

Rolul PCT în monitorizarea antibioterapiei la bolnavul septic chirurgical

M. Pundiche^{1,2}, V. Sârbu^{1,2}, O.D. Unc^{1,2}, C. Grasa^{1,2}, A. Martinescu¹, V. Bădărău³, I. Durbală^{1,2}, E. Șapte¹,
R. Pasăre^{1,2}, L. Voineagu^{1,2}, I. Iordache², A. Vâncă², A. Adam¹

¹Facultatea de Medicină Generală, Universitatea Ovidius, Constanța, România

²Clinica Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Constanța, România

³Clinica Anestezie Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Constanța, România

Rezumat

Scop: Pornind de la necesitatea unei monitorizări riguroase a antibioterapiei și a unei evaluări corecte a pacienților cu sepsis, procalcitonina, ca marker biologic, pare a avea o valoare semnificativă, fiind propusă atât pentru detecția, cât și pentru evaluarea infecției bacteriene și a managementului antibioterapiei.

Material și Metodă: Am efectuat un studiu prospectiv pe un lot de 73 de pacienți internați în Clinica Chirurgie II a SCJU Constanța în intervalul 2010 - 2011, aceștia fiind incluși în studiu conform criteriilor ACCP / SCCM Consensus Conference din 1992. Am realizat dozări ale PCT, în dinamică, încă de la internarea pacienților, prin metoda imunocromatografică, monitorizând antibioterapia la lotul studiat în funcție de fluctuațiile și cut-off PCT.

Rezultate: Nivelul de procalcitonină reflectă gradul răspunsului inflamator sistemic. Dozările PCT au fost realizate la 17 pacienți fără inflamație/infecție, la 21 pacienți cu infecții locale, 20 cu infecții sistemice (sepsis), 7 cu sepsis sever și 3 cu șoc septic/MSOE. Din lotul studiat au fost excluși 5 pacienți cu patologii asociate (în prima zi după un traumatism major, intervenții chirurgicale majore, arsuri, tratament cu medicamente care stimulează eliberarea de citokine pro-inflamatorii, cancerul pulmonar cu celule mici, carcinom medular tiroidian), la care nivelul PCT a fost crescut în absența unui proces inflamator/

infecțios manifest. Începerea, monitorizarea și oprirea antibioterapiei s-a realizat în funcție de nivelurile PCT. Dozarea procalcitoninei (PCT) a evidențiat valori crescute semnificativ la pacienții cu sepsis sever și șoc septic/MSOE. PCT a fost semnificativ mai mică la pacienții cu sepsis comparativ cu cei cu șoc septic, iar diferența între valorile PCT la pacienții cu sepsis și sepsis sever a fost la limita semnificației statistice. Valorile PCT nu au fost însă predictive pentru deces.

Concluzii: În concluzie, măsurarea în dinamică a PCT poate fi factor predictiv pentru infecțiile cu potențial letal putând monitoriza și direcționa antibioterapia ca durată și eficiența. Valoarea PCT ca ghid de tratament antibacterian ce poate reduce mortalitatea sau morbiditatea la pacienții septici chirurgicali rămâne să fie pe deplin evaluată de studiile viitoare, putând însă afirma că dozarea acestui biomarker ar putea fi introdusă în protocolul de urmărire în dinamică a evoluției clinice a pacienților septici.

Cuvinte cheie: SIRS, procalcitonina, sepsis sever, antibioterapie, imunomodulare

Correspondență:

Dr. Mihaela Pundiche
Medic specialist chirurgie generală
Asistent universitar Departamentul Discipline
Chirurgicale, Facultatea de Medicină Generală
Universitatea "Ovidius" Constanța
B-dul Tomis, 145, Constanța, 98000
E-mail: mihaelapundiche@yahoo.com

Abstract

The role of PCT in monitoring the antibiotherapy in septic surgical patient

Background: Based on the need for rigorous monitoring of antibiotic and a proper assessment of patients with sepsis, procalcitonin as biological marker appears to have significant value, being proposed for both detection and for evaluation of bacterial infection and antibiotic management.

Material and Methods: We conducted a prospective study on a group of 73 patients admitted in Surgical Clinic II you

SCJU Constanta between 2010-2011, which is included in the study criteria ACCP / SCCM Consensus Conference in 1992. We have made determinations of the PCT, in dynamic, since the admission of patients, with imunocromatographic method, monitoring the antibiotics on the studied group depending on cut-off fluctuations and PCT.

Results: The level of procalcitonin reflect the degree of systemic inflammatory response. PCT dosages were performed in 17 patients without inflammation / infection in 21 patients with local infections, 20 with systemic infection (sepsis), 7 with severe sepsis and septic shock 3 / MSOF. In the studied group we excluded 5 patients with associated pathology (on the first day after a major trauma, major surgery, burns, treatment with drugs that stimulate the release of pro-inflammatory cytokines, small cell lung cancer, medullary thyroid carcinoma) in that the PCT was in the absence of an inflammatory process cresct / infectious manifesto. Starting, monitoring and stopping the antibiotic was carried out based on PCT levels. The dosage of procalcitonin (PCT) revealed significantly elevated values in patients with severe sepsis and septic shock / MSOF. PCT was significantly lower in patients with sepsis compared with those with septic shock, and the difference between PCT values in patients with sepsis and severe sepsis was the limit of statistical significance. PCT values were not predictive of death, however.

