

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Gram +/- λοιμώξεις

SIRS - Σήψη

Ουδετεροπενικός πυρετός

Κωνσταντίνος Μακαρίτσης  
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ο κόσμος είναι γεμάτος μικροοργανισμούς, η μεγάλη πλειονότητα των οποίων είναι αβλαβείς για τον άνθρωπο, ενώ πολλοί είναι σημαντικοί για τη ζωή. Μερικοί από αυτούς τους οργανισμούς ζουν πάνω ή μέσα σε ανθρώπινους ξενιστές: οι περισσότεροι από αυτούς αποτελούν μέρος της φυσιολογικής μας χλωρίδας και είναι καλοήθεις ευκαιριακοί ή συμβιωτικοί μικροοργανισμοί. Η μειονότητα, ωστόσο, είναι παθογόνοι, προκαλώντας νόσο ή ακόμα και το θάνατο στον ξενιστή τους. Είναι αυτοί οι ιοί, τα βακτήρια, τα πρωτόζωα και οι σκώληκες που είναι υπεύθυνοι για τις λοιμώδεις νόσους.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Η λοίμωξη παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον άνθρωπο, ιδιαίτερα σε υπανάπτυκτες περιοχές, όπου σχετίζεται με τη φτώχεια και τον υπερπληθυσμό. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο η αυξανόμενη ευμάρεια, η παγκόσμια ανοσοποίηση με εμβολιασμούς και τα αντιβιοτικά έχουν ελαττώσει τον επιπολασμό των λοιμωδών νόσων. Ωστόσο, έχουν εμφανιστεί ανθιστάμενα στα αντιβιοτικά βακτηριακά στελέχη, καθώς και ιοί και «νέες» παθήσεις, όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus – HIV) και η νόσος του Creutzfeldt-Jakob.



# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Στον αναπτυσσόμενο κόσμο επιτυχίες, όπως η εκρίζωση της ευλογιάς, έχουν εξισορροπηθεί ή αντισταθμιστεί από καινούργιες θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι λοιμώδεις νόσοι είναι υπεύθυνες για το 25% περίπου όλων των θανάτων (Πίνακας 2.1).

**Πίνακας 2.1**

## **Παγκόσμια θνησιμότητα από λοιμώδη νοσήματα**

| <b>Νόσημα</b>                         | <b>Υπολογιζόμενοι θάνατοι (1998)</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Οξεία λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού | 3,5 εκατομμύρια                      |
| HIV/AIDS                              | 2,25 εκατομμύρια                     |
| Διαρροϊκό νόσημα                      | 2,25 εκατομμύρια                     |
| Φυματίωση                             | 1,5 εκατομμύριο                      |
| Ελονοσία                              | 1,1 εκατομμύριο                      |
| Ιλαρά                                 | 888000                               |
| Τέτανος                               | 410000                               |
| Κοκκύτης                              | 350000                               |
| Μηνιγγίτιδα                           | 143000                               |
| Λεισμανίαση                           | 42000                                |

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι *prions* είναι οι πιο πρόσφατα αναγνωρισμένοι και οι απλούστεροι λοιμογόνοι παράγοντες, αποτελούμενοι από ένα μόνο πρωτεϊνικό μόριο. Δεν περιέχουν νουκλεϊνικό οξύ και κατά συνέπεια γενετικές πληροφορίες: η ικανότητά τους να αναπαράγονται μέσα στον ξενιστή, βασίζεται στη μετατροπή που επιφέρουν στην ενδογενή πρωτεΐνη, σε πρωτεΐνη prion.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι *ιοί* περιέχουν τόσο πρωτεΐνη, όσο και νουκλεϊνικό οξύ και έτσι μεταφέρουν γενετικές πληροφορίες για τη δική τους αναπαραγωγή. Ωστόσο, στερούνται μηχανισμού αυτόνομης αντιγραφής και βασίζονται στη χρησιμοποίηση του κυτταρικού μηχανισμού, εις βάρος του κυττάρου του ξενιστή. Είναι μικροί (συνήθως έχουν διάμετρο μικρότερη από 200 nm) και κάθε ιός έχει ένα μόνο είδος νουκλεϊνικού οξέος (RNA ή DNA).



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα *βακτήρια* είναι συνήθως, αλλά όχι πάντα, μεγαλύτερα από τους ιούς. Σε αντίθεση με τους τελευταίους έχουν τόσο DNA, όσο και RNA, και το γονιδίωμά τους κωδικοποιείται από DNA. Περικλείονται από κυτταρική μεμβράνη και, ακόμη και τα βακτήρια που έχουν υιοθετήσει ενδοκυττάριο τρόπο ζωής, διατηρούν το δικό τους κυτταρικό τοίχωμα. Τα βακτήρια είναι ικανά για πλήρη αυτόνομη αναπαραγωγή και η πλειοψηφία αυτών δεν εξαρτάται από τα κύτταρα του ξενιστή.

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι *ευκαρυωτικοί* είναι οι πιο πολύπλοκοι λοιμογόνοι μικροοργανισμοί και παρουσιάζουν υποκυτταρική διαμερισματοποίηση. Διαφορετικές κυτταρικές λειτουργίες περιορίζονται σε ειδικά οργανίδια, π.χ. η φωτοσύνθεση λαμβάνει χώρα στους χλωροπλάστες, η μεταγραφή του DNA στον πυρήνα και η αναπνοή στα μιτοχόνδρια. Οι ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί περιλαμβάνουν μονοκύτταρα πρωτόζωα, μύκητες (οι οποίοι μπορεί να είναι μονοκυττάριοι ή νηματοειδείς) και πολυκυττάριους παρασιτικούς σκώληκες.



# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ - ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

- **ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ** (Η ενδογενής χλωρίδα του ανθρώπου μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη – E. coli)
- **ΑΕΡΟΓΕΝΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑ** (Μετάδοση μέσω αιωρούμενων σταγονιδίων – Ιοί, Legionella, Ψιττάκωση, Λύσσα)
- **ΚΟΠΡΑΝΟΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ**
- **ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΙ ΞΕΝΙΣΤΕΣ** ( Ελονοσία, Λεισμανίαση)
- **ΑΠΟ ΑΝΘΡΩΠΟ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟ** (Μυκητιάσεις, HIV, HBV)
- **ΑΜΕΣΟΣ ΕΝΟΦΘΑΛΜΙΣΜΟΣ**
- **ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΜΟΛΥΣΜΕΝΩΝ ΥΛΙΚΩΝ** (Βρουκέλλωση, Σαλμονελλώσεις)

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

## • ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

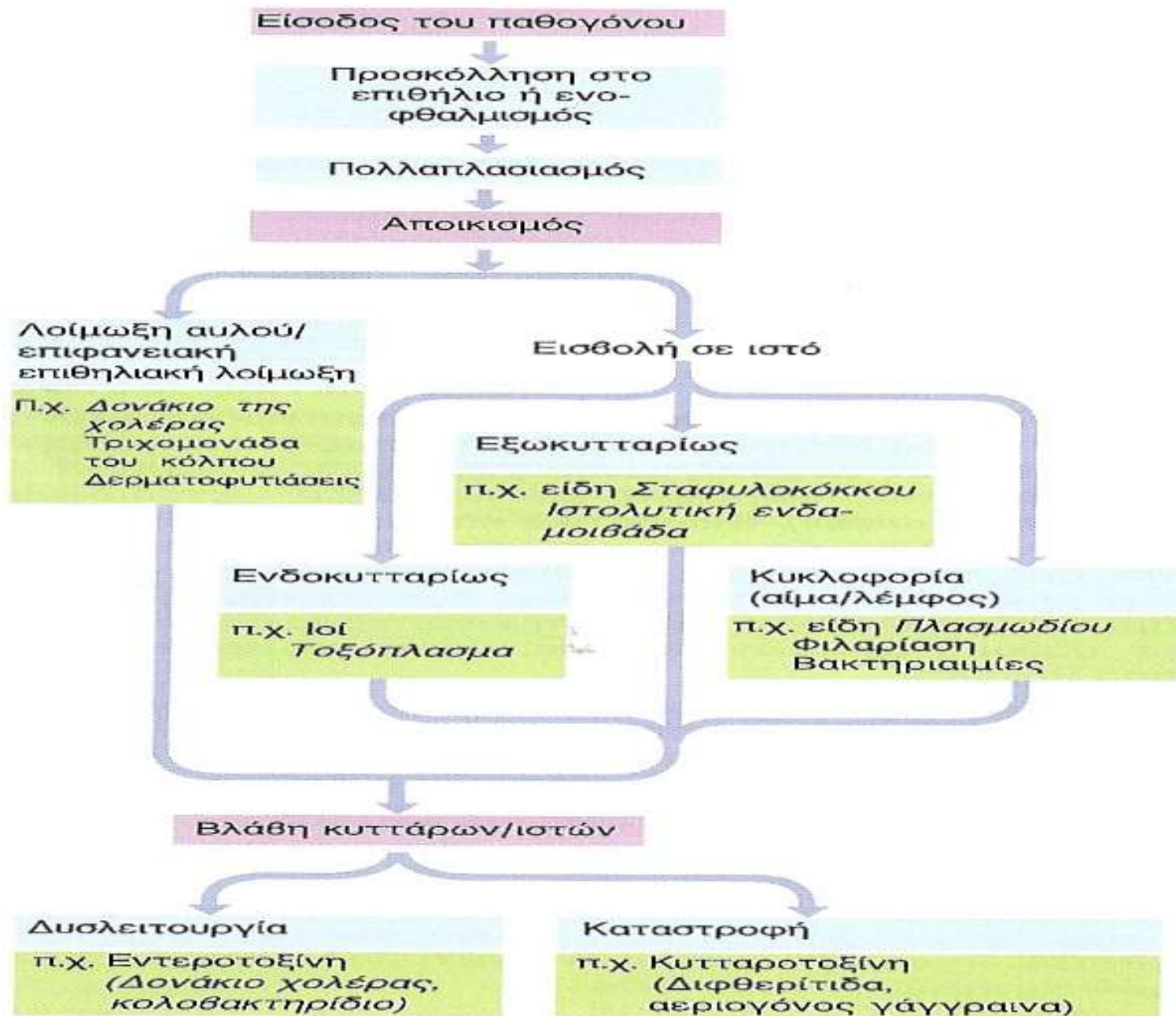
- Ως προς το **είδος** του οργανισμού που προσβάλλουν ( π.χ. η αμοιβάδα προσβάλλει μόνο τον άνθρωπο)
- Ως προς το **όργανο ή τον ιστό** που προσβάλλουν ( π.χ. ηπατοτρόποι ιοί A, B, C, E, *Strept. Pneumoniae*, *E. coli*)

## • ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΣΤΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ (Κροσσοί, Προσκολλητίνες [Adhesins], Βιομεμβράνες [Biofilm], Καθετήρες, Προσκόλληση σε ειδικούς υποδοχείς [HIV, Ιστολυτική αμοιβάδα, σκώληκες])

## • ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ-ΔΙΕΙΣΔΥΣΗ

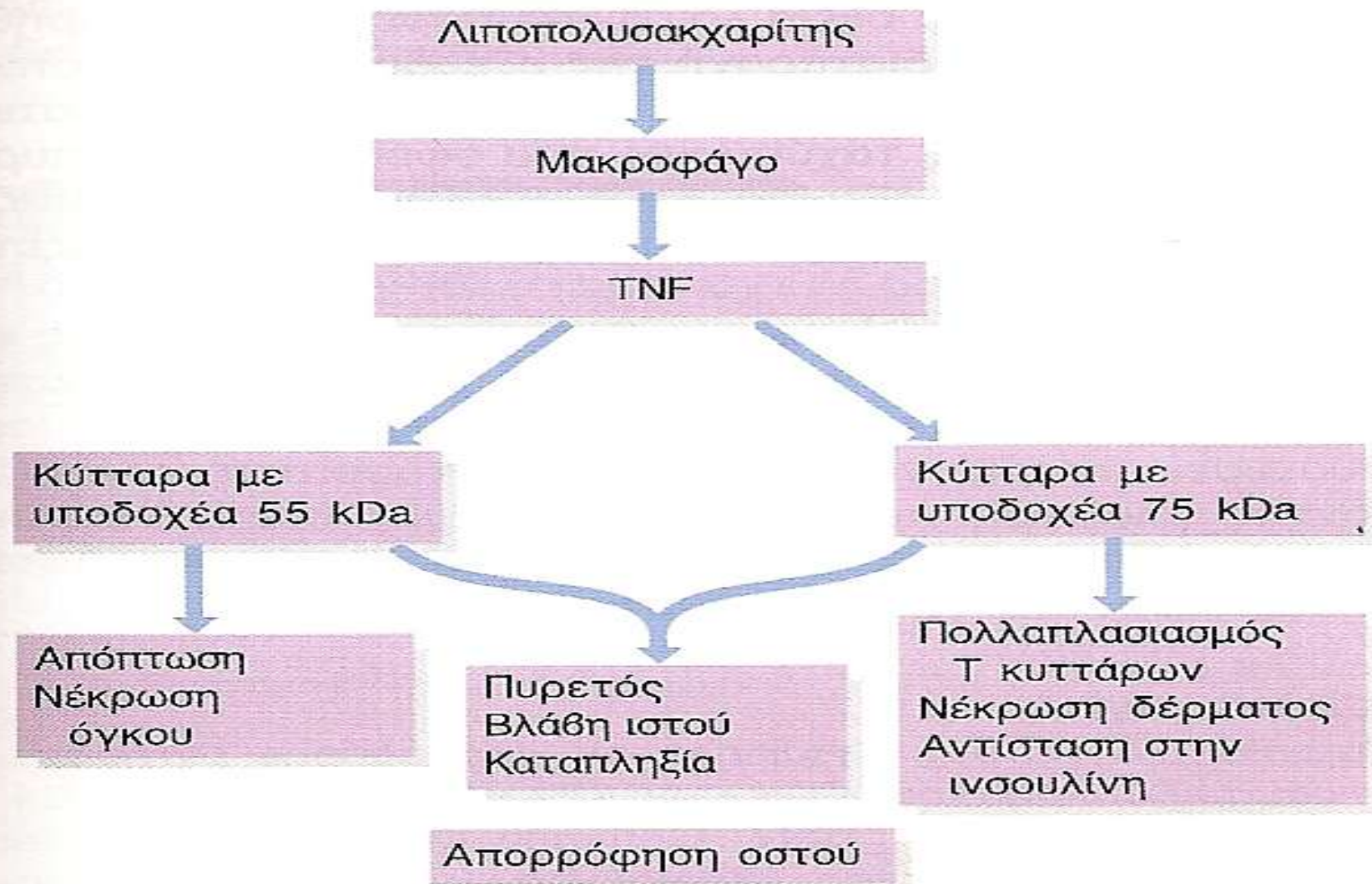
## • ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ-ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΙΣΤΩΝ

- **Εξωτοξίνες** (αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης [διφθερίτιδα], νευροτοξικότητα [*Clostr. Tetani*, *Clostr. Botulinum*], εντεροτοξικότητα [*E. Coli*, *Vibrio cholerae*])
- **Ενδοτοξίνη** (Η ενδοτοξίνη είναι ο λιποπολυσακχαρίτης του τοιχώματος των Gram αρνητικών μικροβίων και ευθύνεται για την υπόταση, πυρετό, DIC στη σήψη. Ασκεί τη βλαπτική της επίδραση κυρίως μέσω TNF)

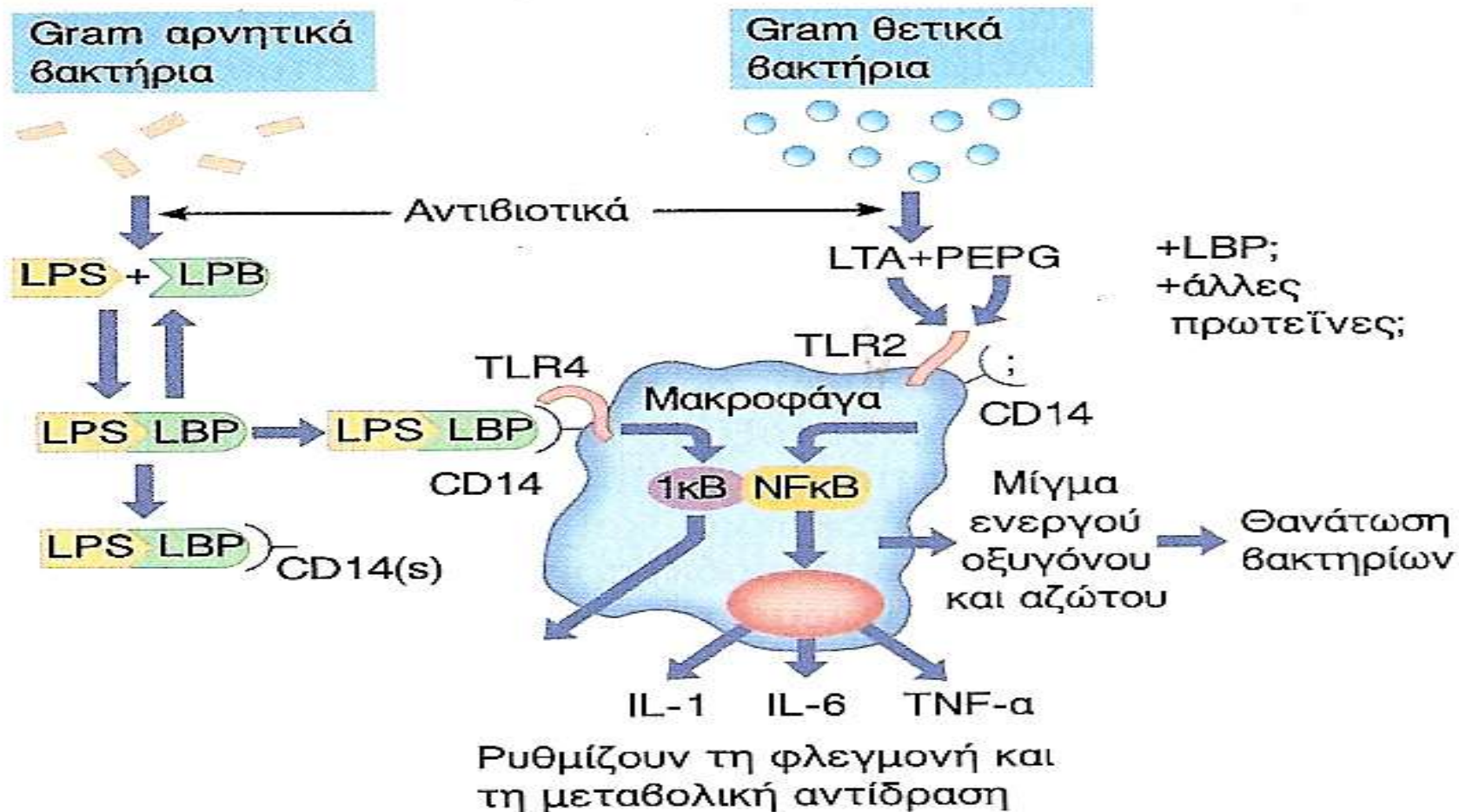


Εικ. 2.1. Η παθογένεια της λοίμωξης.





**Εικ. 2.2. Βιολογία του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) στη λοίμωξη.** Ο λιποπολυσακχαρίτης επιδρά στα μακροφάγα για την παραγωγή TNF. Ο TNF επιδρά στους δύο υποδοχείς του (55 kDa και 75 kDa) προκαλώντας τις παραπάνω εκδηλώσεις. Και οι δύο υποδοχείς ρυθμίζουν τις γενικές εκδηλώσεις, τον πυρετό, τη βλάβη των ιστών, την καταπληξία και την απορρόφηση οστού.



**Εικ. 15.9. Επαγωγή της σύνθεσης κυτοκινών, ελεύθερων ριζών και οξειδίου του αζώτου από συστατικά του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος.** LPS, λιποπολυσακχαρίτης· LPB, πρωτεΐνη δεσμεύουσα το λιποπολυσακχαρίτη· LTA, λιποτειχοϊκό οξύ· NFκB, πυρηνικός παράγων κB· IκB, ανασταλτικός παράγων κB· PEPG, πεπτιδογλυκάνη-G· TLR, υποδοχείς που ελέγχουν τη διέλευση (toll-like receptors).



Πρωτοπαθής διαιτητική  
ανεπάρκεια

Υποσιτισμός

Διαταραγμένη ακεραιότητα του επιθηλίου

Έκκριση (οξύ, λυσοζύμη)

Παράλυση της ανοσίας

Λειτουργία λεμφοκυττάρων  
Συμπλήρωμα  
Φαγοκυτταρική δραστηριότητα

Διαταραχή της άμυνας του ξενιστή

Μεταβολική διαταραχή

Πυρετός  
Ανορεξία

Απώλειες (άζωτο, νερό, ηλεκτρολύτες)

Λοίμωξη

Ανεργία  
Ουδετεροπενία  
Φαγοκυτταρική δραστηριότητα

Εικ. 2.3. Διατροφή-λοίμωξη-άμυνα ξενιστή: μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση.



