



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



Tema del mes

Dr. C. Mínguez Marín , Dra.M. Murcia Anaya

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Tema del mes

Intensive Care Med (2012) 38:940–949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaiou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos

Respecto a la PCT

- Qué es
- Utilidad en paciente crítico
- Evidencia científica
- Conclusiones



Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos

Respecto a la PCT

- Qué es
-
-
-



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

La procalcitonina..

Intensive Care Med (2012) 38:940–949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaiou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients

- Precursor de la calcitonina
- Producido en sujetos sanos por las células C del tiroides
- En caso de infección se puede producir además por células extratiroides...
- En sujetos sanos la concentración $< 0,1$ ng/ml
- Está normalmente elevada en recién nacido, valores elevados son normales en las primeras 48h

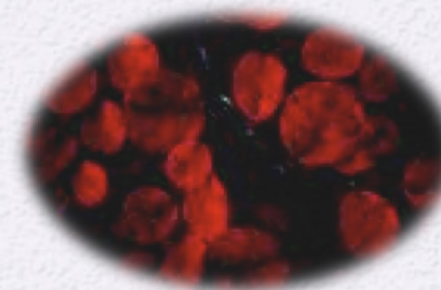


Tabla 1. Límite superior de referencia de procalcitonina en las primeras horas de vida (adaptado de Chiesa y cols.)

Edad en horas	PCT ($\mu\text{g/L}$) ¹
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

La procalcitonina..

PCT > 0,1 ng/ml = infección ??

... no

Causas no infecciosas

- ✓ Neoplasias
- ✓ IAM
- ✓ Post quirúrgicos
- ✓ Politraumatismos
- ✓ Quemados

... pero casi sí

La producción de PCT es inducida por exotoxinas, TNF alfa y otras citocinas, y se inicia por tanto rápidamente tras un proceso infeccioso. Su concentración dependerá principalmente de la tasa de producción

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos

Respecto a la PCT

-
- Utilidad en paciente crítico
-
-



La procalcitonina..



Intensive Care Med (2012) 38:940–949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaiou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients

Cómo considerarla en el manejo del paciente crítico con sospecha de sepsis??

Escasa precisión en el diagnóstico

- 71% sensibilidad
- 71% especificidad

■ Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7:210–217

Biomarcador para monitorizar el curso de la infección y la sepsis si se usa en combinación con otros signos clínicos y hallazgos de laboratorio

■ Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) 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* 136 (5 Suppl):e28

■ Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J, Geneva Sepsis Network (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396–402



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

La procalcitonina..

Intensive Care Med (2012) 38:940–949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients



Por qué considerarla en el manejo del paciente crítico con sospecha de sepsis??

Escasa precisión en el diagnóstico

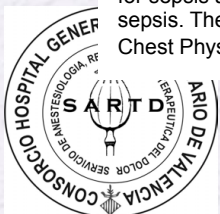
- 71% sensibilidad
- 71% especificidad

■ Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7:210–217

Biomarcador para monitorizar el curso de la infección y la sepsis si se usa en combinación con otros signos clínicos y hallazgos de laboratorio

■ Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) 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* 136 (5 Suppl):e28

■ Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J, Geneva Sepsis Network (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396–402



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

La procalcitonina..

Intensive Care Med (2012) 38:940-949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients



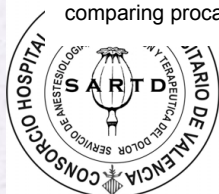
Por qué considerarla en el manejo del paciente crítico con sospecha de sepsis??

- El tiempo de administración del antibiótico es crucial
- Cada hora de retraso durante las primeras 6 h aumenta la mortalidad un 7,9%

Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 34:1589-1596

- La duración del tto antibiotico es un tema controvertido en el paciente crítico
- Pautas prolongadas aumentan el riesgo de sobreinfecciones, efectos adversos y la aparición de gérmenes multiresistentes
- Pautas cortas pueden favorecer la recurrencia de la infección

Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M (2007) Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest 131:9-19



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos

Respecto a la PCT

-
-
- Evidencia científica
-



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

Dimitrios K. Matthaiou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients

- Grupo ESICM
- Meta-análisis
- Trabajos controlados y aleatorizados

Tratamiento antibiótico guiado por PCT
VS
Tratamiento antibiótico empírico o
según guías clínicas

Paciente crítico

Sepsis, probada o sospechada



Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Datos

- Duración del tratamiento antibiótico del primer episodio de infección
- Mortalidad
- Recurrencia de la infección
- Sobreinfección
- Exposición a antibióticos
- Tiempo de estancia
- Tiempo de ventilación mecánica

metádo



Dimitrios K. Matthaiou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Resultados
extraídos

- Duración del tratamiento antibiotico
- Mortalidad a los 28 días
- Estancia en UCI
- Tiempo de hospitalización
- Exposición a antibioticos /1000 días
- Días libres de antibiótico en los primeros 28 días de hospitalización
- Días libres de ventilación mecánica
- Recurrencias y sobreinfecciones

