

# Rolul Proteinei C Reactive în infecția cu COVID-19

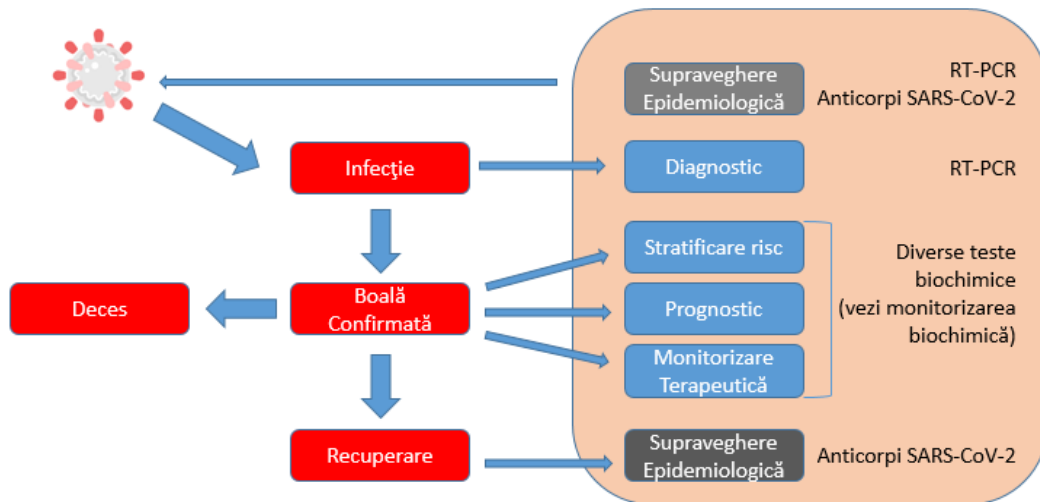




# Recomandările Ghidului IFCC\* pentru infecția cu COVID-19

## Rolul medicinei de laborator in COVID-19

(Modificat după Lippi et al, PMID:32191623)

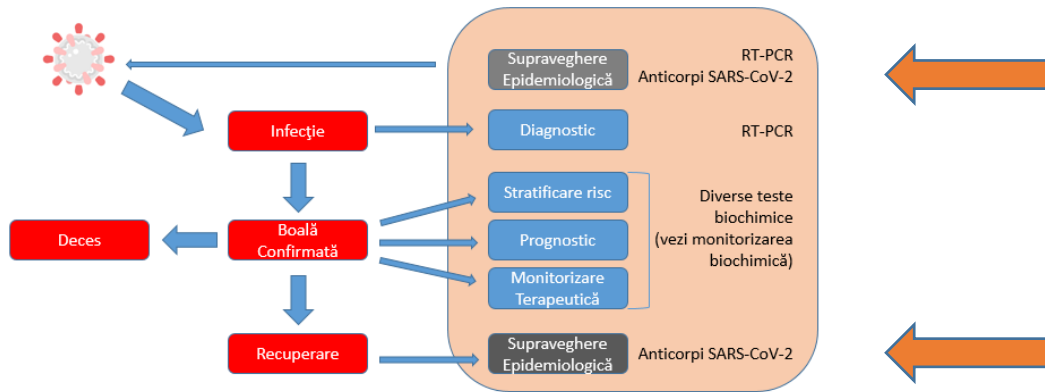


\*IFCC = International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

# Ghidul IFCC: testele serologice

## Rolul medicinei de laborator in COVID-19

(Modificat după Lippi et al, PMID:32191623)



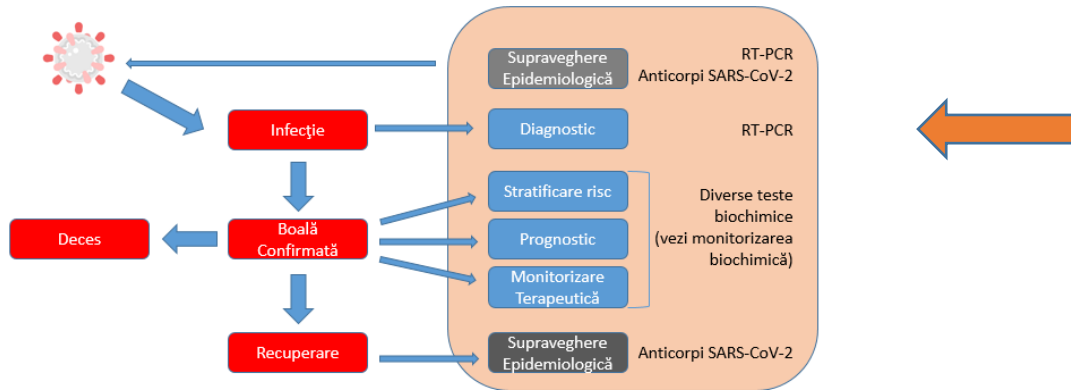
*Rolul testului de detecție a anticorpilor: „Pentru evaluarea și monitorizarea sănătății publice și ocupaționale în viitor.”*