**Πίνακας 2.24****Ταξινόμηση βακτηρίων που προσβάλλουν τους ανθρώπους**

| <b>Αερόβια</b>     | <b>Κόκκοι</b>  | <b>Βάκιλλοι</b>  |
|--------------------|--|--|
| Gram θετικά        | <i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Staphylococcus epidermidis</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br><i>Streptococcus pyogenes</i> (ομάδα A)<br><i>Streptococcus pyogenes</i> (ομάδα B)<br>Εντερόκοκκοι<br>Στρεπτόκοκκοι viridans | <i>Listeria monocytogenes</i><br>Κορυνοβακτηρίδιο διφθερίτιδας<br>Βάκιλλος του άνθρακα<br>Βάκιλλος cereus  |
| Gram αρνητικά      | Γονόκοκκος<br>Μηνιγγιτιδόκοκκος<br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Bordetella pertussis</i>   | <i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella</i> spp.<br><i>Proteus</i> spp.<br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp.<br><i>Shigella</i> spp.<br><i>Campylobacter jejuni</i><br><i>Helicobacter pylori</i><br><i>Pseudomonas</i> spp.<br><i>Brucella</i> spp.<br><i>Acinetobacter</i> spp.<br><i>Burkholderia</i> spp.<br><i>Vibrio cholerae</i> |
| Αναερόβια βακτήρια | Πεπτόκοκκοι<br>Πεπτοστρεπτόκοκκοι  | <i>Actinomyces</i> spp.<br><i>Clostridium perfringens</i><br><i>C. difficile</i><br>Ομάδα <i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Fusobacterium</i> spp.   |
| Σπειροχαίτες       | Τρεπόνημα ωχρό<br><i>Leptospira</i> spp.<br><i>Borrelia</i> spp.   |  |
| Άλλα               | <i>Mycobacterium</i> spp.<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i><br><i>Ureoplasma</i> spp.<br><i>Chlamydia</i> spp.   |  |

## Γενική διερεύνηση ασθενούς με υποψία λοίμωξης

### Διερεύνηση (αποτελέσματα)

#### Γενική αίματος

Πολυμορφοπυρήνωση  
Ουδετεροπενία

Λεμφοκυττάρωση  
Λεμφοπενία  
Άτυπα λεμφοκύτταρα  
Ηωσινοφιλία  
Θρομβοπενία

### Αυξημένη ΤΚΕ ή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

### Ουρία και ηλεκτρολύτες

### Ηπατικά ένζυμα

Μικρή αύξηση τρανσφερασών

Αδρά επηρεασμένες τρανσφεράσες, αύξηση χολερυθρίνης

### Πήξη

### Πιθανή αιτία

Βακτηριακή λοίμωξη  
Ιογενής λοίμωξη  
Βρουκέλλωση  
Τυφοειδής πυρετός  
Τύφος  
Γενικευμένη σήψη  
Ιογενής λοίμωξη  
Λοίμωξη από HIV (μη ειδική)  
Λοιμώδης μονοπυρήνωση  
Διεισδυτική Παρασιτική λοίμωξη  
Γενικευμένη σήψη  
Ελονοσία

Όλα

Πιθανώς διαταραγμένα σε σοβαρή νόσο κάθε αιτιολογίας

Μη ειδικά χαρακτηριστικά πολλών λοιμώξεων  
Ήπια ιογενής ηπατίτιδα  
Ιογενής ηπατίτιδα (συνήθως A, B ή E)

Μπορεί να διαταραχθεί σε ηπατίτιδα και σε γενικευμένη σήψη κάθε τύπου



## Δείγματα και ενδείξεις μικροσκόπησης και καλλιέργειας

| Δείγμα   | Εξέταση  | Ένδειξη   |
|--|--|---|
| Αίμα   | Χρώση Giemsa για την ελονοσία  | Κάθε συμπτωματικός ταξιδιώτης που επιστρέφει από περιοχή με ελονοσία  |
| Ούρα   | Χρώσεις για άλλα παράσιτα<br>Καλλιέργεια<br>Μικροσκόπηση και καλλιέργεια<br>Καλλιέργεια για φυματίωση (TB)   | Ειδικές τροπικές λοιμώξεις<br>Όλες οι υποπτευόμενες βακτηριακές λοιμώξεις<br>Όλες οι υποπτευόμενες βακτηριακές λοιμώξεις<br>Υποψία φυματίωσης<br>Ανεξήγητα λευκοκύτταρα στα ούρα  |
| Κόπρανα  | Μικροσκόπηση ± χρώση ιωδίου<br>Καλλιέργεια<br>Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο/ιολογική καλλιέργεια (δεν είναι συνήθως απαραίτητο να γίνουν και τα δύο)<br>Τοξίνη κλωστηριδίου <i>difficile</i> | Υποψία διάρροιας από πρωτόζωα<br>Όλες οι ανεξήγητες διάρροειες<br>Υποψία ιογενούς διάρροιας στα παιδιά<br>Ιογενής μηνιγγίτιδα   |
| Εκκρίματα φάρυγγα  | Καλλιέργεια<br>Ιολογική καλλιέργεια  | Διάρροια μετά από παραμονή στο νοσοκομείο ή θεραπεία με αντιβιοτικά<br>Υποψία βακτηριακής αμυγδαλίτιδας και φαρυγγίτιδας<br>Ιογενής μηνιγγίτιδα<br>Ιογενείς αναπνευστικές λοιμώξεις, όπου η επείγουσα διάγνωση θεωρείται απαραίτητη |
| Πτύελα   | Μικροσκόπηση και καλλιέργεια<br>Χρώση χρυσαμίνης/καλλιέργεια για φυματίωση<br>Άλλες ειδικές χρώσεις/καλλιέργειες   | Ασυνήθιστες λοιμώξεις θώρακα: πνευμονία<br>Υποψία φυματίωσης  |
| Εγκεφαλονωτιαίο υγρό                                       | Μικροσκόπηση και καλλιέργεια<br>Χρώση χρυσαμίνης/καλλιέργεια για φυματίωση<br>Άλλες ειδικές χρώσεις/καλλιέργειες<br>Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης                                    | Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς<br>Υποψία μυκητιασικών λοιμώξεων<br>Υποψία μηνιγγίτιδας<br>Υποψία φυματιώδους μηνιγγίτιδας  |
| Αναρρόφηση από το εξάνθημα:<br>Πετχειώδεις<br>Φυσαλιδώδεις | Μικροσκόπηση και καλλιέργεια<br>Καλλιέργεια ιών  | Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς<br>Υποψία μυκητιασικών λοιμώξεων<br>Υποψία εγκεφαλίτιδας ή ιογενούς ή μικροβιακής μηνιγγίτιδας<br>Μηνιγγιτιδοκοκκικό νόσημα<br>Έρπης απλός/έρπης ζωστήρας   |



**Λοιμώξεις συνηθέστερα σχετιζόμενες με εξάνθημα**

**Κηλιδώδες/κηλιδοβλατιδώδες**

Ιλαρά  
Ερυθρά  
Εντεροϊοί  
Ανθρώπινος ερπητοϊός 6  
Ιός Epstein-Barr  
Κυτταρομεγαλοϊός  
Παρβοϊός  
Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)  
Δάγγειος  
Τυφοειδής  
Δευτερογόνος σύφιλη

**Φυσαλιδώδες**

Ανεμευλογιά (ιός έρπητα ζωστήρα)  
Έρπης ζωστήρας (ιός έρπητα ζωστήρα)  
Ιός απλού έρπητα  
Νόσος χεριών, ποδιών και στόματος (ιός Coxsackie)  
Ερπητική κυνάγχη (ιός Coxsackie)

**Πετεχειώδες/αιμορραγικό**

Μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία  
Κάθε σηψαιμία με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη  
Τύφος από κρότωνα  
Ιοί (Πίνακας 2.22)

**Ερυθηματώδες**

Οστρακιά  
Νόσος του Lyme (χρόνιο μεταναστευτικό ερύθημα)  
Σύνδρομο τοξικής καταπληξίας

**Κνιδωτικό**

Τοξοκαρίαση  
Στρογγυλοειδίαση  
Σχιστοσωμίαση  
Δερματική μυΐαση

**Άλλα**

Τύφος από κρότωνα (εσχάρα)  
Πρωτογενής σύφιλη (σκληρό έλκος)  
Άνθρακας (ελκωτική κηλίδα)

# ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ

- Η θερμοκρασία του σώματος ρυθμίζεται από το θερμορρυθμιστικό κέντρο του υποθαλάμου.
- Παρά τις περιβαλλοντικές μεταβολές, η θερμοκρασία του σώματος διατηρείται σταθερή, καθόσον η παραγωγή θερμότητας από τους μύς και το ήπαρ εξισορροπείται από την απώλεια θερμότητας από το δέρμα και τους πνεύμονες.
- Η φυσιολογική μέση θερμοκρασία στόματος σε ενήλικες 18-40 ετών είναι  $36,8^{\circ}\text{C} \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Η χαμηλότερη θερμοκρασία παρατηρείται στις 6 π.μ. ενώ η υψηλότερη τιμή παρατηρείται μεταξύ 4-6 μ.μ.
- Η θερμοκρασία του ορθού είναι κατά  $0,4^{\circ}\text{C}$  υψηλότερη του στόματος.
- Η θερμοκρασία της μασχάλης κυμαίνεται από  $36-37^{\circ}\text{C}$ .
- Η θερμοκρασία αυξάνει κατά  $0,6^{\circ}\text{C}$  κατά την ωορρηξία και παραμένει αυξημένη μέχρι την εμμηνορρυσία.
- Οι ηλικιωμένοι έχουν μειωμένη ικανότητα να αυξήσουν την θερμοκρασία, ακόμη και σε περιπτώσεις σοβαρών λοιμώξεων.

# ΠΥΡΕΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

- Πυρετός είναι η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος άνω των  $37,5^{\circ}\text{C}$  **σε συνδυασμό με μετάθεση του set point του υποθαλάμου σε υψηλότερο επίπεδο.**
- Αυτό οδηγεί σε αύξηση των μυικών συσπάσεων (φρίκια, ρίγος), περιφερική αγγειοσύσπαση και αύξηση παραγωγής θερμότητας από το ήπαρ.
- Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται μέχρις ότου η θερμοκρασία του αίματος που διέρχεται από τον υποθάλαμο, ανέλθει στο νέο set point του υποθαλάμου.
- Πυρετός άνω των  $40-41^{\circ}\text{C}$  ονομάζεται υπερπυρεξία, ενώ πτώση κάτω από  $36^{\circ}\text{C}$  ονομάζεται υποθερμία.
- Σπάνια, βλάβες του υποθαλάμου (τραύμα, αιμορραγία, όγκοι) μπορεί να οδηγήσουν σε μετάθεση του set point του υποθαλάμου σε υψηλότερο επίπεδο (υποθαλαμικός πυρετός).
- Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς με βλάβες του υποθαλάμου έχουν φυσιολογική ή και κάτωθεν του φυσιολογικού θερμοκρασίες.



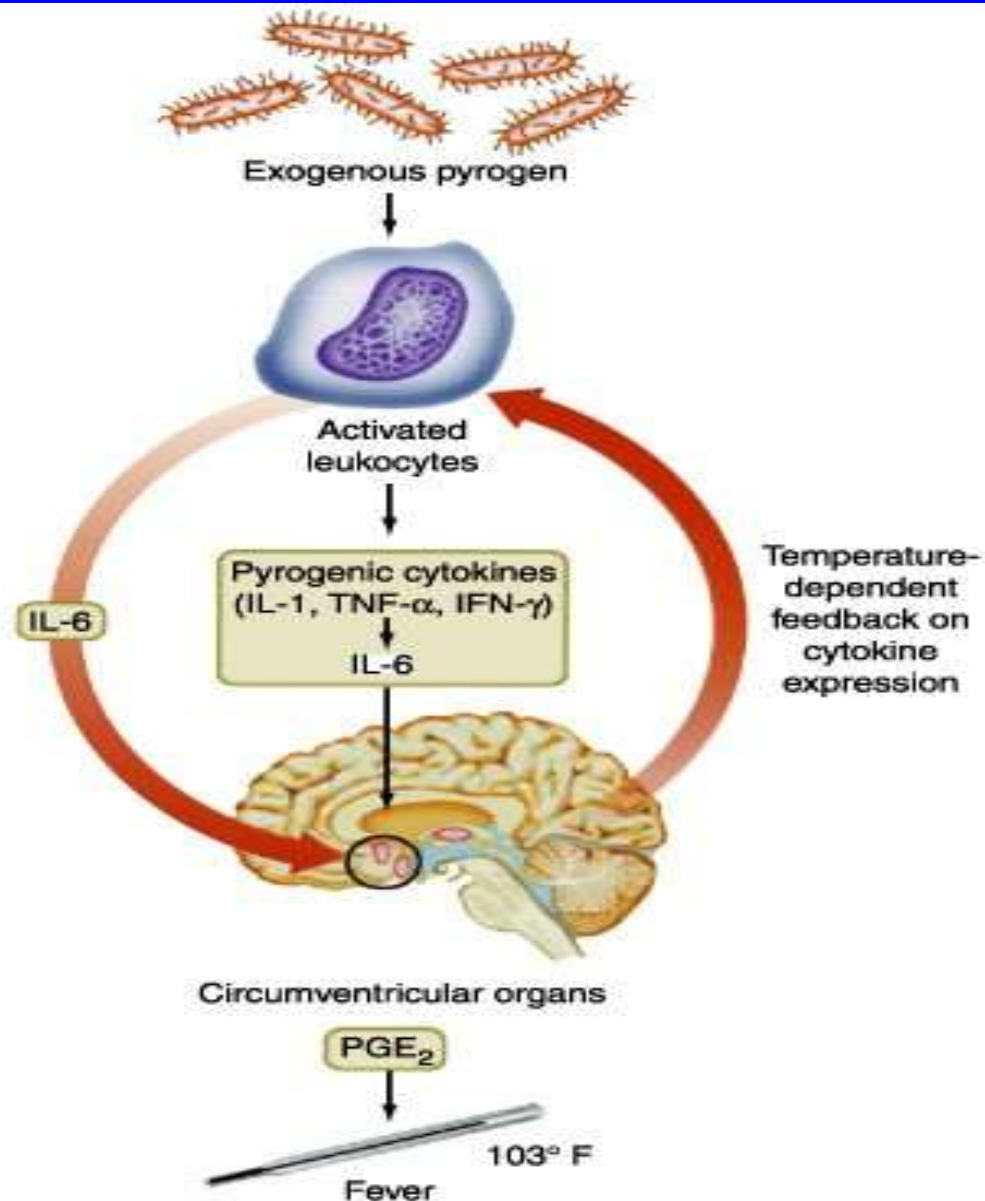
# ΠΥΡΕΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑ

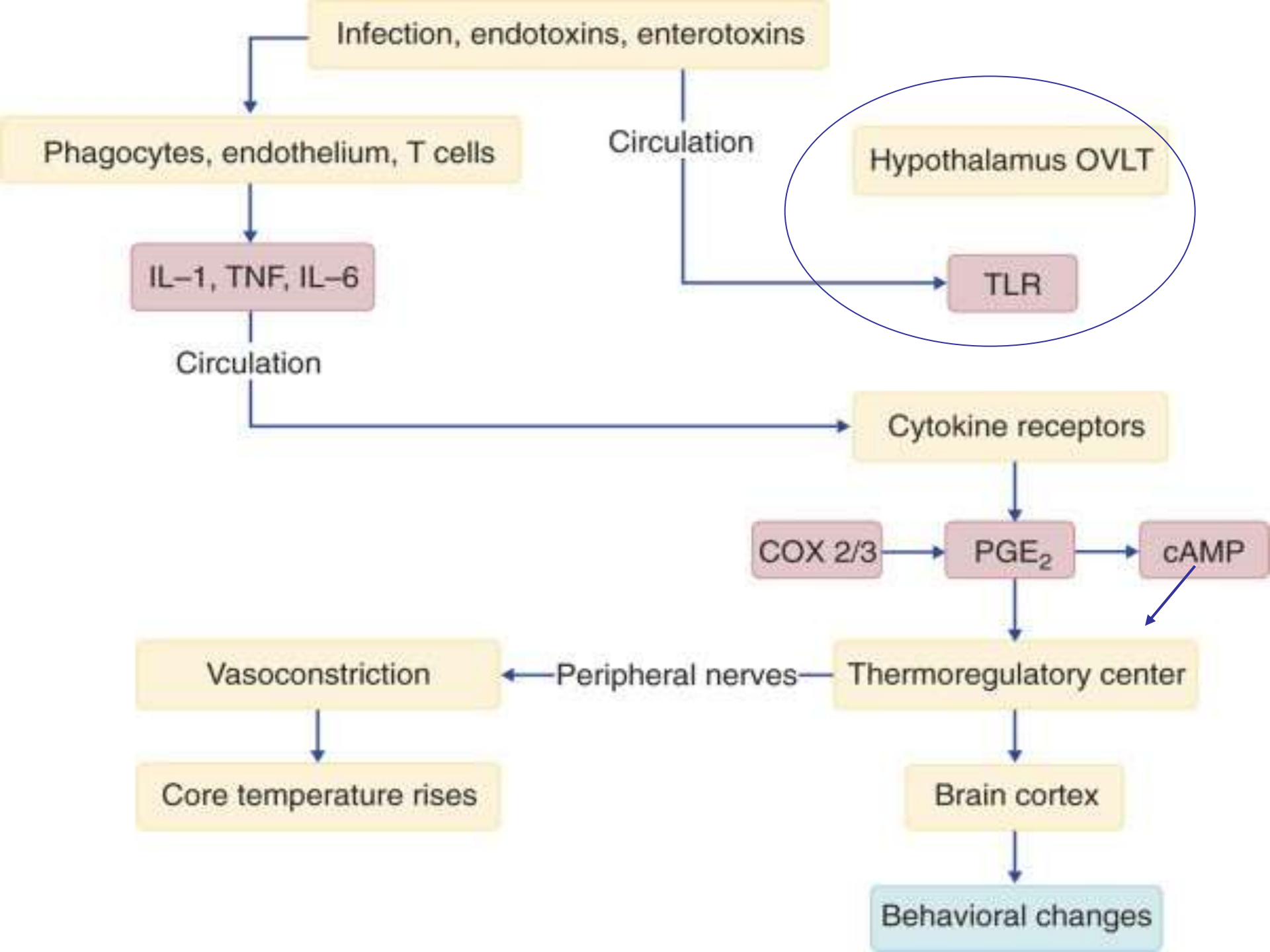
- Η Υπερθερμία χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος που υπερβαίνει την ικανότητα του οργανισμού να αποβάλει τη θερμότητα και να επαναφέρει τη θερμοκρασία σε φυσιολογικά επίπεδα **σε συνδυασμό με αμετάβλητο set point του υποθαλάμου.**
- Η αυξημένη θερμότητα μπορεί να είναι **εξωγενής** (θερμό περιβάλλον) ή **ενδογενής**.

# ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΑΣ

- **Θερμοπληξία**
  - Σωματική άσκηση σε θερμό και υγρό περιβάλλον
  - «Κλασική» θερμοπληξία (μη σχετιζόμενη με άσκηση), αντιχολινεργικά, αντιισταμινικά, αντιπαρκισονικά, διουρητικά.
- **Φαρμακευτική** (αμφεταμίνες, κοκαΐνη, «έκσταση», LSD, σαλικυλικά, λίθιο).
- **Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο** (φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες [αλλοπεριδόλη, βρωμοπεριδόλη], φλουοξετίνη, τρικυκλικές βενζοδιαζεπίνες, μετοκλοπραμίδη).
- **Σεροτονινικό σύνδρομο** (SSRIs, MAOIs, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά).
- **Κακοήθης υπερθερμία** (κληρονομική βλάβη στο σαρκοπλασματικό δίκτυο των σκελετικών μυών που οδηγεί σε αύξηση του Ca μετά από χορήγηση αλοθάνης ή σουκκινυλοχολίνης).
- **Θυρεοτοξίκωση, φαιοχρωμοκύττωμα.**
- **Βλάβη του ΚΝΣ** (αιμορραγία, status epilepticus, υποθαλαμική βλάβη).