Conclusions: In conclusion, dynamic measurement of PCT may be a predictor for life-threatening infections with antibiotics that can monitor and direct the time and efficiency. The value of PCT as a guide of antibacterial therapy which can reduce mortality and morbidity in surgical septic patients remains to be fully evaluated by future studies, but we can say that the determination of this biomarker could be introduced in the dynamically protocol of tracking the clinical course of septic patients.

Key words: SIRS, procalcitonina, severe sepsis, antibiotics, immunomodulation

Introducere

Sindromul septic este consecința răspunsului gazdei la infecția bacteriană extinsă și se caracterizează prin hipotensiune, ducând la scăderea perfuzării organelor, la tromboza microvasculară și ischemia organică care, în final poate conduce la disfuncția organică și exitus. (1) Sepsisul reprezintă principala cauză de deces în unitățile de chirurgie - terapie intensivă, având costuri de tratament foarte ridicate, fiind legate atât de durata spitalizării, de intervențiile farmacologice, precum și de metodele diagnostice moderne, etc. (2,3)

Pornind de la ideea că activarea sistemică a infamației creează premisele instalării de cele mai multe ori ale sindromului de disfuncție multiorganică, prin alterarea gravă a funcției imune, am considerat necesară efectuarea unui studiu prospectiv pe un lot de pacienți, la care după stabilirea unui

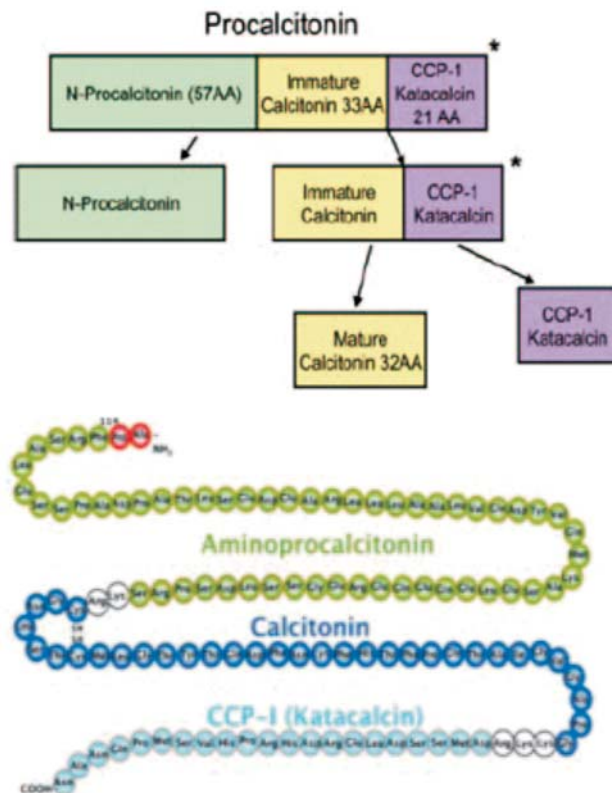


Figura 1. Structura PCT (Nobre V et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 117: 498-505)

diagnostic cert am realizat dozări în dinamică ale PCT - considerându-l un biomarker diagnostic deosebit de important pentru identificarea infecțiilor bacteriene severe și detectarea complicațiilor determinate de inflamația sistemică. (3,4)

Procalcitonina (PCT) reprezintă un precursor al calcitoninei alcătuit din 116 aminoacizi. După procesarea procalcitoninei rezultă calcitonina și un peptid cu 21 aminoacizi (catakalcin) (5). (Fig. 1)

PCT prezintă concentrații crescute în infecții severe de cauză bacteriană, fungică și parazită precum și în sepsis. De asemenea infecțiile bacteriene limitate, infecțiile banale și bolile inflamatorii cronice nu se însoțesc de creșterea procalcitoninei. PCT devine detectabilă în 2-4 ore de la evenimentul declanșant, atingând niveluri maxime după 12-24 ore. (6) În absența unui stimul persistent PCT este eliminată, timpul de înjumătățire fiind de 24-35 ore. Din acest motiv parametrul poate fi utilizat pentru monitorizarea în dinamică a pacienților septici și monitorizarea antibioterapiei (7). Niveluri crescute ale PCT se întâlnesc în șocul sever, sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS) și în sindromul disfuncției multiple de organ (MODS), chiar în absența focarelor bacteriene. În aceste cazuri nivelurile de procalcitonină sunt de obicei mai mici decât la pacienții cu focare bacteriene (8).

Scopul acestui studiu este de a oferi o imagine de ansamblu a principalelor indicații ale dozării acestui biomarker, pornind de la datele din literatură, conform cărora aprecierea în dinamică a nivelului său permite o manageriere corectă a antibioterapiei la bolnavul septic.

