

Caso Clínico

CUIDADOS CRITICOS.

Mujer, 60 años, con antecedentes de insuficiencia renal moderada, programa para cirugía biliar. En el postoperatorio inmediato desarrolla una sepsis con fallo multiorgánico y alteración de la hemostasia en base a recuento de 35.000 plaquetas.

Dra. Teresa Huete
Madrid

Historia Clínica

- Mujer de 60 años
- Antecedentes personales
 - HTA controlada e insuficiencia renal crónica moderada (diuréticos, IECA)
- Historia actual. Últimas 24 horas
 - Malestar general, escalofríos
 - Dolor abdominal difuso
 - Vómitos biliosos
 - Fiebre (39°)

Urgencias: Exploración Física

- Mal estado general. Estupor. Ictericia conjuntival.
- FR 25 rpm
- PA 80/46 mmHg
- FC 125 lpm
- T^a 39.8° C
- Abdomen blando y depresible, ligeramente doloroso a la palpación en hipocondrio dch.

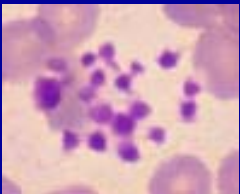
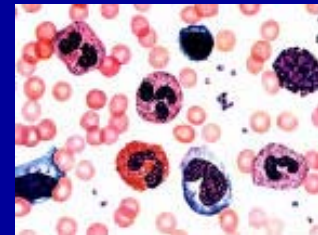
Al Ingreso--

Hemograma



Hb 13,9
VCM 92
HCT 40

Leucocitos 20.000
(85% PLMN, 15% L)



Plaquetas 70.000

Al Ingreso:

Bioquímica:

- Glucosa 150 mg/dl
- Urea 70 mg/dl
- Creatinina 3.1 mg/dl
- Na 130 mmol/L
- K 3.3 mmol/L
- B. tot 4 mg/dl (B. Conj 3.8)

Al Ingreso

- Coagulación:

