

Noii biomarkeri. Valoarea diagnostica si prognostica la pacientii critici

Serban M. Marinescu¹

267

A. Sepsisul- probleme de evaluare si diagnostic

Sepsisul este un sindrom caracterizat prin raspuns sistemic inflamator la infectie. In US este o problema semnificativa de sanatate unde sunt estimate ~ 750.000 cazuri anual (1). Este a 3 – a cauza de deces in tarile dezvoltate, egaland pe cea din infarctul miocardic acut (IMA) Incidenta sepsisului este in continua crestere. Mortalitatea crescuta implica nevoia de a perfectiona metodele de diagnostic si management ale pacientului cu sepsis.

In pofida mijloacelor medicale avansate si introducerii unor noi abordari terapeutice, au fost facute progrese nesemnificative referitor la diagnostic. Avansul in intelegerea patofiziologiei trebuie translat in practica clinica pentru o detectie mai precoce si identificare cu mai mare acuratete a pacientului cu sepsis.

1. Diagnosticul sepsisului

Cel mai important in diagnosticul sepsisului este a-l diferentia de alte cauze de reactie sistemica non – infectioasa (SIRS) (2). In prezent, mijloacele disponibile de diagnostic nu sunt nici atat de sensibile si nici destul de specifice spre a face distinctia dintre pacientul cu sepsis de cei cu SIRS (leucocitoza, hipertermia, tahicardia – simptome comune la pacientul critic), manifestarile clinice fiind in mare parte asemanatoare.

De rutina, sunt utilizate culturile microbiologice spre a distinge infectia de alte cauze non – infectioase de SIRS. De multe ori sensibilitatea scazuta si intarzierea rezultatelor sunt mijloace de diagnostic dificil de utilizat, facand

¹ Clinica A.T.I. – Spitalul Universitar de Urgenta Elias

nesigura corelatia dintre terapia cu antibiotice si raspunsul pacientului.

Ce caracteristici ar trebui sa aiba un bun test de diagnosticare pentru sepsis? Aceasta provocare a condus la multe cercetari pentru a descoperi care sunt biomarkerii patognomonici pentru diagnostic. S-a concluzionat ca un biomarker ideal ar trebui sa aiba urmatoarele caracteristici:

- 1) specificitate si sensibilitate;
- 2) stabil in esantioanele recoltate;
- 3) usor de prelucrat;
- 4) rezultate rapid disponibile;
- 5) costuri rezonabile, permisive;

Numerosi biomarkeri s-au presupus a avea valoare in diagnosticarea sepsisului. Multi dintre ei s-au dovedit a nu putea fi utilizati cu eficienta datorita dificultatilor tehnice pentru a fi masurati sau valoarea diagnostica slaba. In fapt multi dintre acestia sunt asociati proceselor inflamatorii in general, valoarea lor fiind limitata pentru studiile experimentale si nu in aplicatiile clinice.

La pacientii admisi in ICU, rata de mortalitate creste de la 12% la pacientii fara infectie pana la 44 % la pacientii cu infectie (3). Tratamentul antimicrobian efectiv are importanta cruciala pentru prognostic, intarzierea lui crescand substantial mortalitatea.

Spre a preveni complicatiile in sepsis este nevoie de a optimiza diagnosticul spre a putea monitoriza controlul sursei si efectul chemoterapiei antimicrobiene.

In prezent, in conditii de infectie, laboratoarele de microbiologie nu pot oferi un diagnostic rapid si corect. Semnele clasice de sepsis nu ne ofera posibilitatea de a directiona cel mai corect tratament.

Markerii pentru inflamatie ca proteina C – reactiva (CRP) si leucocitele sunt departe de a oferi o perfecta specificitate si sensibilitate pentru sepsis.

Din nevoia de a avea o mai buna evaluare a pacientilor cu sepsis in ICU, procalcitonina, ce pare a avea o valoare semnificativa, a fost propusa ca marker pentru detectia si evaluarea infectiei bacteriene.

2. Markerii pentru sepsis; Evaluare si limite de abordare

Au existat numeroase incercari de a standardiza diagnosticul in infectii si de a ajunge la un consens in a standardiza si diagnosticul in sepsis. Aceasta a dus la cresterea ratei de succes la pacientii care primesc tratament specializat multidisciplinar.

Vorbind de consensul unui diagnostic modern in sepsis, se pune problema unor markeri foarte specifici si cu mare sensibilitate. In acelasi timp d.p.d.v.

patofiziologic infectiile sunt foarte diverse . Pare a fi nerealistic sa gasim un singur marker pentru inflamatie/infectie, care creste uniform – indiferent de cauza microbiologica a infectiei, si care nu creste cand inflamatia este cauzata de conditii noninfectioase (specificitate mare). A gasi un asemenea marker pare a fi surprinzator luand in considerare modul de abordare actual al proceselor imunologice din infectii cu diferite microorganisme.

Se pune in plus intrebarea, cum poate contribui un "marker universal" la tratamentul pacientilor cand modul de tratament depinde de cauza microbiologica.

A lua in considerare mai multi markeri pentru inflamatie care cresc atunci cand una sau doua clase de microorganisme cauzeaza infectia pare a fi o abordare mai realista d.p.d.v. patofiziologic. Numeroase studii au testat sensibilitatea si specificitatea acestor markeri in sepsis sau infectie fara a face diferente intre clasele de microorganisme care cauzeaza infectia.

3. Procalcitonina (PCT)

Este prohormon al calcitoninei – hormonul homeostaziei calciului. Calcitonina este produsa in celulele C ale medulare glandei tiroide.

La animale de studiu, PCT si alti precursori ai calcitoninei au fost izolati si in alte tesuturi: suprarenala, splina, maduva, creier, ficat, pancreas, colon, plaman etc.