# THE FEBRILE RESPONSE







# ΤΥΠΟΙ ΠΥΡΕΤΟΥ

## ΣΥΝΕΧΗΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

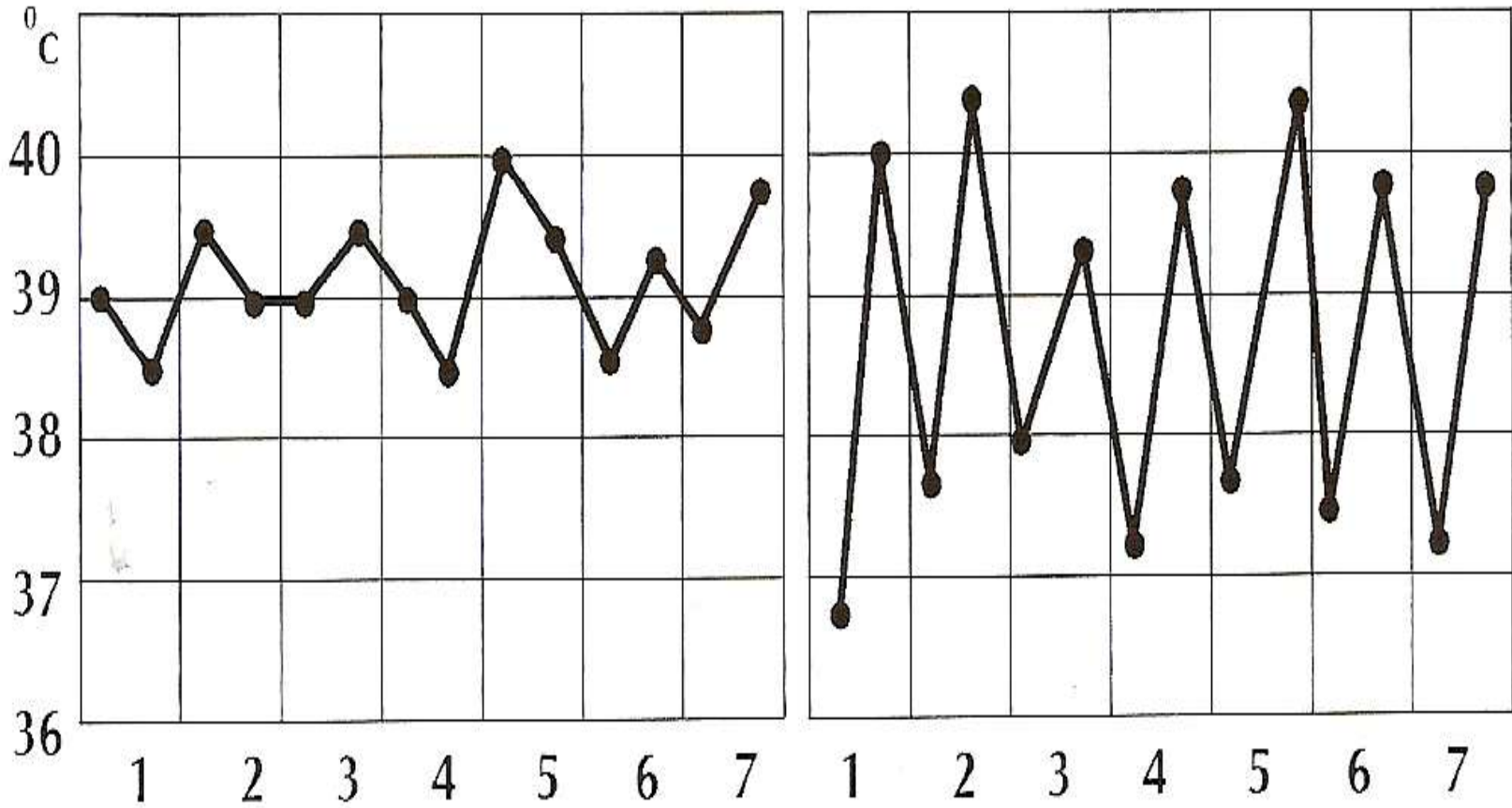
- Πυρετός  $> 38^{\circ}\text{C}$  οι διακυμάνσεις του οποίου εντός του 24ώρου δεν υπερβαίνουν τον  $1^{\circ}\text{C}$  (τυφοειδής πυρετός, πνευμονία, μελιταίος πυρετός, εξανθηματικός τύφος).

## ΥΦΕΣΙΜΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

- Πυρετός  $> 38^{\circ}\text{C}$  οι διακυμάνσεις του οποίου εντός του 24ώρου υπερβαίνουν τον  $1^{\circ}\text{C}$ , χωρίς ποτέ η θερμοκρασία να κατέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα.
- Η υψηλότερη θερμοκρασία εμφανίζεται συνήθως το απόγευμα.
- Αν η υψηλότερη θερμοκρασία εμφανίζεται το πρωί, τότε ονομάζεται ανάστροφος πυρετός.
- Φυματίωση, ιώσεις, βρογχοπνευμονία, διαπυήσεις.

# ΤΥΠΟΙ ΠΥΡΕΤΟΥ

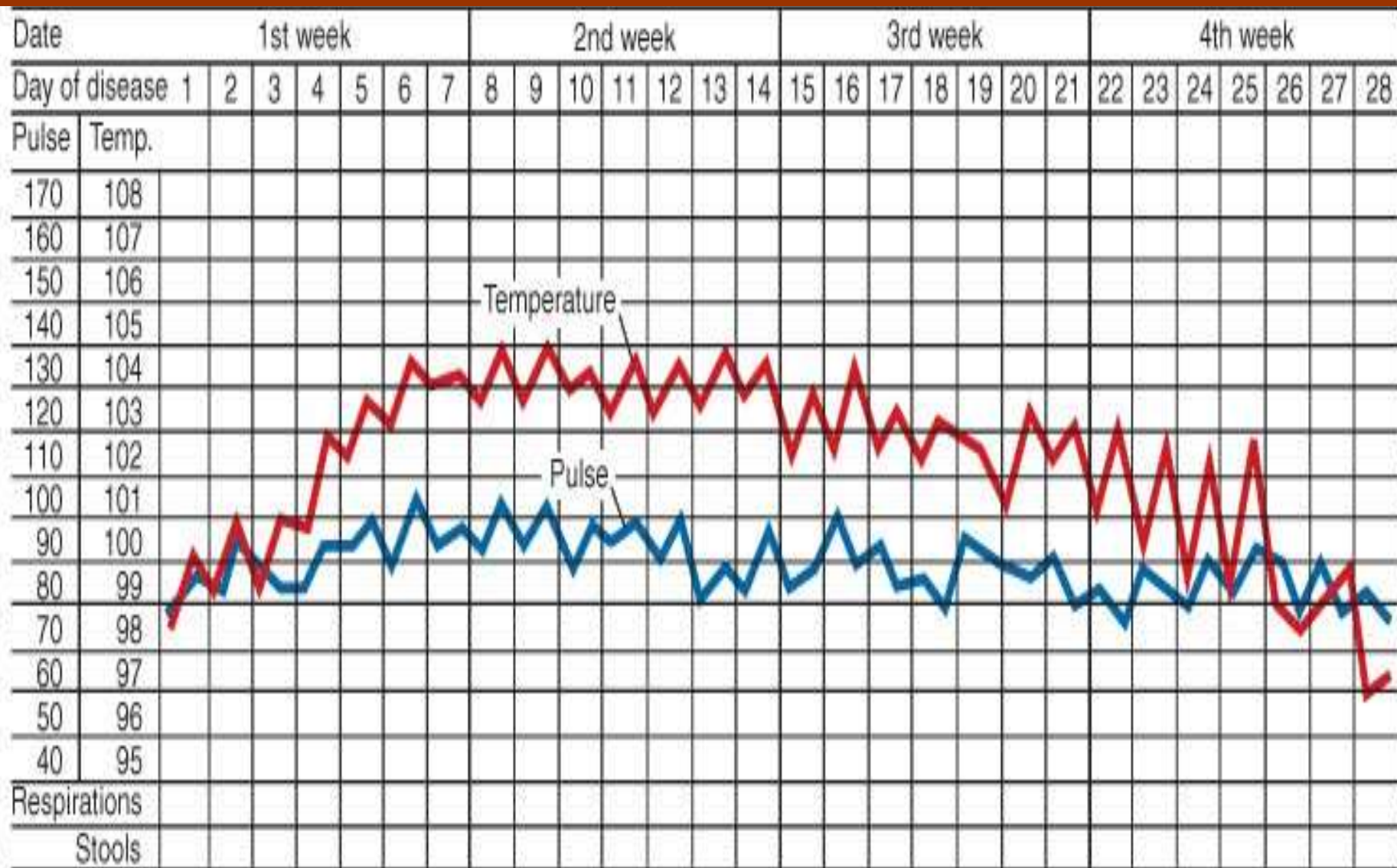
ημέρες



**ΣΥΝΕΧΗΣ**

**ΥΦΕΣΙΜΟΣ**

# ΤΥΦΟΕΙΔΗΣ ΠΥΡΕΤΟΣ



B

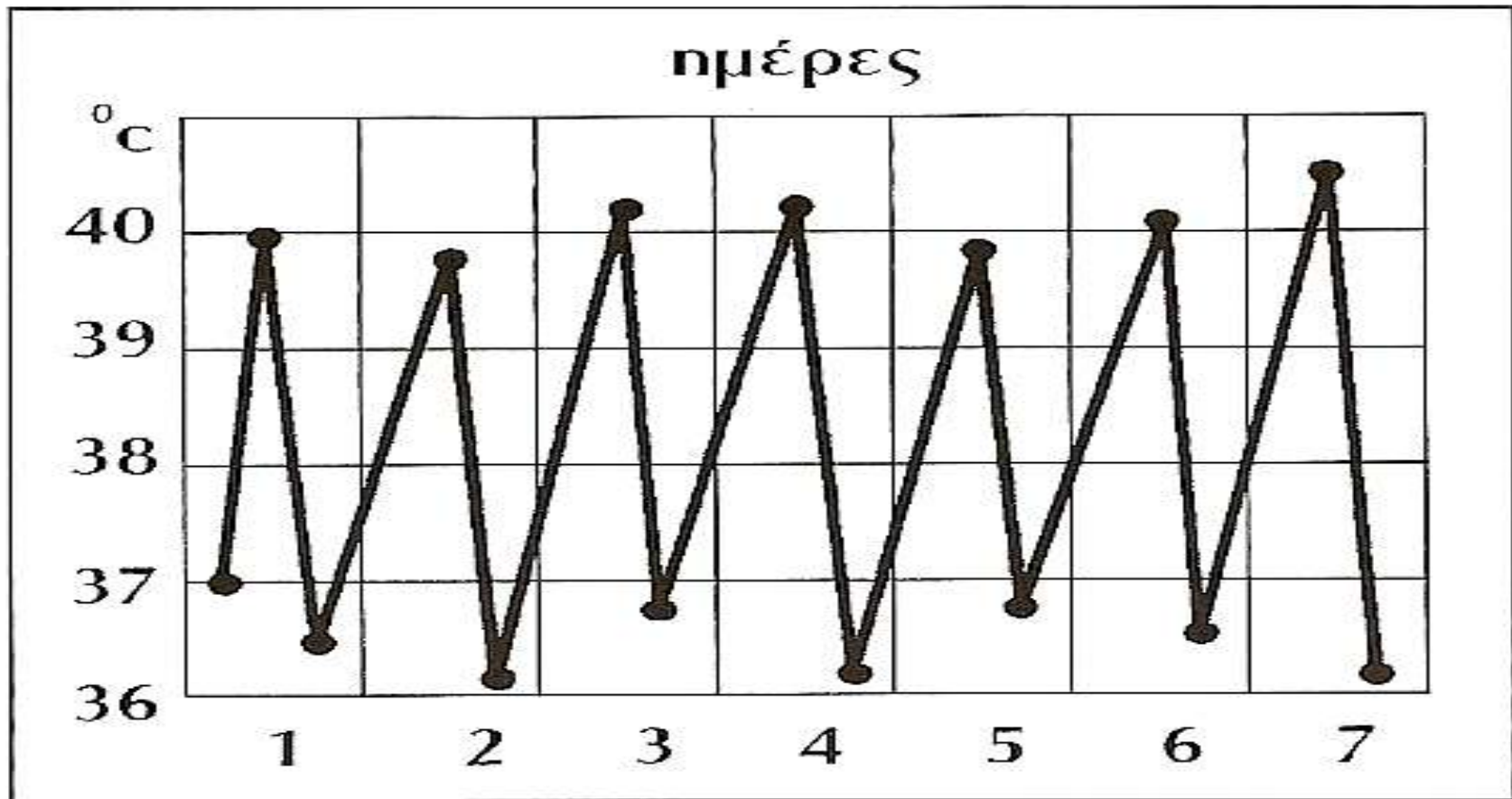


# ΤΥΠΟΙ ΠΥΡΕΤΟΥ

## ΔΙΑΛΕΙΠΩΝ ΠΥΡΕΤΟΣ

- Πυρετός με ταχεία άνοδο  $> 40-41^{\circ}\text{C}$  οι διακυμάνσεις του οποίου εντός του 24ώρου υπερβαίνουν τον  $1^{\circ}\text{C}$  και κατέρχεται απότομα σε επίπεδα απυρεξίας ή και υποθερμίας.
- 1. **Διαλείπων αμφημερινός ή σηπτικός** όταν η άνοδος και η πτώση εμφανίζεται το ίδιο 24ωρο – διπλός, τριπλός αμφημερινός (χολαγγειίτιδα, πνευμονεφρίτιδα, σηψαιμία, λεισμανίαση).
- 2. **Διαλείπων τριταίος** όταν οι παροξυσμοί εμφανίζονται κάθε 48 ώρες (καλοήθης ή κακοήθης τριταίος της ελονοσίας).
- 3. **Διαλείπων τεταρταίος** όταν οι πυρετικοί παροξυσμοί εμφανίζονται κάθε 72 ώρες (καλοήθης τεταρταίος της ελονοσίας).

# ΤΥΠΟΙ ΠΥΡΕΤΟΥ



Σχ. 16. Διαλείπων αμφημερινός ή σηπτικός πυρετός.

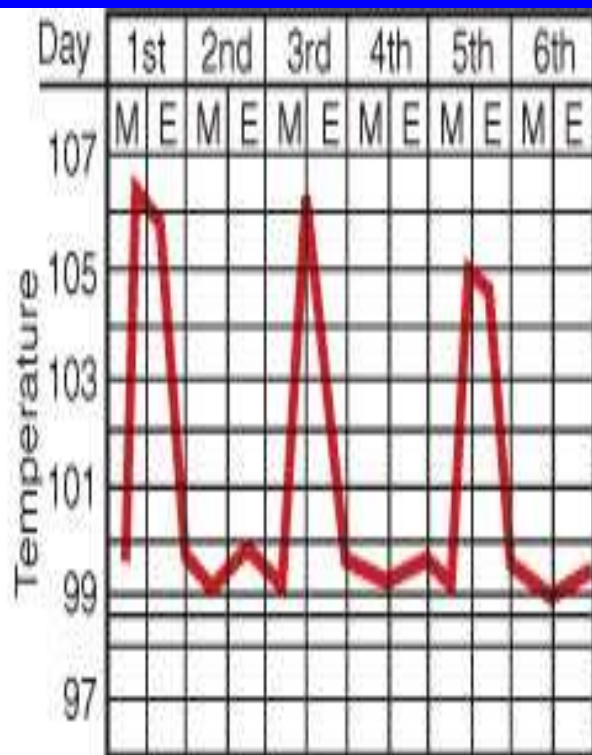
**ΔΙΑΛΕΙΠΩΝ ΑΜΦΗΜΕΡΙΝΟΣ Ή ΣΗΠΤΙΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ**

# ΠΥΡΕΤΟΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΕΛΟΝΟΣΙΑ

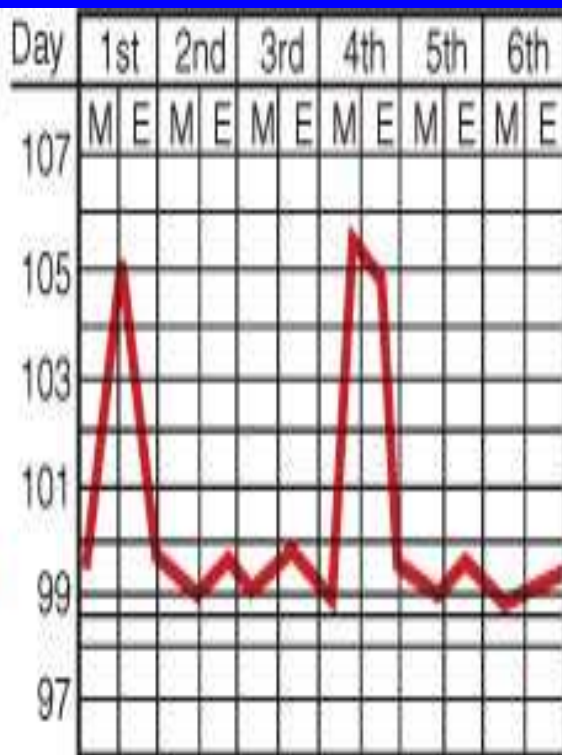
*Plasmodium vivax*  
*Plasmodium ovale*

*Plasmodium malariae*

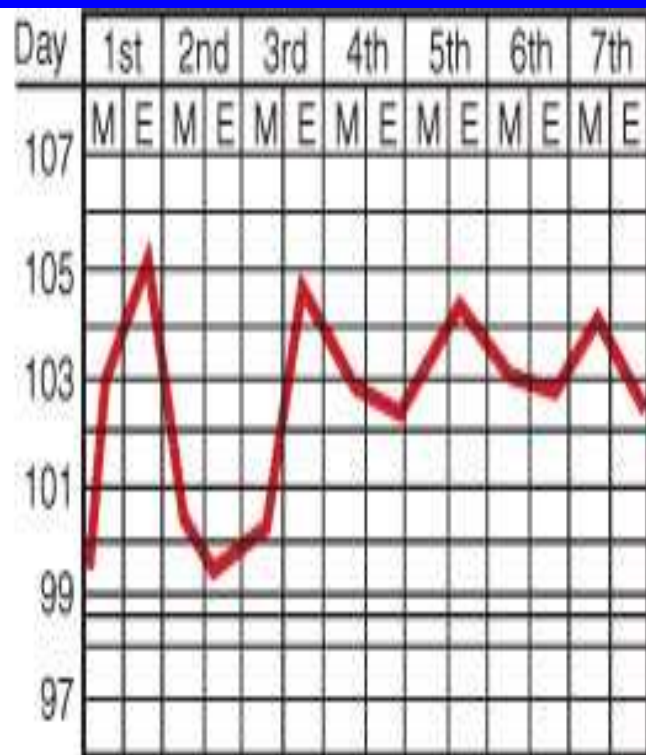
*Plasmodium falciparum*



καλοήθης  
τριταίος



καλοήθης  
τεταρταίος



κακοήθης  
τριταίος



# ΤΥΠΟΙ ΠΥΡΕΤΟΥ

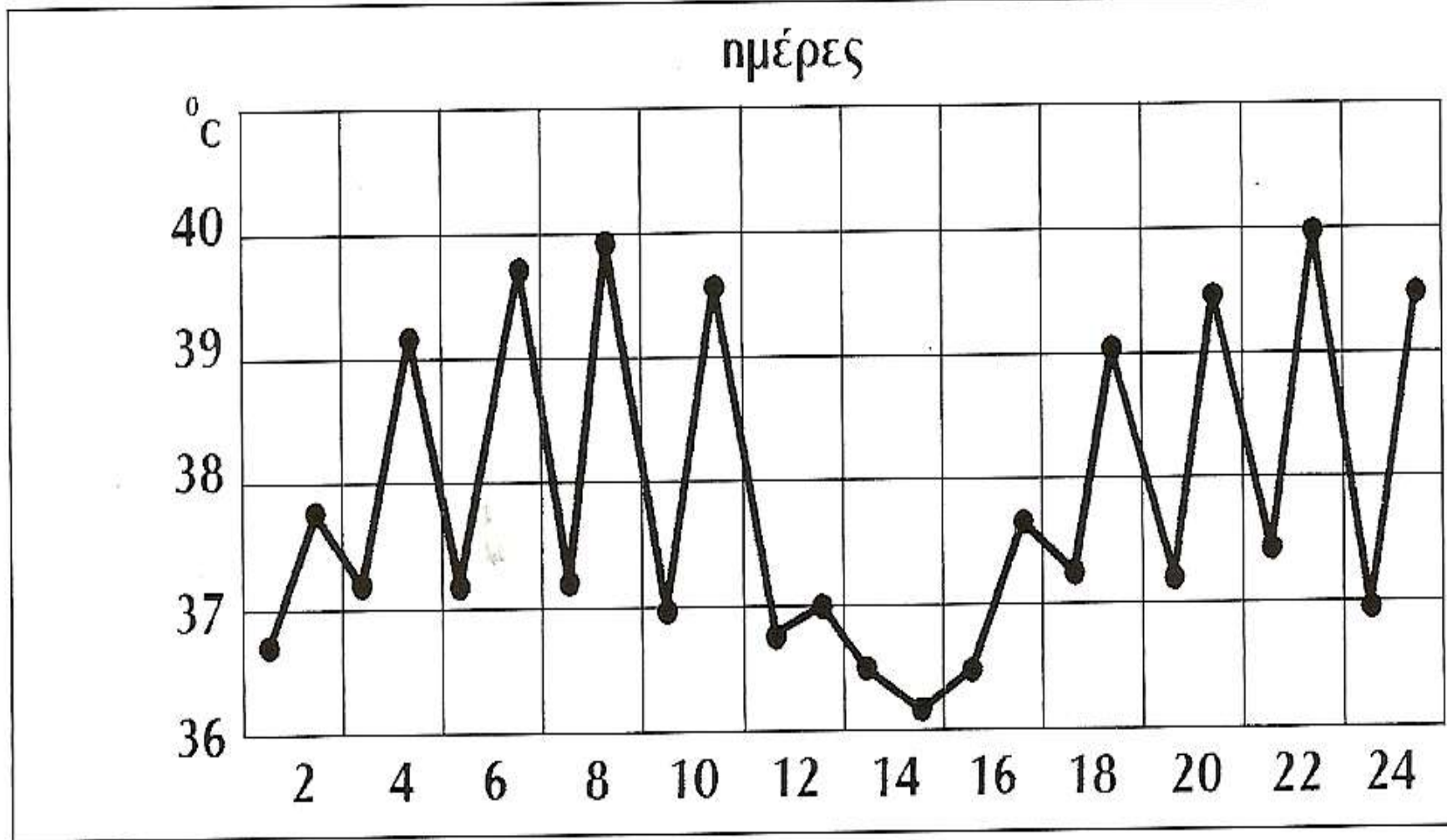
## ΚΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

- Πυρετός κατά τον οποίο πυρετικά κύματα διάρκειας 1-2 εβδομάδων εναλλάσσονται **βαθμιαία (όχι απότομα)** με μεσοδιαστήματα πυρετίου ή πλήρους απυρεξίας (χρονία βρουκέλλωση, νόσος Hodgkin, σαρκώματα).

## ΥΠΟΣΤΡΟΦΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ

- Πυρετός κατά τον οποίο πυρετικά κύματα διάρκειας λίγων ημερών εναλλάσσονται **απότομα** με ολιγοήμερα μεσοδιαστήματα πλήρους απυρεξίας (Borreliosis, βρογχεκτασίες, εμπύημα).

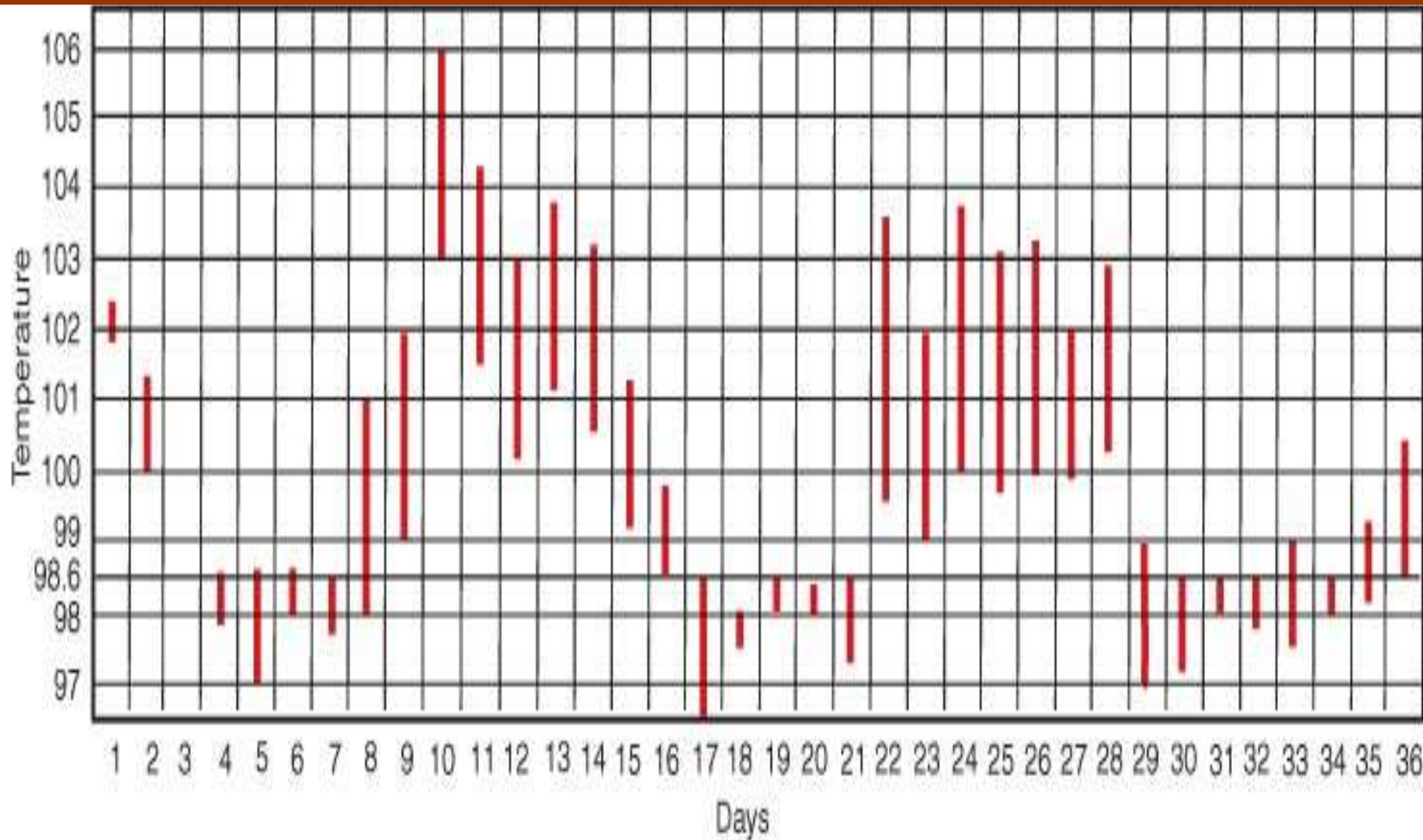
# ΠΥΡΕΤΟΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗ



Σχ. 18. Κυματοειδής πυρετός, όπως λ.χ. στο μελιταίο.

**ΚΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΠΥΡΕΤΟΣ**

# ΠΥΡΕΤΟΣ Pel-Ebstein

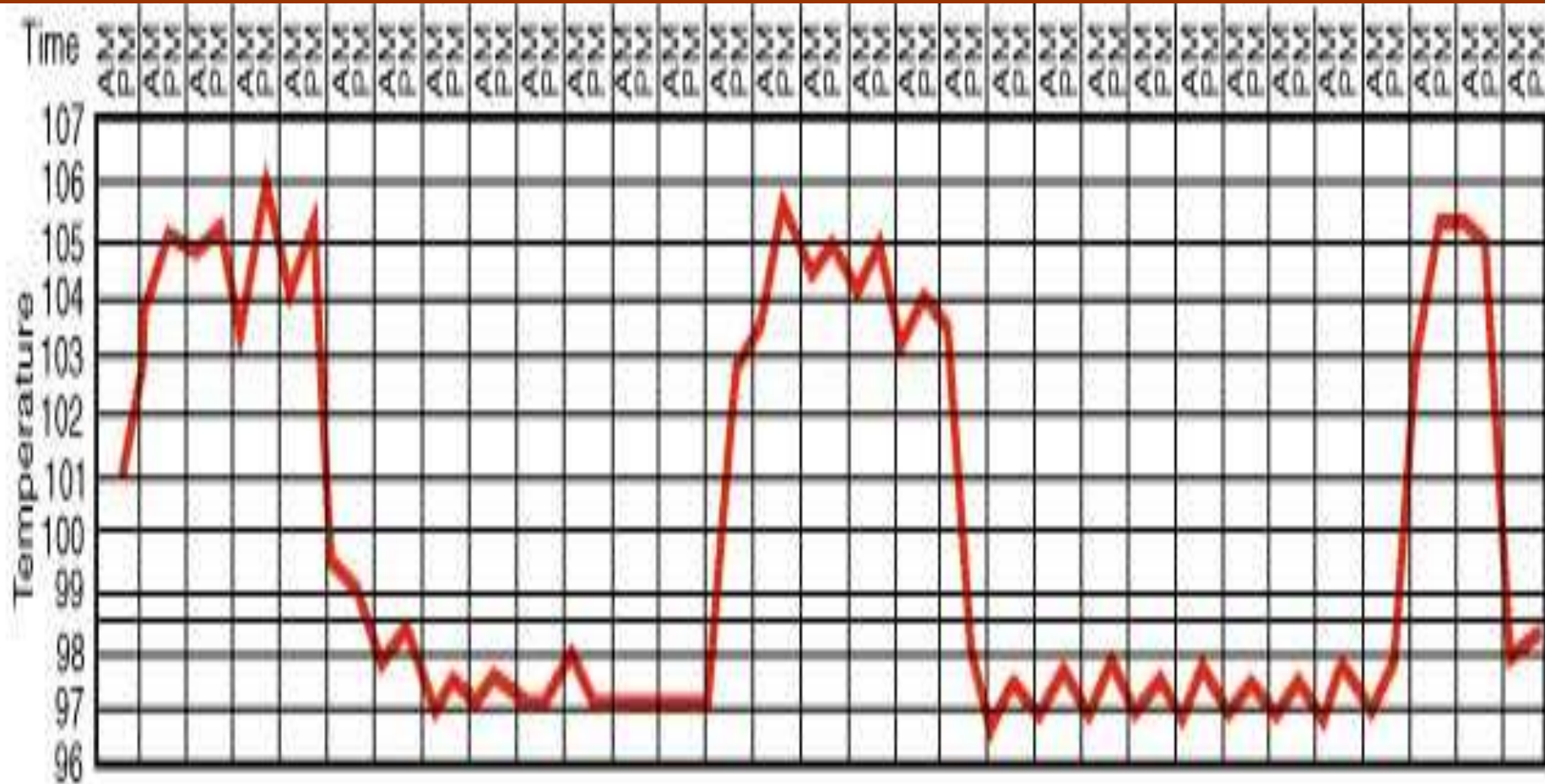


Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

**N. Hodgkin με διήθηση παραορτικών λεμφαδένων**



# ΥΠΟΣΤΡΟΦΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

**Borreliosis**

# ΔΕΚΑΤΙΚΟ ΠΥΡΕΤΙΟ Ή ΔΕΚΑΤΙΚΗ ΠΥΡΕΤΙΚΗ ΚΙΝΗΣΗ

Η θερμοκρασία κυμαίνεται από 37,2<sup>0</sup>C- 37,8<sup>0</sup>C, συνοδεύεται από αίσθημα αδυναμίας και ήπιες εφιδρώσεις και εμφανίζεται κυρίως κατά τις απογευματινές ώρες. Σπάνια αποδίδεται σε οργανικά αίτια και μπορεί να οφείλεται σε κακή θερμομέτρηση.

## Νοσήματα που προκαλούν πυρέτιο

| <i>Λοιμώδη νοσήματα</i>  | <i>Μη λοιμώδη αίτια</i>  |
|--|--|
| Φυματίωση<br>Χρόνια πνευμονοφυρίτις<br>Μικροβιακή ενδοκαρδίτις<br>Τοπικές φλεγμονές (παραρινοκολπίτις, οστεομυελίτις, χολοκυστίτις, ενδοηπατικό απόστημα)<br>Βρουκέλλωση<br>Σύφιλη | Μυελωματώση και λεμφώματα<br>Υπερνέφρωμα, ηπάτωμα<br>Χρόνια ενεργός ηπατίτις<br>Ωοθυλακιορρηξία (προγεστερόνη)<br>Υπερθυρεοειδισμός, υποξεία θυρεοειδίτις (de Quervain)<br>Φαιοχρωμοκύττωμα<br>Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδες<br>Φάρμακα |

## Πυρετός αδιευκρίνιστης αιτιολογίας ορίζεται

1. πυρετός  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  κατ' εξακολούθηση
2. διάρκεια  $> 3$  εβδομάδες
3. αδυναμία ανεύρεσης αιτίου παρά την διεξοδική διερεύνηση επί 1 εβδομάδα στο νοσοκομείο  
(Κλασικός ορισμός Petersdorf το 1961)

## Σύγχρονη Ταξινόμηση

- Κλασικός πυρετός αδιευκρίνιστης αιτιολογίας
- Νοσοκομειακός πυρετός
- Πυρετός σε ανοσοκατασταλμένους (ουδετεροπενικός πυρετός)
- Πυρετός σχετιζόμενος με λοίμωξη από HIV



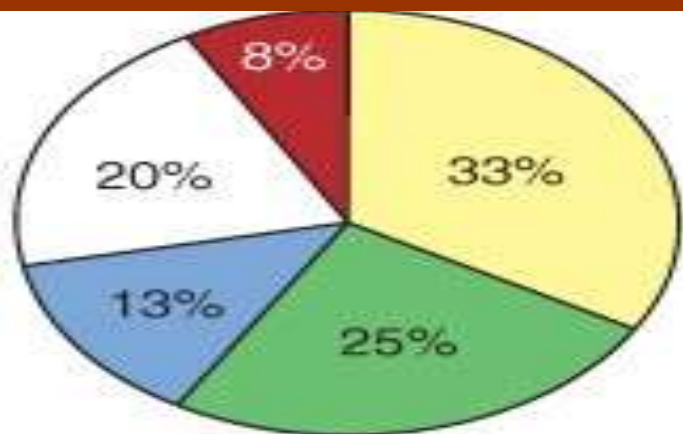
**Summary of Definitions and Major Features of the Four Subtypes of Fever of Unknown Origin (FUO)**

| <i>Classic FUO</i>  | <i>Nosocomial FUO</i>   | <i>Immune-Deficient FUO</i>  | <i>HIV-Related FUO</i>  |
|---|---|--|---|
| >38.0° C, >3 wk, >2 visits or 3 d in hospital   | >38.0° C, 3 d, not present or incubating on admission                       | >38.0° C, >3 d, negative cultures after 48 h                                     | 38.0° C, >3 wk for outpatients, >3 d for inpatients, HIV infection confirmed  |
| Community, clinic, or hospital  | Acute care hospital   | Hospital or clinic   | Community, clinic, or hospital  |
| Cancer, infections, inflammatory conditions, undiagnosed, habitual hyperthermia   | Nosocomial infections, post-operative complications, drug fever             | Majority due to infections, but cause documented in only 40–60%                  | HIV (primary infection), typical and atypical mycobacteria, CMV, lymphomas, toxoplasmosis, cryptococcosis   |
| Travel, contacts, animal and insect exposure, medications, immunizations, family history, cardiac valve disorder                            | Operations and procedures, devices, anatomic considerations, drug treatment | Stage of chemotherapy, drugs administered, underlying immunosuppressive disorder | Drugs, exposures, risk factors, travel, contacts, stage of HIV infection  |
| Fundi, oropharynx, temporal artery, abdomen, lymph nodes, spleen, joints, skin, nails, genitalia, rectum or prostate, lower limb deep veins | Wounds, drains, devices, sinuses, urine                                     | Skin folds, IV sites, lungs, perianal area                                       | Mouth, sinuses, skin, lymph nodes, eyes, lungs, perianal area   |
| Imaging, biopsies, sedimentation rate, skin tests   | Imaging, bacterial cultures   | CXR, bacterial cultures  | Blood and lymphocyte count; serologic tests; CXR; stool examination; biopsies of lung, bone marrow, and liver for cultures and cytologic tests; brain imaging |
| Observation, outpatient temperature chart, investigations, avoidance of empirical drug treatments   | Depends on situation  | Antimicrobial treatment protocols  | Antiviral and antimicrobial protocols, vaccines, revision of treatment regimens, good nutrition   |
| Months<br>Weeks   | Weeks<br>Days   | Days<br>Hours  | Weeks to months<br>Days to weeks  |

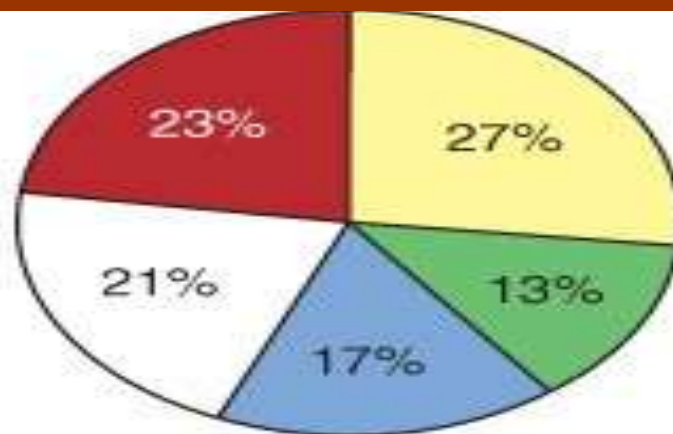
rus; CXR, chest radiograph; HIV, human immunodeficiency virus; IV, intravenous.

ack DT. Fever of unknown origin. In: Mackowiak PA, ed. *Fever. Basic Mechanisms and Management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;

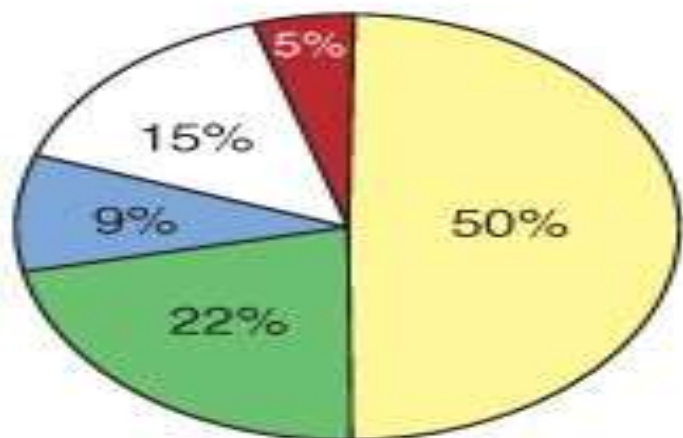
# ΑΙΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ



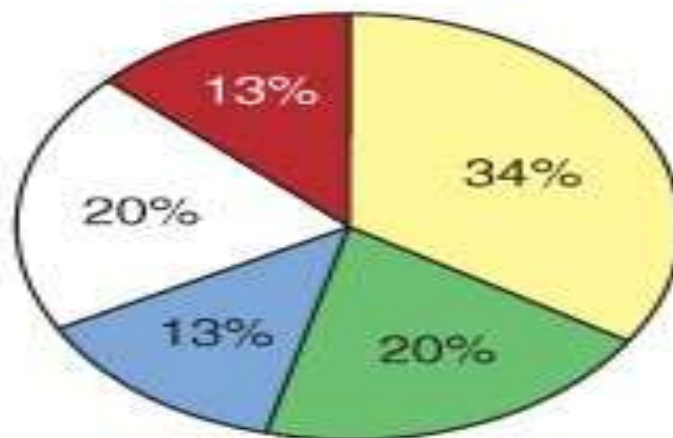
USA



Europe



India



Total





# ΑΙΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

## I. Λοιμώξεις

### A. Συστηματικές

Φυματίωση (κεγχροειδής).

Μικροβιακή και ιογενής ενδοκαρδίτις.

Βρουκέλλωση.

Ιογενής ηπατίτις.

Σπανιότερες λοιμώξεις από: μεγαλοκυτταροϊό, HIV, τοξόπλασμα, γονόκοκκο, μηνιγγιτιδόκοκκο, μύκητες, λιστέρια, τριχίνη κ.ά.

### B. Τοπικές

Ηπατικό απόστημα, χολαγγειίτις.

Παγκρεατικό απόστημα, εμπύημα χοληδόχου κύστεως, περιχολοκυστικό απόστημα, απόστημα παραμητρίων κ.λπ.

Υποδιαφραγματικό ή υποηπατικό απόστημα, σκωληκοειδικό ή παρακολικό απόστημα.

Πνευμονεφρίτις, ψευδάνθρακας νεφρού, περινεφρικό ή προστατικό απόστημα.

Οστεομυελίτις.

## II. Νεοπλάσματα

Λεμφώματα (διόγκωση οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων).

Λευχαιμίες (αλευχαιμικές μορφές), μυελωμάτωση.

Υπερνεφρωμα.

Παχέος εντέρου, στομάχου, πνεύμονος, παγκρέατος, πρωτοπαθή ή μεταστατικά του ήπατος (πρέπει να σημειωθεί ότι πυρετός που εμφανίζεται στη μυελωμάτωση ή τη χρονία λεμφογενή λευχαιμία οφείλεται, τις περισσότερες φορές, σε παρεμπύπτουσες λοιμώξεις).

# ΑΙΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

## II. Νοσήματα συνδετικού ιστού (κολλαγόνου)

- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Ρευματοειδής αρθρίτις (νόσος Still)
- Οζώδης πολυαρθρίτις
- Κοκκιωμάτωση Wegener
- Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτις, ρευματική πολυμυαλγία
- Αγγειΐτις από υπερευαισθησία
- Ρευματικός πυρετός

## V. Σπανιότερα αίτια

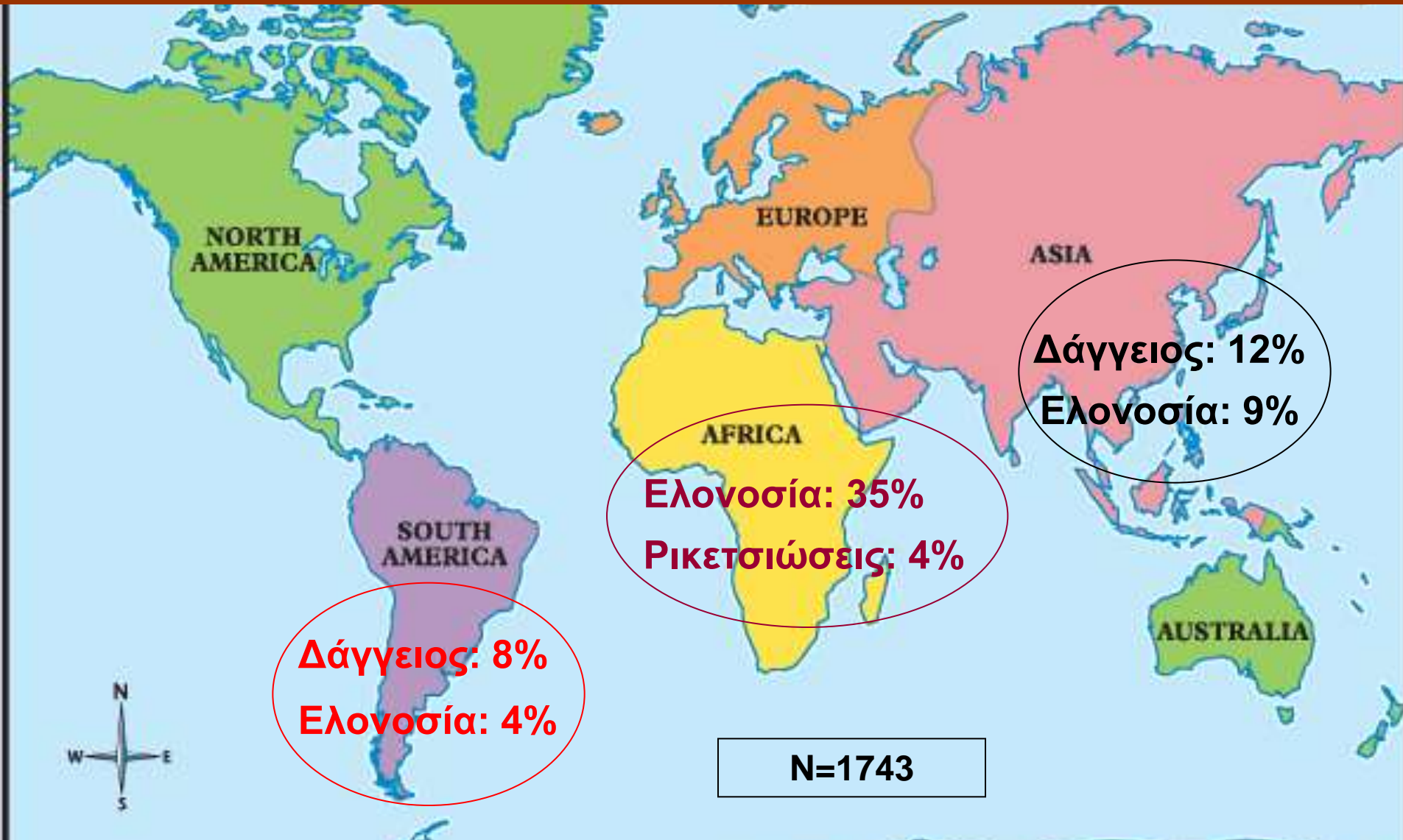
- Κοκκιωματώσεις (εκτός των γνωστών λοιμώξεων), όπως η μη ειδική κοκκιωμάτωση του ήπατος άγνωστης αιτιολογίας.
- Φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, όπως η νόσος Crohn, η ιδιοπαθής ελκώδης κολίτις, η νόσος Whipple.
- Σαρκοείδωση.
- Πνευμονικές εμβολές (πολλαπλές), θρομβοφλεβίτις.
- Πυρετός από φάρμακα (πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, ιωδιούχα, βαρβιτουρικά, αλλοπουρινόλη, α-μεθυλ-ντόπα, κινιδίνη, προπυλ-θειουρακίλη κ.λπ.).
- Τεχνητή ανύψωση της θερμοκρασίας από υποκρινόμενα άτομα.
- Κίρρωση του ήπατος με στοιχεία ενεργού ηπατίτιδος.
- Οικογενής μεσογειακός πυρετός.
- Υπερλιπιδαιμία.
- Υποξεία θυρεοειδίτις.
- Αδιάγνωστα.



# ΑΙΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΑΞΙΔΙ

- Η **ελονοσία** αποτελεί το συχνότερο ειδικό αίτιο πυρετού και το συχνότερο αίτιο εισαγωγής στο νοσοκομείο.
- Ο **δάγγειος πυρετός** αποτελεί το δεύτερο συχνότερο αίτιο.
- **Λοιμώδης Μονοπυρήνωση (EBV-CMV)**
- **Σαλμονελλώσεις (*S. typhi, paratyphi*)**
- **Ρικετσιώσεις**
- **Κοινές λοιμώξεις 30%** (αναπνευστικού, ΓΕΣ και ουροποιητικού).
- **Μη λοιμώδη αίτια 3%**
- **Μη ταυτοποίηση του αιτίου σε 22%** των περιπτώσεων.

# ΠΥΡΕΤΟΣ ΚΑΙ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΣ ΠΡΟΟΡΙΣΜΟΣ



Etiology and Outcome of Fever After a Stay in the Tropics. E. Bottieau, et al.  
*Arch Intern Med.* 2006;166:1642-1648.

# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

## Αίτια καταπληξίας

### Υποογκαιμική

Εξωγενείς απώλειες  
(π.χ. αιμορραγία,  
εγκαύματα)

Ενδογενείς απώλειες

### Καρδιογενής

(π.χ. ισχαιμική  
καρδιοπάθεια)

### Αποφρακτική

Απόφραξη της ροής (π.χ. πνευμονικό έμβολο)

Περιορισμός καρδιακής πλήρωσης  
(π.χ. καρδιακός επιπωματισμός,  
πνευμοθώρακας υπό τάση)

### Κατανομής (π.χ. σηψαιμία, αναφυλαξία)

Διάταση αγγείων

Εξαγγείωση

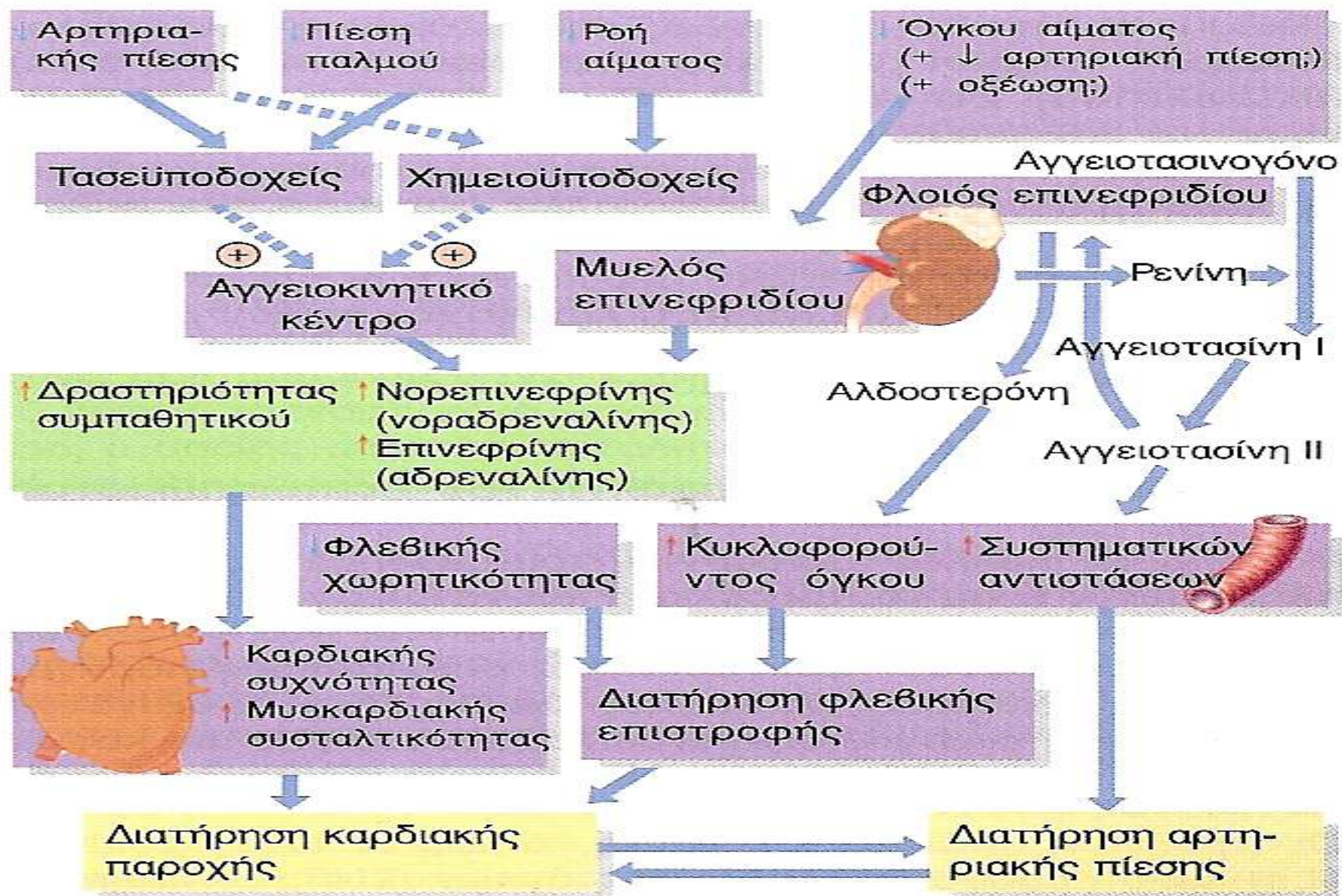
Αρτηριοφλεβική διαφυγή

Μη σωστή κατανομή της ροής

Μυοκαρδιακή κάμψη



# Καταπληξία και οξείες αιμοδυναμικές διαταραχές



Εικ. 15.8. Η συμπαθοαδρενεργική ανταπόκριση στην καταπληξία.



# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

## Αιμοδυναμικές μεταβολές στην καταπληξία (shock)

### Υποογκαιμική καταπληξία (Υποογκαιμικό shock)

Χαμηλή κεντρική φλεβική πίεση (ΚΦΠ) και πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών (PWP)

Χαμηλή καρδιακή παροχή

Αυξημένες συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

### Καρδιογενής καταπληξία (Καρδιογενές shock)

Σημεία ανεπάρκειας του μυοκαρδίου

Αυξημένες συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

Υψηλή ΚΦΠ και PWP

### Καρδιακός επιπωματισμός

Παράλληλη αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης και της πίεσης απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας (ΡΑΟΡ)

Χαμηλή καρδιακή παροχή

Αυξημένες συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

### Πνευμονική εμβολή

Χαμηλή καρδιακή παροχή

Υψηλή ΚΦΠ, υψηλή πίεση πνευμονικής αρτηρίας αλλά χαμηλή ΡΑΟΡ

Αυξημένες συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

### Αναφυλακτική καταπληξία (Αναφυλακτικό shock)

Χαμηλές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

Χαμηλή ΚΦΠ και ΡΑΟΡ

Υψηλή καρδιακή παροχή

### Σηπτική καταπληξία (Σηπτικό shock)

Χαμηλές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

Χαμηλή ΚΦΠ και ΡΑΟΡ

Καρδιακή παροχή συνήθως υψηλή

Μυοκαρδιακή κάμψη - χαμηλό κλάσμα εξώθησης

Διατήρηση του όγκου παλμού με διάταση των κοιλιών

Αύξηση καρδιακής παροχής με ταχυκαρδία



# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

**Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS)**

Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση σε ποικιλία σοβαρών κλινικών προσβολών. Η αντίδραση αυτή εκδηλώνεται με δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα:

- Θερμοκρασία  $>38^{\circ}\text{C}$  ή  $<36^{\circ}\text{C}$
- Καρδιακή συχνότητα  $>90$  παλμοί ανά λεπτό
- Συχνότητα αναπνοών  $>20$  ανά λεπτό ή  $P_a\text{CO}_2 <4,3$  kPa
- Αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων  $>12 \times 10^9/\text{L}$ ,  $<4 \times 10^9/\text{L}$  ή  $>10\%$  άωρες μορφές

# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

**Sepsis** is defined as suspected or proven infection plus a systemic inflammatory response syndrome [SIRS] (e.g., fever, tachycardia, tachypnea, and leukocytosis).

**Severe sepsis** is defined as sepsis with organ **dysfunction** (hypotension, hypoxemia, oliguria, metabolic acidosis, thrombocytopenia).

**Septic shock** is defined as severe sepsis with **hypotension**, despite adequate fluid resuscitation.

# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Septic shock and multiorgan dysfunction are the most common causes of death in patients with sepsis.

The mortality rates associated with **severe sepsis** and **septic shock** are **25 to 30%** and **40 to 70%**, respectively.

There are approximately 750,000 cases of sepsis a year in the United States, and the frequency is increasing, given an aging population with increasing numbers of patients infected with treatment-resistant organisms, patients with compromised immune systems, and patients who undergo prolonged, high-risk surgery.



# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

**First**, rapid diagnosis (**within the first 6 hours**) and expeditious treatment are critical, since early, goal-directed therapy can be very effective.

**Second**, multiple approaches are necessary in the treatment of sepsis.

**Third**, it is important to select patients for each given therapy with great care, because the efficacy of treatment — as well as the likelihood and type of adverse results — will vary, depending on the patient.

The rationale for the use of therapeutic targets in sepsis has arisen from concepts of pathogenesis ([Table 1](#)).

**Table 1. Pathways and Mediators of Sepsis, Potential Treatments, and Results of Randomized, Controlled Trials (RCTs).\***

| Pathway                 | Mediators  | Treatment  | Results of RCTs |
|-------------------------|--|--|-----------------|
| Innate immunity         | Superantigens: TSST-1  | Anti-TSST-1  | Not evaluated   |
|                         | Streptococcal exotoxins (e.g., streptococcal pyrogenic exotoxin A) | Antistreptococcal exotoxins                                      | Not evaluated   |
|                         | Lipopolysaccharide (endotoxin)                                     | Antilipopolysaccharide <sup>9</sup>                              | Negative        |
|                         | TLR-2, TLR-4   | TLR agonists <sup>10</sup> and antagonists                       | Not evaluated   |
|                         | Monocytes, macrophages   | GM-CSF, interferon gamma <sup>11</sup>                           | Not evaluated   |
| Adaptive immunity       | Neutrophils  | G-CSF†   | Not evaluated   |
|                         | B cells (plasma cells and immunoglobulins)                         | IgG  | Not evaluated   |
| Proinflammatory pathway | CD4+ T cells (Th1, Th2)  |  |                 |
|                         | TNF- $\alpha$  | Anti-TNF- $\alpha$ <sup>13,14</sup>                              | Negative        |
|                         | Interleukin-1 $\beta$  | Interleukin-1-receptor antagonist <sup>15</sup>                  | Negative        |
|                         | Interleukin-6  | Interleukin-6 antagonist   | Not evaluated   |
|                         | Prostaglandins, leukotrienes                                       | Ibuprofen, <sup>16</sup> high-dose corticosteroids <sup>17</sup> | Negative        |
|                         | Bradykinin   | Bradykinin antagonist <sup>18</sup>                              | Negative        |
|                         | Platelet-activating factor   | Platelet-activating factor acetyl hydrolase <sup>19</sup>        | Negative        |
|                         | Proteases (e.g., elastase)   | Elastase inhibitor‡  | Negative        |
|                         | Oxidants   | Antioxidants (e.g., N-acetylcysteine) <sup>20</sup>              | Not evaluated   |
| Nitric oxide            | Nitric oxide synthase inhibitor <sup>21</sup>                      | Negative   |                 |



**Table 1. (Continued.)**

| Pathway                           | Mediators   | Treatment                                     | Results of RCTs |
|-----------------------------------|---|---|-----------------|
| Procoagulant pathway              | Decreased protein C   | Activated protein C <sup>5</sup>              | Positive        |
|                                   | Decreased protein S   | Protein S <sup>22</sup>                       | Not evaluated   |
|                                   | Decreased antithrombin III  | Antithrombin III <sup>23</sup>                | Negative        |
|                                   | Decreased tissue factor–<br>pathway inhibitor                                 | Tissue factor–pathway inhibitor <sup>24</sup> | Negative        |
|                                   | Increased tissue factor   | Tissue factor antagonist <sup>25</sup>        | Not evaluated   |
|                                   | Increased plasminogen-<br>activator inhibitor 1                               | Tissue plasminogen activator                  | Not evaluated   |
| Antiinflammatory                  | Interleukin-10  | Interleukin-10§                               | Not evaluated   |
|                                   | TNF- $\alpha$ receptors   | TNF- $\alpha$ receptors <sup>13</sup>         | Negative        |
| Hypoxia                           | Hypoxia-inducing factor 1 $\alpha$ ,<br>vascular endothelial growth<br>factor | Early, goal-directed therapy <sup>2</sup>     | Positive        |
|                                   |   | Supernormal oxygen delivery                   | Negative        |
|                                   |   | Erythropoietin <sup>26</sup>                  | Not evaluated   |
| Immunosuppression or<br>apoptosis | Lymphocyte apoptosis  | Anticaspases <sup>27</sup>                    | Not evaluated   |
|                                   | Apoptosis of intestinal<br>epithelial cells                                   | Anticaspases <sup>27</sup>                    | Not evaluated   |
| Endocrine                         | Adrenal insufficiency   | Corticosteroids <sup>28</sup>                 | Mixed results¶  |
|                                   | Vasopressin deficiency  | Vasopressin <sup>29</sup>                     | Not evaluated   |
|                                   | Hyperglycemia   | Intensive insulin therapy <sup>30,31</sup>    | Not evaluated   |

\* TSST denotes staphylococcal toxic shock syndrome toxin 1, GM-CSF granulocyte–macrophage colony-stimulating factor, G-CSF granulocyte colony-stimulating factor, Th1 type 1 helper T cells, and Th2 type 2 helper T cells. Organism features means components of bacteria that are toxic to the host and that are potential therapeutic targets in sepsis.

† G-CSF is effective in patients with sepsis who have profound neutropenia.<sup>12</sup>

‡ Elastase inhibitor was ineffective in a phase 2 trial involving patients with acute lung injury.

§ Interleukin-10 was ineffective in a phase 2 trial involving patients with acute lung injury.

¶ Corticosteroids had no effect on overall 28-day mortality but decreased mortality in a subgroup of patients with no response to corticotropin (see text for details). Additional trials of corticosteroids in patients with septic shock are in progress.

|| Intensive insulin therapy decreased the mortality rate among critically ill surgical patients but has not yet been evaluated in patients with sepsis.

# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Sepsis is the culmination of complex interactions between the infecting microorganism and the host immune, inflammatory, and coagulation responses.

Both the host responses and the characteristics of the infecting organism influence the outcome of sepsis.

Sepsis with organ dysfunction occurs primarily when host responses to infection are inadequate.

In addition, sepsis often progresses when the host cannot contain the primary infection, a problem most often related to characteristics of the microorganism, such as a high burden of infection and the presence of superantigens and other virulence factors, resistance to opsonization and phagocytosis, and antibiotic resistance.



# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Microorganisms stimulate specific humoral and cell-mediated adaptive immune responses that amplify innate immunity.

B cells release immunoglobulins that bind to microorganisms, facilitating their delivery by antigen-presenting cells to natural killer cells and neutrophils that can kill the microorganisms.

T-cell subgroups are modified in sepsis. Helper (CD4+) T cells can be categorized as type 1 helper (Th1) or type 2 helper (Th2) cells.

Th1 cells generally secrete proinflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$ .

Th2 cells secrete antiinflammatory cytokines such as interleukin-4 and interleukin-10, depending on the infecting organism, the burden of infection, and other factors.

# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Host defenses can be categorized according to **innate and adaptive** immune system responses.

**The innate** immune system responds rapidly by means of pattern-recognition receptors (e.g., toll-like receptors [TLRs]) that interact with highly conserved molecules present in microorganisms.