- Plaquetas 70.000

- TTPa 66s

- TP 16s

- GSA: pH 7.44/ PCO2 28.7/ PO2 56/ HCO3 19.8

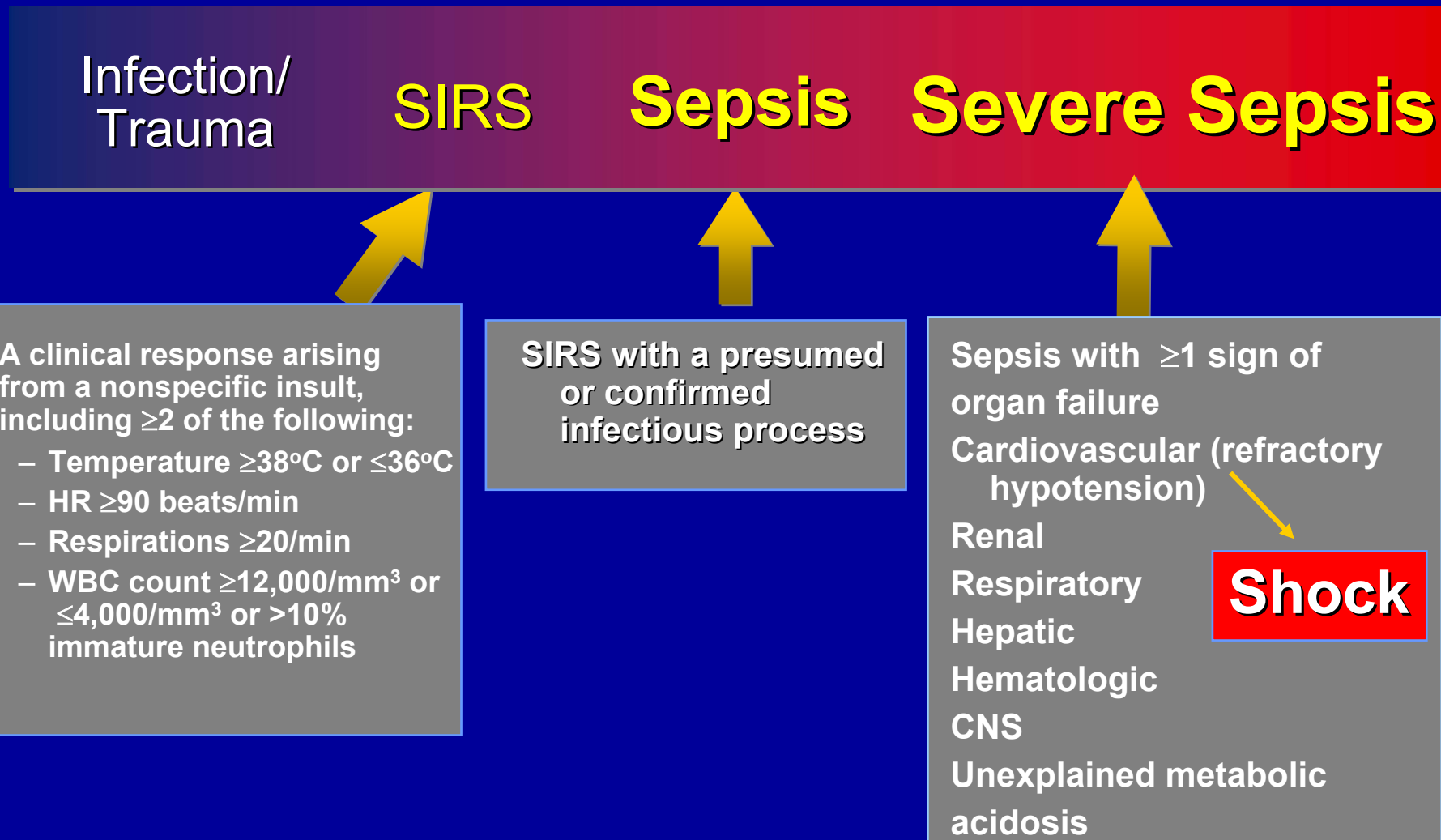
Diagnóstico de presunción



Diagnóstico presunción

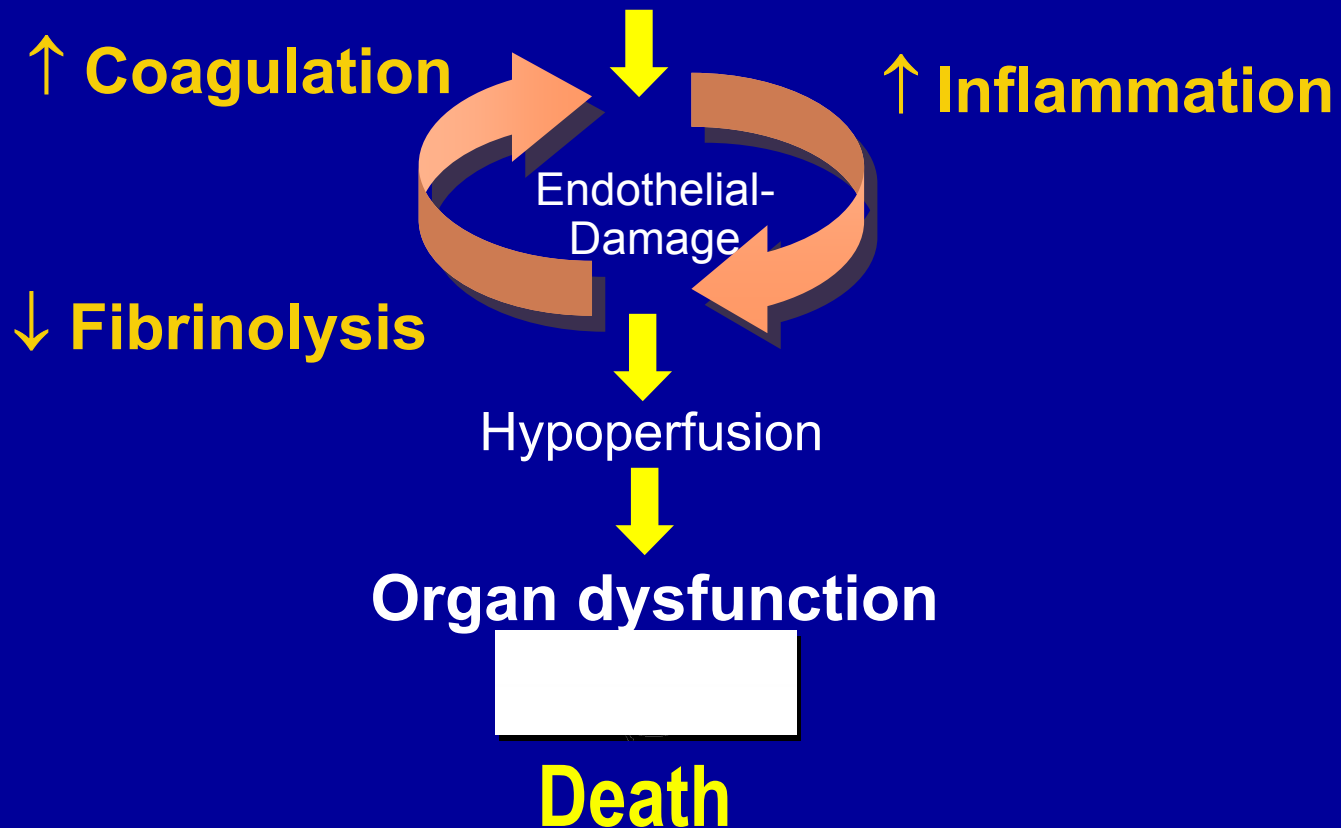
- Sepsis origen abdominal (biliar)
- Shock séptico
- CID
- Fallo respiratorio

Sepsis: Defining a Disease Continuum



Severe Sepsis Pathophysiology

Severe Sepsis



Resuscitation Bundle: 7 elements

- Serum lactate measured
- Blood cultures obtained prior to antibiotic therapy
- Improve time to broad-spectrum antibiotics
- Treat hypotension and/or elevated lactate with fluids
- Apply vasopressors for ongoing hypotension
- Maintain adequate central venous pressure
- Maintain adequate central venous oxygenation

RESUCITACIÓN INICIAL POR OBJETIVOS

The New England Journal of Medicine

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S., ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D., FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*

OBJETIVOS

Presión Venosa Central: 8-12 mm Hg
Presión Arterial Media ≥ 65 mm Hg
Gasto Urinario $> 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$

Saturación venosa de oxígeno central (vena cava superior) o mixta (SvO₂) $\geq 70\%$

CH: Htco 30%

DB $\leq 20 \mu\text{g}/\text{k}$

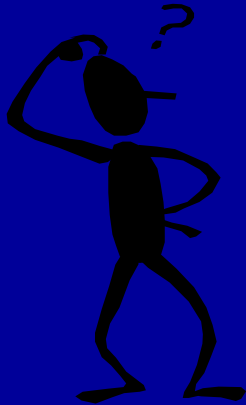
DIAGNOSTICO

Se deben extraer al menos 2 hemocultivos para conocer el agente causal.

Weinstein MP et al Rev Infect Dis 1983; 5:35-53

Estudio observacional 500 pacientes no aleatorizado.

Grado de evidencia III Nivel de recomendación D



TERAPIA ANTIBIOTICA

En la primera hora

Opinión de expertos. Grado de evidencia V. Nivel de recomendación E

Terapia empírica basada en Hª clínica y medio hospitalario

Varios estudios observacionales. Opinión de expertos. Grado de evidencia IV-V
Nivel de recomendación D

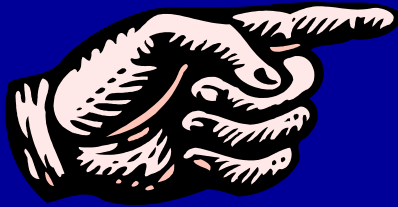
Reevaluación 48-72h Desescalar

Interrumpir si causa no infecciosa.

Opinión de expertos. Grado de evidencia V. Nivel de recomendación E

Resucitación inicial

- Aporte de volumen (2000 ml cristaloides) ...



- PAM 55mmHg -

- Dopamina 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

- PAM 60 mmHg-

- Lactato: 3.1 mmol/L

Hemocultivos seriados.

Antibioterapia empírica (Piperacilina-tazobactam)

Ecografía Hepática

- Imagen litiasis en el colédoco y dilatación de vías biliares

CONTROL FUENTES DE INFECCIÓN

Apéndice A. Control de Fuentes

Técnica de Control de Fuente	Ejemplos
Drenaje	<ul style="list-style-type: none">• Absceso intraabdominal• Empiema torácico• Artritis Séptica• Pielonefritis, colangitis
Debridamiento	<ul style="list-style-type: none">• Fascitis necrotizante• Necrosis pancreática infectada• Infarto intestinal• Mediastinitis
Remoción de mecanismo de acceso	<ul style="list-style-type: none">• Catéter vascular infectado• Catéter urinario• Tubo endotraqueal colonizado• Dispositivo intrauterino infectado
Control definitivo	<ul style="list-style-type: none">• Resección de sigmoide para diverticulitis• Colectomía para colecistitis gangrenosa• Amputación para mionecrosis por clostridios

Grado de evidencia IV-V. Nivel de recomendación E

Control del Foco....

