

EXPERIENȚA NOASTRĂ PRIVIND VALOAREA PROGNOSTICĂ A PROCALCITONINEI ÎN INFECȚIILE SISTEMICE

Cristina Popescu, G. A. Popescu**, Elisabeta-Otilia Benea****

REZUMAT

Nivelul seric al procalcitoninei (PCT) este utilizat pentru a diferenția sepsisul de SIRS de cauză noninfecțioasă. În această lucrare evaluăm posibila corelație între nivelul seric al PCT și evoluția pacienților cu sepsis.

Metodologie: Analiza retrospectivă asupra a 129 pacienți internați în Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" care au avut valori ale PCT > 0,5 ng/ml. Au fost testate posibilele corelații între nivelul maxim al PCT și variația acestor valori pe de o parte și existența SIRS, a disfuncțiilor de organ și letalitate pe de altă parte.

Valoarea maximă a PCT și mai fidel evoluția nivelului PCT, reprezintă predictorii ai prognosticului nefavorabil în infecții sistemice. Utilitatea testării acesteia este sporită de rapiditatea și facilitatea metodei semicantitative de determinare a PCT.

Cuvinte cheie: procalcitonină, sepsis

ABSTRACT

Our experience regarding prognostic value of procalcitonin in the systemic infections

The blood level of PCT is used to differentiate between sepsis and noninfectious SIRS. We tried to evaluate the possible correlation of the blood level of PCT and the outcome of septic patients. We made a retrospective analysis of 129 patients admitted in Matei Balș Institute of Infectious diseases, patients with PCT level above 0,5ng/ml. We correlated PCT values and their trend with: SIRS, MODS and letality. The PCT level > 10ng/ml and the persistence of high level PCT value represent predictors for bad prognostic in systemic infections.

Key words: procalcitonin, sepsis

I. Introducere

În timp ce pentru calcitonină s-a descris un rol exclusiv endocrinian, fiind sintetizată doar la nivel paratiroidian, pentru precursorii acesteia - generic denumiți procalcitonină (PCT) - a fost demonstrată implicarea în sepsisul de etiologie bacteriană și fungică. Astfel, în ultimii 10 ani s-au acumulat numeroase date ce pun în evidență faptul că sinteza PCT are loc în diverse celule, fiind stimulată de mediatorii inflamației produși în aceste situații clinice. PCT i s-a descris inițial un rol de marker al inflamației sistemice, pentru ca ulterior să i se identifice și efect proinflamator. PCT este utilizat atât cu rol diagnostic, cât și prognostic:

a. PCT este considerat a fi cel mai util marker în a discrimina sepsisul bacterian/fungic de alte cauze de SIRS, chiar dacă există controverse asupra valorilor prag optime în practica clinică. Cel mai adesea sunt folosite următoarele repere ale valorii PCT serice:

- < 0,5 ng/ml: infecție sistemică bacteriană/fungică improbabilă
- 0,5-2 ng/ml: semnificație incertă - sepsis posibil, dar este necesară repetarea dozării PCT seric (sau în primele ore de la debut)
- > 2 ng/ml: puternic sugestiv pentru sepsis

b. În ultimii ani s-a insistat și asupra relevanței prognostice a nivelului PCT serice:

- valori > 10 ng/ml semnifică de regulă sepsis sever
- lipsa scăderii unor valori crescute PCT la 72-96 de ore de la inițierea terapiei antimicrobiene indică lipsa de răspuns terapeutic și necesitatea reevaluării diagnosticului/terapiei etiologice

Reciproc, Christ-Craim și colaboratorii au demonstrat pentru infecțiile respiratorii severe că scăderea valorii PCT sub tratament este un indicator fiabil al eficienței acestuia - propunând întreruperea terapiei la 3 zile de la normalizarea PCT. Se poate astfel utiliza determinarea PCT pentru limitarea consumului de antibiotice:

- evitarea utilizării de antibiotice la pacienții cu SIRS și valori PCT normale
- întreruperea mai rapidă a terapiei la pacienți cu normalizare a nivelului PCT.