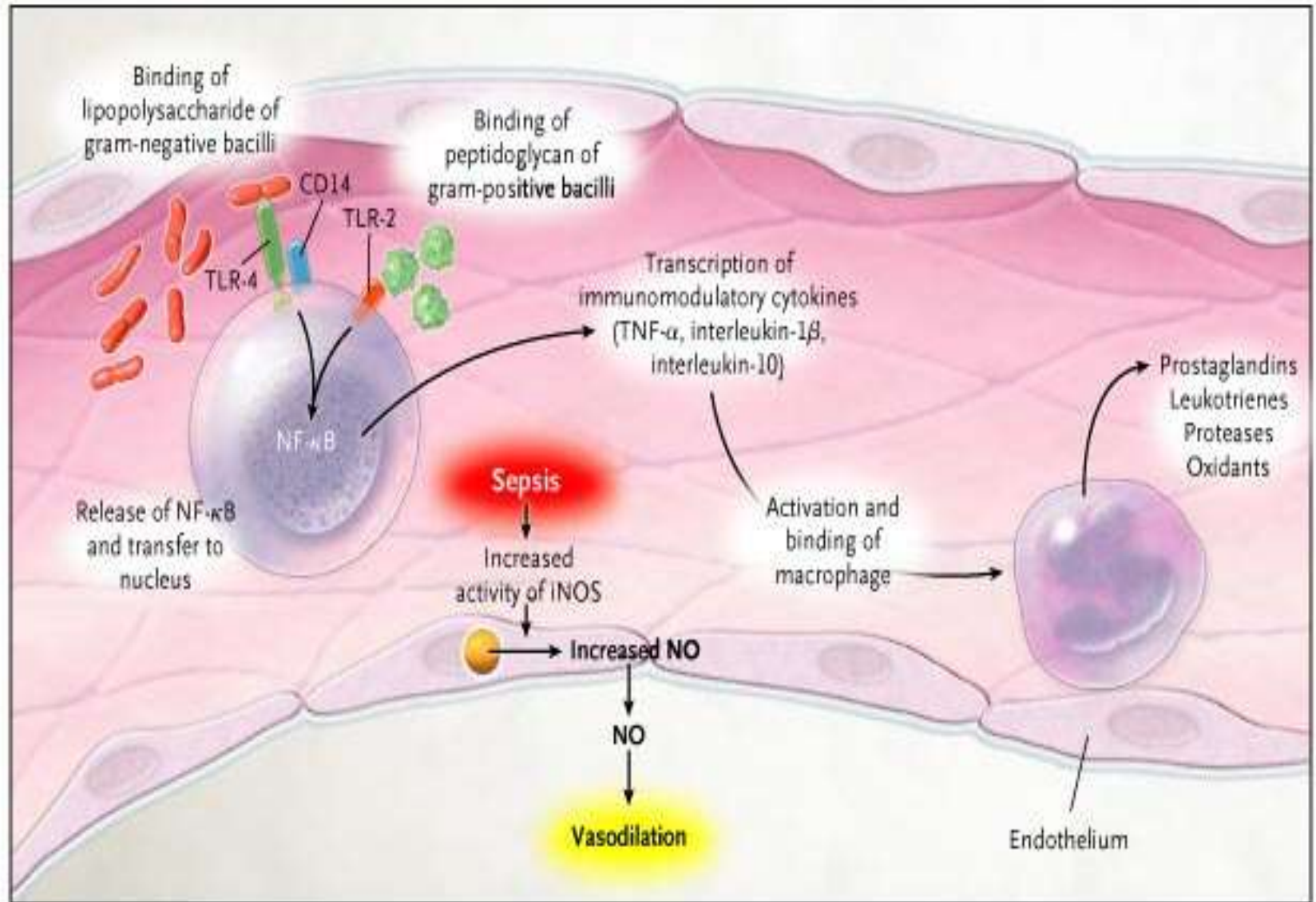
For example, TLR-2 recognizes a peptidoglycan of gram-positive bacteria, whereas TLR-4 recognizes a lipopolysaccharide of gram-negative bacteria.

Binding of TLRs to epitopes on microorganisms stimulates intracellular signaling, increasing transcription of **proinflammatory** molecules such as **tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ )** and **interleukin-1 $\beta$** , as well as **antiinflammatory** cytokines such as **interleukin-10**.

**Proinflammatory cytokines up-regulate adhesion molecules in neutrophils and endothelial cells.**

Although **activated neutrophils** kill microorganisms, they also **injure endothelium** by releasing mediators that increase vascular permeability, leading to the flow of protein-rich edema fluid into lung and other tissues.

In addition, activated endothelial cells release **nitric oxide**, a potent vasodilator that acts as a key mediator of septic shock.





# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

An important aspect of sepsis is the alteration of the procoagulant–anticoagulant balance, with an increase in procoagulant factors and a decrease in anticoagulant factors. Lipopolysaccharide stimulates endothelial cells to up-regulate tissue factor, activating coagulation. Fibrinogen is then converted to fibrin, leading to the formation of microvascular thrombi and further amplifying injury.

Key to an understanding of sepsis is the recognition that the proinflammatory and procoagulant responses can be amplified by secondary ischemia (shock) and hypoxia (lung injury) through the release of tissue factor and plasminogen-activator inhibitor 1.

# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

## Procoagulant Response in Sepsis

**Normally**, natural anticoagulants (protein C and protein S), antithrombin III, and tissue factor–pathway inhibitor (TFPI) dampen coagulation, enhance fibrinolysis, and remove microthrombi.

Thrombin- $\alpha$  binds to thrombomodulin on endothelial cells, which dramatically increases activation of protein C to activated protein C. Protein C forms a complex with its cofactor protein S.

Activated protein C proteolytically inactivates factors Va and VIIIa and decreases the synthesis of plasminogen-activator inhibitor 1 (PAI-1).

# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

**In contrast, sepsis** increases the synthesis of PAI-1. Sepsis also decreases the levels of protein C, protein S, antithrombin III, and TFPI.

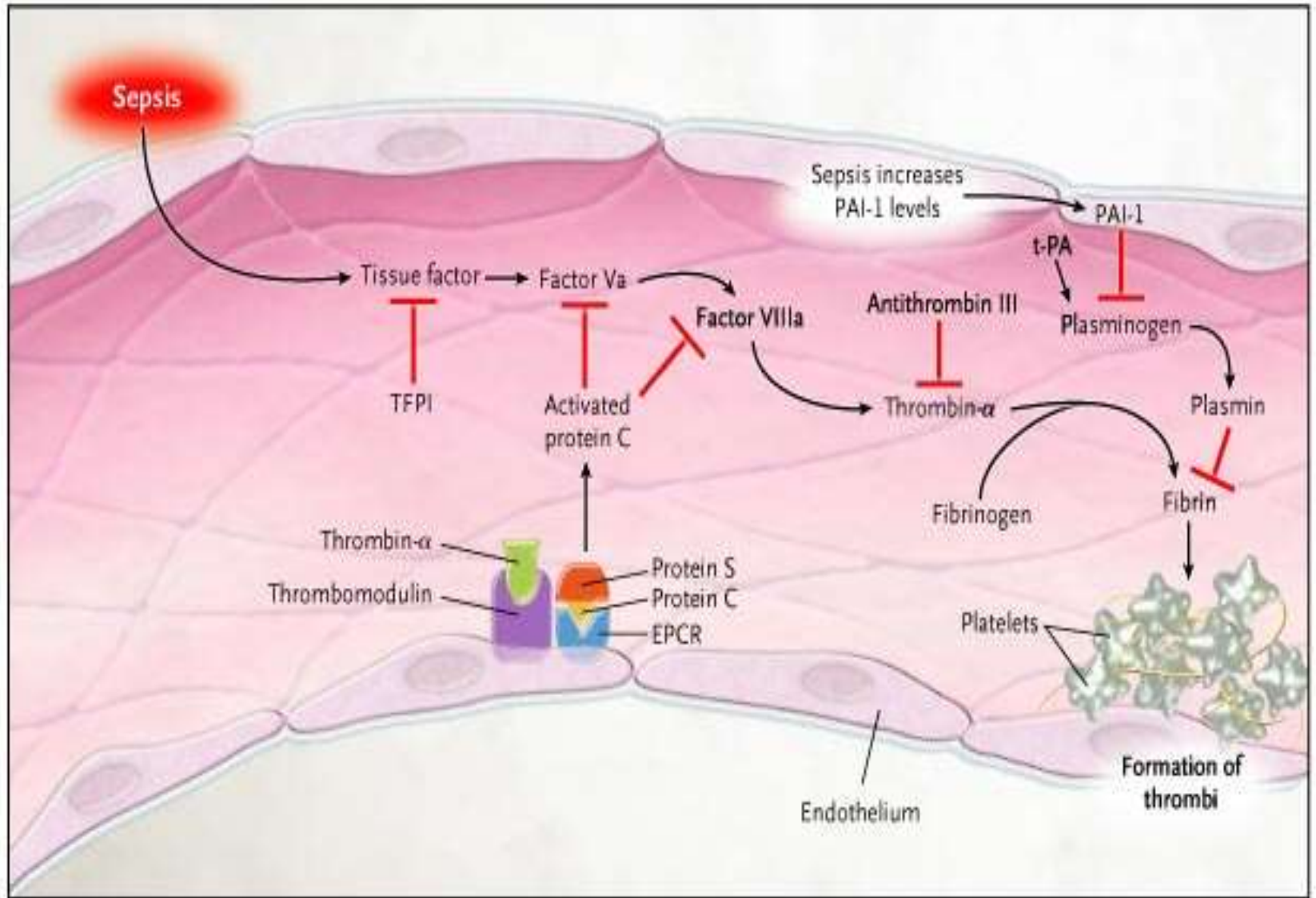
Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) decrease the synthesis of thrombomodulin and endothelial protein C receptor (EPCR), thus decreasing the activation of protein C.

Sepsis further disrupts the protein C pathway because sepsis also decreases the expression of EPCR, which amplifies the deleterious effects of the sepsis-induced decrease in levels of protein C.

Lipopolysaccharide and TNF- $\alpha$  also increase PAI-1 levels so that fibrinolysis is inhibited.

**The clinical consequences of the changes in coagulation caused by sepsis are increased levels of markers of disseminated intravascular coagulation and widespread organ dysfunction.**





# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

**Host immunosuppression** has long been considered a factor in late death in patients with sepsis, since the sequelae of anergy, lymphopenia, hypothermia, and nosocomial infection all appear to be involved.

28

When stimulated with lipopolysaccharide *ex vivo*, monocytes from patients with **sepsis** express lower amounts of proinflammatory cytokines than do monocytes from healthy subjects, possibly indicating relative immunosuppression.

# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Multiorgan dysfunction in sepsis may be caused, in part, by a shift to an antiinflammatory phenotype and by **apoptosis** of key immune, epithelial, and endothelial cells. In sepsis, activated helper T cells evolve from a Th1 phenotype, producing proinflammatory cytokines, to a Th2 phenotype, producing antiinflammatory cytokines.

In addition, apoptosis of circulating and tissue lymphocytes (B cells and CD4+ T cells) contributes to immunosuppression. Apoptosis is initiated by proinflammatory cytokines, activated B and T cells, and circulating glucocorticoid levels, all of which are increased in sepsis.

Increased levels of TNF- $\alpha$  and lipopolysaccharide during sepsis may also induce apoptosis of lung and intestinal epithelial cells.



# ΣΗΨΗ – ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

- The altered signaling pathways in sepsis ultimately lead to tissue injury and multiorgan dysfunction.
- **Cardiovascular dysfunction** is characterized by circulatory shock and the redistribution of blood flow, with decreased vascular resistance, hypovolemia, and decreased myocardial contractility associated with increased levels of nitric oxide, TNF- $\alpha$ , interleukin-6, and other mediators.
- **Respiratory dysfunction** is characterized by increased microvascular permeability, leading to acute lung injury.
- **Renal dysfunction** in sepsis, may be profound, contributing to morbidity and mortality.

# Early, Goal-Directed Therapy

The cornerstone of emergency management of sepsis is **early, goal-directed therapy, plus lung-protective ventilation, broad-spectrum antibiotics, and possibly activated protein C.**

In a randomized, controlled trial in which patients with severe sepsis and septic shock received early, goal-directed, protocol-guided therapy **during the first 6 hours** after enrollment or the usual therapy.

Central venous oxygen saturation was monitored continuously with the use of a central venous catheter. **Crystalloids** were administered to maintain central venous pressure at 8 to 12 mm Hg. **Vasopressors** were added if the mean arterial pressure was less than 65 mm Hg; if central venous oxygen saturation was less than 70%, **erythrocytes** were transfused to maintain a hematocrit of more than 30%. **Dobutamine** was added if the central venous pressure, mean arterial pressure, and hematocrit were optimized yet venous oxygen saturation remained below 70%. **Early, goal-directed therapy in that study decreased mortality at 28 and 60 days as well as the duration of hospitalization.**

The mechanisms of the benefit of early, goal-directed therapy are **unknown** but may include reversal of tissue hypoxia and a decrease in inflammation and coagulation defects.

# Early, Goal-Directed Therapy

**TABLE 3.** KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF MORTALITY AND CAUSES OF IN-HOSPITAL DEATH.\*

| VARIABLE                       | STANDARD THERAPY<br>(N=133) | EARLY<br>GOAL-DIRECTED<br>THERAPY<br>(N=130) | RELATIVE RISK<br>(95% CI) | P VALUE |
|--------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|---------|
|                                | no. (%)                     |  |                           |         |
| In-hospital mortality†         |                             |  |                           |         |
| All patients                   | 59 (46.5)                   | 38 (30.5)                                    | 0.58 (0.38–0.87)          | 0.009   |
| Patients with severe sepsis    | 19 (30.0)                   | 9 (14.9)                                     | 0.46 (0.21–1.03)          | 0.06    |
| Patients with septic shock     | 40 (56.8)                   | 29 (42.3)                                    | 0.60 (0.36–0.98)          | 0.04    |
| Patients with sepsis syndrome  | 44 (45.4)                   | 35 (35.1)                                    | 0.66 (0.42–1.04)          | 0.07    |
| 28-Day mortality†              | 61 (49.2)                   | 40 (33.3)                                    | 0.58 (0.39–0.87)          | 0.01    |
| 60-Day mortality†              | 70 (56.9)                   | 50 (44.3)                                    | 0.67 (0.46–0.96)          | 0.03    |
| Causes of in-hospital death‡   |                             |  |                           |         |
| Sudden cardiovascular collapse | 25/119 (21.0)               | 12/117 (10.3)                                | —                         | 0.02    |
| Multiorgan failure             | 26/119 (21.8)               | 19/117 (16.2)                                | —                         | 0.27    |

\*CI denotes confidence interval. Dashes indicate that the relative risk is not applicable.

†Percentages were calculated by the Kaplan–Meier product-limit method.

‡The denominators indicate the numbers of patients in each group who completed the initial six-hour study period.



# VENTILATION

Acute lung injury often complicates sepsis, and lung-protective ventilation — **meaning the use of relatively low tidal volumes** — is thus another important aspect of management.

Furthermore, **lung-protective ventilation decreases mortality and is beneficial in septic acute lung injury.** Excessive tidal volume and repeated opening and closing of alveoli during mechanical ventilation cause lung injury.

Lung-protective mechanical ventilation, with the use of a tidal volume of 6 ml per kilogram of ideal body weight as compared with 12 ml per kilogram of ideal body weight has been shown to **decrease the mortality rate (from 40 to 31%), to lessen organ dysfunction, and to lower levels of cytokines.**

Positive end-expiratory pressure (**PEEP**) decreases oxygen requirements; however, there is no significant difference in mortality between patients treated with the usual PEEP regimen of the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network and those treated with higher PEEP levels.

# Broad-Spectrum Antibiotics

Because the site of infection and responsible microorganisms are usually not known initially in a patient with sepsis, cultures should be obtained and intravenous broad-spectrum antibiotics administered expeditiously while the host immune status is ascertained.

The rising prevalence of fungi, gram-positive bacteria, highly resistant gram-negative bacilli, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococcus, and penicillin-resistant pneumococcus, as well as local patterns of antibiotic susceptibility, should be considered in the choice of antibiotics.

Observational studies indicate that outcomes of sepsis and septic shock are worse if the causative microorganisms are not sensitive to the initial antibiotic regimen.

# Activated Protein C

Once goal-directed therapy, lung-protective ventilation, and antibiotic therapy have been initiated, the use of activated protein C should be considered.

Therapy with activated protein C (24 µg per kilogram per hour for 96 hours) has been reported to decrease mortality and to ameliorate organ dysfunction in patients with severe sepsis.

Activated protein C is approved for administration to patients with **severe sepsis and an increased risk of death**, as indicated by an APACHE II score greater than or equal to 25 or dysfunction of two or more organs; **such patients have had the greatest benefit** — **an absolute decrease in the mortality rate of 13%** — from this therapy.

However, a subsequent trial of activated protein C in patients with a low risk of death in Early Stage Severe Sepsis [ADDRESS] trial was halted after an interim analysis for lack of effectiveness.

**This outcome suggests that activated protein C is not beneficial in low-risk patients.**

The effectiveness of activated protein C does not appear to depend on the site of infection or the infecting microorganism, possibly because all bacteria and fungi decrease protein C levels.



## Activated Protein C

Recent trauma or surgery (within 12 hours), active hemorrhage, concurrent therapeutic anticoagulation, thrombocytopenia (defined as a platelet count of less than 30,000 per cubic millimeter), and recent stroke are **exclusion criteria** for safety reasons.

Meningitis and severe thrombocytopenia may be risk factors for intracranial hemorrhage.

When the data are examined together, activated protein C would appear to be **cost-effective** for patients with severe sepsis and a high risk of death, with the cost per quality-adjusted year of life gained ranging from **\$24,484 to \$27,400**.

# Activated Protein C

The mechanism of action by which activated protein C improves the clinical outcome is **unknown**.

Activated protein C was shown to increase protein C and decrease markers of thrombin generation (e.g., d-dimer, a marker of disseminated intravascular coagulation) in one study.

Although activated protein C prevents hypotension, it has little effect on coagulation in a human intravenous endotoxin model of sepsis, suggesting that modulation of coagulation may not be the primary mechanism underlying the cardiovascular benefit.

Other anticoagulant therapies have included **antithrombin III** and **tissue factor–pathway inhibitor**, yet only activated protein C was effective, perhaps because of its complex antiinflammatory, antiapoptotic, and anticoagulant actions.

# Treatment of Anemia in Sepsis

Anemia is common in sepsis in part because mediators of sepsis (TNF- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$ ) decrease the expression of the erythropoietin gene and protein. Although treatment with recombinant human **erythropoietin** decreases transfusion requirements, its use in randomized, controlled trials **failed to increase survival**. Erythropoietin takes days to weeks to induce red-cell production and thus may not be effective.

Rivers et al. used a hematocrit of 30% as a threshold for transfusion in early sepsis as part of a 6-hour protocol and **observed a marked decrease in mortality when transfusion was provided early**. Because the protocol of Rivers et al. did not extend beyond 6 hours, it is not known whether a higher transfusion threshold would be useful after 6 hours.

Hebert et al. compared hemoglobin values of 70 and 100 g per liter as a threshold for transfusion later in the course of critical care. Patients were expected to stay in the intensive care unit (ICU) for more than 3 days, and two transfusion strategies were compared during their entire ICU stay. There was no significant difference in mortality between patients who received transfusion on the basis of higher hemoglobin levels (100 to 120 g per liter) and those who did so on the basis of lower levels (70 to 90 g per liter).

Hebert et al. suggest maintaining hemoglobin levels at 70 to 90 g per liter after the first 6 hours to decrease transfusion requirements.

# Corticosteroids in Sepsis

Although corticosteroids have been considered for the management of sepsis for decades, **randomized, controlled trials suggest that an early, short course (48 hours) of high-dose corticosteroids does not improve survival in severe sepsis.**

Because adrenal insufficiency is being reconsidered as part of septic shock, there has been renewed interest in therapy with corticosteroids, with a focus on timing, dose, and duration.

Several controversies over their use persist, however.

**First**, the concept of adrenal insufficiency in sepsis is controversial. **Second**, only two (of five) small randomized, controlled trials have shown that corticosteroid therapy (low-dose hydrocortisone) decreases the need for vasopressor support in patients with sepsis. **Third**, only one adequately powered trial reported a survival benefit of such treatment in patients who had no response to a corticotropin-stimulation test.



# Corticosteroids in Sepsis

Corticosteroids have also been considered for the treatment of persistent ARDS. Although mortality was lower among patients treated with methylprednisolone than among those given placebo in one small trial, patients in the placebo group crossed over to the methylprednisolone group. A randomized, placebo-controlled trial of methylprednisolone for persistent ARDS, conducted by the ARDS Network, showed no difference between groups in 60-day mortality.

Corticosteroids can have important adverse effects in patients with sepsis, including neuromyopathy and hyperglycemia, as well as decreased numbers of lymphocytes, immunosuppression, and loss of intestinal epithelial cells through apoptosis. The immunosuppression that accompanies corticosteroid use in sepsis may lead to nosocomial infection and impaired wound healing.

