

Indicatori de prognostic în sepsis. Utilizarea modelului PIRO de descriere a sepsisului

Prognostic factors in sepsis. Using PIRO model in describing sepsis

Mădălina DUȚU¹, Voicu BOSCAIU², Dan CORNECI¹

¹Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București

²Institutul de Statistică Matematică și Matematică Aplicată „Gh. Mihoc – C. Iacob”, București

REZUMAT

Introducere. PIRO este un model creat pe baza predispoziției și comorbidităților preexistente, a naturii și amplitudinii infecției, a caracteristicilor răspunsului gazdei și a disfuncțiilor de organ rezultate. Obiectivul studiului a constat în studierea diversilor factori clinici cu impact asupra prognosticului la pacienții septici din terapie intensivă.

Material și metodă. Studiul a fost retrospectiv, pe o perioadă de 2 ani, incluzând pacienții diagnosticați cu sepsis/sepsis sever/șoc septic în primele 24 de ore ale admisieii în terapie intensivă. Au fost studiate variabilele clinice cu scopul includerii lor în componentele modelului PIRO.

Rezultate. Au fost incluși în studiu 152 de pacienți (51,9% bărbați, vârstă medie 69,9 ani, mortalitatea de 77,6%). Vârsta medie a pacienților de sex masculin care au supraviețuit a fost semnificativ mai mică ($p = 0,002$) decât a celor care au decedat: 61 față de 71 de ani. Indexul de comorbiditate Charlson a fost semnificativ mai mare pentru pacienții decedați ($p = 0,043$). Mortalitatea cazurilor cu infecții nosocomiale a fost mai ridicată comparativ cu cea din infecțiile comunitare. La pacienții cu infecție localizată, incidența decesului a fost mai mică (72% față de 87% pentru infecția generalizată), diferența fiind semnificativă statistic ($p = 0,044$), OR = 0,385, (CI = 0,161-0,923). Mortalitatea a fost mult mai ridicată la cazurile de sepsis pulmonar și abdominal (78,1%, respectiv 73,9%), comparativ cu sepsisul urinar: 55,5%. Mortalitatea în cazurile cu germeni Gram negativi a fost mai ridicată față de cele germeni Gram pozitivi (80% față de 76,9%), cu valoare maximă în cazul asocierii germenilor Gram negativi cu fungi (83,3%). Incidența decesului a crescut semnificativ cu numărul de disfuncții de organ ($p < 0,001$) și s-a asociat negativ cu valoarea lactatului la 48 de ore ($p = 0,044$). Indicele de hipoxemie < 100 s-a corelat pozitiv cu rata decesului, iar valoarea indicelui de hipoxemie > 250 măsurată la 72 de ore s-a corelat cu supraviețuirea.

Concluzii. Indexul de comorbiditate Charlson constituie un bun indicator al riscului de deces atașat componentei P, pentru componenta I extensia infecției s-a dovedit factorul cu valoare prognostică, iar numărul de organe cu disfuncție la admisia în terapie intensivă, precum și valoarea lactatului la 48 de ore pot fi indicatori de prognostic aparținând componentei O în construirea modelului PIRO de stadializare a pacienților septici.

Cuvinte cheie: sepsis, PIRO, Charlson Comorbidity Index, prognostic

Adresă de corespondență:

Mădălina Duțu, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, Bd. Mărăști nr. 17, sector 1, București

E-mail: madalinadutu236@yahoo.com

ABSTRACT

Backgrounds. PIRO model is created based on preexisting comorbidity (predisposition) and the nature and extent of infection, the characteristics of the host response and organ dysfunction results. The aim of this study was to assess the impact of various clinical factors on prognosis in septic patients in intensive care.

Results. There were 152 patients included in the study (51.9% male, mean age 69.9 years, 77.6% mortality). The mean age of male survivors was significantly lower ($p = 0.002$) than that of dead males: 61 to 71 years. Charlson comorbidity index was significantly higher in patients who died ($p = 0.043$). Mortality cases of nosocomial acquired infections were higher compared to that of community acquired. The incidence of death was lower at patients with local infection (72% vs 87%), the difference being statistically significant ($p = 0.044$), OR = 0.385 (CI = 0.161-0.923). Mortality rate was significantly higher in lung and abdominal sepsis cases (78.1% and 73.9%) compared to the urinary sepsis: 55.5%. Gram negative infections caused higher mortality than Gram positive (80% versus 76.9%), with maximum value for Gram negative associated with fungus cases (83.3%). Death rate increased significantly with the number of organ dysfunction ($p < 0.001$) and decreased with lower blood lactate concentration at 48 hours ($p = 0.044$). Hypoxemia index < 100 correlated to death rate and hypoxemia index value > 250 measured at 72 hours is positive correlated with survival.