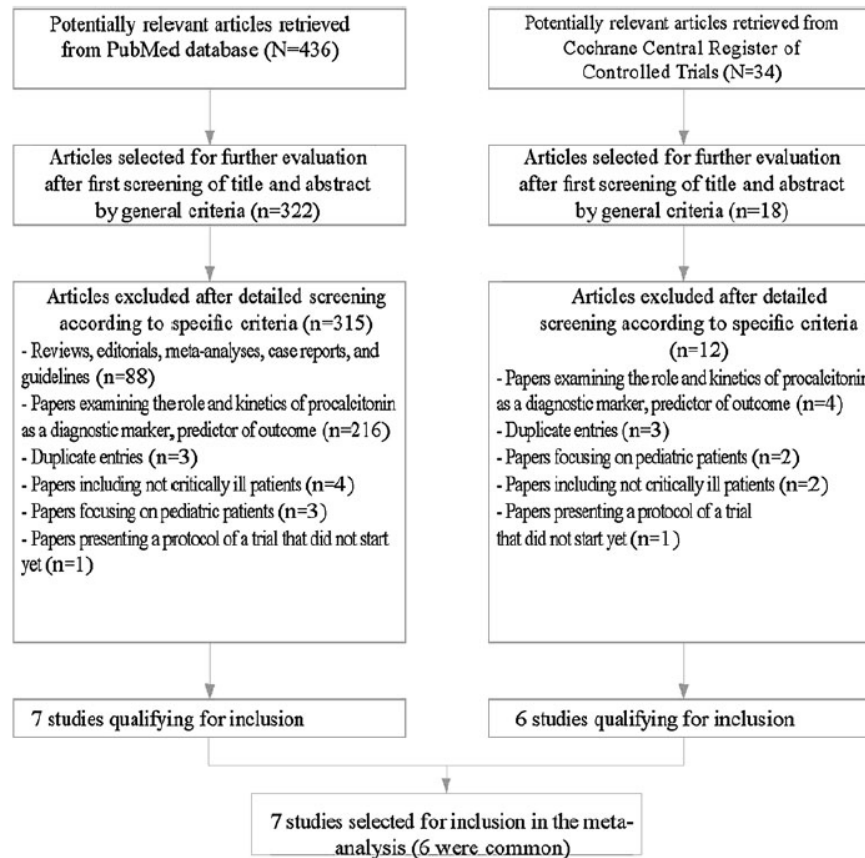
metádo



Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients

Estudios



Resultados



Dimitrios K. Matthaiou
 Georgia Ntani
 Marina Kontogiorgi
 Garyfallia Poulakou
 Apostolos Armaganidis
 George Dimopoulos

An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients

Estudios

Resultados

Table 1 Main characteristics of the included trials

Author [ref]	Country—setting	Included per protocol patients	PCT-guided arm protocol	Control arm protocol	PCT method	Jadad score
Jensen et al. [17]	Denmark—multicenter—mixed patients	1,200 total 604 PCT 596 control	If “alert PCT”: increase of antimicrobial spectrum covered and intensification of diagnostic effort for uncontrolled infection sources “Alert PCT” ≥ 1.0 ng/ml that was not decreasing at least 10 % from the previous day At baseline, “alert PCT” = a single PCT ≥ 1.0 ng/ml	Antimicrobial therapy according to guidelines	TRACE	4
Bouadma et al. [18]	France—multicenter—mixed patients	621 total 307 PCT 314 control	Antibiotic discontinuation if PCT < 0.5 ng/ml or PCT < 80 % of the peak concentration	Regimens according to guidelines	TRACE	3
Hochreiter et al. [19]	Germany—single center—surgical patients	110 total 53 PCT 57 control	Antibiotic discontinuation if there was improvement of signs/symptoms and PCT < 1 ng/ml or 25–35 % of initial value over 3 days	Standard regimen over 8 days	LIA	1
Schröder et al. [20]	Germany—single center—abdominal surgery patients	27 total 14 PCT 13 control	Antibiotic discontinuation if there was improvement of signs/symptoms and PCT < 1 ng/ml or 25–35 % of initial value over 3 days	According to clinical signs and empiric rules	LIA	1
Stolz et al. [21]	USA/Switzerland—multicenter—VAP patients	101 total 51 PCT 50 control	Antibiotic discontinuation if PCT < 0.5 ng/ml or PCT < 80 % of initial value	According to clinical signs and empiric rules	TRACE	3
Nobre et al. [22]	Switzerland—single center—mixed septic patients	68 total 31 PCT 37 control	If baseline PCT > 1 ng/ml: antibiotic discontinuation if PCT < 0.25 ng/ml or PCT < 90 % of the baseline peak concentration If baseline PCT < 1 ng/ml: antibiotic discontinuation if PCT < 0.1 ng/ml and careful clinical evaluation	Regimens according to guidelines	TRACE	3
Svoboda et al. [23]	Czech Republic—single center—multiple trauma patients	72 total 38 PCT 34 control	If PCT > 2 ng/ml: change of antibiotics If PCT < 2 ng/ml: ultrasonography and/or CT followed by surgical treatment if infection was confirmed	Standard evaluation by consultant surgeon	LUMI	3

PCT procalcitonin, VAP ventilator-associated pneumonia, CT computed tomography, TRACE time resolved amplified cryptate emission, LIA immunoluminometric assay, LUMI immunoluminometric assay (older than LIA)



Dimitrios K. Matthaiou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos principales