Thus, the use of corticosteroids, as well as the diagnosis of adrenal insufficiency, in patients with sepsis is complex. **Randomized, controlled trials indicate that early use of short-course, high-dose corticosteroids does not improve survival in severe sepsis.**

# Evaluation and Control of the Source of Sepsis

## Vasopressin

Vasopressin deficiency and down-regulation of vasopressin receptors are common in septic shock. Vasopressin dilates renal, pulmonary, cerebral, and coronary arteries. Intravenous infusion of low-dose vasopressin (0.03 to 0.04 U per minute) has been reported to increase blood pressure, urinary output, and creatinine clearance, permitting a dramatic decrease in vasopressor therapy. However, vasopressin therapy may cause intestinal ischemia, decreased cardiac output, skin necrosis, and even cardiac arrest, especially at doses greater than 0.04 U per minute. Virtually all studies of vasopressin in patients with sepsis have been small and have involved acute infusion (an infusion provided in 1 to a few hours as compared with 1 or more days).

Inhibition of nitric oxide synthase with NG-methyl-L-arginine hydrochloride also decreased vasopressor use but significantly increased mortality from septic shock, suggesting that apparent short-term improvement in surrogate markers such as hemodynamics can be associated with an increased risk of death.

# Hyperglycemia and Intensive Insulin Therapy

Hyperglycemia and insulin resistance are virtually universal in sepsis.

Hyperglycemia is potentially harmful because it acts as a procoagulant, induces apoptosis, impairs neutrophil function, increases the risk of infection, impairs wound healing, and is associated with an increased risk of death.

Conversely, insulin can control hyperglycemia and improve lipid levels; insulin has antiinflammatory, anticoagulant, and antiapoptotic actions.

The appropriate target glucose range and insulin dose in patients with sepsis are unknown, because no randomized, controlled trial has been conducted to specifically study patients with sepsis.

# Hyperglycemia and Intensive Insulin Therapy

The results of a randomized, controlled trial of insulin in **surgical patients** suggested that intensive insulin therapy might be of benefit in sepsis. Van den Berghe and colleagues randomly assigned critically ill **surgical** patients to receive insulin infusion to maintain blood glucose levels at 4.4 to 6.1 mmol per liter (intensive insulin dose) or 10.0 to 11.1 mmol per liter (conventional insulin dose).

The study involved **intubated surgical patients (primarily those undergoing cardiac surgery), not patients with sepsis**. Intensive insulin therapy decreased the rate of death in the ICU, especially among patients who remained in the ICU for at least 5 days. Intensive insulin therapy also significantly decreased the prevalence of prolonged ventilatory support, renal-replacement therapy, peripheral neuromuscular dysfunction, and bacteremia.

A recent trial by the same group in **medical ICU patients** showed no significant difference in mortality with the use of intensive or conventional insulin therapy; intensive insulin therapy decreased the rate of death among patients who remained in the ICU for 3 or more days but increased the rate of death among patients whose stay lasted fewer than 3 days.



# Hyperglycemia and Intensive Insulin Therapy

The mechanisms by which intensive insulin therapy benefits surgical patients are not known, but they could include the induction of euglycemia, the benefits related to increased insulin levels, or both. Intensive insulin therapy is antiinflammatory and protects endothelial and mitochondrial function.

Although intensive insulin therapy appears to be beneficial in surgical patients, the lack of efficacy in medical patients, combined with the risks involved for patients who have a short stay in the ICU, indicates the need for a randomized, controlled trial in patients with sepsis.

# Renal Dysfunction and Dialysis

Acute renal failure is associated with increased morbidity, mortality, and resource use in patients with sepsis. Continuous renal-replacement therapy decreases the incidence of adverse biomarkers, but there is little evidence that it changes outcomes.

Low-dose dopamine (2 to 4  $\mu\text{g}$  per kilogram per minute) neither decreases the need for renal support nor improves survival and, consequently, is not recommended.

Lactic acidosis is a common complication of septic shock; however, sodium bicarbonate improves neither hemodynamics nor the response to vasopressor medications.

## Support and General Care

The goal of cardiovascular support should be adequate perfusion, though whether it is beneficial to try to maintain central venous oxygen saturation above 70% after the first 6 hours is unknown. Respiratory support requires continued application of a tidal volume of 6 ml per kilogram and a well-defined weaning protocol (e.g., that of the ARDS Clinical Trials Network).

Because sepsis increases the risk of deep venous thrombosis, prophylactic heparin — which can be added to activated protein C — is recommended for patients who do not have active bleeding or coagulopathy.

Enteral nutrition is important because it is generally safer and more effective than total parenteral nutrition. However, total parenteral nutrition may be required in patients who have had abdominal sepsis, surgery, or trauma.

## Support and General Care

For patients with sepsis who are receiving mechanical ventilation, stress ulcer prophylaxis with the use of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists may decrease the risk of gastrointestinal hemorrhage. Proton-pump inhibitors may be effective but have not been fully evaluated for stress ulcer prophylaxis.

Use of sedation, neuromuscular-blocking agents, and corticosteroids should be minimized because they can exacerbate the septic encephalopathy, polyneuropathy, and myopathy of sepsis.

The use of immune support benefits specific subgroups of patients with sepsis (e.g., patients with neutropenia benefit from treatment with granulocyte colony-stimulating factor).

The risk of nosocomial infection in patients with sepsis may be decreased by using narrow-spectrum antibiotics, weaning patients from ventilation, avoiding immunosuppression, and removing catheters.



# Therapeutic Plan Based on the Early and Later Stages of Sepsis

## Clinical Evaluation

Assess airway  
 Assess breathing  
 Respiratory rate  
 Signs of respiratory distress  
 Pulse oximetry  
 Circulation  
 Heart rate, blood pressure  
 Skin  
 Jugular venous pressure

Identify SIRS (on the basis of  $\geq 2$  of the following)  
 Increased heart rate ( $>90/\text{min}$ )  
 Increased respiratory rate ( $>20/\text{min}$ ) or  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$  or use of mechanical ventilation  
 Increased temperature ( $>38^\circ\text{C}$ ) or decreased temperature ( $<36^\circ\text{C}$ )  
 Increased white-cell count ( $>12,000/\text{mm}^3$ ) or decreased white-cell count ( $<4000/\text{mm}^3$ )

Identify source of infection  
 Respiratory (pneumonia, empyema)  
 Abdominal (peritonitis, abscess, cholangitis)  
 Skin (cellulitis, fasciitis)  
 Pyelonephritis  
 CNS (meningitis, brain abscess)

Assess organ function  
 CNS  
 LOC, focal signs  
 Renal function  
 Urinary output

## Laboratory Evaluation

Measure  
 Arterial blood gas values  
 Arterial lactate

Identify SIRS  
 Complete blood count  
 White-cell differential

Identify source of infection  
 Culture and sensitivity, Gram's staining of blood, sputum, urine; perhaps other fluids and CSF  
 Chest radiography  
 Ultrasonography, CT

Assess organ function  
 Renal function  
 Electrolytes, BUN, creatinine  
 Hepatic function  
 Bilirubin, AST, alkaline phosphatase  
 Coagulation  
 INR, PTT, platelets

## Management

Assess airway intubation for high-risk patients  
 Assess breathing  
 Administer oxygen  
 Maintain tidal volume of 6 ml/kg of IBW if mechanical ventilation needed  
 Assess circulation (follow protocol of Rivers et al.<sup>2</sup>)  
 Fluids, vasopressors, inotropes, transfusion  
 MAP  $>65 \text{ mm Hg}$   
 CVP 8–12 mm Hg  
 Hematocrit  $>30\%$   
 $\text{ScvO}_2 >70\%$

Start drug therapy  
 Broad-spectrum antibiotics  
 Consider APC if APACHE II score  $\geq 25$   
 Failure of  $\geq 2$  organs  
 Consider hydrocortisone

Control the source of sepsis  
 Abscess, empyema  
 Cholecystitis, cholangitis  
 Urinary obstruction  
 Peritonitis, bowel infarct  
 Necrotizing fasciitis  
 Gas gangrene

**Table 2.** Results of Positive Randomized, Controlled Trials.\*

| Group  | Study                                     | No. of Patients | Intervention Group  | Control Group   | Mortality Rate†    |               | NNT‡ | Level of Evidence |
|--|---|-----------------|---|---|--------------------|---------------|------|-------------------|
|  |   |                 |   |   | Intervention Group | Control Group |      |                   |
|  |   |                 |   |   | %                  |               |      |                   |
| Patients with acute lung injury and ARDS§                                  | ARDS Clinical Trials Network <sup>1</sup> | 861             | Low tidal volume (6 ml/kg of ideal body weight)                     | High tidal volume (12 ml/kg of ideal body weight)               | 31                 | 40            | 11   | I                 |
| Patients with severe sepsis and septic shock                               | Rivers et al. <sup>2</sup>                | 263             | Early, goal-directed therapy  | Usual therapy   | 33                 | 49            | 6    | I                 |
| Patients with severe sepsis and septic shock                               | Bernard et al. <sup>5</sup>               | 1690            | Activated protein C   | Placebo   | 25                 | 31            | 16   | I                 |
| Patients with severe sepsis and septic shock, at increased risk for death¶ | Bernard et al. <sup>5</sup>               | 817             | Activated protein C   | Placebo   | 31                 | 44            | 7.7  | I                 |
| Patients in septic shock   | Annane et al. <sup>28</sup>               | 299             | Hydrocortisone + fludrocortisone                                    | Placebo   | 55                 | 61            | NA   | I-II              |
| Patients in septic shock**   | Annane et al. <sup>28</sup>               | 229             | Hydrocortisone + fludrocortisone                                    | Placebo   | 53                 | 63            | 10   | I-II              |
| Critically ill surgical patients   | Van den Berghe et al. <sup>31</sup>       | 1548            | Intensive insulin (to maintain glucose level of 4.4–6.1 mmol/liter) | Usual insulin (to maintain glucose level of 10–11.1 mmol/liter) | 4.6                | 8             | 29   | I                 |
| Patients in medical ICU††  | Van den Berghe et al. <sup>30</sup>       | 1200            | Intensive insulin (to maintain glucose level of 4.4–6.1 mmol/liter) | Usual insulin (to maintain glucose level of 10–11.1 mmol/liter) | 37                 | 40            | NA   | I                 |

# Ineffective Therapies

Several types of therapy have proven ineffective.

Antilipoplysaccharide therapy was ineffective, perhaps because it was applied late (after the lipopolysaccharide peak in sepsis) or because the antibodies used lacked the ability to neutralize lipopolysaccharide.

Numerous therapies that block proinflammatory cytokines have failed, perhaps because the approach was narrowly focused, pathways are redundant, or cytokines are critical to host defense and their blockade is excessively immunosuppressive.

Ibuprofen, platelet-activating factor acetylhydrolase, bradykinin antagonists, and other therapies have not improved survival among patients with sepsis.

# Potential New Therapies

Superantigens and mannose are bacterial products that may be potential therapeutic targets.

Inhibition of tissue factor, a proximal target, might mitigate excessive procoagulant activity.

Strategies to boost immunity could improve the outcome of sepsis when applied early in sepsis if measures of immune competence indicate impaired immunity or when applied late in sepsis.

Interferon gamma improved macrophage function and increased survival in one study of sepsis.

Inhibition of apoptosis (e.g., with anticaspases) improved survival in an animal model of sepsis.

Lipid emulsion (which binds and neutralizes lipopolysaccharide) is being evaluated in a phase 3 trial; lipids may modulate innate immunity by inhibiting lipopolysaccharide.



# ΣΗΨΗ - ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Optimal management of sepsis requires early, goal-directed therapy; lung-protective ventilation; antibiotics; and possibly activated protein C.

The use of corticosteroids, vasopressin, and intensive insulin therapy requires further study.

Later in the course of sepsis, appropriate management necessitates organ support and prevention of nosocomial infection.

Studies focused on novel targets, mechanisms of action, and combination therapy may improve current treatment.

# **ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ**

# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. Εξαγγείωση ΧΜΘ παράγοντα  
(Ιστική νέκρωση)
2. Καταστολή μυελού
3. Γαστρεντερικό  
(Στοματίτιδα-Διάρροια-Ναυτία-Έμετος)
4. Διάμεση πνευμονίτιδα
5. Αιμορραγική Κυστίτιδα  
(Κυκλοφωσφαμίδη)
6. Σύνδρομο λύσης όγκου  
( $\uparrow$ Κ,  $\uparrow$ ΡΟ<sub>4</sub>,  $\uparrow$ Ουρικό, ΟΝΑ)

# ΜΥΕΛΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Επίδραση χημειοθεραπείας στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος
- Ερυθρά σειρά - Αναιμία
- Λευκή σειρά - Λευκοπενία
- Αιμοπεταλιακή σειρά - Θρομβοπενία

## Χρόνος ζωής

- Ερυθρά: 120 ημέρες
- Ουδετερόφιλα: 6-8 ώρες
- Αιμοπετάλια: 7-10 ημέρες



# ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ-ΧΜΘ

Η ΧΜΘ προκαλεί διαταραχές

- **Φαγοκυτταρικής Ανοσίας - Ουδετεροπενία**
- **Κυτταρικής Ανοσίας - Μείωση CD4  
κυττάρων**
- **Χυμικής Ανοσίας - Υπογαμμασφαιριναιμία**
- **Αύξηση κινδύνου συστηματικών λοιμώξεων**

# G-CSF / GM-CSF

- Παράγοντες διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων, κοκκιοκυττάρων / μονοκυττάρων
- G-CSF (Filgrastim): Μονοκύτταρα/Μακροφάγα, Ινοβλάστες, Ενδοθηλιακά κύτταρα
- GM-CSF (Sargramostim): Μονοκύτταρα/Μακροφάγα, Ινοβλάστες, Ενδοθηλιακά κύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα
- Από το 1991 χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη επί ουδετεροπενίας, υπό μορφή ανασυνδυασμένων μορίων

# G-CSF / GM-CSF - ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

- **Αύξηση απολύτου αριθμού ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων**
- **Αύξηση φαγοκυτταρικής και βακτηριοκτόνου ικανότητας** - αύξηση έκφρασης CD14, CD32, CD64
- **Μείωση της χημειοταξίας**
- **Μείωση της in vivo μετανάστευσης των ουδετεροφίλων**  
- μείωση έκφρασης CD16
- **Παραγωγή ανώριμων κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων**

# G-CSF / GM-CSF - ΧΜΘ

- Διέγερση παραγωγής ουδετεροφίλων επί ουδετεροπενίας (<1000 / $\mu$ L) μετά από ΧΜΘ
- Μείωση διάρκειας βαρείας ουδετεροπενίας (<500/ $\mu$ L)
- Ταχύτερη αποκατάσταση αριθμού ουδετεροφίλων
- Σε μερικές μελέτες και ιδιαίτερα επί μικροκυτταρικού Ca πνεύμονος και μεταμόσχευσης περιφερικών stem cells διεπιστώθη σαφές όφελος:
  - μείωση συχνότητας εμπυρέτων λοιμώξεων
  - μείωση αριθμού νοσηλειών
  - μείωση ημερών νοσηλείας



# G-CSF / GM-CSF - ΧΜΘ

## Ωστόσο:

- Δεν εμποδίζουν την εμφάνιση ουδετεροπενίας μετά ΧΜΘ
- Δεν επηρεάζουν την εμφάνιση βαρειών λοιμώξεων
- Δεν επηρεάζουν την θνητότητα
- Δεν προκαλούν μείωση:
  - συχνότητας εμπυρέτων λοιμώξεων
  - αριθμού νοσηλειών
  - ημερών νοσηλείας
  - χορήγησης αντιβιοτικών

# ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΜΠΥΡΕΤΟΥ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑΣ

CID 2004;39:S44-8

- **ΠΥΡΕΤΟΣ**
- Θερμοκρασία μασχάλης  $>38.0^{\circ}\text{C}$  για 1 ώρα  
ή θερμοκρασία ορθού  $>38.3^{\circ}\text{C}$  σε μία μέτρηση
- **ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ**
- Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων  $<500/\mu\text{L}$   
ή  $<1000/\mu\text{L}$  με αναμενόμενη πτώση σε  $<500/\mu\text{L}$
- Σημασία έχει και η **ΔΙΑΡΚΕΙΑ** της ουδετεροπενίας

# ΑΙΤΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟ ΠΥΡΕΤΟ

- Αλλαγή από Gram (+) σε Gram (-) συνέβη στη δεκαετία του '80.
- Τα Gram (+) συνεχίζουν μέχρι σήμερα να αποτελούν το συχνότερο αίτιο σε βακτηριαιμία. Τα τελευταία έτη πάντως αυξάνει η συχνότητα απομόνωσης των Gram (-) από τις εστίες λοιμώξεων (αναπνευστικό, ουροποιητικό κλπ).
- Η μεταβολή αυτή προς τα Gram (+) ενδεχομένως να σχετίζεται με:
  1. Την ισχυρότερη αντινεοπλασματική θεραπεία που προκαλεί βαρύτερη βλεννογονίτιδα, βλάβη των βλεννογονικών φραγμών και λοιμώξεις από τα Gram (+) της στοματικής χλωρίδας.
  2. Την υιοθέτηση γ'-γενιάς κεφαλοσπορινών και κινολονών, που είναι δραστικότερες έναντι των Gram (-).
  3. Την προφυλακτική χρήση κινολονών.

## Συνήθη αίτια λοίμωξης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς

### Ανεπάρκεια

Ουδετεροπενία

### Αίτια

Χημειοθεραπεία

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

### Μικροοργανισμοί

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Aspergillus spp.*

*Candida spp.*

### Ελλείμματα κυτταρικής ανοσίας

Λοίμωξη από HIV

Λέμφωμα

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Συγγενή σύνδρομα

Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός

Κυτταρομεγαλοϊός

Ιός Epstein-Barr

Ιός απλού έρπητα και έρπητα ζωστήρα

*Salmonella spp.*

*Mycobacterium spp.* (ιδιαίτερα *M. avium-intracellulare*)

*Cryptococcus neoformans*

*Candida spp.*

*Cryptosporidium parvum*

*Pneumocystis carinii*

*Toxoplasma gondii*

### Ελλείμματα χυμικής ανοσίας

Συγγενή σύνδρομα

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Κορτικοστεροειδή

*Haemophilus influenzae*

*Streptococcus pneumoniae*

Εντεροϊοί

### Ανεπάρκεια στοιχείων

του συμπληρώματος (C5-C9)

Συγγενή σύνδρομα

Μηνιγγιτιδόκοκκος

Γονόκοκκος

### Επιληνεκτομή

Χειρουργική επέμβαση

Τραύμα

*Strep. pneumoniae*

Μηνιγγιτιδόκοκκος

*H. influenzae*

Ελονοσία



# ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΣ

**ΘΕΣΗ**

**ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ\***

**ΑΙΜΑ**

**Βακτηραιμία (10-15%)  
Μυκηταιμία**

**ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ**

**Παραρινοκολπίτιδα, Πνευμονία**

**ΓΕΣ**

**Στοματίτιδα, Οισοφαγίτιδα  
(Candida, HSV, βακτήρια)  
Σπάνια τυφλίτιδα,  
περιεδρικό απόστημα**

**ΗΠΑΡ**

**Ηπατοσπληνική Candidiasis**

\* Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου σπάνια έχουμε κλινικές ή μικροβιολογικές εκδηλώσεις της λοίμωξης

# ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΥΡΕΤΟΥ

CID 2004;39:S53-5

- **ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ**
- **ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