Conclusions. Charlson comorbidity index is a good risk prognostic factor and could be attached to P component and the infection extension proved to be a good prognostic factor for I component. The number of organs dysfunction at admission time and the amount of lactate at 48 hours may be indicators belonging to O component.

Keywords: sepsis, PIRO, Charlson Comorbidity Index, prognostic indicator

INTRODUCERE

Sepsisul a devenit o problemă de sănătate publică globală și reprezintă o condiție patologică relativ comună în terapia intensivă, cu un impact major asupra resurselor și a costurilor de sănătate (1). Similar politraumei, infarctului miocardic acut sau stroke-ului, rapiditatea administrării terapiei adecvate în primele ore crește șansa influențării favorabile a prognosticului (2). Criteriile definiției actuale a sepsisului conform Conferinței de consens din 2001, revizuite în 2004, 2008, 2012, deși extinse, nu permit caracterizarea, stadializarea sau prognosticarea răspunsului la terapiile aplicate. Apare astfel necesitatea creării unui sistem de stadializare care să stratifice pacienții pe baza riscului de bază de prognostic defavorabil, dar și a potențialului de a răspunde la tratament (3,4). Pornind de la un sistem propus de **The Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, din anul 2000** (5), s-a introdus un model ipotetic pe baza predispoziției și comorbidităților preexistente, a naturii și amplitudinii infecției, a caracteristicilor răspunsului gazdei și a disfuncțiilor de organ rezultate, sub acronimul PIRO (6). Un astfel de sistem de stadializare a sepsisului aduce o bază utilă pentru stratificarea riscului (7) și oferă posibilitatea diferențierii între mortalitatea rezultată din infecție și cea cauzată de răspunsul la infecție (Tabelul 1).

OBIECTIVUL STUDIULUI

Studierea diversilor factori clinici cu impact asupra prognosticului la pacienții septici din terapie intensivă, ce pot fi incluși în cadrul unui studiu viitor în componentele unui model PIRO.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost retrospectiv, pe o perioadă de 2 ani, incluzând pacienții diagnosticați cu sepsis/sepsis sever/șoc septic în primele 24 de ore ale admisieii în terapie intensivă conform definițiilor SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (6). Următoarele variabile au fost înregistrate pentru descrierea componentei P: vârsta, sexul, patologia asociată preexistentă, locul admisieii, Charlson Comorbidity Index (CCI – un index de comorbiditate care clasifică prognosticul dat de bolile asociate în studii longitudinale) (8). Pentru componenta I s-au studiat originea infecției, extensia, etiologia, prezența bacteriemiei. Răspunsul gazdei a fost caracterizat prin valorile temperaturii, alurii ventriculare, tensiunii arteriale sistolice și ale numărului de leucocite, urmărite în dinamică. Disfuncția de organ a fost evaluată prin determinări seriate în primele 5 zile ale următorilor parametri: lactatul, numărul de disfuncții de organ la internarea în terapie, indicele de hipoxemie ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$), scorurile SOFA, APACHE II,

TABELUL 1. Sistemul PIRO de stadializare a sepsisului, conform 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

