (?)
- Υπογλωττιδική αναρρόφηση (?)
- Selective digestive decontamination (?)
- Χρήση στοματικών αντισηπτικών (?)

Wang L, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD009946.

Deng H, et al. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24329.

Wang F, et al. *Chest* 2011; 140: 1456.

Terragni PP, et al. *JAMA* 2010; 303: 1483.

Reignier J, et al. *JAMA*. 2013 Jan 16;309(3):249-56.

François B, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 1831.

Kalanuria AA, et al. *Critical Care* 2014; 18: 208.

Papazian L, et al. *Intensive Care Med* 2020; 46: 888.

Labeau SO, et al. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 845.

Zhao T, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD008367.

Προσέγγιση ασθενούς με υποψία πνευμονίας στη ΜΕΘ

- Απεικονιστικός έλεγχος (Rö, CT)
- Λήψη δείγματος αναπνευστικών εκκρίσεων για άμεση μικροσκόπηση και καλλιέργεια (βρογχικές εκκρίσεις ή BAL)
- Μεταφορά στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο για ανάλυση εντός 2 ωρών.
- Ποσοτική καλλιέργεια ?
- Καλλιέργεια πλευριτικού υγρού αν η ποσότητα υγρού το επιτρέπει και μεγάλη υποψία λοίμωξης

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