✓ Duración del tratamiento antibiótico

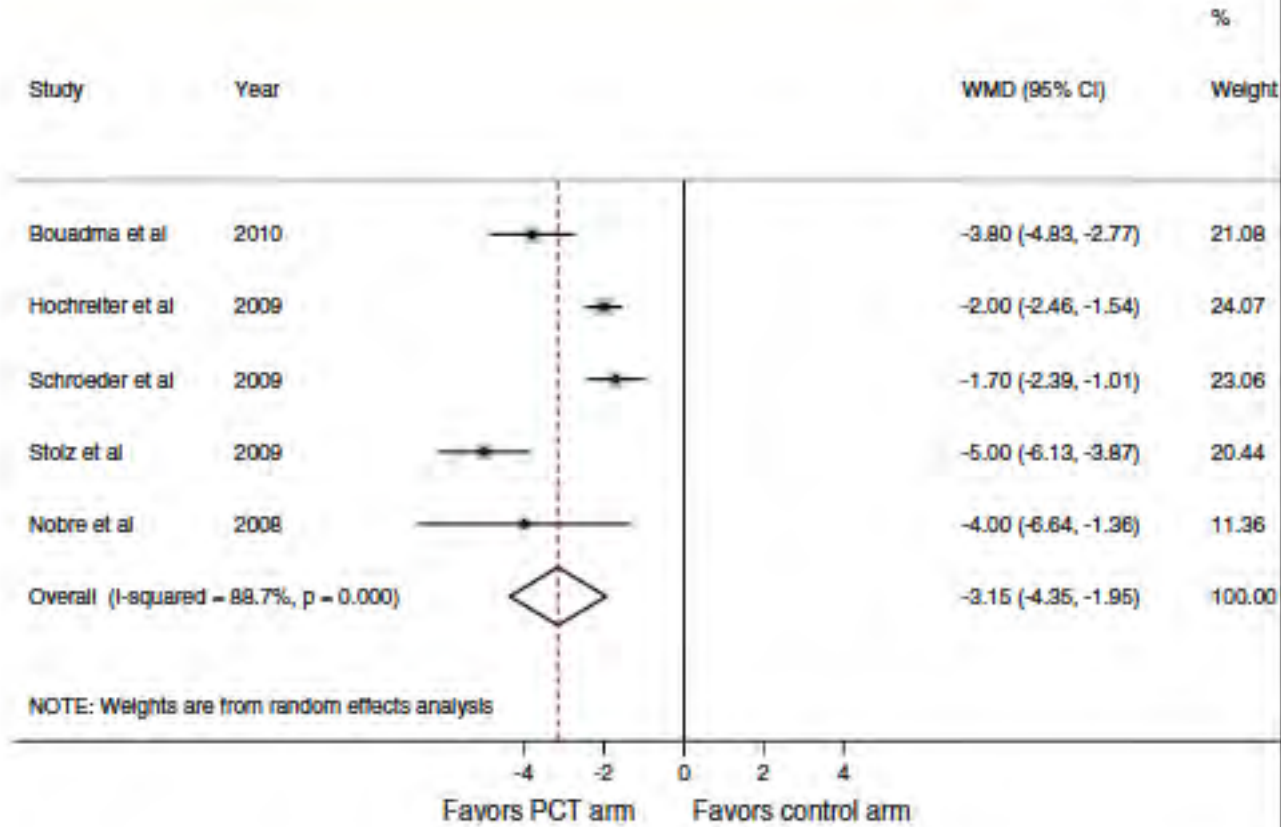
Outcome	Treatment arm	Jensen et al. [17]	Bouadma et al. [18]	Hochreiter et al. [19]	Schröder et al. [20]	Stolz et al. [21]	Nobre et al. [22]	Svoboda et al. [23]
Duration of antibiotic therapy for the first episode of infection (days)	PCT arm	NR	6.1 ± 6.0	5.9 ± 1.7	6.6 ± 1.1	10 (6–16) [#]	6 (4–16)	NR
	Control arm		9.9 ± 7.1	7.9 ± 0.5	8.3 ± 0.7	15 (10–23) [#]	10 (3–33)	

Reducción de la duración de la terapia antibiótica del primer episodio infeccioso a favor del grupo de la PCT con una diferencia media de -3,15 días (REM: 95 % CI -4.36 -1.95, P<0.001)

Resultados



Duration of antibiotic therapy for the first episode of infection



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos principales

✓ Mortalidad a los 28 días

Outcome	Treatment arm	Jensen et al. [17]	Bouadma et al. [18]	Hochreiter et al. [19]	Schröder et al. [20]	Stolz et al. [21]	Nobre et al. [22]	Svoboda et al. [23]
28-Day mortality [n/N (%)]	PCT arm	190/604 (31.5)	65/307 (21.2)	15/57 (26.3)*	3/14 (21.4)*	8/51 (15.7)	5/31 (16.1)	10/38 (26.3)
	Control arm	191/596 (32.0)	64/314 (20.4)	14/53 (26.4)*	3/13 (23.1)*	12/50 (24)	6/37 (16.2)	13/34 (38.2)

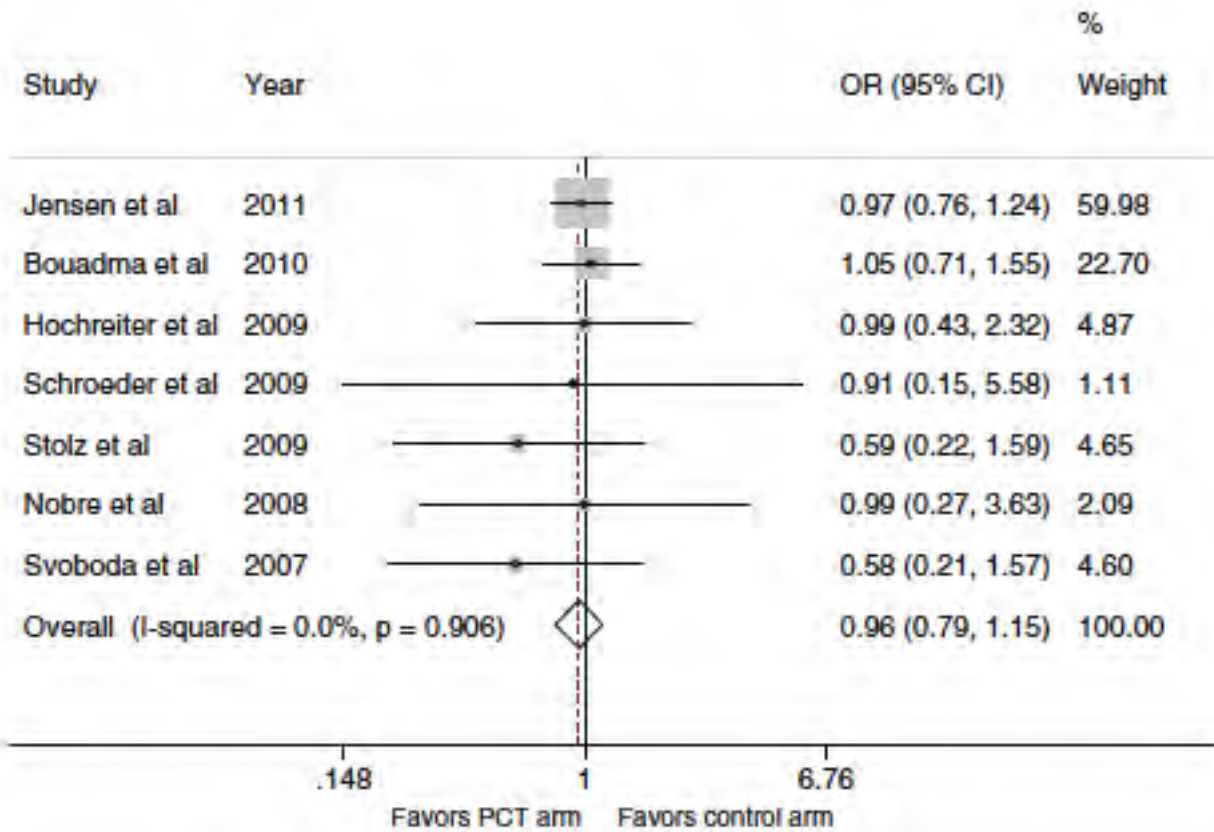
No diferencia en la mortalidad a 28 días (FEM: OR = 0.96, 95 % CI 0.79–1.15, P = 0.63)