Nivelul de calcitonina matura nu creste semnificativ in sepsis (se pare datorita diferentei de activitate enzimatica mult mai semnificativa in cazul PCT).

Actiunea fiziologica a PCT nu este deocamdata bine stabilita la nivel molecular. Totusi cercetarile presupun un efect pe productia de c AMP intracelular, modularea integrin – CD (antigen)(6), modificarea chemotoxiei monocitelor, cresterea nivelului de NO in sepsis (7).

O complicatie frecventa a sepsisului este insuficienta renala acuta oligurica. In aceste cazuri rata de eliminare renala a PCT poate afecta interpretarea . Timpul de semiviată al PCT variaza in aceste conditii de la 30 la 44 ore in functie de severitatea disfunctiei renale. Se sugereaza totusi ca, masurarea PCT poate fi utilizata la pacientii cu insuficienta renala acuta sau in timpul tratamentului de hemodializa (evaluare cu atentie si limitata) (8).

3.1. Valoarea PCT in trauma si chirurgie

Complicatiile infectioase postoperatorii au o rata crescuta de morbiditate si mortalitate. In aceste cazuri, prognosticul este dependent de rapiditatea diagnosticului, de terapia antimicrobiana tinta pe agentul etiologic si de controlul sursei de infectie. Dupa initierea terapiei, monitorizarea trebuie

continuata spre a evita intarzierea unei eventuale modificari a chemoterapiei antimicrobiene daca terapia initiala nu a fost adecvata.

Monitorizarea prin masurarea proteinei C - reactive (CRP) s-a dovedit a avea serioase limite. Dupa chirurgie si trauma acest marker creste, ajungand la un platou in ziua 2 - 4 dupa eveniment, in cele mai multe cazuri nefiind un ghid pentru un tratament precoce in infectiile bacteriene (9). CRP creste in aproape toate cazurile dupa chirurgia abdominala, dar ca marker predictibil pentru complicatiile bacteriene infectioase are o valoare mult prea tardiva.

Ca alternativa, PCT are valoare de monitorizare mult mai corecta. Nivelul PCT chiar daca creste in chirurgia fara infectie bacteriana postoperatorie, el scade insa la majoritatea pacientilor fara complicatii chiar in prima zi dupa interventie. Nivelul PCT creste dupa prima zi postoperatorie numai la pacientii cu infectii bacteriene (10).

Likewise a gasit ca nivelul PCT creste usor spre moderat dupa trauma dar scade in 24 ore.

3.2. Procalcitonina, Proteina C - reactiva, Sensibilitate/ Specificitate

In pofida faptului ca exista studii care dovedesc existenta unor limite in evaluarea prin markeri, rezultatele privind sensibilitatea si specificitatea sunt clar in favoarea PCT in comparatie cu CRP ca marker in sepsis (11).

S-au facut numeroase studii comparative ale diversilor markeri pentru inflamatie si relatia lor cu rata de mortalitate. Rezultatele au confirmat ca, nivelul crescut de PCT este strans legat de infectia bacteriana si complicatiile infectiei si mai mult au demonstrat ca PCT crescut este un factor predictor pentru pacientii cu risc de deces. Rata de mortalitate este puternic dependenta de perioada cat PCT este crescut in timpul admisiei pacientului in TI.

In concluzie, masurarea in dinamica a PCT poate fi factor predictiv pentru infectiile cu potential letal. Avem deci un marker de inflamatie care diferentiaza bine infectiile bacteriene de alte cauze inflamatorii, monitorizeaza mai bine infectia bacteriana si stratifica mai bine grupurile cu risc de mortalitate. Ca factor predictiv pentru severitatea infectiei, poate directiona tratamentul antibacterian (durata tratamentului si eficienta).

Intrebarea privind valoarea PCT ca ghid de tratament antibacterian ce poate reduce mortalitatea sau morbiditatea la pacientii de T.I. ramane sa fie pe deplin evaluata de studiile viitoare.

3.3 Rolul PCT-ului in stabilirea antibioterapiei in infectiile tractului respirator

Cea mai frecventa sursa de infectie sistemica o reprezinta plamanul. 75% din dozele de antibiotice sunt prescrise pentru infectii acute de tract respirator (IATR) in ciuda predominentei virale a acestora. Aceasta excesiva utilizare de antibiotice este cauza principala a cresterii frecventei de rezistenta.

Pentru limitarea utilizarii antibioticelor este necesara diferentierea rapida a infectiilor bacteriene de cele virale.

Studiul randomizat "ProRESP" a aratat recent capacitatea masuratorilor PCT de a identifica IATR bacteriene care necesita tratament antimicrobian in zona departamentului de urgenta (13).

PCT a fost ales ca test marker, din cauza avantajelor fata de CRP si alti markeri inflamatori, si anume: o crestere precoce in infectie, o valoare predictiva negativa mai buna si cresterea neatenuata in prezenta medicamentelor imunosupresive (ex. steroizi la pacientii cu COPD).

PCT a fost masurat folosind un test rapid cu o sensibilitate de 0,06 $\mu\text{g/l}$ (Kryptor PCT). Timpul testului, pentru masuratorile PCT a fost mai mic de 20 de minute iar rezultatele au fost disponibile in mod obisnuit intr-o ora (24 de ore pe zi, 7 zile pe saptamina).

Medicii cercetatori au folosit un algoritm dezvoltat la Spitalul Universitar Basel, Elvetia, pentru a clasifica pacientii din grupul PCT in 4 sub grupe potrivit probabilitatii infectiei bacteriene.