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Laparotomía subcostal derecha:

- Colecistitis aguda litiásica: **COLECISTECTOMÍA**
- Colangitis y coledocolitiasis: **COLEDOCOTOMÍA y COLEDOCORRAFIA sobre tubo T de Kher**

24 Horas más tarde...

- Hemocultivos: E. coli
- Sedada, en ventilación mecánica (PO₂/FiO₂: 180)
- TA 90/70 (dopamina 20 µg/kg/min)
- Lactato 4
- Leucocitos 18.000
- Oliguria. Creatinina 4 mg/dl. Comienzo HVVC
- Coagulación
 - Plaquetas 45.000
 - TTPA 120s
 - TP 20s

- Control del foco y antibioterapia adecuada
- En tto con vasopresores y manteniendo niveles de lactato elevados
- SDRA
- Coagulopatía
- HVVC
- No signos de sangrado
- Tiempo desde el ingreso 24 horas
- Tiempo desde la cirugía 12 horas

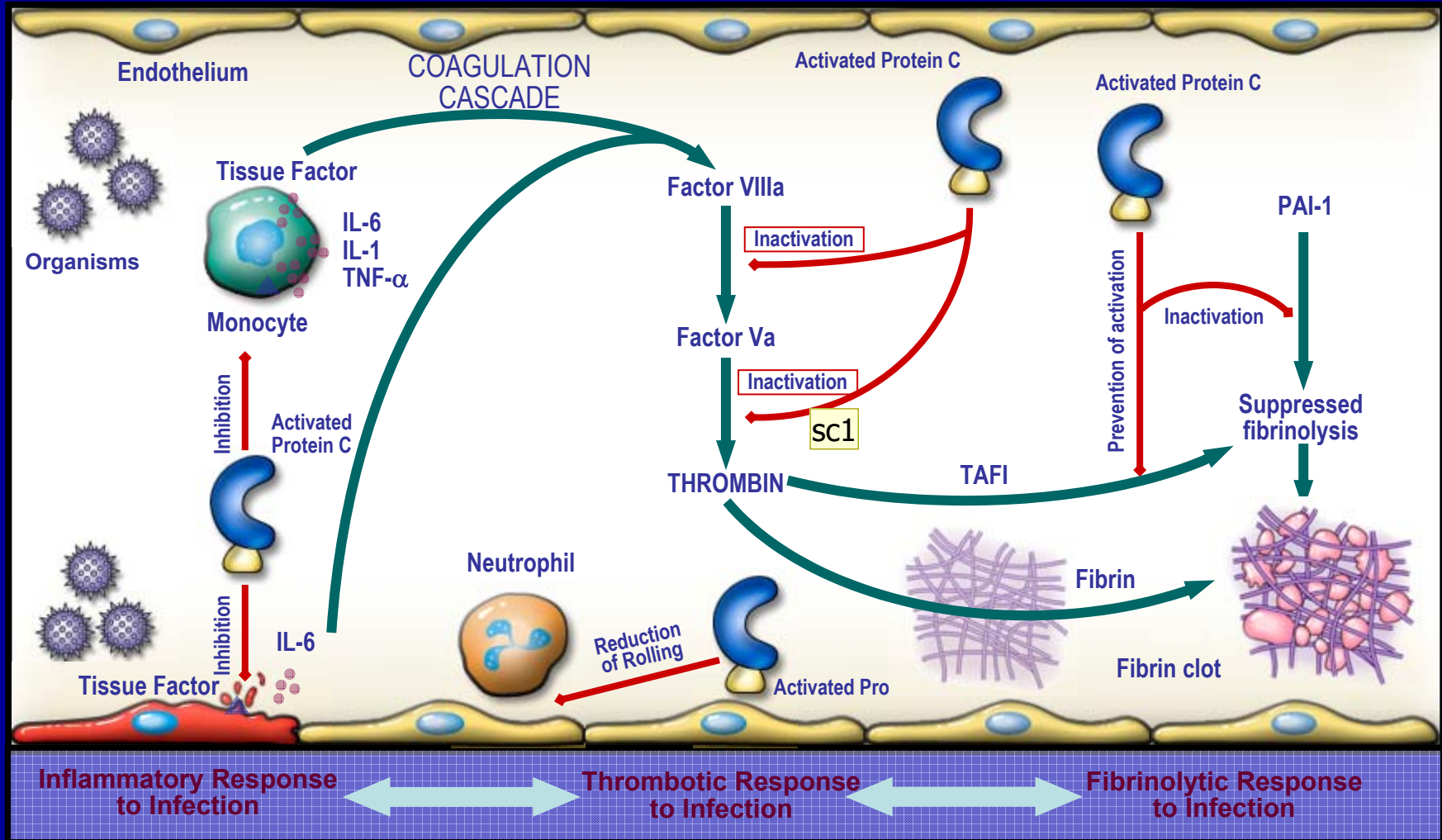
Infección

**Tratamiento
Sepsis**

**Disfunción
Orgánica**

**Respuesta
a la
Infección**

Activated Protein C in Patients with Severe Sepsis



1

Bernard GR et al. N Engl J Med 2001; 344:699-709

P700/Fig1

Silvio C; 14/06/07

Uso de Drotrecogina alfa (activada)

- Está indicada su utilización en esta paciente?
- Existe alguna contraindicación para su uso?
- Existe alguna precaución especial en esta paciente?
- Si se utiliza, cual es el momento más adecuado para comenzar el tratamiento?

PROTEINA C ACTIVADA RECOMBINANTE HUMANA

Multicéntrico prospectivo aleatorizado controlado doble ciego en 1690 pacientes

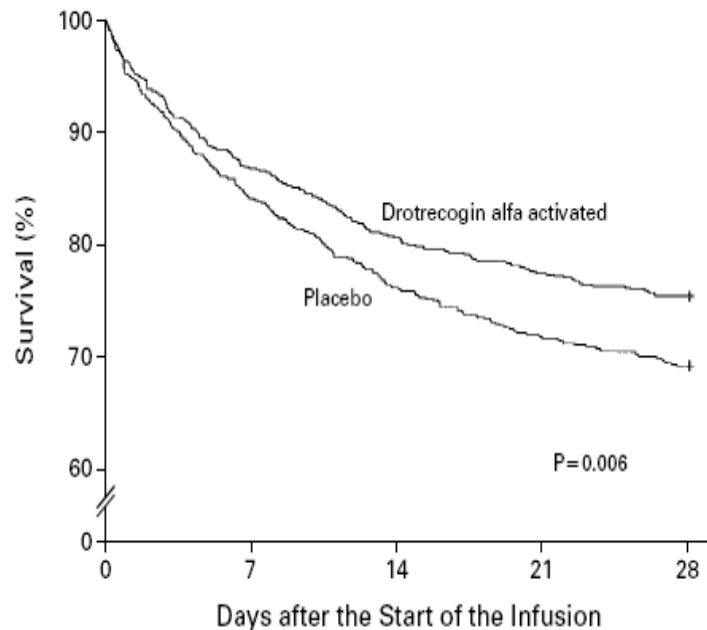


TABLE 5. INCIDENCE OF SERIOUS ADVERSE EVENTS.