Resultados



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

28-days mortality



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Intensive Care Med (2012) 38:940–949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaiou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos
secundarios

✓ Estancia en UCI

No diferencia (FEM: WMD -0.36, 95 % CI -1.97–1.26, P = 0.67)

✓ Tiempo de hospitalización

No diferencia (FEM: WMD = -0.12, 95 % CI -1.09–0.85, P = 0.80).

Resultados



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos secundarios

✓ Días libres de atb en las primeras 28d

- Información solo aportada en 3 de los 7 estudios
- Aumento de días libres de tto antibiótico en el grupo de la PCT con una diferencia media de 3,08 días (FEM: 95 % CI 2.06–4.10, $P < 0.001$).

✓ Recurrencias y sobreinfecciones

No diferencia en ninguna de las dos
(FEM: OR = 0.98, 95 % CI 0.56–1.70, $P = 0.93$)
(FEM: OR = 1.13, 95 % CI 0.83–1.54, $P = 0.44$).

Resultados



Discusión

Intensive Care Med (2012) 38:940–949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaiou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

- El tratamiento guiado por PCT puede acortar de forma significativa la duración del tratamiento antibiótico sobre 3 d
- No existen diferencias sin embargo en cuanto a mortalidad
- Tampoco hay diferencias en cuanto a los objetivos secundarios, excepto en los días libres de tto atb en los primeros 28 días de ingreso.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Limitaciones

Intensive Care Med (2012) 38:940-949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

- Numero de estudios incluidos
- Heterogeneidad estadística
 - Tipo de unidad de cuidados críticos
 - Protocolos en los grupos
- Diferentes métodos de determinación de PCT
- Falta de datos en algún estudio (mort-28d)



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre,* Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†

Lancet 2010; 375: 463-74

- Estudio prospectivo multicéntrico controlado y aleatorizado
- Objetivo: establecer utilidad algoritmo basado en PCT en reducción exposición a ATB
- 630 pacientes de UCC incluidos en dos grupos con estrategias diferentes
- Evalúan:
 - Objetivos primarios: Mortalidad días 28 y 60, días sin atb en primeros 28 días
 - Objetivos secundarios: recidiva y sobreinfección, días sin ventilación mecánica, estancia en ucc, exposición a atb, duración tratamiento según infección, y aparición bacterias multirresistentes



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismund Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre,* Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†

Lancet 2010; 375: 463-74

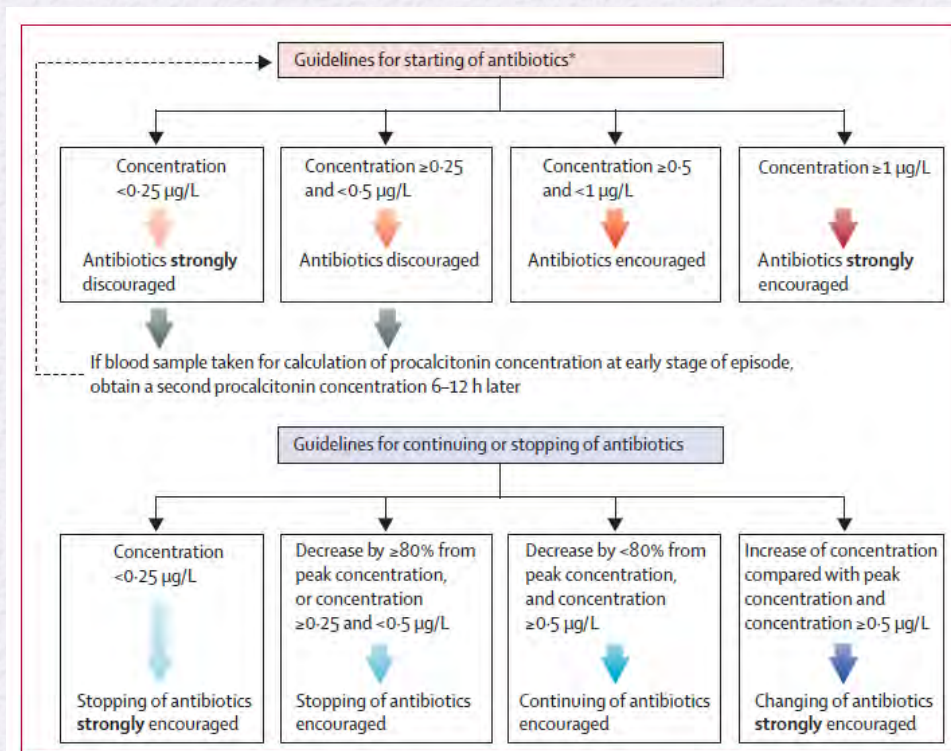


Figure 1: Guidelines for starting, continuing, or stopping of antibiotics according to procalcitonin concentrations

*Excludes situations requiring immediate antibiotic treatment (eg, septic shock, purulent meningitis).