Urmatoarele valori de PCT au derivat prin calcularea unor proportii pe mai multe nivele si optimizare pentru camera de garda si spital:

- Un nivel PCT de $< 0.1 \mu\text{g/l}$ a sugerat absenta infectiei bacteriene si inceperea sau continuarea antibioticelor a fost puternic descurajata. Terapia cu antibiotice poate fi considerata doar la pacientii critici. Daca s-au dat antibiotice, o intrerupere rapida a terapiei cu antibiotic dupa 1-3 zile a fost aprobata daca nivelul PCT, verificat zilnic, a ramas de $< 0.1 \mu\text{g/l}$.
- Un nivel PCT intre 0.1 si $0.25 \mu\text{g/l}$. a aratat ca o infectie bacteriana este posibila si deasemenea, inceperea sau continuarea tratamnetului cu antibiotice a fost descurajata . Tratamentul cu antibiotice poate fi considerat pentru bolnavii cu risc mare. Din nou, daca au fost date antibiotice, intreruperea lor rapida este recomandata daca nivelul PCT nu a crescut.
- Un nivel PCT intre 0.25 si $0.5 \mu\text{g/l}$. arata o posibila infectie bacteriana si inceperea sau continuarea tratamentului cu antibiotice a fost incurajata.
- Un nivel PCT $> 0.5 \mu\text{g/l}$. arata o infectie bacteriana si tratamentul cu antibiotice este recomandat.

Aceleasi limite au fost folosite indiferent daca pacientii au fost sau nu tratati anterior cu antibiotice inainte de a fi adusi la departamentul de urgenta.

In studiul ProResp in cazul camerei de garda, procentul pacientilor cu IATR care au primit tratament cu antibiotic, in grupa PCT a fost redus cu aproape 50% in comparatie cu grupul standard.

Folosirea reduisa a antibioticului a fost evidenta la bronsita acuta si exacerbarile acute ale COPD. Exacerbarile COPD sunt o adevarata incercare in ceea ce priveste diagnosticul unei cauze infectioase.

Majoritatea pacientilor COPD au rezultate pozitive la cultura sputei, desi asta nu implica neaparat o infectie activa. In grupul PCT, ratele culturii pozitive au fost similare cu cele ale pacientilor carora li s-a administrat sau oprit tratamentul cu antibiotice, dupa cum a fost cazul, subliniind utilitatea limitata a diagnosticului culturilor de sputa la COPD.

Intrucit pacientii cu COPD au o rezerva pulmonara afectata si o infectie poate fi locala, un nivel de $< 0.1 \mu\text{g/l}$ pentru intreruperea antibioticului este recomandabil la pacientii cu boli grave.

La pacientii cu pneumonie comunitara (CAP) nivelurile PCT sunt aproape intotdeauna mari.

Pneumonia, definita ca o inflamatie a parenhimului pulmonar este adesea cauzata de un agent bacterian, oglindit intr-un nivel crescut de PCT.

In CAP, terapia antibiotica trebuie initiata prompt, deoarece o intarziere a tratamentului poate fi asociata cu o mortalitatea ridicata.

Totusi, valoarea primara a PCT in CAP nu este sa reduca antibioticele, ci sa faciliteze diagnosticul diferential intre noi infiltrate sau cele care progresa.

Corespunzator, ghidarea PCT ar putea reduce cantitatea de antibiotice la pacientii cu infiltrate pe Rx dar fara pneumonie.

Important este ca durata optima de terapie antimicrobiana in CAP nu este cunoscuta

Ea variaza de la pacient la pacient si depinde, printre alti factori, de severitatea bolii, reactia "gazdei" si de microorganismul respectiv.

Ghidurile actuale recomanda tratament de 7 pana la 14 zile, depinzand de severitatea bolii si de tipul de agent patogen .

Re-evaluarea starii clinice si masurarea nivelului PCT a fost recomandata dupa 6-24 ore la toti pacientii spitalizati in continuare la care s-au intrerupt antibioticele. Algoritmul PCT poate fi incalcat la pacientii cu boli grave care le ameninta viata (ex. pacientii care necesita tratament la terapie intensiva pusi sub observatie, la pacientii cu instabilitatea hemodinamica sau respiratorie si la pacientii foarte bolnavi cu test antigen pozitiv pentru Legionella).

Medicii au fost avizati ca nivelul ridicat persistent PCT poate indica o complicatie (ex. empiem sau abces) in timp ce nivelul PCT poate ramine relativ scazut in infectii localizate.

Pentru utilizarea antibioticelor intr-o unitate de terapie intensiva , ar putea fi necesara modificarea limitelor, intrucit nivelul mediu de PCT poate sa creasca la pacientul in ICU comparativ cu pacientii dintr-o camera de garda sau dintr-un spital.

B. Peptidele natriuretice

Cativa biomarkeri cardiaci au fost recunoscuti si sunt deja dezvoltati pentru diagnosticul, monitorizarea si prognosticul bolilor cardiace in ingrijirea primara si secundara.

Peptidele natriuretice reprezinta o familie de hormoni implicata in homeostazia fluidelor si tensiunea arteriala unde au feed-back negativ ca raspuns la suprasarcina miocardica.

Cresterea concentratiei lor plasmatice apare la pacientul cu boala cardiaca in special insuficienta cardiaca congestiva. Nivelele pot varia intre indivizi, demonstrandu-se ca nivelele persistent crescute se coreleaza cu simptomele, evenimentele cardiace si mortalitatea (14). Tipul B de peptid natriuretic [BNP] este un peptid cu 32 de aminoacizi secretat de ventriculii cardiaci ca raspuns la suprasarcina. ProBNP, forma stocata a BNP este clivat intr-un fragment inactiv N terminal (NT ProBNP) si BNP endocrinologic activ. Forma activa promoveaza natriureza, diureza si vasodilatatia. Aceste actiuni explica importanta sa in homeostazia insuficientei cardiace asimptomatice compensate.

Nivelele cresc cu varsta si sunt mai mari la femei. In pofida cresterii la pacientii cu afectare renala nu s-a demonstrat o relatie independenta intre BNP si functia renala (15).