Până în prezent au fost puse la punct mai multe tehnici de determinare a PCT serice:

- semicantitative (BRAHMS PCT-Q): recomandată până în prezent pentru orientarea rapidă (30 min) și puțin costisitoare asupra etiologiei bacteriene/fungice a unui SIRS
- cantitative (BRAHMS PCT KRYPTOR, LIAISON BRAHMS PCT), cu sensibilitate crescută față de precedentul: 0,06 ng/ml, respectiv 0,3 ng/ml: utilizate atât în scop diagnostic cât și prognostic, dar mai costisitoare.

II. Obiectivele studiului

1. A evalua valoarea prognostică a determinării semicantitative a PCT serice la pacienții cu sepsis:

- o determinare unică
- în dinamică.

2. A realiza un algoritm de utilizare al determinărilor PCT serice la pacienții cu SIRS.

* Dr. Cristina Popescu, asistent universitar - UMF „Carol Davila“

**Dr. Gabriel-Adrian Popescu, asistent universitar - UMF „Carol Davila“

***Dr. Elisabeta-Otilia Benea, șef de lucrări, medic primar, șef de secție - Institutul de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș", București

III. Metodologie

Au fost analizate retrospectiv foile de observație ale celor 186 de pacienți internați în anul 2002 în IBI "Prof. Dr. Matei Balș" care au avut valori PCT > 0,5 ng/ml prin metoda semicantitativă (BRAHMS PCT-Q, Henningsdorf, Deutschland). Din aceștia 129 de pacienți au fost evaluabili (69,78%).

Parametrii înregistrați au fost:

- valoarea /valorile PCT serice
- prezența criteriilor de SIRS, sepsis sever
- evoluția pacienților (favorabilă, nefavorabilă).

S-a testat forța statistică a asocierilor dintre nivelul inițial/dinamica PCT și evoluția pacienților, folosind formula Newcombe-Wilson pentru calculul CI95%, serii Taylor 95% pentru RR și formula Cornfield pentru limitele OR 95%.

IV. Definiții

1. Evoluția nefavorabilă - deces sau agravare și transfer într-un alt serviciu pentru disfuncții de organ/incapacitatea de control a procesului septic.

2. Evoluția favorabilă - restul cazurilor

V. Rezultate

1. Structura lotului de pacienți

Dintre cei 129 de pacienți analizați, 26 de pacienți nu prezentau 3 criterii de SIRS, posibil și datorită datelor incomplete din foile de observație (în special absența înregistrării frecvenței respiratorii); totuși 17 dintre ei (65,4%) aveau semne evidente de infecție și/sau un diagnostic etiologic al unei infecții.

După cum se poate observa din graficul 1, 21 de pacienți au avut evoluție nefavorabilă (conform definițiilor enunțate), 29 dintre cei 129 de pacienți aveau criteriul de MODS, 103 pacienți aveau cel puțin trei criterii de SIRS la internare.

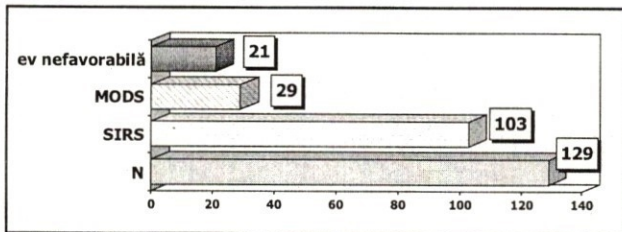


Figura 1: Structura lotului

2. Repartiția în raport cu valoarea PCT

Distribuția în raport cu valoarea maximă înregistrată a PCT serice este prezentată în figura 2.