Putem exclude diagnosticul COVID-19? A fost personalul medical deja infectat cu COVID-19?

# Ghidul IFCC: diagnosticul

## Rolul medicinei de laborator in COVID-19

(Modificat după Lippi et al, PMID:32191623)

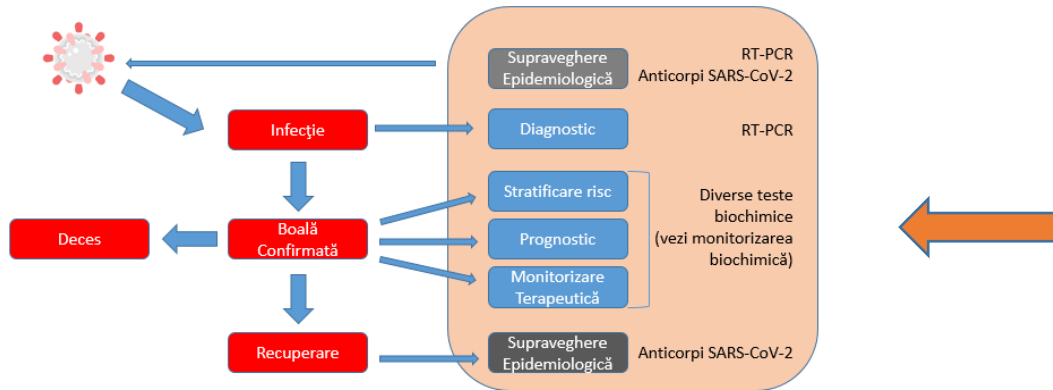


*Real Time PCR* este standardul de aur pentru diagnosticul COVID-19

# Ghidul IFCC: testele biochimice

## Rolul medicinei de laborator in COVID-19

(Modificat după Lippi et al, PMID:32191623)



### Include Proteina C Reactivă

*„Testele de biochimie sunt critice pentru evaluarea gradului de gravitate și progresul infecției, precum și pentru monitorizarea intervenției terapeutice.”*

- Cât de gravă este boala? Care sunt așteptările? Funcționează tratamentul?

## Ghid IFCC: testele biochimice recomandate în COVID-19

Test de laborator	Anomalie principală de laborator observată la pacienții adulți cu progresie COVID-19 nesatisfăcătoare	Potențial clinic și semnificație biologică
Hemoleucograma completă	Leucocite mărite Neutrofile mărite Limfocite reduse Trombocite reduse	(Supra)infecție bacteriană (Supra)infecție bacteriană Răspuns imunologic viral redus Coagulopatie (diseminată) de consum
<b>Proteina C Reactivă</b>	<b>Mărită</b>	<b>Infecție virală severă/ viremie/ sepsis viral</b>
LDH	Mărit	Leziune pulmonară și/ sau leziuni extinse ale altor organe
GPT	Mărit	Leziune hepatică și/ sau leziuni extinse ale altor organe
GOT	Mărit	Leziune hepatică și/ sau leziuni extinse ale altor organe
Bilirubina totală	Mărit	Leziune hepatică
Creatinina	Mărită	Leziune renală
Troponina cardiacă	Mărită	Leziune cardiacă
D-dimer	Mărit	Coagulare activată și/ sau coagulopatie diseminată
Procalcitonina	Mărită	(Supra)infecție bacteriană
Albumină	Redusă	Insuficiență hepatică
Feritina	Mărită	Inflamație severă