1. BNP si insuficienta cardiaca congestiva

Ghidurile curente includ in diagnosticul insuficientei cardiace congestive screening-ul echocardiografic. Acest standard de ingrijire medicala este dificil de atins (16).

Evidentele arata ca masurarea BNP reduce numarul de pacienti care vor avea nevoie de metode de diagnostic suplimentare. BNP ofera informatii pentru detectarea disfunctiei diastolice chiar in prezenta unei functii sistolice prezervate (FE > 50%). Se sugereaza ca BNP poate deveni pentru insuficienta cardiaca ceea ce reprezinta testele functionale tiroidiene pentru hipotiroidism, adica un test standard. BNP poate fi folosit pentru screening-

ul disfuncției sistolice de ventricul stang asimptomatica in populatia generala, cat si pentru monitorizarea raspunsului la terapie. BNP plasmatic si NT proBNP pot fi masurate de rutina prin imunoradiometrie din proba de sange recoltata pe EDTA. Este disponibil si ca test la patul bolnavului.

2. BNP si pacientul critic

- *insuficienta cardiaca acuta*

BNP si NTproBNP si-au demonstrat eficienta in diferentierea cauzelor de dispnee in urgenta. Intr-un trial prospectiv multinational care a cuprins 1500 de pacienti, BNP comparat cu alte valori biochimice, coraborate cu istoricul si examenul fizic a fost singurul predictor al prezentei sau absentei insuficientei cardiace congestive in grupul de studiu, acuratetea diagnostica fiind de 83% pentru valori de 100 pg/ml. Valorile mai mici de 50pg/ml au avut predictie negativa de 96%. BNP a fost aplicat terapeutic si examinat in insuficienta cardiaca acuta. In cel mai larg trial dublu orb/placebo control – studiul VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) care a cuprins 489 de pacienti, infuzia BNP s-a dovedit cel putin la fel de eficienta ca si infuzia de gliceriltrinitrat, dar cu cefalee redusa, cu absenta efectului de rebound si a tahifilaxiei (17). Cateva date sugereaza insa si efecte secundare. Este nevoie de studii largi pentru a verifica siguranta si a demonstra beneficiul.

- *Sindroamele coronariene acute*

Troponina I si creatin – kinaza – MB (CK-MB-ul) sunt markeri directi de injurie miocardica in sindroamele coronariene acute. Dupa infarctul miocardic acut, pacientii cu evidenta clinica sau evidenta invaziva de presiune de umplere crescuta a ventriculului stang (VS) au un prognostic prost, evaluat prin mortalitate si incidenta insuficientei cardiace congestive. Aceasta poate reflecta o asociere directa intre presiunea de umplere crescuta si aria de infarct precum si efectul advers asupra remodelarii ventriculare, activarii neurohormonale si excitabilitatii miocardice (18).

Masurarea de rutina a PAOP (presiunea de ocluzie a arterei pulmonare) nu mai reprezinta un standard. Cresterea presiunii de umplere a ventriculului stang dupa infarctul miocardic acut poate fi identificat noninvaziv pe baza clinicii si a radiologiei. Masuratorile aditionale ecocardiografice furnizeaza estimari cvasiobiective, noninvazive ale presiunii de umplere a ventriculului stang. Exista o intreaga literatura care sprijina folosirea BNP ca marker clinic in perioada dupa infarctul miocardic. BNP identifica acei pacienti care au disfunctie sistolica semnificativa de ventricul stang, facandu-l de mare aju-

tor in centrele care nu pot furniza echocord pentru toti pacientii cu infarct. Este cel putin la fel de bun ca si ecografia in a identifica acei pacienti care au risc crescut de dilatatie de ventricul progresiva, insuficienta cardiaca sau moarte. Rezultatele au valoare intr-o abordare combinata, clinica, radiologica si markeri biochimici. Exista studii care examineaza utilitatea BNP in aprecierea mortalitatii in perioada imediata dupa infarctul miocardic acut (24/48 ore) comparativ cu raportul intre fluxul transmitral si velocitatea mitralei (E/e) si alti markeri conventionali, clinici, radiologici, ecocardiografici. E/e, un marker superior noninvaziv, este folosit recent pentru masurarea umplerii ventriculului stang si a functiei diastolice (19).

Atat raportul E/e cat si BNP sunt predictorii independenti de mortalitate. In acest studiu, valoarea optima predictiva pentru BNP a fost de 515 pg/ml. Nivelele de BNP > 515 pg/ml si E/e > 15 adauga un plus de informatie prognostica la variabilele conventionale. Pacientii foarte gravi nu au fost inclusi. In pofida acestei limitari, studiul a demonstrat clar, valoarea prognostica a acestor informatii obtinute in perioada precoce dupa infarct miocardic, ce ramane de definit fiind intervalul optim pentru obtinerea acestor parametrii. Se pare ca evaluarea seriata a nivelelor de BNP dupa infarct, redefineste stratificarea riscului.

Intr-unul dintre aceste studii, pacientii cu nivele de baza crescute de BNP care se intorc la 4 luni cu nivele < 80pg/ml prezinta risc moderat crescut.

In contrast, pacientii cu nivele < 80pg/ml imediat post infarct, dar cu nivele crescute la 4 luni prezinta risc de deces de 4 ori mai mare sau insuficienta cardiaca congestiva.

- *Chirurgia cardiaca*

Chirurgia cardiaca se asociaza cu stari majore de morbiditate: accidente cerebrale, infarct miocardic, aritmii maligne, incidenta acestora fiind > 22 %.