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismund Lasocki, Benoit Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre,* Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†

Lancet 2010; 375: 463-74

	Procalcitonin group (n=307)	Control group (n=314)	Between-group absolute difference	p value
Primary endpoints				
28-day mortality*	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8% (-4.6 to 6.2)	NA
60-day mortality*	92 (30.0%)	82 (26.1%)	3.8% (-2.1 to 9.7)	NA
Number of days without antibiotics	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<0.0001
Secondary endpoints (days 1-28)				
Relapse	20 (6.5%)	16 (5.1%)	1.4% (-2.3 to 5.1)	0.45
Superinfection	106 (34.5%)	97 (30.9%)	3.6% (-3.8 to 11.0)	0.29
Number of days without mechanical ventilation	16.2 (11.1)	16.9 (10.9)	-0.7 (-2.4 to 1.1)	0.47
SOFA score				
Day 1	7.5 (4.4)	7.2 (4.4)	0.3 (-0.4 to 1.0)	0.39
Day 7	4.1 (4.2)	4.0 (4.2)	0.1 (-0.6 to 0.8)	0.73
Day 14	2.8 (3.5)	2.8 (3.6)	0 (-0.6 to 0.7)	0.87
Day 21	2.1 (3.3)	1.9 (3.1)	0.2 (-0.4 to 0.8)	0.52
Day 28	1.5 (3.0)	0.9 (2.4)	0.6 (0.0 to 1.1)	0.0370
Length of stay in ICU from inclusion (days)	15.9 (16.1)	14.4 (14.1)	1.5 (-0.9 to 3.9)	0.23
Length of stay in hospital from inclusion (days)	26.1 (19.3)	26.4 (18.3)	-0.3 (-3.2 to 2.7)	0.87
Multidrug-resistant bacteria†	55 (17.9%)	52 (16.6%)	1.3% (-4.6 to 7.2)	0.67
Days of antibiotic exposure per 1000 inpatient days	653	812	-159 (-185 to -131)	<0.0001
Duration of first episode of antibiotic treatment (number [%]; days [SD])				
Overall population	307 (100%); 6.1 (6.0)	314 (100%); 9.9 (7.1)	-3.8 (-4.8 to -2.7)	<0.0001
Community-acquired pneumonia	79 (26%); 5.5 (4.0)	101 (32%); 10.5 (6.4)	-5.0 (-6.6 to -3.4)	<0.0001
Ventilator-associated pneumonia	75 (24%); 7.3 (5.3)	66 (21%); 9.4 (5.7)	-2.1 (-4.0 to -0.3)	0.0210
Intra-abdominal infection	14 (5%); 8.1 (7.7)	20 (6%); 10.8 (6.7)	-2.7 (-7.7 to 2.4)	0.29
Urinary tract infection	24 (8%); 7.4 (6.3)	18 (6%); 14.5 (9.3)	-7.1 (-11.9 to -2.2)	0.0053
Infection with positive blood culture	55 (18%); 9.8 (7.7)	53 (17%); 12.8 (8.1)	-3.0 (-6.0 to 0.1)	0.06
Data are number (%), difference (95% CI), or mean (SD), unless otherwise indicated. NA=not applicable. SOFA=sequential organ-failure assessment. ICU=intensive care unit. *Difference (90% CI).				

Table 2: Main outcome variables



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 27 de Noviembre de 2012

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismond Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre,* Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†

Lancet 2010; 375: 463-74

- Limitaciones:
 - 10% pacientes quirúrgicos
 - Excluidos pacientes con inmunosupresión o patógenos multirresistentes
 - Hasta 53% del grupo de la PCT no siguieron el algoritmo (por decisión médica o por alta de UCC)
 - El control de sobreinfección y recidiva no se pudo realizar correctamente tras el alta de las unidades
 - No se realizó estudio coste-efectividad



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

¿Ventajas de menos días de tratamiento?

- Menor exposición al paciente (efectos adversos)
- Ahorro económico
 - Coste medio tto atb en UCC 114€ /dia (2008, Vandijck et col)
 - Coste aprox determinación PCT 15€
- Reducción resistencia a ATB



Review Article

Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation*

Daren K. Heyland, MD, FRCPC, MSc; Ana P. Johnson, PhD; Steven C. Reynolds, MD, FRCPC;
John Muscedere, MD, FRCPC

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 7

- Objetivo: Evaluar los efectos clínicos y económicos en terapia antibiótica guiada por pro calcitonina
- Incluyen cinco ensayos aleatorizados y controlados en UCC
- Comparan terapia guiada por procalcitonina con terapia habitual en los diferentes centros
- Evalúan:
 - Duración tratamiento ATB
 - Mortalidad
 - Estancia en UCC y hospitalaria
 - Recurrencia infecciones
 - Costes económicos



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation*

Daren K. Heyland, MD, FRCPC, MSc; Ana P. Johnson, PhD; Steven C. Reynolds, MD, FRCPC; John Muscedere, MD, FRCPC