VARIABLE	PLACEBO	DROTRECOGIN	P
	GROUP	ALFA ACTIVATED	
	(N= 840)	GROUP	VALUE
	no. of patients (%)		
At least one serious adverse event	102 (12.1)	106 (12.5)	0.84
Serious bleeding event*	17 (2.0)	30 (3.5)	0.06
Gastrointestinal	9 (1.1)	9 (1.1)	
Intraabdominal	4 (0.5)	3 (0.4)	
Intrathoracic	1 (0.1)	6 (0.7)	
Retroperitoneal	0	4 (0.5)	
Intracranial	1 (0.1)	2 (0.2)	
Skin or soft tissue	0	2 (0.2)	
Genitourinary	0	2 (0.2)	
Source unidentified†	2 (0.2)	2 (0.2)	
Thrombotic events	25 (3.0)	17 (2.0)	0.20

*A serious bleeding event was defined as any intracranial hemorrhage, any life-threatening bleeding, any bleeding event classified as serious by the investigator, or any bleeding that required the administration of 3 units of packed red cells on two consecutive days.

†These patients received 3 units of packed red cells on two consecutive days but had no identifiable source of bleeding.

Grado de evidencia I. Nivel de recomendación B

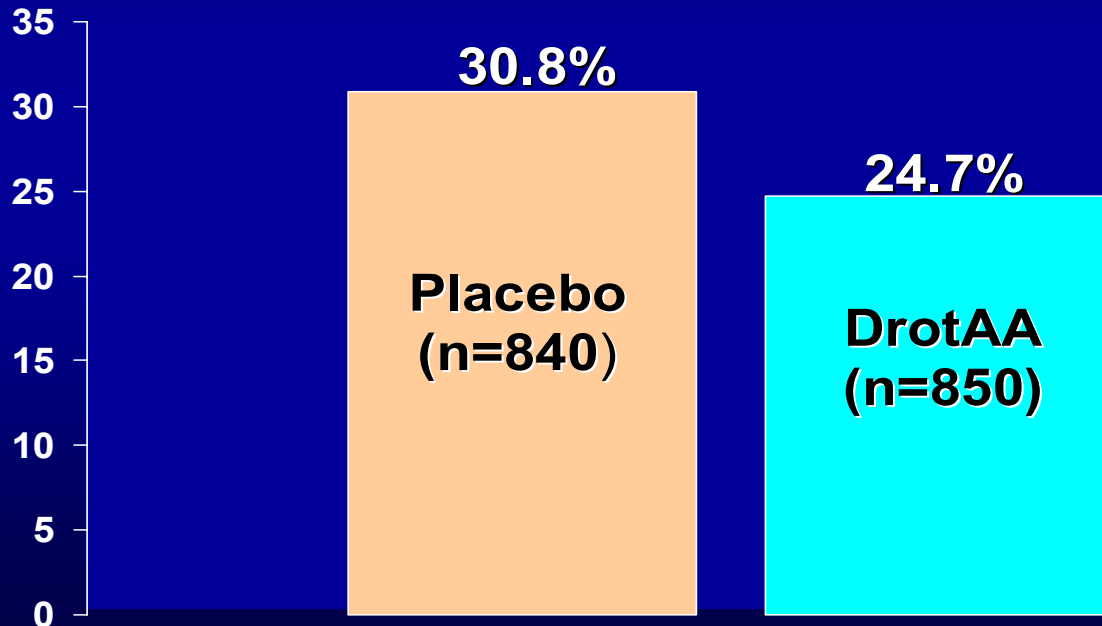
Bernard GR et al. NEJM 2001; 344: 699-709

PROWESS: 28-Day All-Cause Mortality

p-value
Relative Risk Reduction

Primary Analysis Results

0.005
19.4%



PROWESS: Mortality by Number of Organ Dysfunctions

28-Day All-Cause Mortality

	DrotAA N (% Died)	Placebo N (% Died)	Difference (%)	Relative Risk	95% Confidence Interval
Overall	850 (24.7)	840 (30.8)	-6.1	0.81	0.70 – 0.93
Number of Organ Dysfunctions Present at Baseline					
1	215 (19.5)	203 (21.2)	-1.7	0.92	0.63 – 1.35
2	270 (20.7)	273 (26.0)	-5.3	0.80	0.59 – 1.08
3	214 (26.2)	218 (34.4)	-8.2	0.76	0.57 – 1.02
4	119 (38.7)	116 (46.6)	-7.9	0.83	0.62 – 1.12
5	31 (32.3)	30 (53.3)	-21.0	0.60	0.33 – 1.11
≥2	634 (26.5)	637 (33.9)	-7.4	0.78	0.66 – 0.93