Se poate observa că jumătate dintre pacienții analizați aveau o valoare a procalcitoninei la internare sub 2 ng/ml, cu valoare diagnostică incertă; repetarea în următoarele 24 h a procalcitoninei a indicat valori mai mari de 2ng/ml. la 11 dintre cei 66 pacienți.

3. Impactul terapiei anterioare cu antibiotice

Rata pacienților care primiseră cel puțin 48 de ore de antimicrobiene nu a diferit semnificativ între cele 3 subloturi

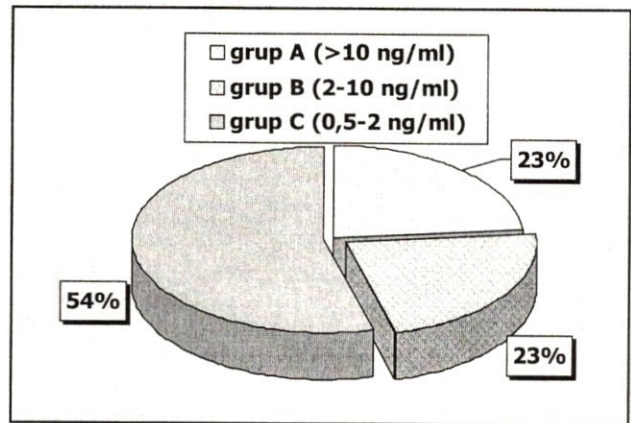


Figura 2: Valorile procalcitoninei în lotul analizat

(figura 3): pMaentel-Haenzel = 0,43. Aceste rezultate concordă cu alte date înregistrate în literatură. Datele etiologice incomplete nu permit însă rafinarea acestei analize în raport cu gradul de adecvare al terapiei antimicrobiene la agentul microbial implicat.

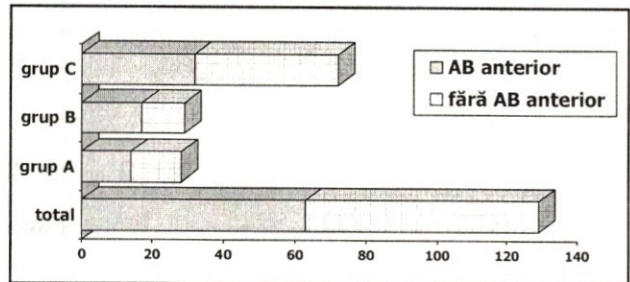
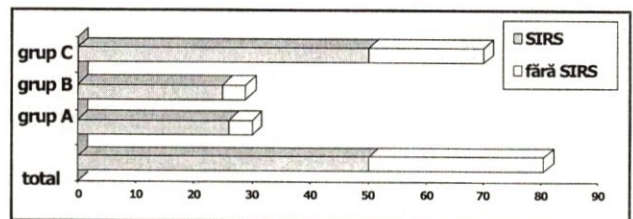


Figura 3: Corelația valorilor procalcitoninei în raport cu terapia antimicrobiană anterioară

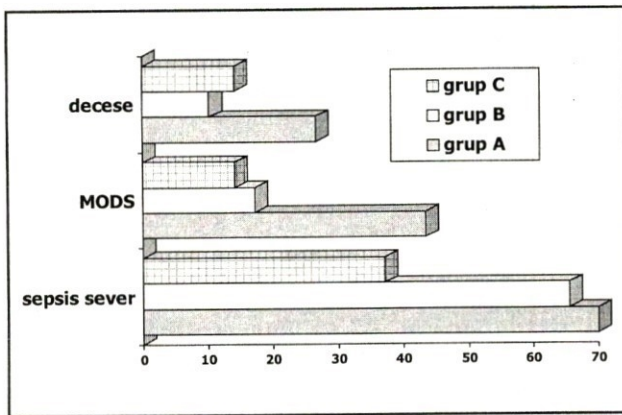
4. Distribuția SIRS

Deși se poate surprinde o tendință către o pondere mai ridicată a lipsei criteriilor de SIRS la pacienți cu PCT = 0,5-2 ng/ml, diferențele nu au o semnificație statistică certă ($p = 0,119$), posibil datorită numărului redus de pacienți în unele subloturi. Diferențele B vs C și A vs C nu sunt nici ele semnificative statistic: $p_{Yates} = 0,19$, respectiv $p_{Yates} = 0,16$.