Obiectivele cercetării au permis aprecierea utilității dozării nivelului PCT și stabilirea următoarelor recomandări în determinarea sa:

- diagnosticul diferențial al infecțiilor/inflamațiilor (bacteriene/non-bacteriene);
- monitorizarea pacienților cu risc de infecții, în scopul detectării complicațiilor septic (postoperator);
- monitorizarea antibioterapiei precum și scurtarea duratei administrării acesteia;
- evaluarea prognosticului și a evoluției clinice la pacienții cu boli infecțioase/inflamatorii severe.

Material și Metodă

Cercetările reprezintă un studiu prospectiv efectuat pe un lot de 73 de pacienți, internați în perioada ianuarie 2010 - ianuarie 2011, la care au fost realizate dozări în dinamică ale nivelului PCT, prin metoda imunocromatografică.

Markerii pentru inflamație [proteina C – reactivă (CRP), leucocitele, citokine –IL, etc] sunt departe de a oferi o perfectă specificitate și sensibilitate pentru sepsis.

Determinarea PCT nu a necesitat o pregătire suplimentară a pacienților, ci doar o recoltare de sânge venos în vacutainer fără anticoagulant, serul fiind separat prin centrifugare. Testul folosește anticorpi monoclonali de șoarece anti-calcitonin conjugat cu aur colidal și anticorpi policlonali de oaie anti-calcitonină legați de faza solidă. După pipetarea probei în caseta testului anticorpii conjugați se vor lega de PCT din probă și vor forma complexe antigen-anticorp. (9) Complexele migrează prin capilaritate, ajung în zona care conține banda testului și se leagă de anticorpii anti-calcitonină fixați la nivelul fazei solide rezultând un “sandwich”. La o concentrație a PCT ≥ 0.5 ng/mL acest complex “sandwich” poate fi vizualizat sub forma unei benzi roșii. Intensitatea culorii benzii este direct proporțională cu nivelul de PCT din probă și corespunde unuia din cele 4 intervale de concentrație stabilit cu ajutorul unui card de referință: < 0.5 ng/mL; ≥ 0.5 ng/mL; ≥ 2 ng/mL; ≥ 10 ng/mL. (10,11) (Fig. 2)

Dozările nivelului PCT au fost realizate încă de la internare la toți pacienții, indiferent de diagnosticul sau faza evolutivă a sindromului septic.

Rezultatele determinărilor PCT au permis inițierea, monitorizarea și sistarea antibioterapiei, fapt ce a dus la o reducere a zilelor de spitalizare, precum și la o diminuare a costurilor terapeutice.

Pacienții la care dozările PCT au arătat valori < 0.5 ng/mL nu au necesitat instituirea antibioterapiei, probabilitatea și riscul de progresie către o infecție sistemică fiind foarte mic. Infecțiile localizate nu pot fi excluse, deoarece acestea se pot însoți de valori scăzute ale PCT, însă nu este necesară antibioterapia. (Fig. 3)

Un nivel al PCT între ≥ 0.5 ng/mL și ≥ 2 ng/mL la pacienții la care a fost posibilă diagnosticarea unei infecții sistemice (sepsis) a dus la începerea antibioterapiei țintite, continuarea și întreruperea ei doar în momentul în care nivelul PCT a scăzut la valori normale. La acești pacienți riscul de progresie către un sepsis sever este moderat, antibioterapia fiind

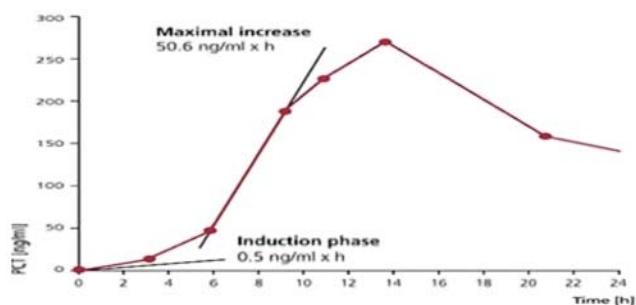


Figura 2. Variațiile PCT la pacienții septici
J Penman, MD - PROCALCITONIN - Evaluation & Use In Victoria, BC /30th September 2010

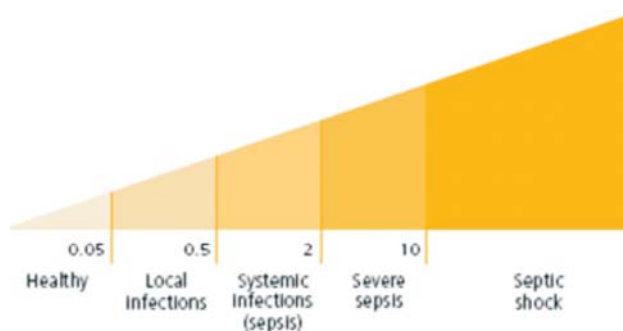


Figura 3. Nivelul de referință al PCT
Nobre V et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;117:498-505

efectuată în medie 1-3 zile. În cazul în care, valorile PCT au arătat valori între ≥ 2 ng/mL și ≥ 10 ng/mL, antibioterapia s-a efectuat în medie 3-5 zile datorită faptului că, în funcție de dozările dinamice ale PCT există o probabilitate crescută a instituirii unei infecții sistemice și o creștere semnificativă a riscului de progresie către un sepsis sever. (Tabelul 1)