Domeniu	Prezent	Viitor	Motivație
Predispoziție	Patologie asociată preexistentă cu probabilitate redusă de supraviețuire pe termen scurt. Credințe religioase sau culturale, vârstă, sex	Polimorfism genetic în componentele răspunsului inflamator (ex: receptor Toll-like, TNF, IL-1, CD14); înțelegere sporită a interacțiunilor între germenii patogeni și bolile gazdei	În prezent, factorii de comorbiditate preexistenți influențează morbiditatea și mortalitatea potențială atribuibilă agresiunii acute; consecințele dăunătoare ale agresiunii vor depinde major de predispoziția genetică (în viitor)
Agresiune (Infecție)	Sensibilitatea și cultura agenților patogeni infectanți; Detectia bolilor care se pretează la controlul sursei.	Măsurarea produșilor microbieni (lipozaharide, mannan, ADN bacterian); profiluri ale transcripției genice.	Terapiile specifice direcționate împotriva agresiunii inițiale necesită dovedirea și caracterizarea agresiunii.
Răspuns	SIRS, alte semne de sepsis, șoc, proteina C reactivă.	Markeri nespecifici ai inflamației activate (ex: procalcitonina/IL6) sau ai insuficienței răspunsului gazdei (HLA-DR); detectarea specifică a țintei terapiei (ex: proteina C, TNF, factorul de activare plachetară).	Atât riscul de deces, cât și potențialul de a răspunde la tratament variază cu măsurări nespecifice ale severității bolii (ex: șoc); terapia specifică mediator-țintă bazată pe prezența și activitatea unui mediator.
Disfuncția de organ	Disfuncția de organ evaluată prin numărul organelor afectate sau prin scoruri compozite (ex: MODS, SOFA, logistic organ dysfunction system, Pediatric Multiple Organ Dysfunction, Pediatric Logistic Organ Dysfunction).	Măsurări în dinamică ale răspunsului celular la agresiune – apoptoză, hipoxie citopatică, stres celular.	Răspunsul la terapia preemptivă (țintirea microorganismului sau a mediatorilor inițiali) nu este posibil dacă deteriorarea este deja prezentă; în acest caz sunt necesare terapiile țintite pe procesul de leziune celulară.

SAPS 3. Prognosticul a fost reprezentat de supraviețuirea la externarea din spital. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul aplicațiilor SPSS 13.0, Microsoft Excel, GraphPad Prism 5.00 și Statistica 7.0.

REZULTATE

Au fost incluși în studiu 152 de pacienți (51,9% bărbați, vârstă medie 69,9 ani, mortalitatea de 77,6%). Durata medie de staționare în terapie intensivă a fost de 10,5 zile. Procentul de supraviețuire nu a fost diferit între sexe (20,3 versus 23,1), vârsta medie a pacienților de sex masculin care au supraviețuit a fost semnificativ mai mică ($p = 0,002$ pentru Testul T^2 Student) decât a celor care au decedat: 61 față de 71 de ani (Tabelul 2). La pacienții de sex masculin, vârsta s-a asociat semnificativ ($p = 0,003$) cu mortalitatea. Astfel, pentru vârste $< 61,5$ ani incidența decesului este 47,6% în timp ce pentru vârste $> 61,5$ incidența decesului este 87,7%. Indexul de comorbiditate Charlson a fost semnificativ mai mare pentru pacienții decedați (4 față de 2,5 la supraviețuitori), ($p = 0,043$, Testul T^2 Student), corelându-se cu prognosticul. (Tabelul 3, Fig. 1). Analizând originea infecției, pentru cele nosocomiale mortalitatea a fost mai

ridicată comparativ cu cele comunitare (82% față de 73%), dar diferența nu e semnificativă statistic. Luând în considerare extensia infecției (localizată/generalizată), la pacienții cu infecție localizată incidența decesului a fost mai mică (72% față de 87%), diferența fiind semnificativă statistic ($p = 0,044$, Testul Fisher), cu odd ratio OR = 0,385 semnificativ mai mic decât 1 (CI = 0,161-0,923) pentru infecția localizată în raport cu cea generalizată. Mortalitatea a fost mult mai ridicată la cazurile de sepsis pulmonar și abdominal (78,1%, respectiv 73,9%), comparativ cu sepsisul urinar: 55,5%. Prezența bacteriemiei nu a influențat rata decesului, dar a fost cel mai des întâlnită la cazurile cu extensie generalizată: 78,6% față de 36,8% în cazurile localizate, diferență semnificativă statistic ($p = 0,003$ pentru Testul Fisher), OR = 0,159 semnificativ mai mic decât 1 (CI = 0,042-0,596) pentru bacteremie absentă în raport cu bacteremie prezentă. Etiologia germenilor a fost dominată de germenii Gram negativi (incidența de 61,94%) din totalul cazurilor cu agentul etiologic al sepsisului identificat, mortalitatea în aceste cazuri fiind mai ridicată față de cea a sepsisului cu germeni Gram pozitivi (80% față de 76,9%). Cea mai înaltă valoare a mortalității a fost întâlnită în cazul asocierii germenilor Gram negativi cu fungi (83,3%).