5. Sepsis sever, MODS, letalitate

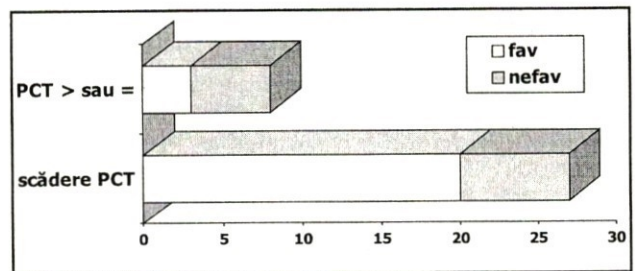
Valori ale PCT seric >10 ng/ml s-au dovedit un factor de risc pentru apariția de sepsis sever ($p=0,031$) și de MODS ($p=0,002$); deși și rata deceselor este mai ridicată în grupul A, diferențele nu ating diferențe statistice semnificative: 26,7% (CI95% (14,2%;44,4%)) vs 13,13% (CI95 (7,8%; 21,2%)). De asemenea, PCT > 2 ng/ml (grup A + B) sunt mai frecvent asociate cu prezența unui sepsis sever: RR = 1,83 (1,28;2,60).



6. Evaluarea dinamică

De asemeni, dintre cei 35 de pacienți (27,1%) la care s-a supravegheat în dinamică nivelul PCT seric cei care au conservat la > 72 de ore PCT seric în același interval de valori, au avut un risc sporit de evoluție nefavorabilă, fără însă o semnificație statistică certă: 25,9% (CI95% (13,2%;44,7%)) vs 62,5% (CI95%: (30,6%, 86,3%)).

Se observă că rata evoluției nefavorabile este mai ridicată în ambele cazuri față de valoarea la nivelul întregului lot analizat, ceea ce poate sugera prezența unui bias: au fost urmăriți în dinamică pacienții cu evoluție mai complicată.