În cazul pacienților cu stare gravă încă de la internare, fiind diagnosticați cu șoc septic, valorile PCT au fost mult peste 10 ng/ml, ceea ce a însemnat prezența unui răspuns inflamator sistemic important, datorat aproape în exclusivitate unui sepsis bacterian sever sau șoc septic. Antibioterapia curativă, deși a debutat sub forma unei terapii empirice, a devenit o terapie țintită, odată ce antibiograma efectuată pe culturi din materialele biologice prelevate au precizat germele incriminat (bacterioscopia directă poate avea și ea un rol în alegerea corectă a terapiei empirice)(12,13).

Rezultate

Pornind de la datele din literatură, dozarea PCT ar putea constitui un mijloc deosebit de important pentru identificarea infecțiilor bacteriene, detectarea complicațiilor determinate de inflamația sistemică, precum și monitorizarea și reducerea semnificativă a utilizării antibioterapiei la pacientul septic chirurgical. (14,15)

Dintre cei 73 de pacienți studiați 17 nu au prezentat sepsis, 21 au fost cu procese inflamatorii localizate, 20 au prezentat sepsis fără criterii de severitate, 7 au prezentat sepsis sever și 3

Tabelul 1.

Valori PCT	Interpretarea rezultatelor și managerierea antibioterapiei
SIRS - 21 pacienți PCT < 0.5 ng/mL	- Utilizarea AB este descurajată - Determinarea PCT ptr. confirmarea deciziei terapeutice
SEPSIS – 20 pacienți PCT ≥ 0.5 ng/mL PCT < 2 ng/mL	- AB terapie profilactică, specifică - Pacientul va fi atent monitorizat, iar testul a fost repetat după 6-24 ore - Determinarea PCT ptr. confirmarea deciziei terapeutice - STOP –AB - la PCT < 0.5 ng/mL
SEPSIS SEVER – 7pacienți PCT ≥ 2 ng/mL PCT < 10 ng/mL	- AB terapie empirică și susținută - Riscul de progresie către un sepsis sever este mare - Dozări în dinamica de PCT și monitorizare AB terapie
SOC SEPTIC/MEOF - 3 pacienți PCT ≥ 10 ng/mL	- AB terapie susținută și complexă - Dozări în dinamica de PCT

au prezentat șoc septic.

Pentru lotul de pacienți studiați, PCT a fost determinată încă de la internare, după stabilirea diagnosticului de certitudine pe baza datelor clinice, imagistice și a explorărilor hematologice și biochimice specifice SIRS/inflamație/infecție, prin metoda – imunocromatografică, precum și postoperator precoce în primele 6-12 h, precum și în zilele 1-3-5 în funcție de evoluția clinic, prin analiza semicantitativă rapidă cât și prin analiza cantitativă automată a PCT. (Fig. 4)

PCT îndeplinește condițiile necesare pentru a putea fi introdus în protocolul de urmărire zilnică a pacienților septici, (16). Am observat că o singură determinare a PCT/zi a fost suficientă pentru diagnosticul adecvat și pentru începerea aplicării antibioterapiei. De asemenea, acest lucru ne-a permis realizarea unei monitorizări adecvate a pacienților cu risc de a dezvolta complicații septice, precum și urmărirea în dinamică a evoluției clinice.

Din lotul studiat, am selectat un număr de 17 pacienți, cu patologii chirurgicale diferite (colecistite cronice litiazice, defecte parietale abdominale necomPLICATE, tumori mamare benigne, varice hidrostatice membre pelvine, etc.) la care rezultatele testelor inflamatorii nu au arătat modificări semnificative. Dozarea PCT la internare a evidențiat valori sub limita de 0,5 ng/mL, ceea ce a reprezentat, coroborat cu datele din literatură, neînceperea antibioterapiei, probabilitatea și

riscul de progresie către o infecție sistemică fiind foarte mic. La acești pacienți terapia simptomatică, însoțită de sancțiunea chirurgicală și administrarea unei doze unice (“single shot therapy”) cu ½h - 1h înainte de intervenția chirurgicală a unui antibiotic cu spectru larg (de obicei o cefalosporină din generația a III-a), urmată de o monitorizare corectă postoperatorie au dus la o evoluție favorabilă a pacienților.