Γενική αίματος - Έλεγχος πήκτικότητας

- **ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

Καλλιέργειες αίματος, ούρων, κοπράνων, ρινός, φάρυγγος, καθετήρων

Καλλιέργεια ΕΝΥ επί επιμένοντος πυρετού

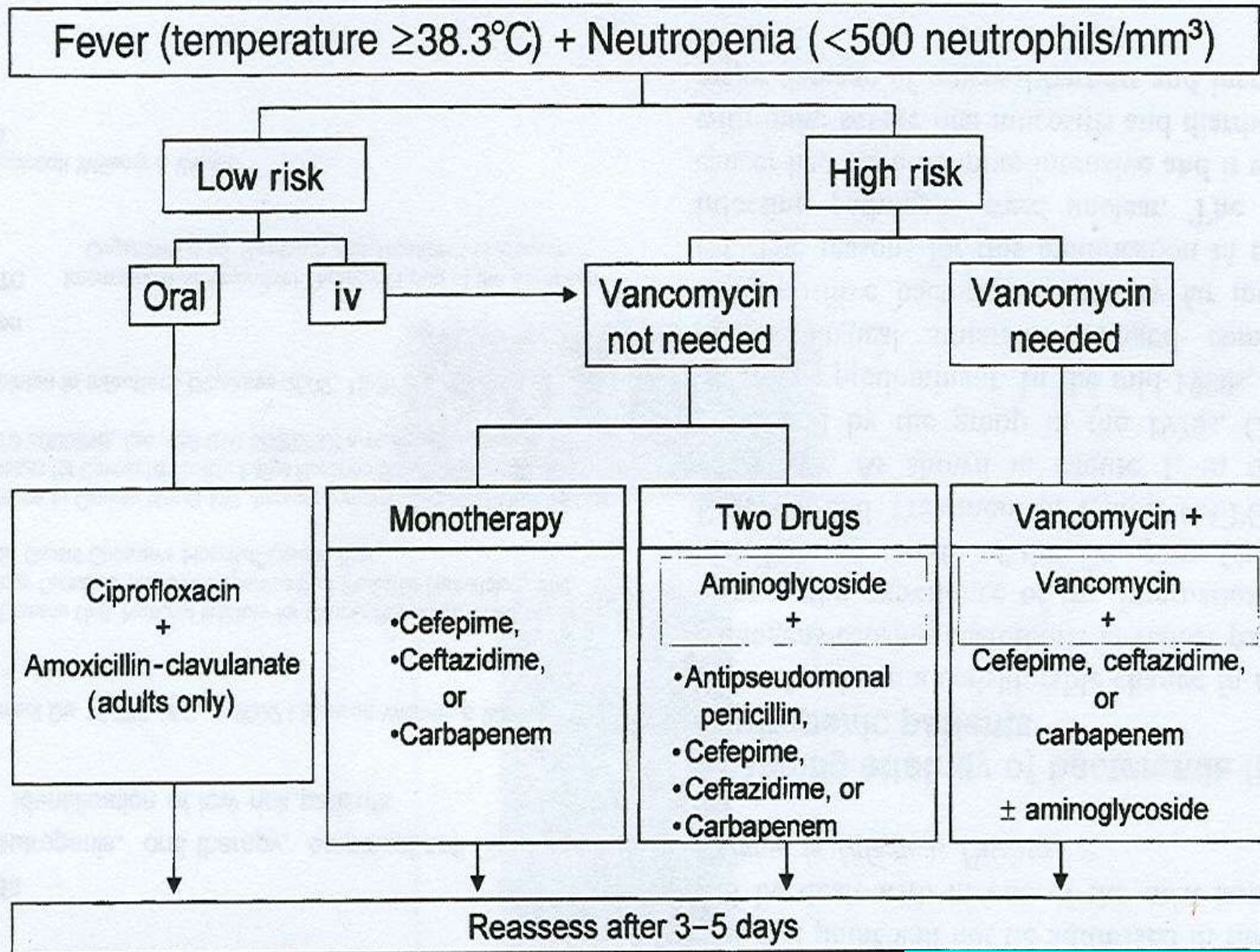
- **ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

α/α θώρακος – Παραρρινίων κόλπων

**Ασθενείς με επιμένοντα πυρετό και ουδετεροπενία υπό αγωγή με αντιβιοτικά > από 1 εβδομάδα πρέπει να υποβάλλονται σε**

**CT θώρακος για πιθανή πνευμονική ασπεργίλλωση**

# ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ





# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**Table 3. Factors that favor a low risk for severe infection among patients with neutropenia.**

---

Absolute neutrophil count of  $\geq 100$  cells/mm<sup>3</sup>

Absolute monocyte count of  $\geq 100$  cells/mm<sup>3</sup>

Normal findings on a chest radiograph

Nearly normal results of hepatic and renal function tests

Duration of neutropenia of <7 days

Resolution of neutropenia expected in <10 days

No intravenous catheter–site infection

Early evidence of bone marrow recovery

Malignancy in remission

Peak temperature of <39.0°C

No neurological or mental changes

No appearance of illness

No abdominal pain

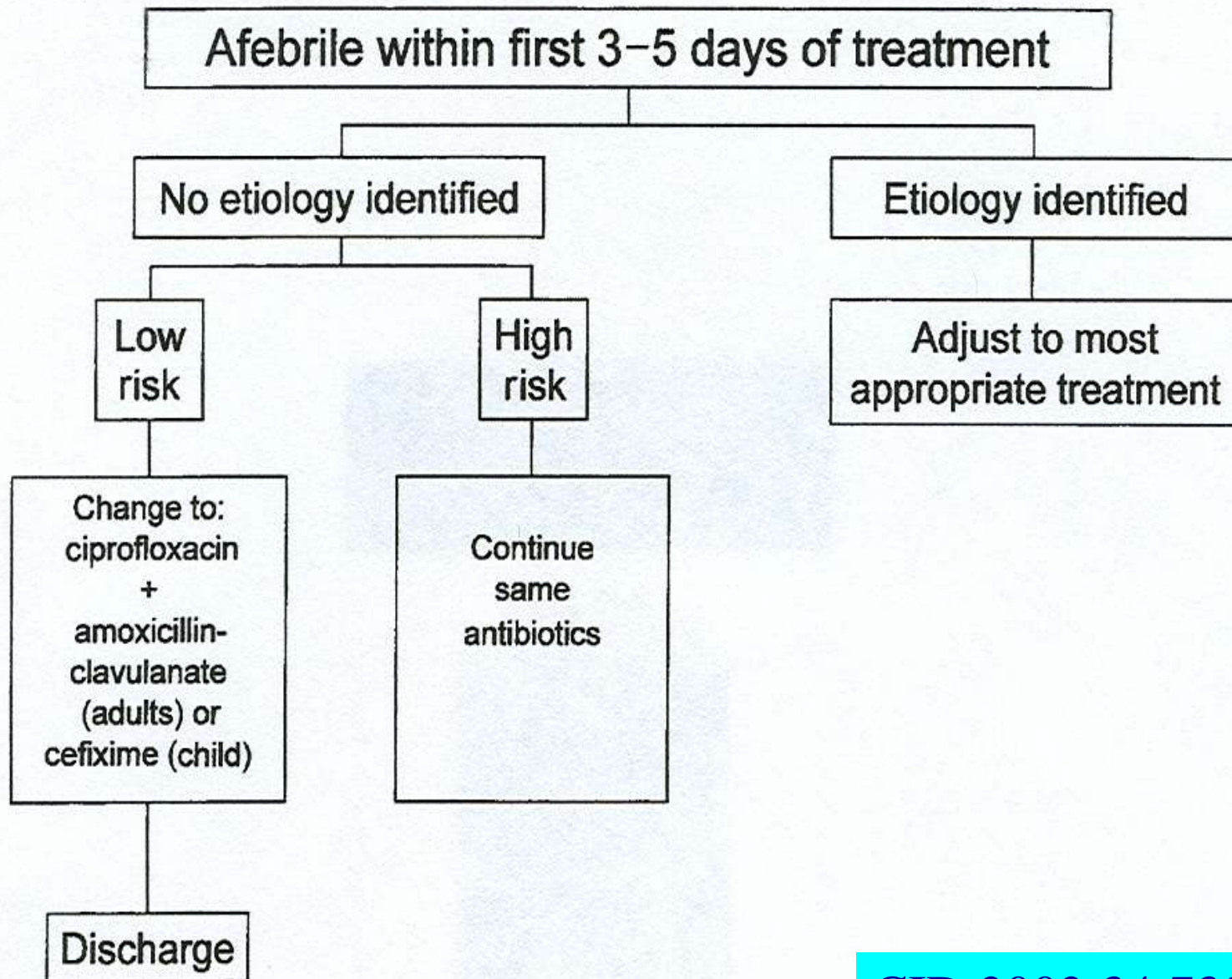
No comorbidity complications (Shock, hypoxia, pneumonia, diarrhea)

---



# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗΣ ΣΤΟ ΑΡΧΙΚΟ ΣΧΗΜΑ

- Σοβαρές λοιμώξεις από καθετήρες
- Ισχυρή ΧΜΘ που προκαλεί βλάβη των βλεννογόνων (χορήγηση κυταραμπίνης, ανάπτυξη *Strept. Viridans*)
- Προφύλαξη με κινολόνες πριν την έναρξη του επεισοδίου
- Γνωστός αποικισμός με πνευμονιόκοκκο ανθεκτικό στις β-λακτάμες ή με MRSA
- Θετική αιμοκαλλιέργεια με Gram (+) βακτήρια
- Υπόταση ή άλλη διαταραχή του καρδιαγγειακού
- Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες μαζί με αζτρεονάμη



Persistent fever during first 3–5 days of treatment: no etiology

Reassess patient on days 3–5

Continue initial antibiotics

If no change in patient's condition (consider stopping vancomycin)

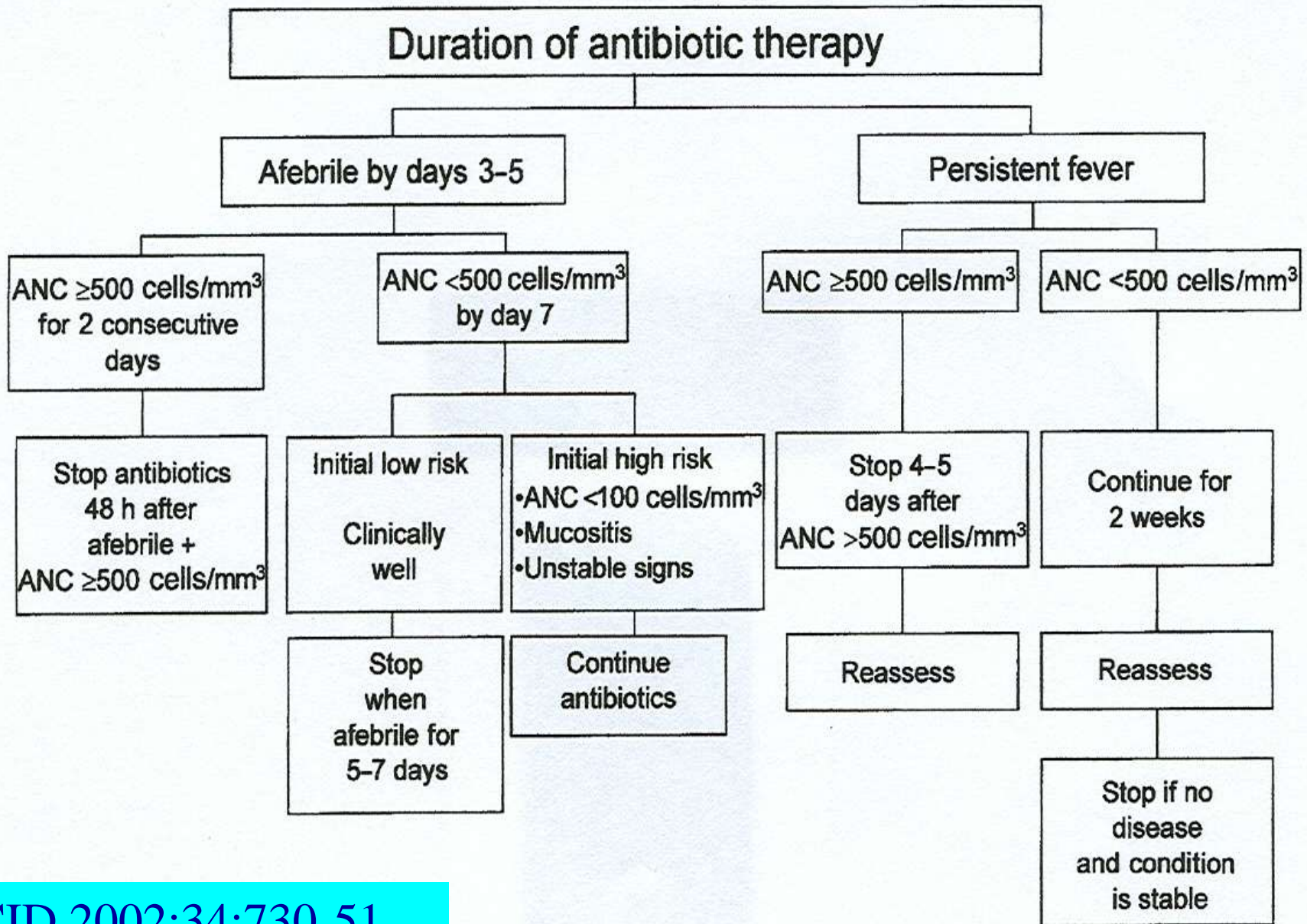
Change antibiotics

-If progressive disease,  
-if criteria for vancomycin are met

Antifungal drug, with or without antibiotic change

If febrile through days 5–7 and resolution of neutropenia is not imminent







# ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙ-ΙΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Η χρήση τους ενδείκνυται μόνο επί κλινικά ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένης ιογενούς λοίμωξης.
- **HSV-VZV:** Acyclovir-Valacyclovir-Famciclovir
- **CMV:** Ganciclovir-Foscarnet
- **RSV:** Ribavirin
- **Influenza:** Rimantadine-Amantadine-Oseltamivir



## Voriconazole Compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Neutropenia and Persistent Fever

*Thomas J. Walsh, M.D., Peter Pappas, M.D., Drew J. Winston, M.D., Hillard M. Lazarus, M.D., Finn Petersen, M.D., John Raffalli, M.D., Saul Yanovich, M.D., Patrick Stiff, M.D., Richard Greenberg, M.D., Gerald Donowitz, M.D., Mindy Schuster, M.D., Annette Reboli, M.D., John Wingard, M.D., Carola Arndt, M.D., John Reinhardt, M.D., Susan Hadley, M.D., Robert Finberg, M.D., Michél Laverdière, M.D., John Perfect, M.D., Gary Garber, M.D., Giuseppe Fioritoni, M.D., Eli Anaissie, M.D., Jeanette Lee, Ph.D., for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group*

# CONCLUSIONS

**Voriconazole** is a suitable alternative to amphotericin B preparations for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia

*Thomas J. Walsh, M.D., Hedy Teppler, M.D., Gerald R. Donowitz, M.D., Johan A. Maertens, M.D., Lindsey R. Baden, M.D., Anna Dmoszynska, M.D., Ph.D., Oliver A. Cornely, M.D., Michael R. Bourque, M.S., Robert J. Lupinacci, M.S., Carole A. Sable, M.D., and Ben E. dePauw, M.D., Ph.D.*

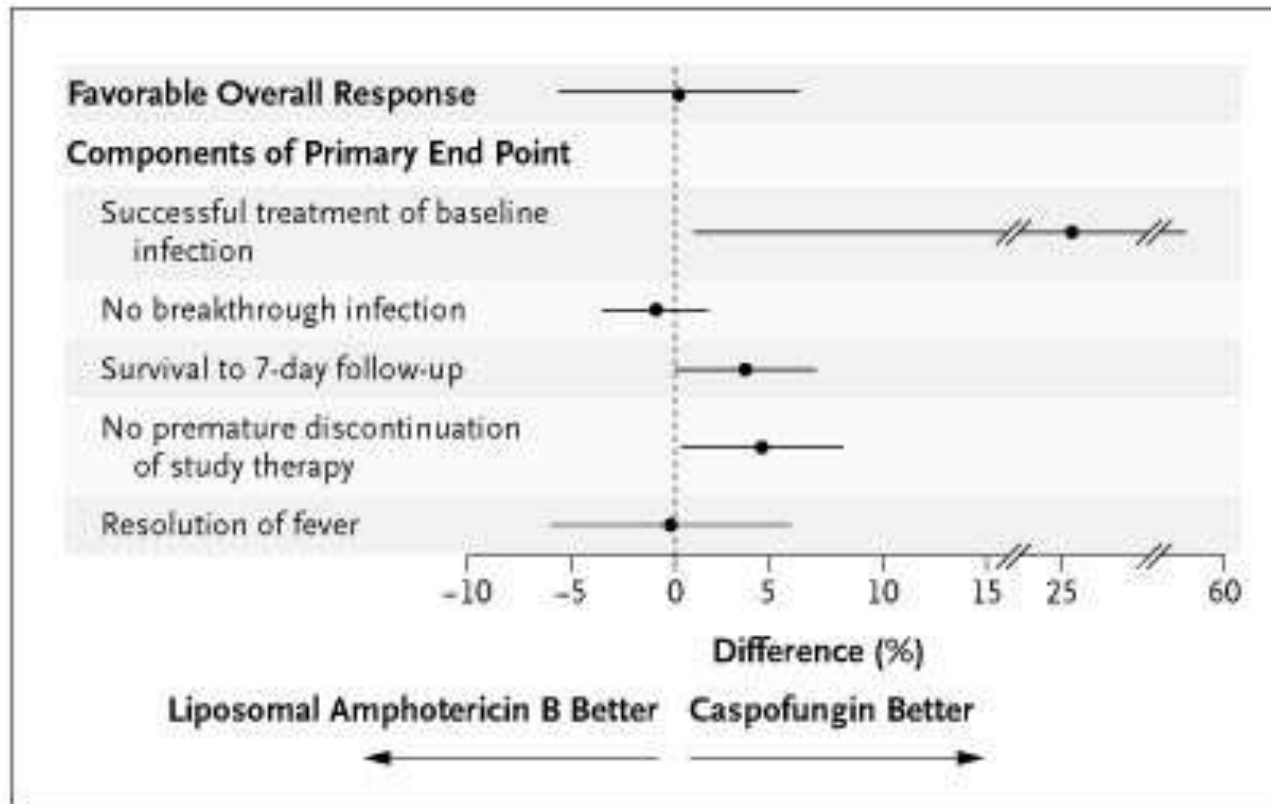
Volume 351:1391-1402

September 30, 2004

Number 14



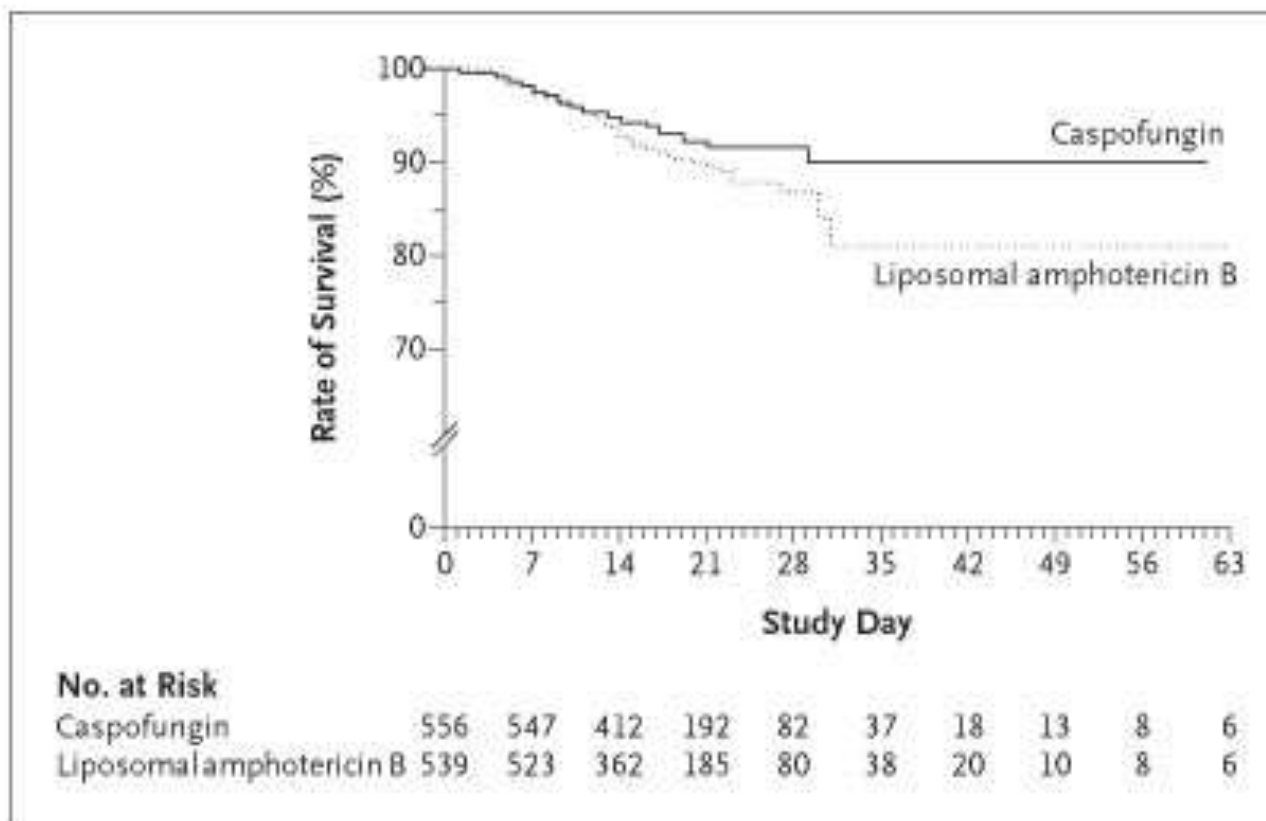
# Differences between the Treatment Groups in the Rate of Overall Response and Components of the Primary End Point



Walsh, T. J. et al. N Engl J Med 2004;351:1391-1402



# Kaplan-Meier Curves Showing the Rate of Survival after Therapy in the Modified Intention-to-Treat Population, According to Treatment Group



Walsh, T. J. et al. N Engl J Med 2004;351:1391-1402



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# CONCLUSIONS

Caspofungin is as effective as and generally better tolerated than liposomal amphotericin B when given as empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia.

*ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ*