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 7

- Resultados:
 - Duración media del tratamiento menor (2 días)
 - No cambios en mortalidad, estancia en UCC y recurrencias
 - Costo por paciente tratado menor **



Table 6. Sensitivity analysis

Variable	Base Case Results		Less Favorable Results		More Favorable Results	
	Value	Incremental Costs ^a (Can\$)	Value	Incremental Costs ^a (Can\$) (Deviation, %) ^b	Value	Incremental Costs ^a (Can\$) (Deviation, %) ^b
Daily cost of procalcitonin test	49.42		69.29		25.88	
Average treatment		-470.62		-351.40 (25.3)		-611.860 (30.0)
Cheap treatment		193.64		312.86 (61.6)		52.40 (72.9)
Expensive treatment		-1134.86		-1015.64 (10.5)		-1276.10 (12.4)
Break-even treatment ^c	148.26		207.87		77.64	
Duration of measurement of procalcitonin	Every day (6 days) ^d		Every day (12 days) ^e		Every 2 days (3 days) ^f	
Average treatment		-470.62		-174.10 (63.0)		-618.88 (31.5)
Cheap treatment		193.64		490.16 (153.1)		45.38 (76.6)
Expensive treatment		-1134.86		-838.34 (26.1)		-1283.12 (13.1)
Break-even treatment ^c	148.26		296.52		37.07	
Difference in duration of antibiotic treatment^g	2		1		5	
Average treatment		-470.62		258.89 (155.0)		-1473.07 (213.0)
Cheap treatment		193.64		591.02 (205.2)		187.58 (3.1)
Expensive treatment		-1134.86		-73.23 (93.5)		-3133.67 (176.1)
Break-even treatment ^c	148.26		296.52		59.30	

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012



Review Article

Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation*

Daren K. Heyland, MD, FRCPC, MSc; Ana P. Johnson, PhD; Steven C. Reynolds, MD, FRCPC;
John Muscedere, MD, FRCPC

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 7

- Limitaciones:
 - Necesidad mas estudios para confirmar no diferencias en mortalidad
 - No incluyen infecciones adquiridas en UCC
 - 75% pacientes médicos
 - Diferencias en desescalada ATB en grupos control
- Conclusiones
 - Duración media del tratamiento es menor (2 dias aprox)
 - La capacidad de ahorro económico dependerá del coste de la prueba, coste de los ATB y duración de su prescripción habitual



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients

Yoshiro Hayashi^{1,2} and David L. Paterson^{1,3}

Clinical Infectious Diseases 2011;52(10):1232–1240

- Hipótesis: mecanismo de aparición de resistencias relacionado con duración tratamiento atb
- Revisan ensayos clínicos sobre diferentes tipos de infección
- Pocos ensayos que comparen pautas de administración mas cortas
- Plantean el uso de PCT como biomarcador



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients

Yoshiro Hayashi^{1,2} and David L. Paterson^{1,3}

Clinical Infectious Diseases 2011;52(10):1232–1240

- Concluyen:
 - Uso de PCT para desescalada parece ser prometedor
 - Dificultad en realizar estudios para modificar las guías
 - Identifican limitaciones en los ensayos de PCT:
 - Puntos de corte para PCT distintos
 - Pautas de administración en grupos control poco claras
 - Estudios coste-efectividad
 - Estudios que identifiquen disminución de resistencias



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

*¿Utilidad para inicio
tratamiento ATB?*



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients*

Nathalie Layios, MD; Bernard Lambermont, MD, PhD; Jean-Luc Canivet, MD, PhD;

Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 8

- Objetivo: evaluar utilidad determinación PCT en la disminución consumo ATB en UCC
- Estudio prospectivo aleatorizado controlado
- 509 pacientes aleatorizados en 2 grupos
- Objetivo 1º: diferencias consumo ATB
- Objetivo 2º: Evaluación *a posteriori* de la precisión de la PCT en el diagnóstico de infección



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients*

Nathalie Layios, MD; Bernard Lambermont, MD, PhD; Jean-Luc Canivet, MD, PhD;

Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 8

- Puntos de corte de PCT $<0,25$ - $0,5$ - >1 mcg/l
- No objetivan disminución de consumo ATB:
 - Solo disminuye uso en casos infección posible
 - Solo 24% $< 0,25$ mcg/l
 - En grupo PCT no se trato al 46% con PCT $<0,25$



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients*

Nathalie Layios, MD; Bernard Lambermont, MD, PhD; Jean-Luc Canivet, MD, PhD;

Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 8

- Objetivo 2º
 - Diferencias estadísticamente significativas entre grupos
 - Gran superposición
 - PCT > 1 mcg/l en 33,8% casos de no infección
 - PCT < 0,25 mcg/l en 14.8% casos de infección
- Poca utilidad PCT para diagnóstico de infección

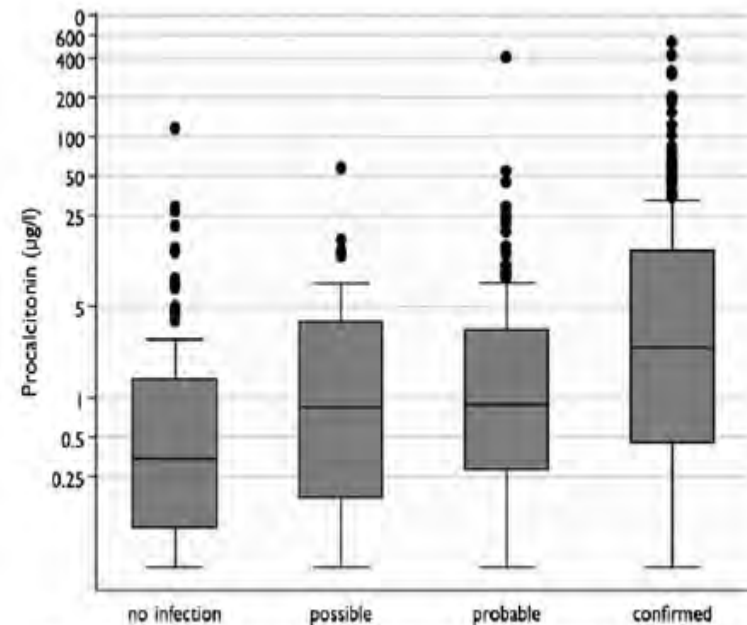


Figure 2. Procalcitonin (PCT) serum levels according to the diagnosis confidence of infectious-disease specialists.



Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*

Jens U. Jensen, MD, PhD; Lars Hein, MD; Bettina Lundgren, MD, DMSc; Morten H. Bestle, MD, PhD;

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 9

- Valorar escalada del espectro ATB guiada por PCT para reducir el tiempo en tto ATB adecuado y mejorar supervivencia
- Abierto multicéntrico aleatorizado y controlado
- 1200 pacientes incluidos
 - Aleatorizados en 2 grupos

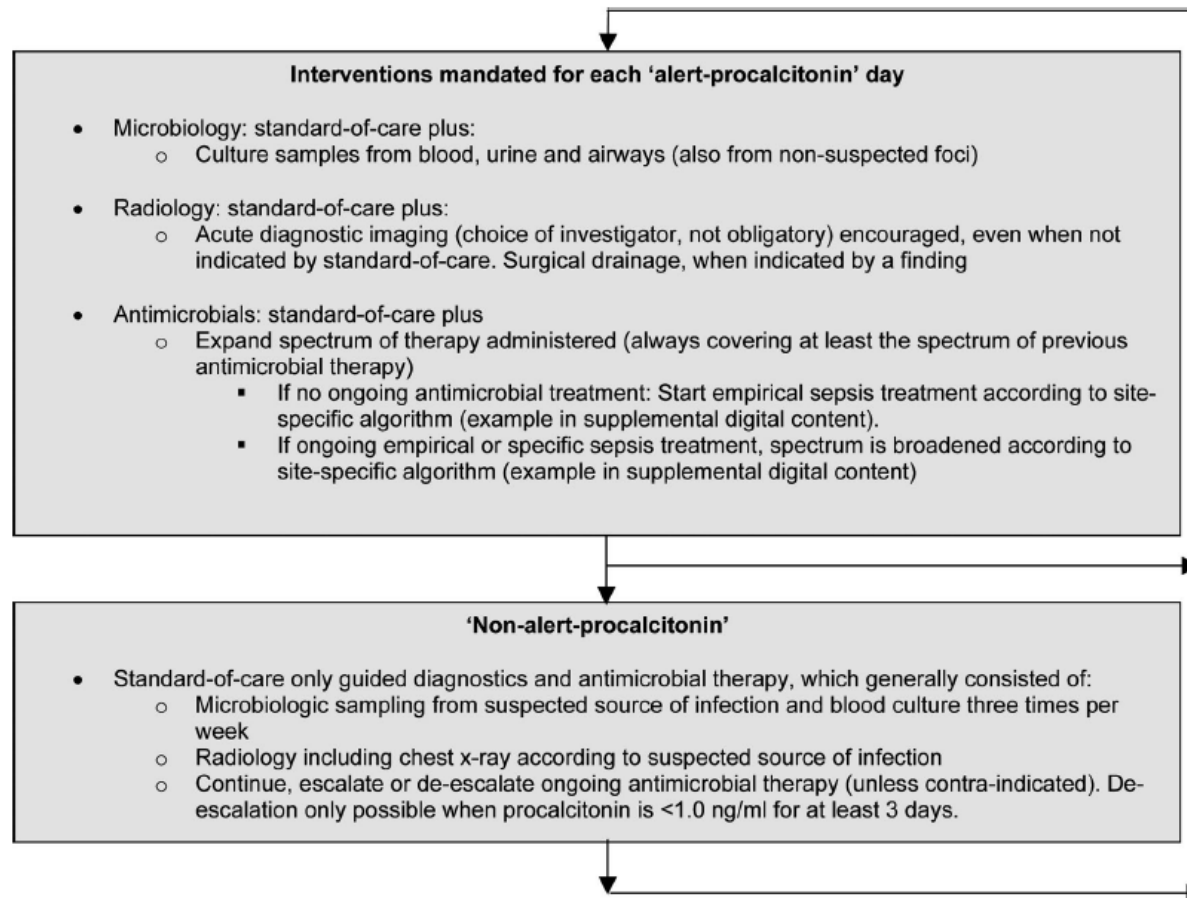


**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*

Jens U. Jensen, MD, PhD; Lars Hein, MD; Bettina Lundgren, MD, DMSc; Morten H. Bestle, MD, PhD;