Cea mai comuna metoda de stratificare a riscului il reprezinta scorurile clinice: Parsonnet si EuroScore (20,21). Acestea sunt imprecise pentru ca supraestimeaza mortalitatea la pacientii cu risc crescut si o subestimeaza la cei cu risc scazut sau moderat. In aceste conditii, testele biochimice senzitive si specifice cresc acuratetea stratificarii riscului si nu in ultimul rand pot ajuta la imbunatatirea prognosticului.

In prezent, atat troponina I cardiaca (cTnI) cat si nivelele de BNP au fost studiate, evidentele sugerand ca atat cTnI-ul cat si BNP-ul reflecta starea miocardului dupa chirurgie. cTnI reflecta direct necroza celulelor miocardice in timp ce nivelele de BNP reflecta umplerea ventriculara si presiunea de umplere si cresc ca raspuns la ischemia miocardica. Deasemenea, cresterea acestor markeri se coreleaza cu timpul de clampare al aortei si cu durata

bypass-ului cardiopulmonar. Ischemia prelungita determina necroza miocitelor, motiv pentru care valorile BNP si cTnI- vor fi strans corelate una cu cealalta (21).

3. BNP in chirurgia noncardiaca

• *Chirurgia electiva*

Multe dintre decesele din timpul operatiei in chirurgia majora se datoreaza evenimentelor cardiace. Majoritatea complicatiilor cardiace postoperatorii sunt in fapt asimptomatice. Sistemele de scor si strategiile de imagistica au fost dezvoltate tocmai pentru a stabili riscul aparitiei evenimentelor cardiovasculare la pacientii care sunt supusi interventiilor chirurgicale noncardiace in speranta reducerii riscului (22).

Toate aceste sisteme si-au dovedit limitarea in practica.

Masurarea BNP preoperator poate avea valoare predictiva in ceea ce priveste aparitia complicatiilor cardiace in perioada perioperatorie.

Concentratiile preoperatorii de BNP au dovedit valoare predictiva crescuta pentru aparitia evenimentelor cardiace in perioada perioperatorie. Nivelele plasmatice medii de BNP la pacientii care au suferit infarct miocardic fatal sau nonfatal au fost de 240pg/ml vs. 39pg/ml la ceilalti pacienti.

Comparativ cu sistemul de scor Eagle (sistem de scor clinic), BNP cu un prag de 100pg/ml are valoare predictiva mai crescuta ($p=0.001$).

BNP a demonstrat o specificitate superioara (90% vs. 40%) si o mai mare valoare predictiva pozitiva (78% vs. 38%). Toti pacientii cu evenimente cardiace au avut valori preoperatorii BNP > 120pg/ml.

Pacientii care primesc betablocante prezinta o rata mai redusa a evenimentelor cardiace, sugerand efectul cardioprotectiv ale acestor droguri (23).

S-a observat ca nivelele preoperatorii (cTn I > 0,32 g/ml) au fost crescute la pacientii care au suferit deces sau infarct in perioada perioperatorie. Nivelul preoperator de BNP este deasemeni crescut la aceasta categorie de pacienti.

O valoare de 40 pg/ml a BNP preoperator diferentiaza pacientii cu risc crescut de evenimente cardiace in perioada postoperatorie precoce, depasirea acestui prag fiind asociata cu prelungirea admisiei in spital.

Un studiu efectuat in Japonia, ce a cuprins 190 de pacienti suferind chirurgie minora sau majora, a urmarit concentratia preoperatorie de NTproBNP care a fost gasita semnificativ crescuta la pacientii cu complicatii cardiace. Un nivel > 450 pg/ml este predictiv pentru complicatii cardiace cu o sensibilitate de 100% si specificitate de 83%.

Alti factori asociati cu aparitia complicatiilor cardiace au inclus: riscul

ASA, varsta, afectarea cardiaca preexistenta, nivelul de NTproBNP fiind singurul factor independent.

Ca si in cazul chirurgiei cardiace, aceste date subliniaza importanta nivelurilor preoperatorii de BNP in identificarea pacientilor cu risc de complicatii cardiace in perioada perioperatorie (24).

- *Chirurgia de urgenta*

In chirurgia majora de urgenta, rata de mortalitate este considerabil mai mare decat in chirurgia electiva.

Afectiunea initiala care necesita chirurgie poate fi complicata de numerosi factori: hipoperfuzie tisulara, acidoza, comorbiditati cronice. In pofida acestor elemente, cea mai importanta cauza de morbiditate si mortalitate la pacientii cu chirurgie de urgenta o reprezinta dezvoltarea evenimentelor cardiace postoperator (risc crescut de 2-5 ori comparativ cu interventiile electiv).

In aceste conditii, BNP poate deveni un predictor foarte important in acest grup. Studiile efectuate la pacientii care au suferit interventii chirurgicale majore noncardiace in urgenta, au demonstrat ca nivelul de BNP preoperator a fost semnificativ mai mare la pacientii care au prezentat evenimente cardiace postoperator (400pg/ml vs. 89.6 pg/ml).

Nivelul preoperator de BNP reprezinta un predictor important pentru morbiditatea postoperatorie determinata prin POMS (Day 3 Postoperativ Morbidity Survey) (25).

Nivelul de BNP preoperator a fost semnificativ mai mare la pacientii clasificati cu risc crescut folosind indici de risc preexistent (pentru diagnosticul evenimentelor cardiace in perioada perioperatorie se foloseste pragul cTnI ≥ 0.1 ng/ml si/sau modificarile EKG sugestive pentru ischemie miocardica acuta sau infarct in primele 72 de ore preoperator si 1-3 zile postoperator).

Nivelul de cTnI nu se mai foloseste in prezent de rutina pentru aprecierea starii preoperatorii a pacientului.

4. BNP in ICU

Sepsisul reprezinta una dintre provocarile majore in medicina.