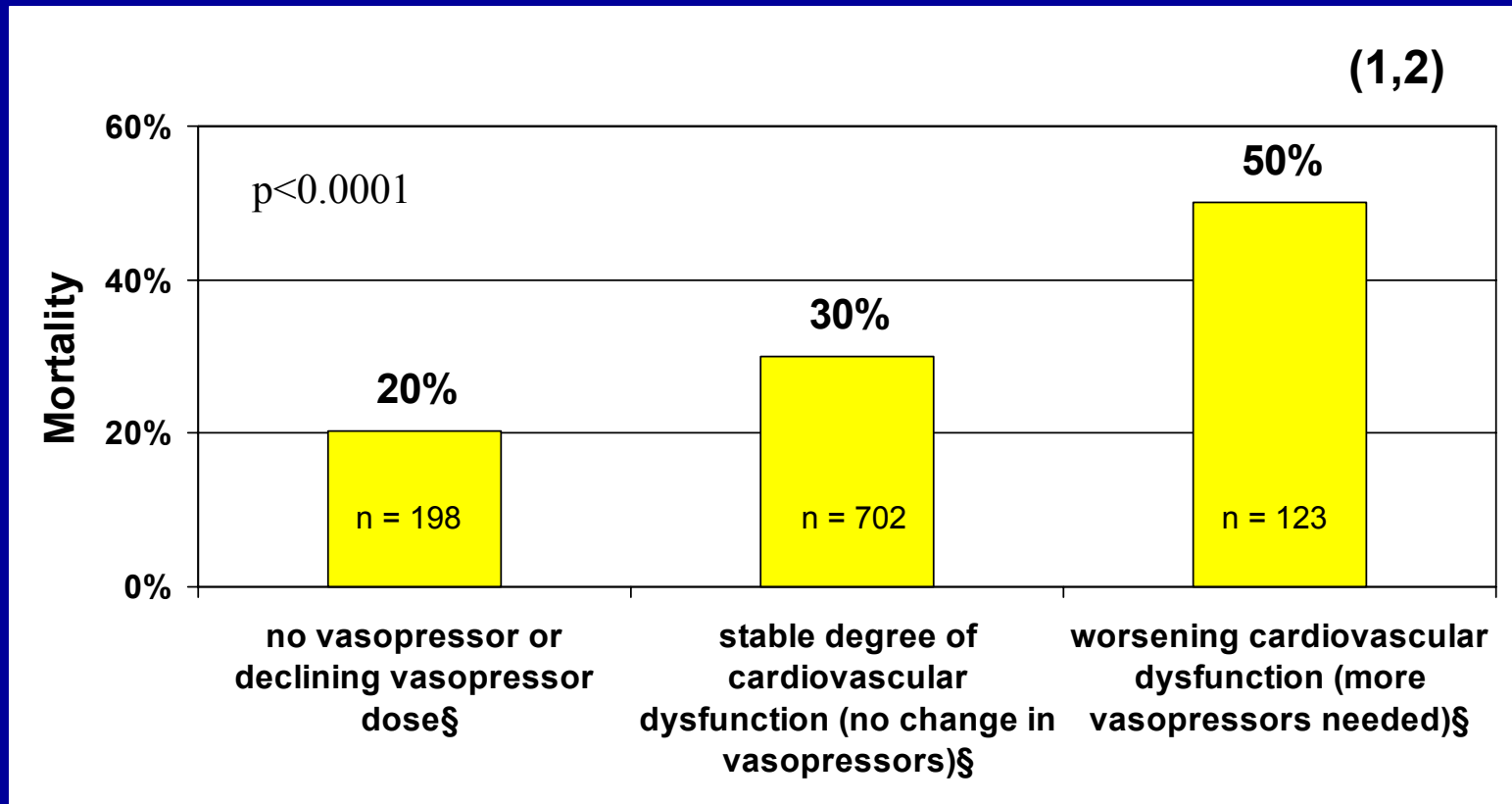
Xigris

Ficha Técnica Vigente

- 4.1. Indicación Terapéutica
 - Xigris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave con fallo multiorgánico añadido a los mejores cuidados estándar ...

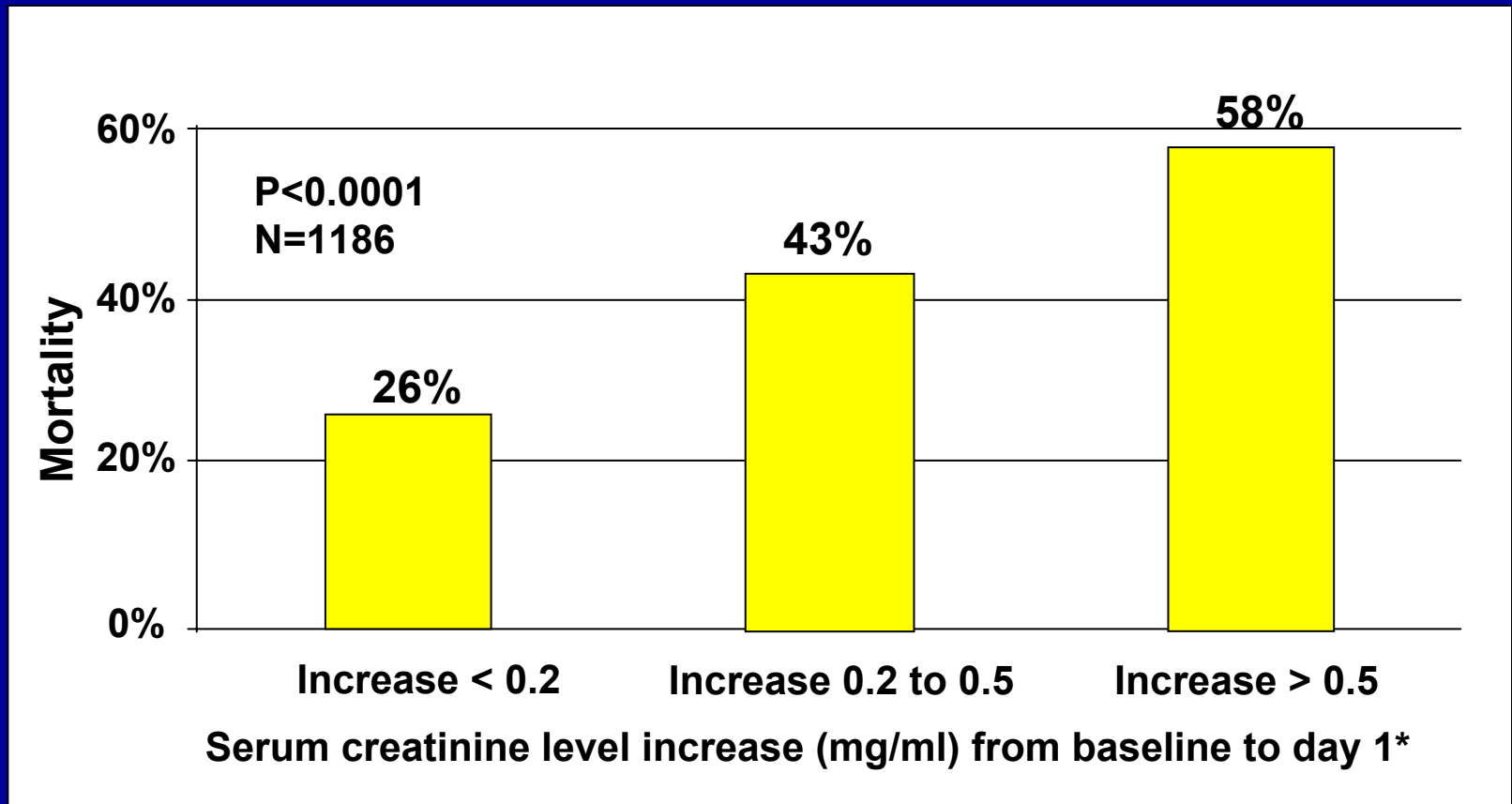
Failing to improve cardiovascular function at Day 1 determines outcome.

(Day 1 defined as start of placebo to midnight of that calendar day with each subsequent day defined as the respective calendar day)



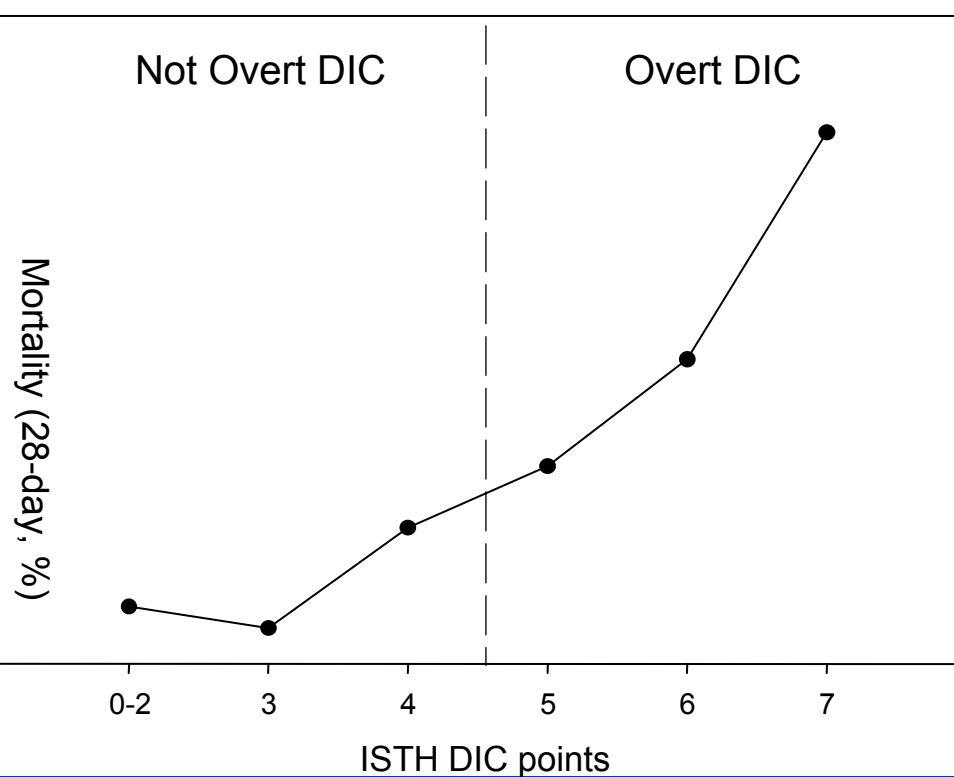
§ no / stable / more vasopressors dose is respectively and directly linked to a cardiovascular SOFA score¹ improving / stable / worsening which is directly linked to a cardiovascular dysfunction improving / stable / worsening.