TABELUL 2. Structura pacienților din STI în funcție de vârstă, sex și mortalitate

SEX	EXITUS	Media	N	% din N	Dev. Std.	Mediana	Minimum	Maximum
F	Nu	70,20	15	20,3%	15,88	75,00	23	84
	DA	71,42	59	79,7%	13,90	77,00	32	92
	Total	71,18	74	100,0%	14,21	76,50	23	92
M	NU	61,00	18	23,1%	12,81	60,50	37	82
	DA	71,17	60	76,9%	11,14	73,50	43	88
	Total	68,82	78	100,0%	12,25	72,00	37	88

TABELUL 3. Indexul de comorbiditate Charlson în funcție de mortalitate

EXITUS	Media	N	Deviația Std.	Mediana	Minimum	Maximum	% din Total N
NU	2,94	32	2,063	2,50	0	7	21,2%
DA	3,83	119	2,233	4,00	0	9	78,8%
Total	3,64	151	2,222	3,00	0	9	100,0%

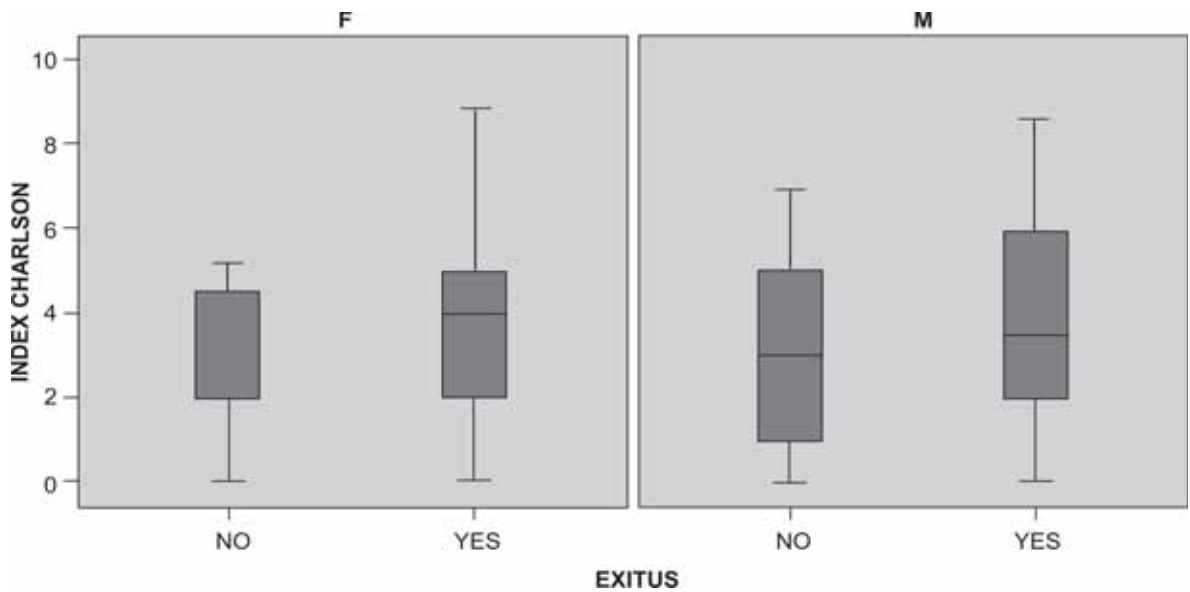


FIGURA 1. Reprezentarea Boxplot a Indexului Charlson în funcție de sex și de deces

Incidența decesului a crescut semnificativ proporțional cu numărul de disfuncții de organ ($p < 0,001$ pentru testul de asociere liniară și testul χ^2 al lui Pearson) (Tabelul 4). Urmărirea în dinamică a lactatului a arătat că valoarea lactatului la 48 de ore se corelează cu prognosticul, fiind semnificativ mai mică pentru supraviețuitori ($p = 0,044$, testul T2 Student) (Fig. 2). Indicele de hipoxemie ($PaO_2/FiO_2 < 100$), indiferent de momentul determinării (la debut, la 48 de ore sau în zilele 3-5) s-a asociat pozitiv cu rata decesului, un singur caz supraviețuind, după cum valoarea indicelui de hipoxemie > 250 măsurată la 72 de ore de la admisie s-a asociat pozitiv cu supraviețuirea (Tabelul 5). Modificările temperaturii, pulsului, prezența hipotensiunii, variația numărului de leucocite nu s-au asociat semnificativ statistic cu prognosticul.