In ciuda antibioterapiei cu spectru larg, a interventiilor chirurgicale, a suportului nutritional, incidenta sa continua sa creasca, mortalitatea ramanand inacceptabil de ridicata (30-70%) la aceasta contribuind si heterogenitatea legata de diverse variabile: varsta, greutate, sex, boli preexistente, factori imunologici si severitatea infectiei.

Disfunctia miocardica reprezinta o complicatie frecventa la pacientul critic in special in sepsisul sever si se asociaza cu un prognostic rezervat.

Disfunctia miocardica poate sa nu fie aparenta initial datorita raspunsurilor adaptative, dar este urmata adesea de disfunctie sau insuficienta miocardica. (26) Evaluarea disfunctiei miocardice se realizeaza prin variate metode lipsite in principal de acuratete in practica curenta. Cateterismul pulmonar reprezinta o metoda invaziva ; ecografia bidimensionala este o investigatie de valoare dar depinde de experienta operatorului si calitatea imaginilor obtinute ; masurarea debitului cardiac si indexului cardiac depinde de conditiile de umplere ale cordului si de AV. Nevoia unui biomarker se impune spre a ajuta managemnetul si a evalua rezultatele (27).

Studiile anterioare au stabilit ca nivelele de BNP si ANP sunt crescute in socul septic. Relatia intre BNP si presiunea de umplere VS este una imperfecta in special la populatia heterogena cu potential pentru fluctuatii rapide ale statusului hemodinamic.

Tendinta nivelului de BNP este de a se mentine ridicat in ciuda reducerii PAOP. Aceasta reflecta timpul de injumatatire al BNP in circulatie cat si potentialul altor factori decat presiunea de umplere de a influenta producerea BNP. BNP este in principal o masura a cresterii presiunii intracardiace si deci un excelent indicator pentru functia miocardica globala (28).

McLean si colaboratorii au examinat abilitatea BNP de a detecta disfunctia miocardica in ICU. Tuturor pacientilor admisi in ICU pe o perioada mai mare de 4 saptamani li s-a masurat nivelul de BNP la admisie. Disfunctia cardiaca a fost definita ca disfunctie sistolica sau diastolica a VS, disfunctie sistolica VD, sau supraincercarea VD. Diagnosticul s-a bazat pe istoric, simptome, ECG, radiografie, echocord, analize si examen fizic. BNP s-a dovedit a fi un important predictor independent al disfunctiei cardiace. Pacientii cu disfunctie miocardica au prezentat nivel crescut de BNP comparativ cu grupul pacientilor fara disfunctie cardiaca : 516pg/ml vs. 67 pg/ml ($p < 0.0001$). La un prag de 144 pg/ml, BNP are o sensibilitate de 93%, o specificitate de 86% si valoare predictiva negativa de 96%.

A fost sugerata ipoteza ca BNP masurat la admisia in terapie, ca o masura a functiei miocardice globale ar putea fi predictiv pentru mortalitate la 30 de zile.

Este de stiut ca pacientii cu sepsis care nu prezinta dilatatie de VS au o FE redusa si stroke work indice redus si in final prognostic prost

C. Adrenomodulina

Existenta hormonilor – peptide vasoactive a fost raportata cu peste 100 de ani in urma. De atunci au fost identificate numeroase peptide ce influenteaza regularizarea presiunii sanguine. Unele dintre acestea au actiune

vasoconstrictorie directa (de ex. vasopressina, angiotensina II, endotelina I, neuropeptida y) si sunt clasificate ca agenti hipertensivi. Alte peptide ca: peptidele natriuretice, peptidele vasoactive intestinale (VIP) si peptidele asemanatoare calcitoninei au proprietati vasodilatatorii directe scazand presiunea arteriala sistemica.

Adrenomodulina apartine clasei de hormoni – peptide vasodilatatorii si joaca un rol crucial in regularizarea si prezervarea homeostaziei cardiovasculare, endocrine si imunologice (29).

In tabelul ce urmeaza se arata efectele specifice al ADM pe diverse tipuri de celule vasculare:

- a) Celule endoteliale vasculare
 - activarea adenilat-ciclazei
 - cresterea c AMP
 - cresterea Ca^{2+} intracelular
- b) Musculatura neteda vasculara
 - activarea adenil – ciclaza
 - cresterea c AMP
 - reducerea radicalilor liberi
 - modularea proliferarii
- c) Adventicea vasculara
 - activarea adenil – ciclazei
 - cresterea c AMP
 - modularea mediatorilor inflamatori
 - inhibitia proliferarii

1. Rolul ADM in hipertensiunea pulmonara

Studiile au aratat ca ADM are actiune vasodilatatorie pulmonara si creste fluxul sanguin arterial pulmonar (29). Actiunea este mediata prin cresterea sintezei de NO. Infuzia de mai lunga durata reduce presiunea pulmonara dar atenuaza si hipertrofia ventriculului drept (VD) (actiune antiproliferativa) deci este un mecanism protectiv in hipertensiunea pulmonara.

ADM are actiune inotropica pronuntata si de lunga durata. Comparand actiunea ADM pe hipertensiunea pulmonara cu inhalarea de NO sau aerosolizarea cu prostaglandine, ADM are actiune mai intensa si de mai lunga durata iar actiunea vasodilatatorie pare a fi endotelium – independenta.

La pacientii cu hipertensiune pulmonara nivelul de ADM este crescut si aceasta s-a demonstrat ca imbunatateste hemodinamica sistemica si pulmonara, ca si schimburile gazoase si indexul cardiac. Deci ADM are actiune efectiva in cazurile severe cu rezistenta vasculara pulmonara crescuta.