Failing to improve renal function At day 1 determines outcomes



*Day 1 defined as start of placebo to midnight of that calendar day with each subsequent day as the respective calendar day

Mortality by Number of ISTH DIC Points



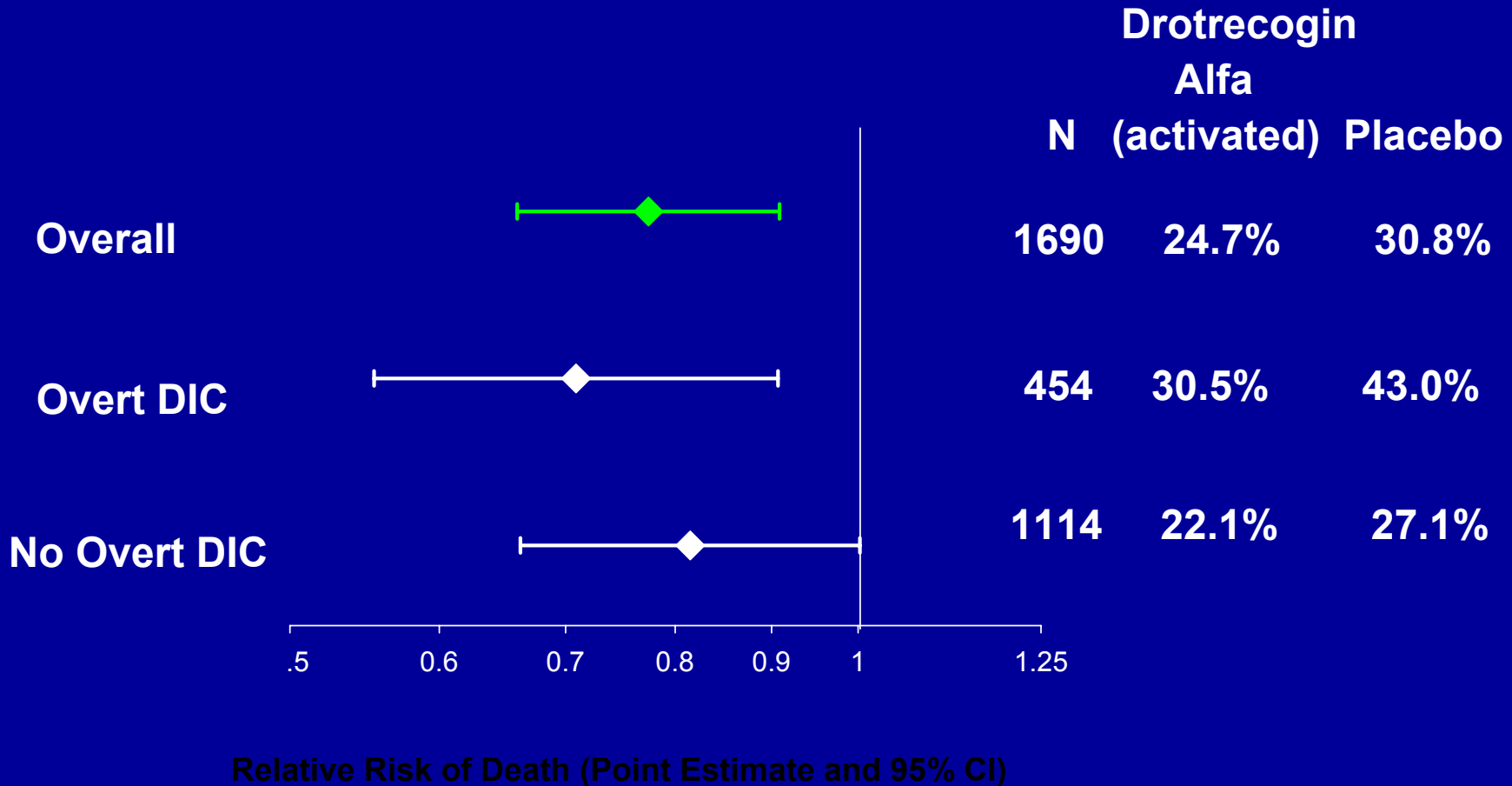
(N = 174 189 184 152 56 13)

Relationship of baseline overt DIC status and 28-day mortality status in placebo-treated patients