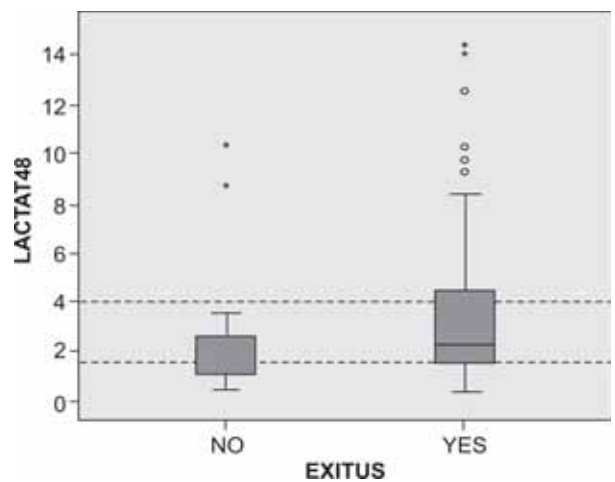


FIGURA 2. Reprezentarea Boxplot a lactatului la 48 de ore în funcție de mortalitate

TABELUL 4. Tabelul de contingență pentru numărul de disfuncții de organe și mortalitate

Nr. disfuncții organ		EXITUS		Total
		Supra-viețuitori	Decedați	
1-2	Nr. cazuri	19	22	41
	%	46,3%	53,7%	100,0%
3-4	Nr. cazuri	13	66	79
	%	16,5%	83,5%	100,0%
> 4	Nr. cazuri	0	30	30
	%	0,0%	100,0%	100,0%
Total	Nr. cazuri	32	118	150
	%	21,3%	78,7%	100,0%

TABELUL 5. Indicele de hipoxemie la 72 de ore în raport cu supraviețuirea

PaO ₂ /FIO ₂ la 72 de ore		EXITUS		Total
		NU	DA	
< 100	Nr. cazuri	0	9	9
	%	0,0%	100,0%	100,0%
100-250	Nr. cazuri	6	57	63
	%	9,5%	90,5%	100,0%
>250	Nr. cazuri	22	29	51
	%	43,1%	56,9%	100,0%
Total	Nr. cazuri	28	95	123
	%	22,8%	77,2%	100,0%

DISCUȚII

Acest studiu și-a propus identificarea unor variabile care, într-un studiu ulterior, vor putea fi asociate cu fiecare componentă a scorului PIRO și care sunt predictorii buni ai mortalității în spital la pacienții admiși cu sepsis. Lipsa de omogenitate a lotului (pacienții având diverse cauze de sepsis) a făcut să fie necesar un număr mult mai mare de cazuri pentru ca unele rezultate să aibă semnificație statistică.

Deși procentul de supraviețuire nu a diferit semnificativ în funcție de sex, rezultatele studiului au arătat că bărbații care dezvoltă sepsis au șanse mai mici de supraviețuire începând de la o vârstă mult mai mică decât cea a femeilor (61 de ani față de 70 de ani).

Indicele de comorbiditate Charlson s-a dovedit a fi un bun indicator al prognosticului, fiind semnificativ mai mare la non-supraviețuitori; nicio femeie cu CCI > 5 nu a supraviețuit. Aceste date sunt concordante cu cele oferite de literatură (9). CCI ne arată în același timp și riscul de bază de mortalitate al populației din studiu existent anterior instalării sepsisului; mortalitatea ridicată înregistrată poate fi legată de prezența unei medii a scorului Charlson de 3,69 și a unei mediane de 3, valori la care rata de mortalitate prezisă de indexul Charlson este de peste 52% la 1 an (10).