2. ADM in insuficienta cardiaca si Infarctul miocardic

Pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva sunt caracterizati prin cresterea nivelului plasmatic de ADM, nivel strans corelat cu severitatea disfunctiei (NYHA I = 4,1; NYHA II= 5,6 ; NYHA III = 6,4; NYHA IV = 13,2) (44)

In plus nivelul plasmatic de ADM a fost identificat ca factor de risc independent pentru deces al pacientii cu insuficienta cardiaca ischemica cronica. Nivelul circulant de ADM este deasemeni crescut in injuria cardiaca acuta. Pe un studiu (31) nivelul de ADM este pronuntat crescut la pacientii cu infarct miocardic acut (17 p mol / l) din ziua 2 in ziua 4 post - infarct. Nivelele peste 14 p mol / l au fost clar asociate cu mortalitate crescuta la mai mult de 2 ani dupa infarct. Deci concentratia de ADM este pozitiv corelata ca marker relevant clinic pentru decompensarea cardiaca si deces, asemanator BNP. Aceasta sugereaza rolul cheie al ADM in patofiziologia insuficientei cardiace.

Studiile preclinice (32) au demonstrat ca ADM reduce afterload - ul si volumul intravascular, are efect inotropic direct, mediaza excretia de sodiu, imbunatateste functia renala. Deci ADM pare a fi un agent foarte util pentru tratamentul insuficientei cardiace congestive.

Efectul hemodinamic si renal al ADM este asemanator cu cel al ANP (atrial natriuretic peptide) dar ADM actioneaza predominant prin cresterea nivelului plasmatic de cAMP (vs. ANP prin cresterea concentratiei de cGMP + efect vasodilatator prin cresterea NO endotelial).

ADM are actiune mai pronuntata pe cresterea indexului cardiac si scadearea MAP si SVR, iar ANP este mai eficient pe imbunatatirea functiei renale favorizand diureza si excretia de sodiu.

3. Sepsis si soc septic

Sepsisul, socul septic si MSOF sunt cele mai comune cauze de morbiditate si mortalitate in TI si sunt asociate cu costuri foarte ridicate.

Socul septic este asociat cu vasodilatatie arteriala si venoasa urmate de hipotensiune grava. In faza de inceput, indexul cardiac este tipic crescut la pacientii corect tratati cu volum, aceasta conditie fiind definita ca circulatie hiperdinamica asociata cu cresterea ofertei de oxigen si a perfuziei tisulare dar cu scaderea SVR.

Daca sepsis-ul progreseaza, circulatia devine hipodinamica si este caracterizata prin reducerea debitului cardiac si a ofertei de oxigen, apare hipotensiune arteriala, perfuzia tisulara este compromisa (30). Aparitia conditiei de circulatie hipodinamica (index cardiac $< 2,5 \text{ l / m}^2 \text{ / min}$) este asociata cu cresterea mortalitatii.

In socul septic pe langa "citokinele precoce" tipice ca TNF - α , IL - 1B,

IL – 6, nivelul plasmatic de ADM este deasemeni pronuntat crescut si este pozitiv corelat cu modificarile in indexul cardiac.

ADM pare a fi un mediator esential al circulatiei hiperdinamice in sepsis. Alti mediatori ca prostaglandinele, CGRP, catecolii, endotelinele par a nu juca un rol esential in patofiziologia circulatiei hiperdinamice in socul septic experimental.

Pe de alta parte, numeroase observatii clinice raporteaza o crestere marcata a nivelelor plasmatiche de ADM in sepsis (139 pmol/ l) si soc septic (226 pmol/ l).

Nivelul crescut de ADM este negativ corelat cu supravietuirea in sepsis si soc septic reprezentand un marker al severitatii si prognosticului pacientilor septici.

Infuzia exogena de ADM in sepsis si soc septic are numeroase efecte benefice. In studii preclinice administrarea de ADM 8,3 pmol / kg / min a avut efecte benefice in profilaxia si tratamentul socului septic hipodinamic. In plus scade gradul de hipertensiune pulmonara si imbunatateste transportul global de oxigen.

Adminstrarea de ADM poate reduce mortalitatea in socul endotoxemic de la 100 % la 40 % (34). Ea reduce infiltratia cu celule inflamatorii a plamanului, ficatului si intestinului.

Referitor la limitarea terapiei datorita reducerii SVR si MAP, doze crescute de ADM adminstrate i.v. (16,7 pmol/kg/min) nu au avut ca rezultat scaderea marcata a TA.

Potentialul anti-inflamator al ADM este alt beneficiu care se explica prin mai multe mecanisme: 1. moduleaza citokinele pro-inflamatorii (TNF – α , IL – 1B, IL – 6); 2. induce si activeaza sinteza de NO; 3. activitate anti – apoptotica.

Inhibitia citokinelor proinflamatorii a fost asociata cu reducerea marcata a injuriei hepatocelulare, acidozei lactice si a mortalitatii.

Problemele par a fi mai complexe, ADM jucand un rol central in reseaua complexa a citokinelor pro si anti – inflamatorii la care se face referire adesea (CARS – compensatory anti – inflammatory response sindrome).

Efectul anti – apoptotic. Apoptoza este un proces de moarte celulara care este tinut in balanta cu regenerarea celulara. In socul septic aceasta balanta inclina spre moarte. Inhibitia apoptozei s-a dovedit a imbunatatii rata de supravietuire in sepsis. Administrarea de ADM inhiba apoptoza celulara endoteliala in vitro si prin aceasta previne tromboza, distrugerile tisulare, dezechilibrele de flux sanguin, cresterea permeabilitatii vasculare.

Studiile preclinice sugereaza ca nivelul de ADM endogen reprezinta un marker de diagnostic important pentru evaluarea severitatii si prognosticului in sepsisul sever si socul septic. In contextul de mai sus studiile clinice au nevoie sa confirme efectele benefice descrise.

ADM are rol important si in homeostazia imunologica sugerata de activitatea antimicrobiana, imunodelatorie si hemostatica (35).