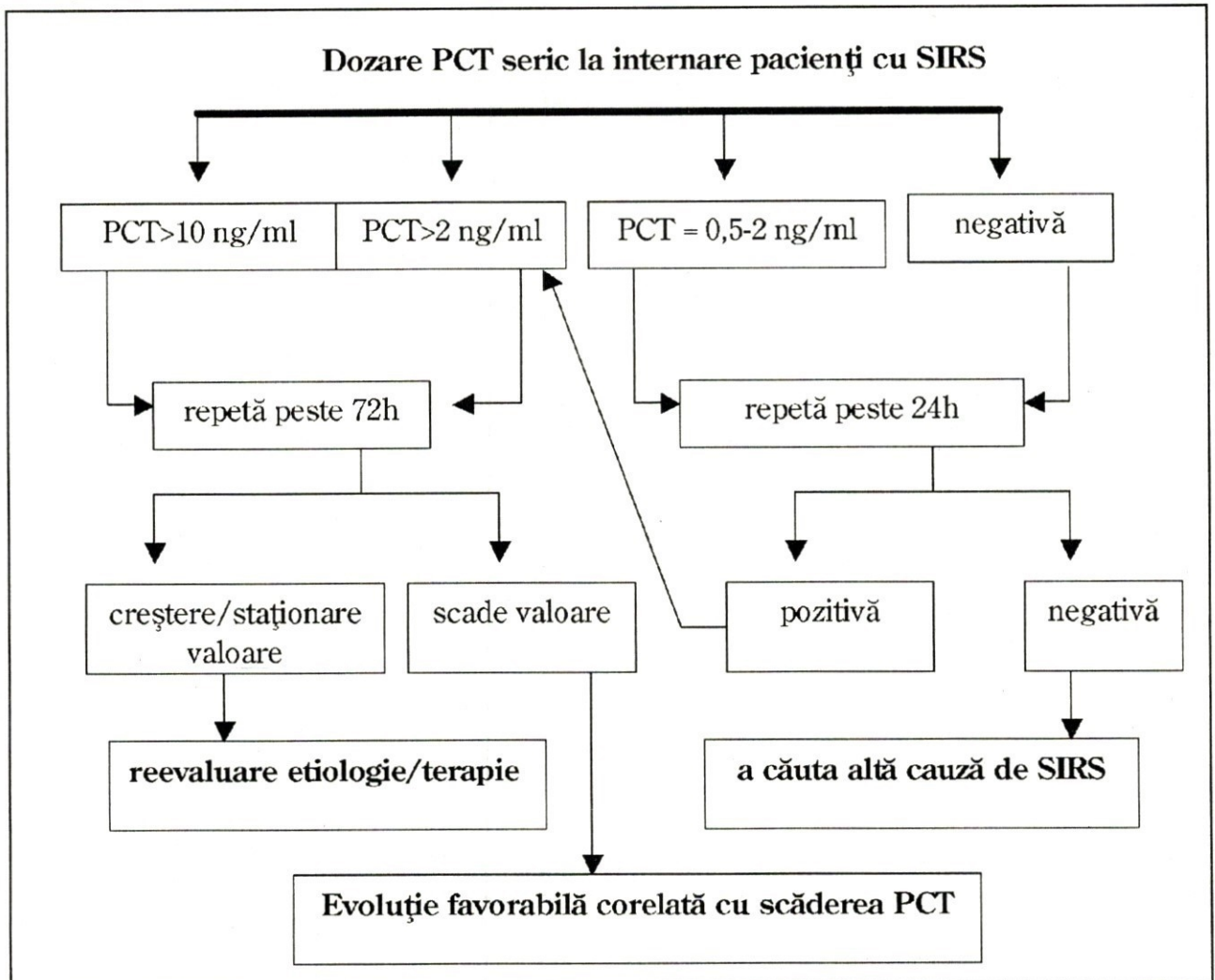
7. Algoritm conduită

Datele prezentate susțin utilizarea metodei semicantitative de determinare a PCT și în scop de evaluare a eficienței terapiei etiologice. Rolul evaluării dinamice pare cert stabilit și susține următorul mod de supraveghere a valorii PCT seric la pacienții cu sepsis cert/probabil.

Concluzii

1. Determinarea semicantitativă a PCT serice (BRAHMS PCT-Q) poate fi utilă nu numai în orientarea rapidă a etiologiei unui SIRS, ci și în evaluarea prognostică a pacientului cu sepsis.

2. Valori ale PCT serice > 10 ng/ml sau menținerea valorilor PCT în același interval de mărime după > 72 ore



sunt predictorii ai evoluției nefavorabile a unui sepsis

3. Creșterea sau menținerea valorii PCT serice într-un anumit interval de valori crescute mai mult de 72-96 de ore de la inițierea terapiei antimicrobiene indică un eșec al acesteia și necesitatea modificării acesteia/și a continuării demersului etiologic.

4. Scăderea valorii PCT serice poate fi considerată un semn orientativ pentru evoluția favorabilă a sepsisului și poate susține restrângerea/întreruperea terapiei antimicrobiene.

5. Determinarea PCT seric (cantitativă sau semicantitativă) nu se poate substitui unei anamneze și unui examen fizic corect efectuate.

BIBLIOGRAFIE

1. Clech C, Ferriere F, Karoubi P et al - Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 2004, 32: 1166-9

2. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al - Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 206-17.

3. Pugin J, Meisner M, Leon A et al - Guide for the clinical use of procalcitonin. BRAHMS, 2nd edition, april 2004

4. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al - Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004, 363: 600-7