Care Med 2011 Vol. 39, No. 9

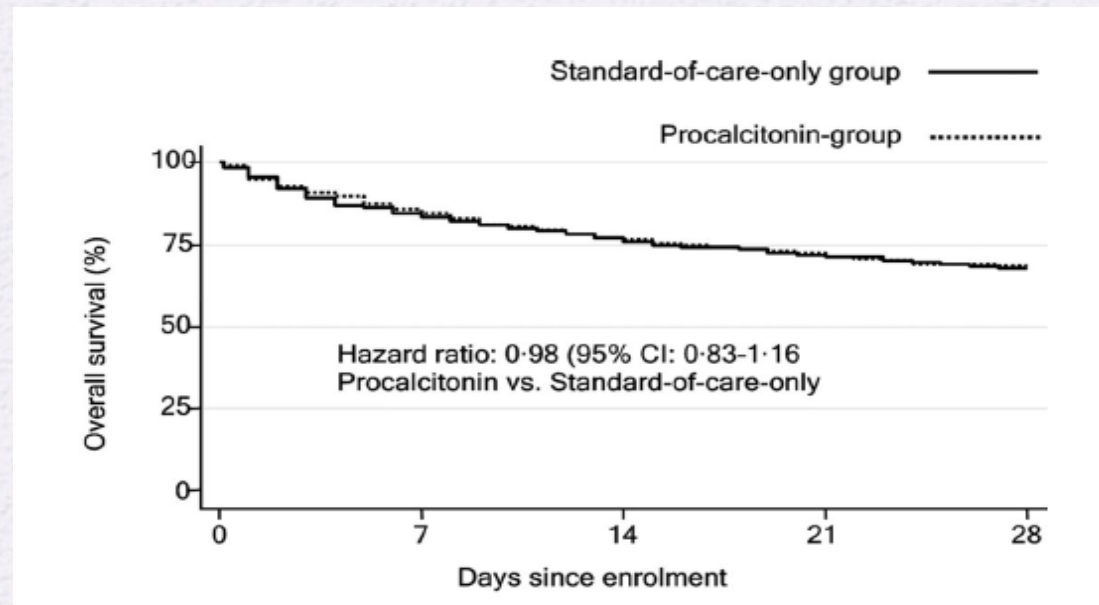


**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*

Jens U. Jensen, MD, PhD; Lars Hein, MD; Bettina Lundgren, MD, DMSc; Morten H. Bestle, MD, PhD;

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 9



- No diferencias significativas en supervivencia en primeros 28 días



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*

Jens U. Jensen, MD, PhD; Lars Hein, MD; Bettina Lundgren, MD, DMSc; Morten H. Bestle, MD, PhD;

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 9

Table 3. Time to administration of appropriate antimicrobials

Site of Infection	Standard-of-Care-Only			Procalcitonin-Guided			<i>p</i> ^a
	No. ^b	Days, Median (Interquartile Range)	Days, Mean (95% Confidence Interval)	No. ^b	Days, Median (Interquartile Range)	Days, Mean (95% Confidence Interval)	
Blood^c	82	0 (-1 to 1)	0.8 (0.0 to 1.6)	97	0 (-1 to 0)	-0.1 (-0.5 to 0.2)	.02
Abdomen	61	0 (-3 to 1)	-1.1 (-2.5 to 0.3)	46	0 (-4 to 1)	-2.3 (-4.7 to 0.0)	.83
Soft tissue, bones and joint	10	0 (-1 to 0)	-0.2 (-4.8 to 4.4)	9	0 (0 to 1)	1.2 (-0.5 to 3.0)	.15
Respiratory tract	304	1 (0 to 2)	0.5 (-0.2 to 1.1)	362	0 (0 to 2)	0.5 (-0.1 to 1.1)	.72
Urinary tract	82	1 (0 to 4)	1.6 (0.0 to 3.2)	93	0 (0 to 2)	0.4 (-0.8 to 1.5)	.15
Catheter	8	1 (-1 to 3.5)	0.5 (-2.9 to 3.9)	9	0 (0 to 7)	1.0 (-4.1 to 6.1)	.96
Other/unknown	35	-1 (-3 to 0)	-1.1 (-3.2 to 1.0)	45	0 (-2 to 1)	-0.8 (-2.7 to 1.0)	.36
All nonblood sites	552	0 (0 to 2)	0.4 (-0.1 to 0.9)	610	0 (-1 to 2)	0.2 (-0.3 to 0.6)	.61

- Únicamente mejoro el tiempo para tratamiento ATB adecuado en casos de bacteriemia/funguemia

Resto de infecciones no significación estadística



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*

Jens U. Jensen, MD, PhD; Lars Hein, MD; Bettina Lundgren, MD, DMSc; Morten H. Bestle, MD, PhD;

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 9

- Mayor uso de ATB en grupo de procalcitonina (amplio espectro)
- Mayor tiempo de VM en grupo PCT
- Mayor deterioro función renal y necesidad TRR en grupo PCT
- Mayor tiempo de estancia en UCI en grupo PCT
- Peor pronóstico si niveles de PCT elevados en primeros cinco días



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*

Jens U. Jensen, MD, PhD; Lars Hein, MD; Bettina Lundgren, MD, DMSc; Morten H. Bestle, MD, PhD;

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 9

- Discusión
 - Efectos en VM y daño renal relacionado con empleo ATB amplio espectro
 - Selección microorganismos resistentes
 - Efecto tóxico en tej. pulmonar y renal
 - Sensibilidad PCT del 59%
 - Si que parece tener valor pronostico
 - Mayor coste económico (estancia en UCI, VM, ATB, mas cultivos, determinación PCT..)
- Conclusión: No recomiendan escalada ATB en base a determinaciones PCT



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012**

Intensive Care Med (2012) 38:940-949
DOI 10.1007/s00134-012-2563-7

SYSTEMATIC REVIEW

Dimitrios K. Matthaïou
Georgia Ntani
Marina Kontogiorgi
Garyfallia Poulakou
Apostolos Armaganidis
George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis
of procalcitonin-guided antibiotic therapy
algorithms in adult critically ill patients**

Objetivos

Respecto a la PCT

- Qué es
- Utilidad en paciente crítico
- Evidencia científica
- Conclusiones



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2012

Conclusiones

- Empleo de PCT para desescalada ATB parece ser seguro y eficaz (junto con clínica y otros datos)
- Necesidad estudios coste-efectividad
- Valor pronostico PCT
- Baja sensibilidad y especificidad para dx infección
- No utilidad para escalada ATB



*Muchas gracias por
vuestra atención!!*



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 27 de Noviembre de 2012**