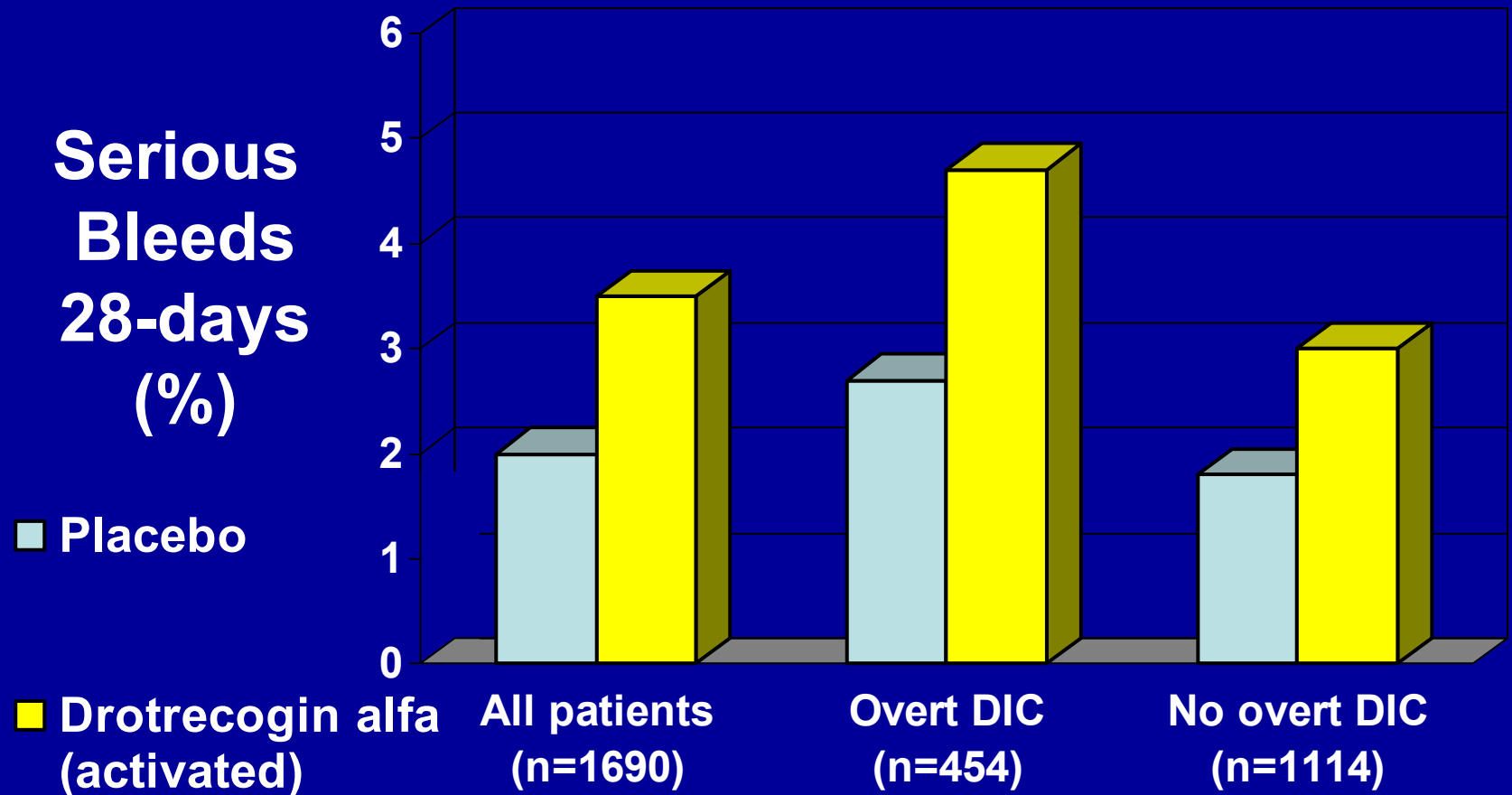
* Numbers in parentheses refer to the total number of patients with that specific overt DIC score. Patients with 0-2 points were grouped together due to very small numbers of patients with scores of less than 2

- Overt DIC: 43% mortality; No DIC: 27% mortality
- Mortality rates continued to increase with increasing overt DIC points
- Overt DIC points were found to be a significant predictor of 28-day mortality, after adjusting for age and APACHE II score (odds ratios = 1.29, 1.07, and 1.03 for a 1 unit change in overt DIC points, APACHE II score, and age in years, respectively; $p < 0.001$ for all)

PROWESS: Mortality by ISTH Overt DIC Status



Bleeding Rates for Drotrecogin Alfa (Activated) and Overt DIC



Mortality by Platelet Count (Study F1K-MC-EVAD)

Platelet Count	Drotrecogin Alfa (activated)	Placebo
<50,000 at baseline (n=40)	4/16 (25%)	15/24 (63%)
Minimum <50,000 baseline to Study Day 5 (n=113)	12/50 (24%)	34/63 (54%)
Minimum <30,000 baseline to Study Day 5 (n=34)	5/15 (33%)	16/19 (84%)

Safety Update from all Clinical Trials (as of April 12, 2002)

	All rhAPC clinical trial patients (2786)	PROWESS	
		Xigris	Placebo
Serious Bleeding During Study Drug Infusion Period			
	2.8% (79/2786)	2.4%	1.0%
ICH Rate During Study Drug Infusion Period			
All Events	0.6% (16/2786)	0.2%	0.0%
Fatal Events	0.3% (9/2786)	0.2%	0.0%

•50% (8/16) of ICH occurred with a platelet count of <50,000.

•37.5% (6/16) of ICH occurred with a platelet count of <30,000.

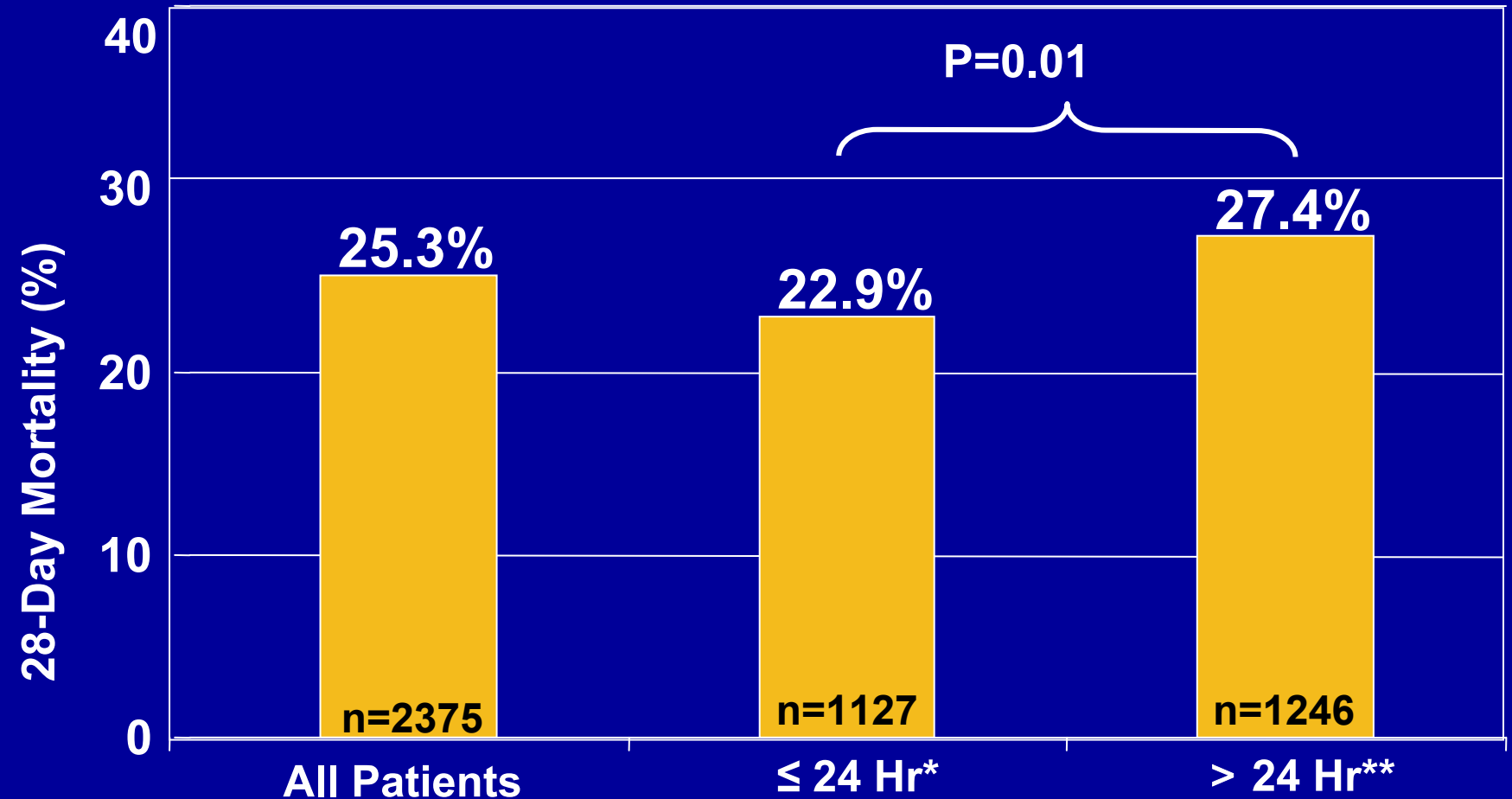
•37.5% (6/16) of ICH occurred in patients with meningitis