Extensia infecției s-a dovedit a avea valoare prognostică, infecția generalizată înregistrând o mortalitate mai ridicată față de infecția localizată. În literatură extensia infecției a fost, de asemenea, inclusă în componenta I a scorului PIRO (11). Originea infecției (comunitară/nosocomială) și extensia s-au dovedit a fi variabile independente. Deși prezența bacteriemiei nu a putut fi considerată element de prognostic, în situațiile cu extensie generalizată a existat o incidență semnificativ mai mare a bacteriemiei: 78,6%, față de 36,8% în cazurile localizate (p=0,003 pentru Testul Fisher).

Mortalitatea cea mai ridicată s-a înregistrat la sepsisul pulmonar și abdominal, comparativ cu cel urinar, concordant cu datele din literatură. De asemenea, prognosticul cel mai defavorabil l-au avut cazurile de sepsis cu germeni Gram – sau asocierea germenilor Gram – cu fungi, confirmând rezultatele studiilor existente (12,13).

Numărul de disfuncții de organ prezente la admisia în STI s-a dovedit un factor important de prognostic al mortalității, afectarea a peste două organe crescând mortalitatea de la 53,7% la 83,5%. Un alt indicator cu valoare prognostică a fost concentrația lactatului măsurată la 48 de ore, scăderea sa asociindu-se cu supraviețuirea. Lactatul este o măsură a hipoxiei celulare, rolul său fiind important pentru oglindirea globală a disfuncțiilor de organe în cadrul componentei O a scorului PIRO. Indicele de hipoxemie scăzut sub 100, indiferent de momentul măsurării, s-a corelat puternic cu mortalitatea, independent de originea pulmonară sau extrapulmonară a sepsisului, ca expresie a disfuncției severe pulmonare și a insuficienței oxigenării. O valoare a indicelui de hipoxemie > 250 la 72 de ore s-a asociat cu creșterea supraviețuirii. Studiul confirmă observația lui Levy et al că ameliorarea precoce (comparativ cu momentul admisiei) a funcțiilor cardiovasculare, renală sau respiratorie s-a asociat puternic cu supraviețuirea (14).

CONCLUZII

Indexul de comorbiditate Charlson constituie un bun indicator al riscului de deces atașat componentei P (Predispoziție) la pacienții septici. Pentru componenta I (Infecție), extensia infecției s-a dovedit factorul cu importantă valoare prognostică, iar numărul de organe cu disfuncție la admisia în terapie intensivă, precum și valoarea lactatului la 48 de ore pot fi indicatori de prognostic aparținând componentei O (infecție de Organ) în construirea modelului PIRO de sta-dializare a pacienților septici.

BIBLIOGRAFIE

1. **Jawad I., Lukšić I., Rafnsson S.B.** Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of Global Health*. 2012; 2(1) 010404.
2. **Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., et al.** Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32:858-873.
3. **Vincent J.L., Ocampos Martinez E.** Evolving Concepts in Sepsis Definitions. *Crit Care Clin*. 25 (2009) 665-675.
4. **Vincent J.L.** PIRO: the key to success? In: Rello J., Diaz E., Rodríguez A., editors. Management of sepsis: the PIRO approach. New York: Springer; 2009. p. 1-9.
5. **Marshall J.C., Vincent J.L., Fink M.P., et al.** (2003) Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 31:1560-1567.
6. **Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003. 29:530-538.
7. **Rabello L.S.C.F., Rosolem M.M., Leal J.V., Soares M., Lisboa T., Salluh J.I.F.** Understanding the PIRO concept: from theory to clinical practice – Part 2. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010; 22(1):64-68.
8. **Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J., Gold J.** Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11):1245-1251.
9. **Kastner C., Armitage J., Kimble A., Rawal J., Carter P.G., Venn S.** The Charlson comorbidity score: a superior comorbidity assessment tool for the prostate cancer multidisciplinary meeting. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2006; 9:270-274. doi:10.1038/sj.pcan.4500889.
10. **Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40:373-83.
11. **Opal Steven M.** Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; Vol.6, No. 3 (Suppl.); S55-60.
12. **Alberti C., Brun-Buisson C., Chevret S., Antonelli M., Goodman S.V., Martin C., Moreno R., Ochagavia A.R., European Sepsis Study Group et. al.** Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, 171:461-468.
13. **Moreno R.P., Metnitz B., Adler L., Hoechtl A., Bauer P., Metnitz P.G.** SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med*. 2008; 34:496-504.
14. **Levy M.M., Macias W.L., Vincent J.L. et al.** Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005; 33:2194-201.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro