

Presepsin: Early Biomarker in Diagnosis of Sepsis in Emergency Department

Ovidiu Popa¹, Diana Cimpoieșu^{1*} and Carmen Dorobăț²

¹Emergency Department, St. "Spiridon" Hospital Iași, "Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

²Department of Infectious Disease, Clinic Infectious Diseases Hospital Iași, "Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

Abstract

Objective: Sepsis is a common syndrome with devastating implications for health care systems worldwide. Biomarkers may play an important role in highlighting the presence, absence or severity of sepsis.

Materials and methods: This study is an retrospective study, performed on patients with suspected sepsis (81 patients) from a total of 10,483 patients who where presented themselves in the Emergency Department-"Sf. Spiridon" Hospital-Iasi between 01.09.2014-30.10.2014. The study aims was to establish the following aspects: determining the validity of presepsin as a biological diagnostic and prognostic marker of sepsis and mortality at 30 days after presentation moments in the Emergency Department.

Results: The mean age of patients was 64.52 years. Determination of presepsin sensitivity in early diagnosis of sepsis was calculated by generating the ROC curve, the AUC values (Area Under the Curve) obtained were: AUC=0.709, with a standard error of 0.065 for sepsis prediction; AUC=0.866, with a standard error of 0.080 for severe sepsis; AUC=0.864, with a standard error of 0.053 in the case of septic shock. The AUC calculated for presepsin susceptibility to mortality was 0.764, with a standard error of 0.062.

Conclusion: Presepsin, determined by using quantitative dosing methods, can be of real use in the staging of patients diagnosed with sepsis, and may be indicative of initiating intensive care to prevent the onset of septic shock. Presepsin may be an early marker of mortality in the septic patient.

Keywords: Sepsis; Biomarkers; Presepsin; Sepsis related mortality

Introducere

Septicemia este definită ca o boală infecțioasă, de cauză bacteriană, ce evoluează ca o infecție sistemică gravă ce va evolua către sepsis sever (o disfuncție acută de organ cauzată de o infecție sau suspiciunată a fi cauzată de către o infecție) și către șoc septic(sepsis sever asociat cu hipotensiune ce nu răspunde la terapia de resuscitare volemică), instalată ca urmare a unor descărcări repetate în sânge de germeni patogeni, toxine și produși de dezintegrare celulară. Sepsisul și formele sale clinice trebuie considerate ca fiind stadii ale aceleiași afecțiuni [1].

Cu toate progresele înregistrate în terapia antibiotică, sepsisul reprezintă în continuare un sindrom comun și cu implicații devastatoare asupra sistemelor de îngrijiri de sănătate la nivel mondial. Costul estimat mediu anual pentru îngrijirea pacienților cu sepsis a fost calculat la o valoare de 16,7 miliarde\$, la nivelul anului 2008 [2].

Această patologie reprezintă o provocare pentru serviciile supraaglomerate de urgență. Nerecunoașterea acestei entități la momentul oportun, urmată de inițierea precoce a terapiei etiologice și suportive poate duce la degradarea parametrilor vitali sau chiar la decesul acestor pacienți. De aici decurge și necesitatea folosirii unor metode de diagnostic paraclinic facil de utilizat, cu specificitate și sensibilitate mare care să permită un diagnostic precoce, disponibil în timp scurt în departamentele de urgență.

Biomarkeri pot avea un rol important în a evidenția prezența și severitatea sepsisului [3-8]. *Presepsina* (sCD14-ST)-CD14, este o glicoproteină exprimată pe suprafața membranei celulare a monocitelor și a macrofagelor, prezentă și în macrofage, monocite și granulocite, fiind responsabilă de transmiterea intracelulară a semnalului declanșat de prezența endotoxinelor. Fracția sa solubilă, numită subtipul CD14 solubil sau presepsină, are nivele plasmatiche crescute în infecții [6-8].

Valoarea cut-off a presepsinei, ce permite diferențierea sindromului

de răspuns inflamator sistemic din cadrul bolilor infecțioase bacteriene și nonbacteriene, a fost determinată la 600 pg/ml, cu o sensibilitatea de 87.8% și specificitate de 81.4% [3].

Material și Metodă

Studiul este un studiu prospectiv, efectuat pe un lot de 81 de pacienți cu suspiciune de sepsis dintr-un total de 10483 pacienți ce s-au prezentat în Unitatea Primire Urgențe-Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon"-Iași în perioada 01.08.2014-30.10.2014.

Studiul și-a propus să stabilească următoarele aspecte

Determinarea validității presepsinei ca marker biologic diagnostic și prognostic de sepsis; mortalitatea la 30 de zile de la prezentarea în Unitatea Primire Urgente.

Protocolul de studiu a cuprins pentru lotul de pacienți următoarele

date epidemiologice, variabile clinice și paraclinice, elementele de terapie administrată din momentul prezentării în Unitatea Primire Urgențe-Spitalul "Sf. Spiridon"-Iași, evoluție la 28 de zile.

***Corresponding author:** Diana Cimpoiesu, Emergency Department, "St Spiridon" Hospital, "Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Bd. Independentei No 1, Iasi, Romania, Tel: + 40 (0) 722 38 76 70; E-mail: dcimpoiesu@yahoo.com

Received June 24, 2015; Accepted May 05, 2017; Published June 12, 2017

Citation: Popa O, Cimpoiesu D, Dorobăț C. Presepsin: Early Biomarker in Diagnosis of Sepsis in Emergency Department. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2017; 13(3): 85-90 DOI: [10.7438/1584-9341-13-3-1](https://doi.org/10.7438/1584-9341-13-3-1) [article in Romanian]

Copyright: © 2017 Popa O, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Criterii de includere

Pacienți cu vârsta peste 18 ani. Pacienți cu semne clinice de infecție însoțită de prezența a cel puțin două din criteriile următoare: temperatură $>38^{\circ}\text{C}$ sau $<36^{\circ}\text{C}$, frecvența cardiacă $>90/\text{min}$, frecvența respiratorie $>20/\text{min}$ și leucocitoză ($>12.000 \text{ mm}^3$) sau leucopenie ($<4000 \text{ mm}^3$).

Criterii de excludere

Pacienții cu vârsta sub 18 ani. Paciente gravide sau aflate în perioada de alăptare.

Diagnosticul de sepsis a fost pus pe baza tabloului clinic general coroborat cu investigațiile paraclinice, urmărindu-se criteriile de diagnostic statuate de Surviving Sepsis Campaign (4).

Pentru fiecare pacient cu suspiciune de sepsis abordarea în departamentul de urgență a fost standardizată pe baza protocoalelor specifice acestei specialități. Pacientul este evaluat clinic, se monitorizează funcțiile vitale și în momentul suspiciunii clinice de infecție s-a trecut la completarea unei fișe de caz cuprinzând variabilele clinice și paraclinice menționate în definiția sepsisului.

Datele colectate pentru din fișele pacienților care au întrunit criteriile de includere au fost prelucrate statistic, utilizând programul de analiză statistică IBM-SPSS v.22.

Rezultate

Structural lotul de studiu a fost aproximativ egal distribuit în funcție de sexul pacienților, se observă o ușoară predominanță a sexului feminin (51.85%). Statistic se evidențiază o vârstă medie a participanților la studiu de 64,52 ani, cu o deviație standard de 15.36 ani.

Din totalul pacienților prezentați și incluși în studiul de față, un număr de 27 dintre aceștia, corespunzător unui procent de 33.33% au fost diagnosticați după finalizarea tuturor investigațiilor clinice și paraclinice cu diagnosticul de sepsis, aici fiind incluși pacienții cu sepsis, sepsis sever și șoc septic, restul prezentând SIRS sau infecții simple (Figura 1).

Am înregistrat în lotul de pacienți prezența antecedentelor patologice cardio-vasculare, pulmonare, endocrine, gastro-intestinale, neurologice, renale, inclusiv sepsis în antecedente, pentru a verifica dacă există o posibilă corelație între existența acestora și diagnosticul de sepsis prezent. De menționat că dintre antecedentele personale patologice prezente la pacienții din lotul de studiu cele mai frecvent întâlnite au fost hipertensiunea arterială (24.69%), alte boli cardiovasculare (34.57%) și bolile endocrine (33.33%), categorie în care a fost inclus și diabetul zaharat.

În baza analizei curbei de tip ROC o valoare semnificativă, dar la limita inferioară, s-a obținut în cazul prezenței hipertensiunii arteriale în antecedente, aria de sub curbă (area under the curve-AUC) fiind de 0.602 (Tabel I and Figura 2).

Am determinat parametrii biochimici necesari susținerii în departamentul de urgență a diagnosticului final, aceștia fiind reprezentați de hemoleucogramă, din care am extras valorile leucocitelor, trombocitelor și a hemoglobinei, valoarea pH-ului și a rezervei alcaline, lactatul, proteina C reactivă, urea și creatinina pentru monitorizarea funcției renale, determinarea valorilor glicemiei și monitorizarea acesteia pe parcursul prezenței pacienților în serviciul de urgență.

În Tabelul II sunt descrise centralizat caracteristicile pacienților, din perspectiva valorilor parametrilor clinici și paraclinici, grupate în funcție de severitatea tipului de infecție în care este inclus pacientul. Valorile din tabel redau valoarea medie a parametrului clinic sau paraclinic studiat împreună cu valoarea deviației standard corespunzătoare a fiecărui parametru în parte (Tabel II).

Toți pacienții incluși în lotul de studiu au beneficiat și de dozarea presepsinului, valoarea medie a acestuia fiind de 1284,65.

Am calculat statistic prezența unei eventuale corelații dintre valoarea presepsinului și prezența sepsisului, a sepsisului sever, și a șocului septic la pacienții incluși în studiu. A rezultat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, între valoarea presepsinului determinată la pacienți și prezența ulterioară a sepsisului, a sepsisului

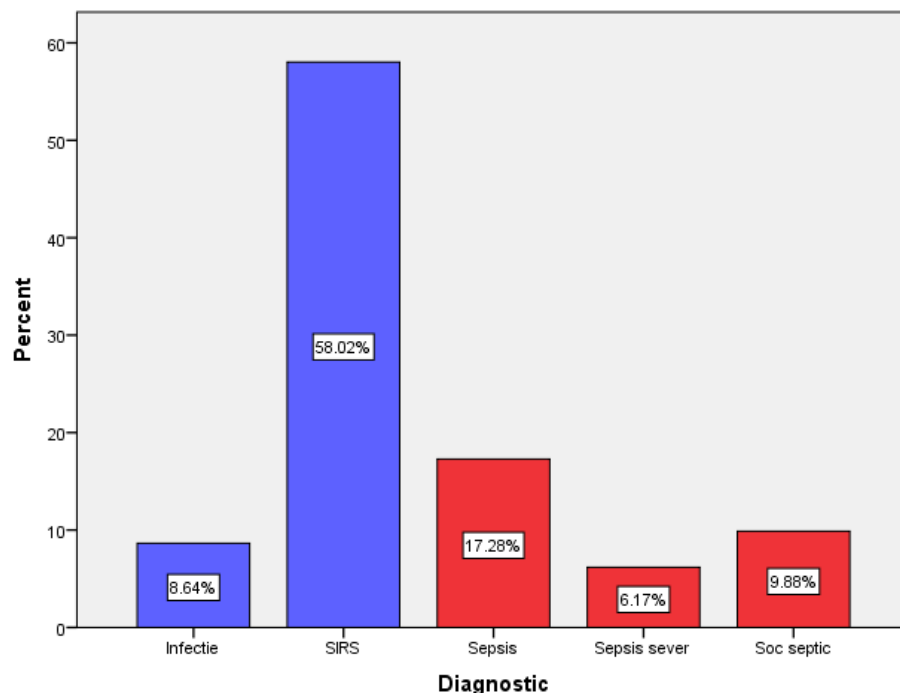


Figura 1: Pacienți diagnosticați cu sepsis.

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
APP HTA	0.602	0.076	0.174	0.452	0.751
APP c-vasc	0.569	0.075	0.355	0.422	0.717
APP endocr.	0.511	0.075	0.882	0.364	0.658

Tabel I: Valoare AUC patologii preexistente.

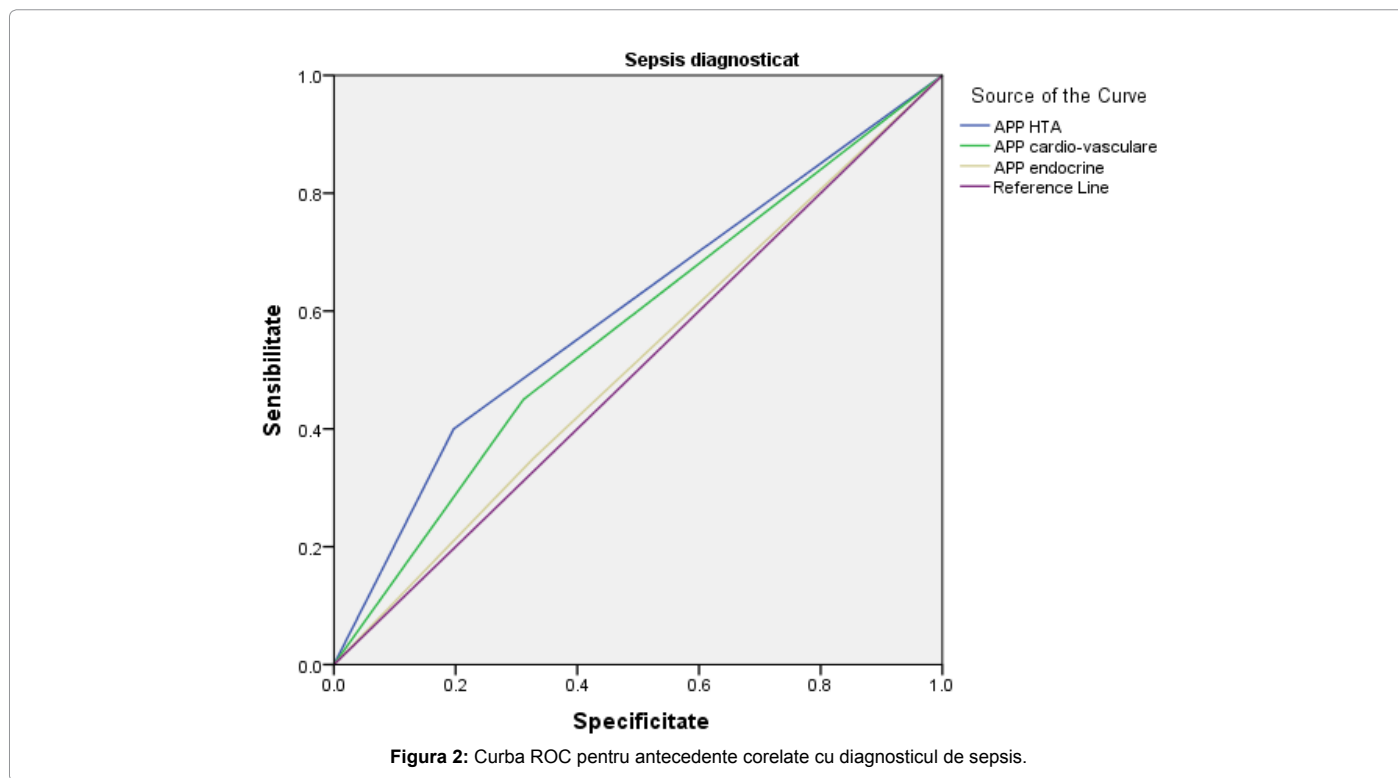


Figura 2: Curba ROC pentru antecedente corelate cu diagnosticul de sepsis.

	Clasificare infectie									
	Infectie		SIRS		Sepsis		Sepsis sever		Șoc septic	
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation
GCS	15	0	14.66	1.34	13.86	2.77	14.8	0.447	12	4.66
TAS	142.43	41.896	128.85	23.323	134.86	32.503	137.6	36.774	105.13	50.848
TAD	74.71	16.163	73.28	11.943	73	12.172	69	22.517	52.63	18.213
FR	17.71	2.36	19.11	6.291	21.57	7.144	21	8	22.5	8.384
FC	113.57	34.626	89.66	21.802	99.71	22.221	82.8	16.947	105.88	25.776
SpO ₂	96.43%	3.99%	97.02%	21.802	94.79%	6.83%	98.00%	3.46%	95.00%	6.63%
Leucocite	14.5514	6.5072	13.1594	21.802	16.3014	8.77088	22.826	14.82718	15.8075	6.43294
Hemoglobină	11.657	2.0403	12.155	21.802	11.529	2.8505	10	1.6186	12.125	2.2796
Trombocite	253.71	160.292	269.15	21.802	232.21	95.133	255	149.491	180	89.79
Uree	70	49.675	42.32	21.802	73.71	51.241	162.8	211.998	111.75	73.036
Creatinină	1.1757	1.00955	1.1164	21.802	1.7314	1.11443	5.48	8.01922	2.1275	0.90698
Glicemie	179.86	80.157	162.64	21.802	214.07	82.58	165.4	62.572	157.63	69.463
Lactat	1.371	0.5155	2.304	21.802	1.914	0.8857	1.7	0.8	15.3	24.9644
RA	23.44	6.8606	25.015	21.802	22.625	4.5842	17.12	7.5612	21.088	5.4635
pH	7.4171	0.05559	7.3855	21.802	7.44	0.07411	7.38	0.17507	7.0688	0.84218

Tabel II: Caracteristici clinice și paraclinice pacienți incluși în studiu.

sever și a șocului septic, valoarea calculată fiind de 0.439, cu o valoare a $p=0.000$, semnificând o legătură directă între cele 2 variabile (Tabel III).

Am trasat curba ROC pentru evidențierea corelației dintre valoarea presepsinului și prezenta diagnosticată a sepsisului în cadrul lotului de studiu, aria de sub curbă rezultată fiind de 0.709, cu o eroare standard de 0.065 (Tabel IV and Figura 3). În urma obținerii acestor valori se poate afirma că probabilitatea ca un pacient să prezinte sepsis este

crescută dacă valorile presepsinului se înscriu într-o medie de 1283,21, valorile limită obținute în studiu fiind situate în intervalul 340-2724 (Tabel IV and Figura 3).

Am trasat curba ROC și pentru evidențierea relației dintre valoarea presepsinului și prezența sepsisului sever în cadrul pacienților din lotul de studiu, aria de sub curbă luând în acest caz o valoare de 0.866, cu o eroare standard de 0.080, puterea de predicție a probabilității instalării

sepsisului în cazul unei valori medii de 4787,80 fiind mare (Tabel V and Figura 3).

În finalul analizei statistice dedicate celor două variabile, respectiv valoarea presepsinului și prezența șocului septic am trasat și pentru aceste două variabile curba ROC, valoarea rezultată a ariei de sub curbă fiind în această situație de 0.864, cu o eroare standard de 0.053, obținând din nou o mare valoare de predicție, pozitivă, între valoarea determinată a presepsinului și prezența șocului septic (Tabel VI and Figura 4).

Altă corelație importantă ce a reieșit în urma analizei statistice a fost găsită între valoarea presepsinului și mortalitatea (Tabel VII) din cadrul grupului de pacienți incluși în studiu, corelația fiind una direct proporțională. Am prelucrat astfel statistic rezultatele pentru generarea curbei ROC (Figura 5), în scopul obținerii valorii predictive a presepsinei ca marker de prognostic rezervat (Tabel VII and Figura 5).

Valoarea AUC rezultată a fost de 0.764, cu o eroare standard de 0.062, valoare ce permite afirmația că și în această situație presepsinul poate ajuta în sensul unei abordări mai "agresive" a pacientului ce se prezintă cu valori crescute ale presepsinului, chiar în lipsa simptomatologiei clinice la momentul examinării inițiale (Tabel VIII).

Discuții

Vârsta medie descrisă în literatură în cadrul sepsisului a crescut în timp, de la o valoare medie de 64.1 ani pînă la 68.2 ani, media obținută în studiul de față fiind de de 64.52 ani [5].

Valoarea presepsiniei este descrisă în literatură recentă ca fiind o variabilă independentă ce poate fi asociată cu predicția supraviețuirii la 28 de zile iar acuratețea prognosticului este crescută comparativ cu alți biomarkeri, inclusiv cu procalcitonina [8-15]. Valorile AUC obținute în studiul nostru sunt de 0.709, cu o eroare standard de 0.065 în cazul predicției sepsisului în cadrul lotului de studiu; 0.866, cu o eroare standard de 0.080, puterea de predicție a probabilității instalării sepsisului sever în cazul unei valori medii de 4787,80 fiind crescută; 0.864, cu o eroare standard de 0.053, obținând din nou o mare valoare de predicție, pozitivă, între valoarea determinată a presepsinului și prezența șocului septic. Valorile AUC obținute de noi sunt comparabile cu valorile descrise în puținele studii publicate până acum, ce au publicat valori ale AUC între 0.640 până la 0.790 în cazul predicției sepsisului funcție de valoarea presepsiniei [9,10].

Corelația dintre valoarea presepsinului cu apariția șocului septic este descrisă recent în literatură [11]. În studiul de față am obiectivat prezența unei corelații pozitive, semnificativă statistic, între valoarea

		Presepsin	Sepsis diagnosticat
Sepsis diagnosticat	Pearson Correlation	0.439**	1
	Sig. (2-tailed)	0.000	
	Covariance	463.718	0.225
	N	81	81

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabel III: Corelație valoare presepsin-sepsis.

Area	Std. Errora	Asymptotic Sig.b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.709	0.065	0.014	0.582	0.836

Tabel IV: AUC Presepsin- prezență sepsis.

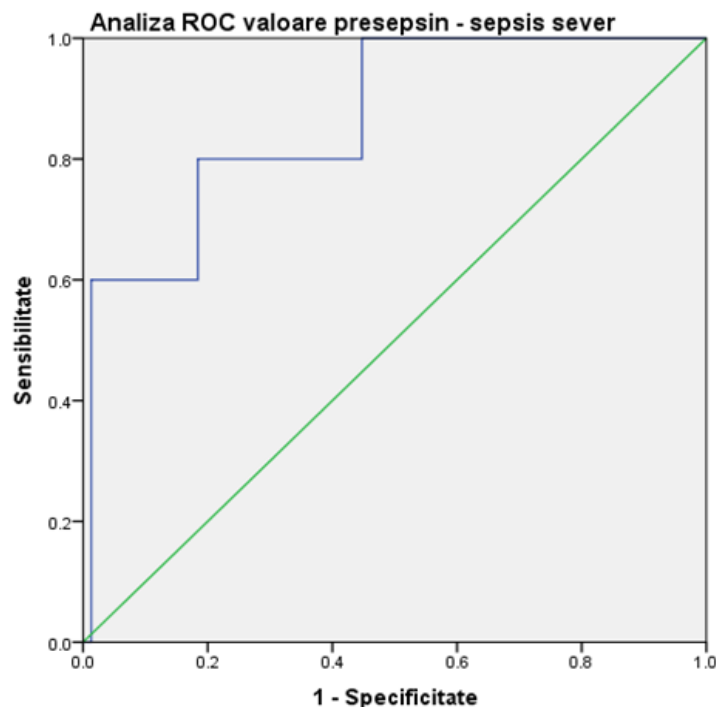


Figura 3: Curba ROC presepsin-sepsis sever.

Area	Std. Errora	Asymptotic Sig.b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.866	0.080	0.006	0.709	1.000

Tabel V: Area de sub curbă Presepsin- prezență sepsis sever.

Area	Std. Errora	Asymptotic Sig.b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.864	0.053	0.001	0.760	0.967

Tabel VI: Area de sub curbă Presepsin- prezență șoc septic.

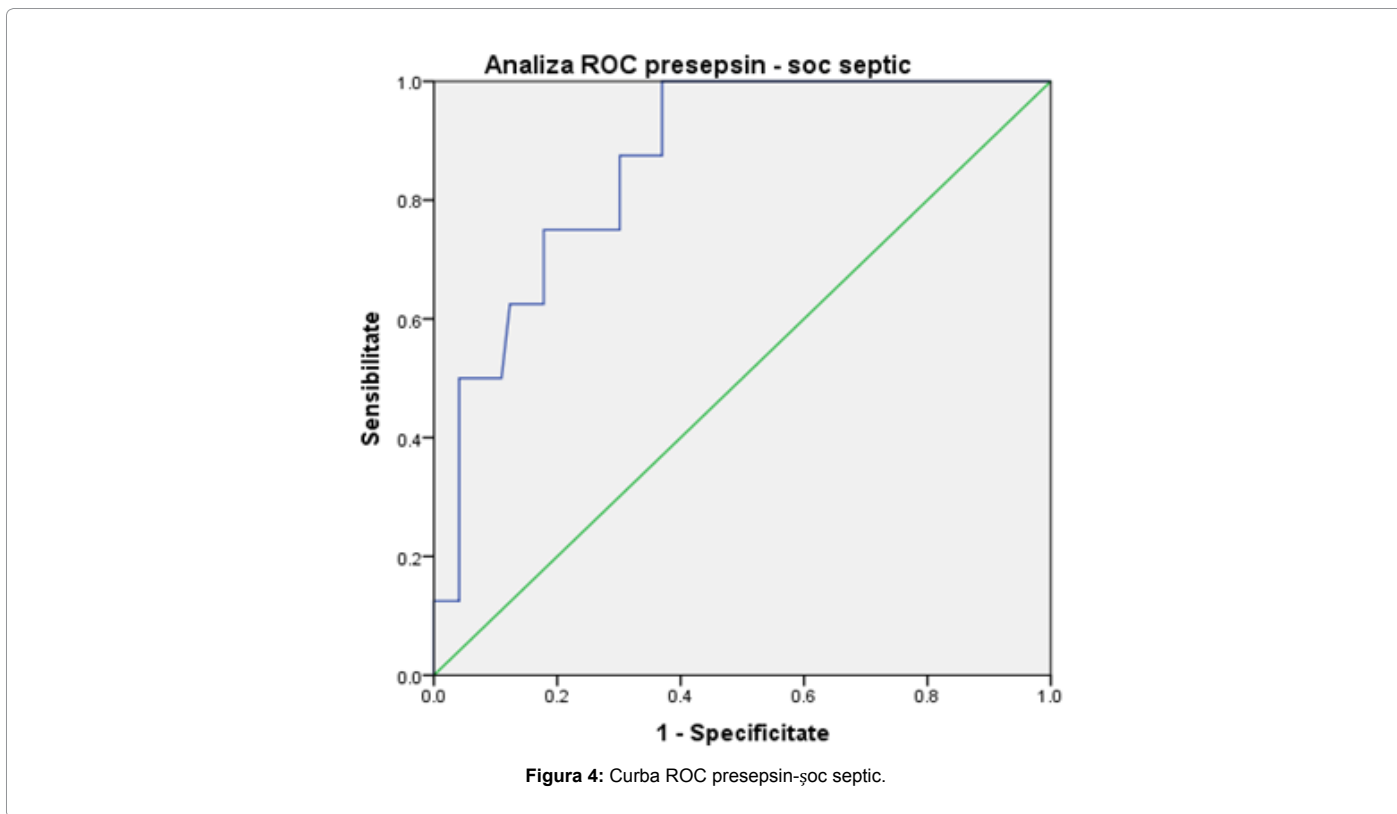


Figura 4: Curba ROC presepsin-șoc septic.

		Presepsin	Mortalitate
Presepsin	Pearson Correlation	1	0.367**
	Sig. (2-tailed)		0.001
	N	81	81
Mortalitate	Pearson Correlation	0.367**	1
	Sig. (2-tailed)	0.001	
	N	81	81

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabel VII: Corelație presepsin-mortalitate.

Area	Std. Errora	Asymptotic Sig.b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.764	0.062	0.002	0.643	0.885

Tabel VIII: Valoare AUC presepsin-mortalitate.

presepsinului determinată la pacienți și prezența ulterioară a sepsisului, a sepsisului sever și a șocului septic, valoarea calculată fiind de 0.439, cu o valoare a $p=0.0001$, semnificând o legătură directă între cele 2 variabile.

Valoarea AUC rezultată în cazul evaluării valorii predictive a presepsinului în apariția riscului de deces a fost de 0.764, cu o eroare standard de 0.062, valoare ce permite afirmația că și în această situație presepsinul poate ajuta în sensul unei abordări mai

“agresive”.

Concluzii

Presepsinemia, determinată prin metode de dozare cantitative, poate fi de un real folos în stadializarea pacienților diagnosticați cu sepsis, putând reprezenta indicație de inițiere a terapiei intensive pentru a preîntâmpina instalarea șocului septic. Presepsinul poate avea valoare de marker precoce al mortalității la pacientul septic.

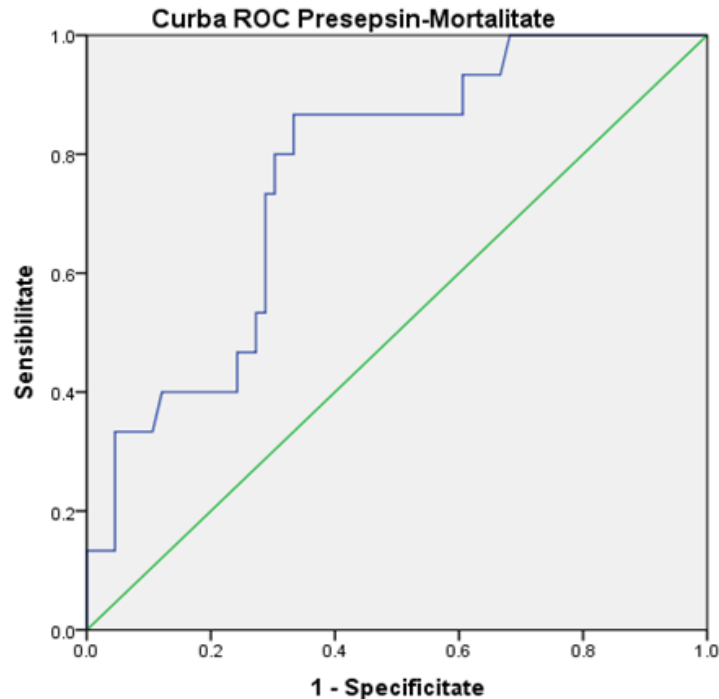


Figura 5: Curba ROC presepsin-mortalitate.

Conflict de Interese

Autorii nu au niciun conflict de interese de declarat.

Bibliografie

- Dorobăț Carmen, Luca Mihaela (2012) Boli Infecțioase: Diagnostic și Tratament. Editura Gr.T.Popa Iași.
- Cimpoșu Diana (2011) Protocoale și ghiduri actuale în Medicina de Urgență. Editura Gr.T.Popa Iași
- Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, et al. (2012) Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 6: 891-893.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al. (2012) Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 41: 580-637.
- Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006) The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 34: 15-21.
- Artero A, Zaragoza R, Nogueira JM (2012) Epidemiology of severe sepsis and septic shock, severe sepsis and septic shock-understanding a serious killer. InTech.
- Shigeto O, Mayuki A, Toshiaki I, Hitoshi I, Shigeatsu E, et al. (2014) The Japanese guidelines for the management of sepsis. *J Intensive Care* 2: 1-38.
- Takahashi G, Shibata S, Ishikura H, Miura M, Fukui Y, et al. (2014) Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol* 32: 199-206.
- Romualdo LG, Torrella PE, González MV, Sánchez RJ, Holgado AH, et al. (2014) Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem* 47: 505-508.
- Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, et al. (2014) Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: Data from the albumin italian outcome sepsis trial. *Crit Care* 18: R6.
- Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE (2014) Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: The need for adapted threshold values. *Clinica Chimica Acta* 427: 34-36.
- Groenewoudt M, Roest AA, Leijten FM, Stassen PM (2014) Septic patients arriving with emergency medical services: a seriously ill population. *Eur J Emerg Med* 21: 330-335.
- Hicks CW, Engineer RS, Benoit JL, Dasarathy S, Christenson RH, et al. (2014) Procalcitonin as a biomarker for early sepsis in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 21: 112-117.
- Viallon A, Guyomarc'h S, Marjollet O, Berger C, Carricajo A, et al. (2008) Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis: role of procalcitonin. *Eur J Emerg Med* 15: 26-33.
- Innocenti F, Bianchi S, Guerrini E, Vicidomini S, Conti A, et al. (2014) Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit. *Eur J Emerg Med* 21: 254-259.