Xigris

Ficha Técnica Vigente

- 4.3 Contraindicaciones
 - Cualquier cirugía mayor, entendiéndose ésta como aquel proceso quirúrgico que requiere de anestesia general o espinal, realizada en las 12 horas inmediatamente anteriores a la administración del fármaco en estudio, o cualquier paciente postoperatorio que muestre evidencia de sangrado activo, o cualquier paciente que vaya a ser sometido a un cirugía planificada o anticipada durante el periodo de administración del fármaco en estudio
 - Recuento plaquetario $< 30.000 \times 10^6/l$, incluso si el recuento plaquetario aumenta tras transfusiones

ENHANCE : Mortality from Time of First Organ Dysfunction to Treatment



*DrotAA infusion started ≤ 24 hrs. from onset of acute organ dysfunction

**DrotAA infusion started > 24hrs. from onset of acute organ dysfunction

Xigris: Ficha Técnica Vigente

- 4.1. Indicación Terapéutica
 - Xigris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave con fallo multiorgánico añadido a los mejores cuidados estándar . El uso de Xigris debe ser considerado fundamentalmente en situaciones en las que el tratamiento puede comenzarse dentro de las primeras 24 horas (para más información ver Sección n 5.1).
- 4.2 Posología y forma de administración
 - El tratamiento deberá comenzar en 48 horas, y preferiblemente dentro de las 24 horas del comienzo del primer fallo orgánico inducido por la sepsis documentado (ver epígrafe 5.1).

Xigris

Ficha Técnica Vigente

- 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo
 - Como parte de los cuidados habituales, durante la perfusión de Xigris se deben obtener determinaciones de hemostasia (p. ej. tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de protrombina (TP) y recuento de plaquetas). Si las pruebas secuenciales de hemostasia indican que la coagulopatía empeora o no está controlada, aumentando significativamente el riesgo de sangrado, se debe valorar el beneficio de continuar con la perfusión frente al aumento del riesgo potencial de sangrado en ese paciente.

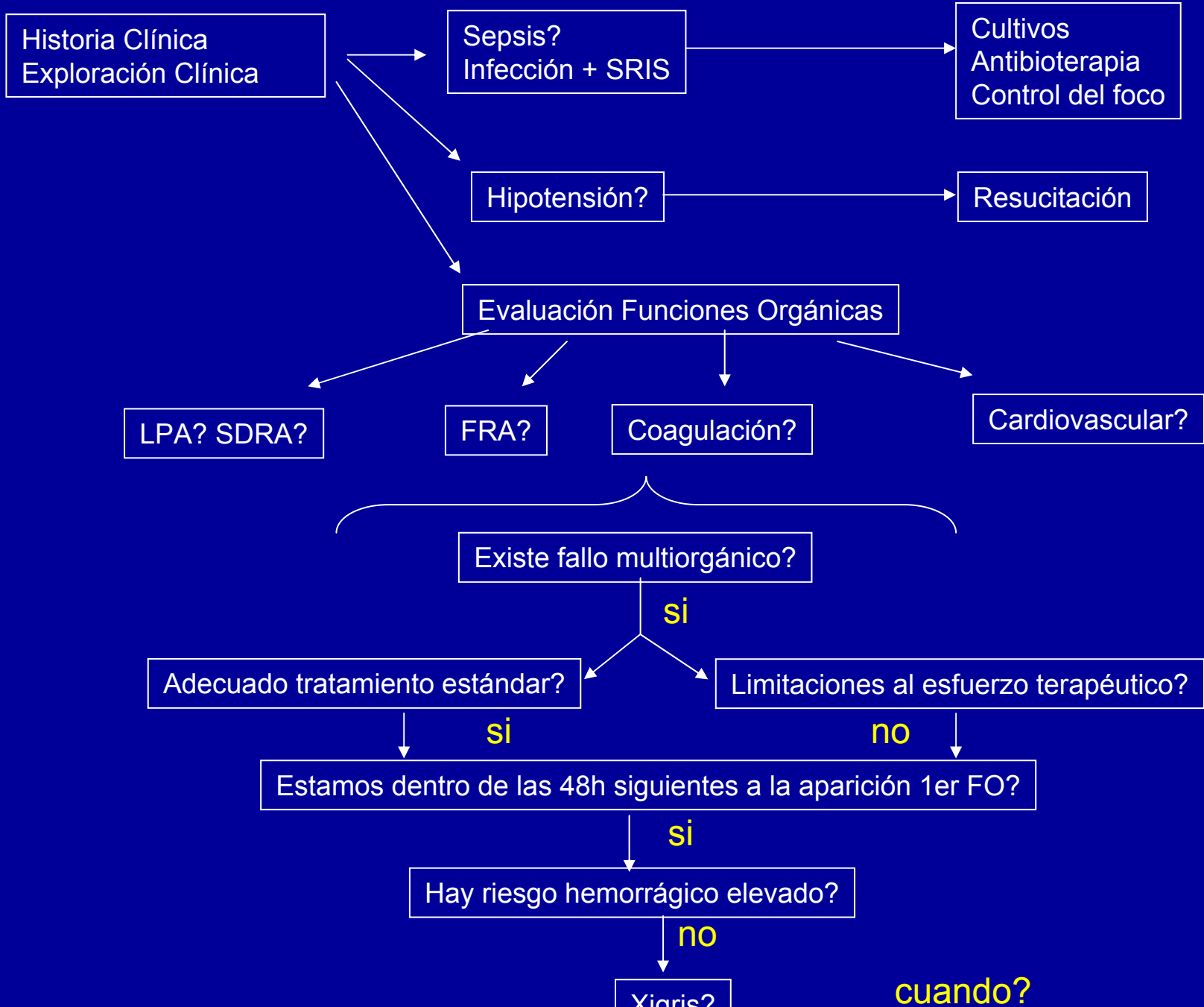


Indicaciones

- Sepsis grave con alto riesgo de muerte
- En deterioro clínico
 - SDRA
 - Shock y lactato elevados
 - HVVC
 - CID
- Foco eliminado quirúrgicamente
- Tratamiento antibiótico adecuado
- Tratamiento soporte adecuado
- Sin signos hemorrágicos

Precauciones

- Riesgo hemorrágico aumentado
 - TTPA y TP prolongados
 - **Trombopenia** importante
- HTA previa



Patient identification for Xigris®