In vitro si in vivo s-a demonstrat ca ADM are efecte endocrine materializate prin inhibarea ACTH, inhibarea secretiei de vasopresina, insulina si ATII care sunt urmate de efecte benefice cardiovasculare si endocrine (vasodilatatie, vasoprotectie).

ADM joaca deci un rol pivotal in disfunctiile severe din hipertensiunea pulmonara, insuficienta cardiaca sau socul septic.

Datorita mecanismului de actiune endotelium - independent si ef. inotropic direct, el este o alternativa superioara NO sau peptidelor natriuretice. Studiile preclinice au aratat ca infuzia de ADM poate converti o conditie cu circulatie hipodinamica intr-o stare hiperdinamica mai stabila in socul septic (34).

In studii experimentale administrarea de ADM este asociata cu imbunatatirea aprovizionarii (ofertei) de oxigen, reducerea citokinelor pro - inflamatorii si cresterea ratei de supravietuire (34).

D. Lactatul

Ca biomarker este util in evaluarea prognosticului in sepsis. Valoarea lui creste ca biomarker atunci cand este evaluat alaturi de procalcitonina. Utilizand nivelul ambilor biomarkeri (lactat si procalcitonina) ne ofera o acuratete superioara asupra scorului clinic de severitate si prognosticului in sepsis. Pacientii cu sepsis care au ambii biomarkeri crescuti au o rata de mortalitate de 87%.

E. Copeptin – nou biomarker in infectiile respiratorii

Copeptina este cosintetizat cu vasopresina dar mult mai stabila in plasma.

Nivelul de copeptina este semnificativ mai crescut la pacientii cu infectii respiratorii in comparatie cu grupul de control (25,5 vs. 5). In pneumonia comunitara, valorile de copeptina s-au dovedit a creste in relatie cu indexul de severitate pentru pneumonie.

Nivelul de copeptina s-a dovedit a fi un corect biomarker pentru stratificarea riscului la pacientii cu infectii respiratorii si ne directioneaza spre o selectie initiala adecvata a terapiei antibiotice empirice, a evaluarii raspunsului la antibioterapie.

F. Resistin – nou biomarker corelat cu severitatea disfunctiilor din sepsisul sever.

Resistin induce rezistenta la insulina (in vitro) si functioneaza ca citokina proinflamatorie. Nivelul sau creste la valori mari in sepsis si este clar corelat cu severitatea evolutiei si evaluarea prognosticului.

G. Predispozitia genetica in sepsis

Studiul polimorfismului genetic in bolile critice incearca sa identifice marke-rii potentiali de prognostic pentru susceptibilitatea, severitatea si rezultatele clinice.

Variabilitatea genetica pare a juca un rol important in sepsis:

- prin alterarea abilitatii gazdei de a recunoaste stimulul patogenic;
- prin alterarea intensitatii raspunsului inflamator;
- prin influentarea manifestarilor clinice si a rezultatelor;
- influenteaza nivelul de severitate si poate ajuta in predictia celor ce vor dezvolta form mai severe.

Dezvoltarea tehnologiilor genomice ce vor permite stabilirea cu acuratete a genotipului, vor permite o cunoastere mai aprofundata a susceptibilitatii individuale (profilul expresiei genetice).

BIBLIOGRAFIE

1. - Martin G, et al. N Engl J Med 2003; 348.
2. - Gattas D, et al. J Crit Care 2003; 18.
3. - Lewlyn M, et al. Intensive Care Med 2001; 27.
4. - Mc Lean AS, et al. Yearbook of Intensive Care 2007.
5. - Jensen JW, et al. Yearbook of Intensive Care 2007.
6. - Monneret G, et al. Intensive Care Med 2003; 29.
7. - Hoffmann G, et al. Crit Care Med 2002; 30.
8. - Meisner M, et al. Eur J Anaesthesiol 2001; 18.
9. - Lindberg M, et al. Scand J Clin Lab Invest 2002; 62.
10. - Meisner M, et al. Intensive Care Med 1998; 24.
11. - Simon L, et al. Clin Infect Dis 2004; 39.
12. - Christ- Crain M et al. Yearbook of Intensive Care 2007.
13. - Wenzel RP, et al. Lancet 2004; 363.
14. - Fallaha D, et al. Yearbook of Int Care 2007.
15. - Cuthbertson BH, et al. Anaesthesia 2005; 60.
16. - Guidelines Eur Heart J. 1995; 16.
17. - Colucci WS. N Engl J Med 2000; 343.
18. - Morrow DA, et al. JAMA 2005; 294.
19. - Ommen SR, et al. Lancet 2003; 362.
20. - Parsonnet V, et al. Circulation 1999; 79.
21. - Nashef SA, et al. Eur J Cardiothorac Surgery 1999; 16.
22. - Apple FS, et al. Am Heart J 2002; 144.
23. - Hackam DG, et al. J Vasc Surgery 2006; 43.
24. - Yeh HM, et al. Br J Surgery 2005; 92.
25. - Bennett - Guerrero E, et al. Anest Analg 1999; 89.
26. - Silva E, et al. 2006.
27. - Shanewise JS, et al. 2006.
28. - Struthers AD, et al. Heart 2002; 87.
29. - Nagaya N, et al. Am J Physiol 1999; 276.
30. - Westphal M, et al. Eur Resp J 2004; 24.
31. - Richards AM, et al. Circulation 1998; 97.
32. - Del Bene R, et al. Clin Physiol 2000; 20.
33. - Ueda S, et al. Am J Resp Crit Care 1999; 160.
34. - Gonzales - Rey F, et al. Am J Pathol 2006; 168.
35. - Pio R, et al. J Biol Chem 2001; 276.
36. - Jason Phua, et al. Shoch 2007.
37. - Muller B, et al. Eur J of Clin Investigation 2007; 37.
38. - Sundin J, Cullberg A, et al. Crit Care Med 2007; 35.