La un număr de 21 de pacienți, care încă de la internare au prezentat semne inflamatorii clinice sau paraclinice, nivelurile PCT atât preoperator, cât și postoperator la 6-12 h, au arătat valori mai mari de 0,5 ng/mL, dar care n-au depășit valori de 2 ng/mL. Aceasta a dus la începerea antibioterapiei metafilactice, continuată de o antibioterapie curativă și întreruperea ei doar în momentul în care nivelul PCT a scăzut la valori normale (17). La acești pacienți, evoluția a fost favorabilă, postoperator nivelurile PCT scăzând progresiv, semnificativ, riscul de progresie către un sepsis sever fiind moderat, antibioterapia fiind efectuată în medie 1-3 zile. (Fig. 5)

În cadrul lotului studiat un număr de 35 de pacienți au prezentat încă de la internare valori crescute ale PCT la peste 2 ng/mL, dar nu mai mari de 10 ng/mL. Au fost excluși un

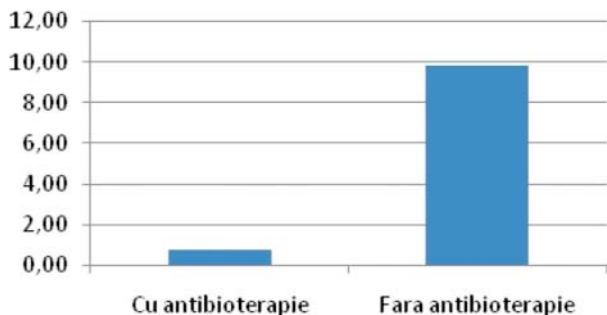


Figura 4. Medie PCT la internare $p < 0.0058$

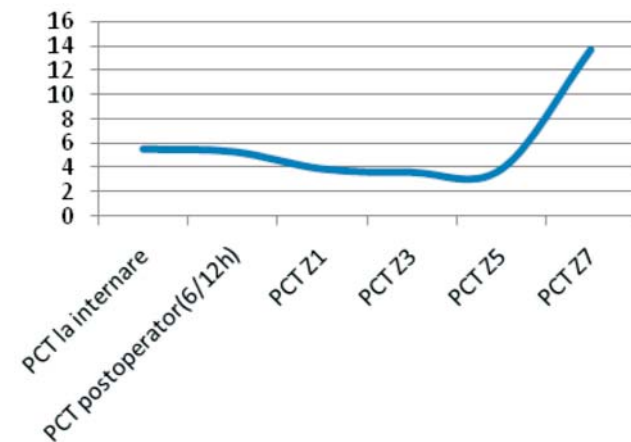


Figura 5. Variațiile PCT la pacienții cu sindrom inflamator prezent la internare

t-Test: Paired Two Sample for Means

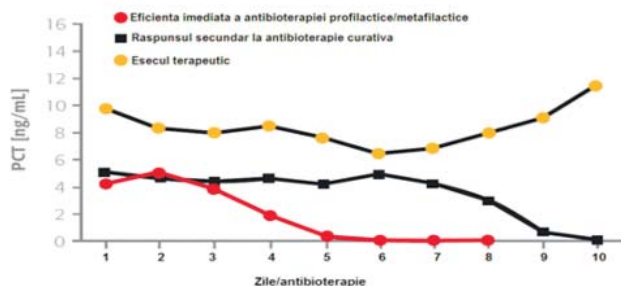


Figura 6. Corelația semnificativă a PCT cu rezultatele terapeutice ale pacienților septici

număr de 5 pacienți care deși au prezentat niveluri crescute ale PCT, s-a dovedit că acestea erau rezultate fals pozitive, neexistând cauze infecțioase sau probe clinice sau paraclinice care să susțină acest lucru. Ne referim la pacienții în prima zi după un traumatism major, la cei cu cancer pulmonar cu celule mici, șoc cardiogen sever sau prelungit, carcinom medular tiroidian, etc., la care nivelul de PCT este crescut în afara existenței unei cauze infecțioase.

Restul pacienților, în număr de 30, care au prezentat semne certe de sepsis încă de la internare, au prezentat patologii chirurgicale diferite. La acești pacienți deși antibioterapia a debutat sub forma unei terapii empirice odată cu diagnosticul de infecție, ea s-a continuat cu o terapie țintită odată ce antibiograma efectuată pe culturi a precizat germele incriminat. Riscul de progresie către un sepsis sever a fost mult mai mare. Aceasta a dus la o monitorizare atentă a pacienților și repetarea testului după 6, respectiv 24h. (Fig. 6)

Evoluția lor ulterioară a fost nefavorabilă, ducând la o monitorizare riguroasă în serviciul STI și în unele cazuri la reintervenții chirurgicale. La 3 dintre pacienți antibioterapia a fost continuată până la scăderea nivelului PCT la valori între 1-2 ng/mL, lucru care s-a înregistrat în ziua a 5-a.

Scăderea nivelului PCT sub 0,5 ng/mL a impus suprimarea antibioterapiei, la un număr de 15 pacienți, iar la restul pacienților valoarea PCT a continuat să crească, la unii dintre ei depășind valori de 10 ng/mL.

Valori crescute ale PCT s-au observat la bolnavii cu evoluție gravă sau cu complicații postoperatorii. Evoluția clinică spre sepsis a fost marcată de creșterea treptată a PCT în postoperator, uneori depășind cu mult valori de ≥ 10 ng/mL.

Pacienții cu evoluție spre sepsis sever și șoc septic au prezentat postoperator valori ale PCT $\geq 7-10$ ng/mL. Pacienții fără sepsis sever au prezentat o curbă descendentă a valorilor în perioada postoperatorie, corelată cu evoluția clinică.

Tabloul clinic și paraclinic al pacienților, precum și scăderea nivelului PCT sub 0.5 ng/mL au impus oprirea administrării antibioticului, între zilele 3 și 5 postoperator la un număr de 23 pacienți.

Reevaluarea stării clinice și măsurarea nivelului PCT s-a efectuat după 6-24 ore la toți pacienții spitalizați și în continuare antibioterapia s-a manageriat în funcție de rezultatele PCT. (Fig. 7)

Din lotul studiat un număr de 10 pacienți au necesitat

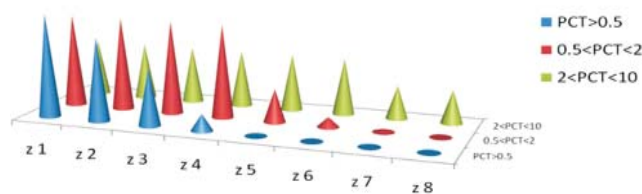


Figura 7. Durata antibioterapiei în funcție de variațiile PCT

reintervenții chirurgicale și o monitorizare susținută în serviciul de STI, unde antibioterapia a fost continuată. Dozările PCT s-au realizat în zilele 3, 5, 7 postoperator. Deși au înregistrat valori peste ≥ 10 ng/mL, un număr de 3 pacienți au prezentat scăderi semnificative ale PCT după 6-7 zile, ceea ce a impus sistarea antibioterapiei, pacienții prezentând o evoluție clinică favorabilă.

La un număr de 7 pacienți nivelurile PCT au continuat să crească semnificativ atingând valori de 50, 70 ng/mL.

La un număr de 5 pacienți, pe lângă antibioterapie susținută s-a administrat și xigris, odată cu instalarea și diagnosticarea disfuncțiilor organice multiple. Dintre aceștia doar doi pacienți au supraviețuit, determinările în dinamică ale PCT arătând scăderi semnificative, corelate cu o evoluție clinică favorabilă. Precizăm că PCT a fost semnificativ mai mică la pacienții cu sepsis comparativ cu cei cu șoc septic, în timp ce diferența între valorile PCT la pacienții cu sepsis și sepsis sever a fost la limita semnificației statistice. Valorile PCT nu au fost însă predictive pentru deces.

Discuții

Pacientul chirurgical prezintă un status imunologic alterat datorat pe de o parte șocului anestezico-chirurgical iar pe de altă parte condițiilor generale și locale asociate. (18)

Au existat numeroase încercări de a standardiza diagnosticul în infecții și de a ajunge la un consens în a standardiza și diagnosticul în sepsis. Vorbind de consensul unui diagnostic modern în sepsis, se pune problema unor markeri foarte specifici și cu mare sensibilitate. (19,20) În același timp, din punct de vedere patofiziologic infecțiile sunt foarte diverse. Este practic imposibil să găsim un singur marker pentru inflamație /infecție, care crește uniform – indiferent de cauza microbiologică a infecției, și care nu crește când inflamația este cauzată de condiții noninfecțioase (specificitate mare).

A găsi un asemenea marker pare a fi surprinzător, luând în considerație modul de abordare actual al proceselor imunologice din infecții cu diferite microorganisme. (21)

Se pune în plus întrebarea, cum poate contribui un “marker universal” la tratamentul pacienților când modul de tratament depinde de cauza microbiologică. (22)

În studiul nostru numărul de criterii SIRS la pacienții cu sepsis fără criterii de severitate a fost mai mic comparativ cu pacienții cu șoc septic ($p = 0,0011404$). Diferența între media numărului de criterii SIRS la pacienții cu sepsis fără criterii de severitate și cei cu sepsis sever precum și între

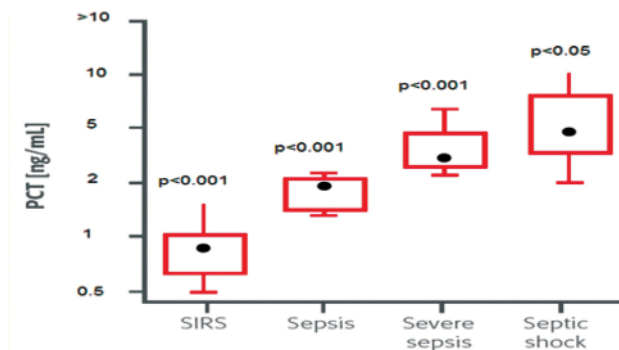


Figura 8. Variațiile nivelurilor serice ale PCT (ng/ml) la internare

media numărului de criterii de definire a SIRS la pacienții cu sepsis sever și cei cu șoc septic nu a fost semnificativă statistic. Diferența între numărul de decese în rândul pacienților cu sepsis sever și a celor cu șoc septic nu a fost semnificativă statistic, în schimb diferența între numărul de decese în rândul pacienților cu sepsis și a celor cu sepsis sever respectiv șoc septic a fost semnificativă statistic ($p < 0,00001$). (Fig. 8)

Complicațiile infecțioase postoperatorii au avut o rată crescută de morbiditate și mortalitate. În aceste cazuri, prognosticul a fost dependent de rapiditatea diagnosticului, de terapia antimicrobiană țintită pe agentul etiologic și de controlul sursei de infecție. După inițierea terapiei, monitorizarea a trebuit continuată spre a evita întârzierea unei eventuale modificări a chemoterapiei antimicrobiene dacă terapia inițială nu a fost adecvată.

Consultând datele din literatura de specialitate am constatat că s-au făcut numeroase studii comparative ale diverșilor markeri pentru inflamație și a fost studiată relația lor cu rata de mortalitate (23).

Rezultatele au confirmat că, nivelul crescut de PCT este strâns legat de infecția bacteriană și complicațiile infecției și mai mult au demonstrat că PCT crescut este un factor predictor pentru pacienții cu risc de deces. Rata de mortalitate este puternic dependentă de perioada cât PCT este crescut în timpul admisiei pacientului în STI (24).

În lotul studiat am constatat că deși au existat pacienți care au prezentat semne ale existenței unui proces inflamator localizat, nivelurile PCT au fost sub limita admisă de începere a antibioterapiei. Astfel, doar tratamentul simptomatic însoțit de tratamente locale zilnice de asanare a focarului infecțios au fost suficiente pentru o vindecare favorabilă a pacientului. La acești pacienți, antibioterapia s-a instituit doar în scop profilactic, în doză unică, continuarea sa fiind descurajată de nivelurile scăzute ale PCT.

La pacienții cu sepsis și sepsis sever antibioterapia s-a instituit încă de la internare, când nivelurile PCT au fost crescute peste $2/5$ ng/ml. Începută empiric, ea a fost modificată ulterior după obținerea rezultatelor antibiogramelor din prelucrarea produselor biologice recoltate.

Ea s-a continuat în medie 3-5 zile la pacienții cu sepsis, până când nivelurile PCT au scăzut la valori $\approx 0,5$ ng/ml.

Pacienții cu sepsis sever la care nivelurile PCT au atins valori ≥ 10 ng/ml, antibioterapia s-a continuat în medie 7 zile, după care a fost sistată.

Studiul de față ne-a permis să emitem ipoteza, verificată de datele din literatură, precum că reducerea consumului de antibiotice la pacienții septici poate duce la o serie de avantaje potențiale. În primul rând, limitarea expunerii la antibiotice este potențial cea mai bună strategie pentru a evita selectarea unor bacterii rezistente și scăderea riscului de contaminare încrucișată între pacienții cu aceste microorganisme rezistente (25). În al doilea rând, utilizarea terapiei antimicrobiene "a la long", este asociată cu costuri crescute, în special atunci când sunt folosite antibiotice cu spectru larg (26). Un impact suplimentar și chiar mai impresionant cu privire la costurile legate de tratament, se referă la faptul că prin determinările seriate ale nivelurilor PCT, a fost posibilă o monitorizare riguroasă a antibioterapiei, ceea ce a dus la o limitare a zilelor de spitalizare a pacienților septici atât în serviciul STI, cât și în secția de chirurgie. (Fig. 9)

În ceea ce privește raportul cost / beneficiu la pacientul septic chirurgical, acesta este net favorabil ideii de prevenire a infecțiilor postoperatorii printr-o antibioterapie profilactică ori de câte ori este cazul și o monitorizare riguroasă a acesteia în funcție de dozările PCT(27,28).

Datele noastre susțin că conceptul de orientare a antibioterapiei în funcție de nivelul PCT permite reducerea expunerii la antibiotice la pacienții în stare critică cu sepsis sever și șoc septic, și că această strategie este asociată cu rezultate satisfăcătoare.

Numai 2-3 determinări ale nivelului PCT (pe Z 1-3, plus o zi ulterioară, de exemplu) pot permite oprirea antibioterapiei la majoritatea pacienților chirurgicali septici (29,30).

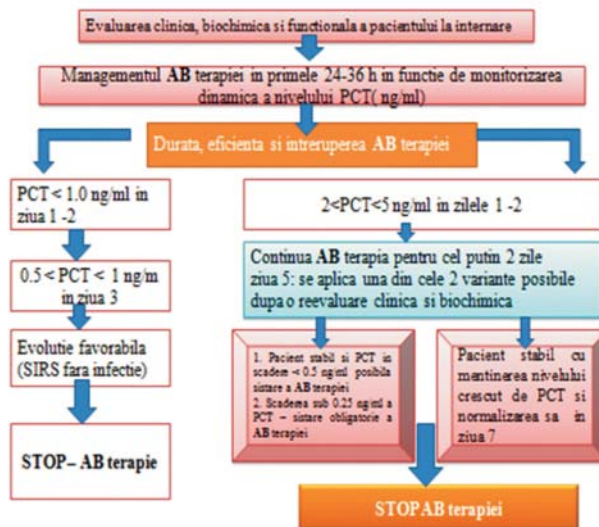


Figura 9. Managerierea antibioterapiei în funcție de fluctuațiile PCT

Concluzii

- Din nevoia de a avea o mai bună evaluare a pacienților cu sepsis în STI-chirurgie, procalcitonina(PCT), ce pare a avea o valoare semnificativă, a fost propusă ca marker pentru detecția și evaluarea infecției bacteriene
- Nivelul PCT chiar dacă crește în chirurgia fără infecție bacteriană postoperatorie, el scade însă la majoritatea pacienților fără complicații chiar în prima zi după intervenție.
- Nivelul PCT crește după prima zi postoperatorie numai la pacienții cu infecții bacteriene .
- Rezultatele au confirmat că, nivelul crescut de PCT este strâns legat de infecția bacteriană și complicațiile infecției și mai mult au demonstrat că PCT crescut este un factor predictiv pentru pacienții cu risc de deces.
- Rata de mortalitate este puternic dependentă de perioada cât PCT este crescut în timpul admisieii pacientului în STI.
- Măsurarea în dinamică a PCT poate fi factor predictiv pentru infecțiile cu potențial letal. Avem deci un marker de inflamație care diferențiază bine infecțiile bacteriene de alte cauze inflamatorii, monitorizează mai bine infecția bacteriană și stratifică mai bine grupurile cu risc de mortalitate.
- PCT este mai degrabă un marker specific pentru infecțiile bacteriene severe la pacienții cu suspiciune de sepsis, ea fiind utilizată ca ghid de inițiere a antibioticoterapiei la pacienții septici și de monitorizare și diminuare a duratei antibioterapiei.
- Ca factor predictiv pentru severitatea infecției, poate direcționa tratamentul antibacterian (durata tratamentului și eficiența).
- Întrebarea privind determinarea valorii PCT ca ghid de tratament antibacterian ce poate reduce mortalitatea sau morbiditatea la pacienții chirurgicali de S.T.I. rămâne să fie pe deplin evaluată de studiile viitoare.

Bibliografie

1. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112(1):235-43.
2. Siloși C, Ghelase F, Siloși I, Ghelase SM, Rogoz S, Cioară F, et al. The evaluation of immunoinflammatory response in acute bacterial peritonitis *Chirurgia (Bucur)*. 2010;105(6):789-96. [Article in Romanian]
3. Israil AM, Delcaru C, Palade RS, Chifiriuc C, Iordache C, Vasile D, et al. Bacteriological aspects implicated in abdominal surgical emergencies. *Chirurgia (Bucur)*. 2010;105(6):779-87.
4. Mc Lean AS, et al. *Yearbook of Intensive Care* 2007.
5. Marinescu SM. Noii biomarkeri. Valoarea diagnostică și prognostică la pacienții critici. Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicina de urgență. 2007, p. 269.
6. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):498-505. Epub 2007 Dec 20.
7. Laborator Synevo. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010. Ref Type: Catalog.
8. Lothar T. Inflammation. Procalcitonin (PCT). In: *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1998. p. 710-713.
9. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2000 Mar;26 Suppl 2:S148-52.
10. www.mayomedicallaboratories.com. Test catalog. Procalcitonin, Serum.
11. Schuetz P, Christ-Crain Mirjam, Müller B. Procalcitonin for disease severity assessment and guidance of treatment. *Advances in sepsis*. 2008.
12. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(5):578-85.
13. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):210-7.
14. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13(2):483-94, xi.
15. Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Périat P, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners [SRCTN73182671]. *BMC Fam Pract*. 2005;6:34.
16. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(4):1058-67.
17. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2596-602.
18. Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):941-52.
19. Muller B, et al. *Eur J of Clin Investigation* 2007; 37.
20. Nysten E, Muller B, Becker KL, Snider R. The future diagnostic role of procalcitonin levels: the need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):823-4; author reply 826-7. *Comment on Clin Infect Dis*. 2002;35(2):156-61.
21. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1996-2003.
22. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in *Crit Care Med*. 2008;36(4):1394-6.
23. Steven Tallia and Jolanta E. Kunicka, PhD/- Sepsis: Improving the odds. *Perspectives • Spring 2009* www.siemens.com/diagnostics.
24. Jensen JU, Heslet L, Jensen Th, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34(10): 2596-602
25. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blind intervention trial.

- Lancet. 2004;363:600-7.
26. Westphal M, et al. Eur Resp J 2004; 24.
 27. Christ- Crain M et al. Yearbook of Intensive Care 2007.
 28. Assicot M, Gendrel D, Garsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet. 1993;341(8844): 515-8.
 29. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham, Angus D, Cook D, et al. 2001/SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4): 1250-6.
 30. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101(6):1644-55.
 31. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, et al. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. Clin Chem Lab Med. 2004;42(4):440-9.