# Rolul Proteinei C Reactive în infecția cu COVID-19

## Utilizare practică, ghiduri

- Proteina C Reactivă este folosită alături de alți markeri
- Ghidurile chinezești <sup>4,5</sup>
  - Testul de Proteina C Reactivă alături de alți parametrii clinici sunt folosiți la evaluarea inițială și monitorizarea infecției cu coronavirus.
  - Proteina C Reactivă: mărită, valoarea crește până la 40-50 mg/l. La fel se întâmplă și în cazul SARS și MERS, unde valorile nu sunt cele tipice unei infecții virale.
  - Număr de hematii: în etapele incipiente ale infecției, numărul total de hematii în sângele periferic este normal sau scăzut, în timp ce numărul limfocitelor este redus.
- Ghid IFCC<sup>1</sup>: Proteina C Reactivă este unul dintre markerii folosiți la *evaluarea severității infecției, a prognosticului și a monitorizării terapeutice.*



# Ghidul Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” București (extras)

- Analize și alte investigații



- HLG: NL, FL, nr limfocite, **raport neutrofile/ limfocite** (dacă >3 = atenție!), nr trombocite, HT, Hb
- **Proteina C Reactivă, VSH, fibrinogen, PCT**
- **EAB**
- **D-Dimer, TP, CP, INR, APTT**
- **Feritină**
- Glicemie, uree, creatinină
- GPT, GOT, **LDH**, Bilirubină totală
- CPK, mioglobină
- **Troponină, pro-BNP**
- Teste de biologie moleculară
- Hemoculturi
- Serologi: IgM și IgG anti SARS-CoV2
- **Rg pulmonară, CT torace, EKG**
- ± Lavaj bronhoalveolar
- 10ml de sânge steril, stocat pentru analize ulterioare (interleukine etc)



- **NB: Analizele îngroșate pot indica o evoluție nefavorabilă**
- NB: repetarea acestor investigații este dictată de tabloul clinic

## Ghidul Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” București (extras)

- Indicatori paraclinici precoce pentru formele severe și critice (adulti):
  - Limfocite periferice care scad progresiv
  - Teste de inflamație care cresc progresiv: **Proteina C reactivă**, IL-6
  - Creștere progresivă lactat
  - Leziuni pulmonare care se dezvoltă într-o perioadă scurtă de timp

# Ghidul Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” București (extras)

- Tratament – Monitorizarea de laborator în funcție de starea generală
  - Teste hematologice și urinare de rutină
  - **Proteina C Reactivă**
  - Enzime hepatice, enzime miocardice, funcție renală
  - Coagulare
  - EAB
  - Imagistică pulmonară
  - Determinare citokine

## Observații asupra modificării nivelului **Proteinei C Reactive** la pacienți cu COVID-19

- Nivelul **Proteinei C Reactive** este ridicat la majoritatea pacienților cu COVID-19 (la cca 70% din cazuri)<sup>11</sup>
- Concentrația medie a **Proteinei C Reactive** este de 30-50 mg/ L<sup>6,14,15</sup>

### Concentrațiile **Proteinei C Reactive** sunt legate de:

- Modificări ale tomografiilor – gradul de deteriorare a funcției pulmonare
- Nivelul saturației de oxigen
- Leziuni hepatice / deteriorarea funcției hepatice
- Infecții bacteriene secundare
- Riscul de deces

## De ce crește **Proteina C Reactivă** în COVID-19?

- **Furtuna de citokine:** O posibilă explicație pentru acest fenomen este supraproducția de citokine inflamatorii<sup>6</sup>
  - Citokinele luptă împotriva agentului patogen, dar hiper-activarea sistemului imunitar poate deteriora funcția pulmonară.<sup>7,8,9</sup>
  - Producția de **Proteina C Reactivă** este indusă de reacția citokinelor și de distrugerea tisulară.<sup>10</sup>
- În plus, în cazurile grave s-au raportat **infecții bacteriene secundare**.<sup>11,12,13</sup>

## Valoarea **Proteinei C Reactive** la copii cu COVID-19

- Infecția COVID-19 este în general mai ușoară la copii
- Concentrațiile **Proteinei C Reactive** sunt mai reduse - comparativ cu adulții.<sup>22,23</sup>
- Cu toate acestea, *se recomandă monitorizarea nivelului **Proteinei C Reactive**, ca semn al infecției severe* (alături de concentrația de limfocite).<sup>24</sup>

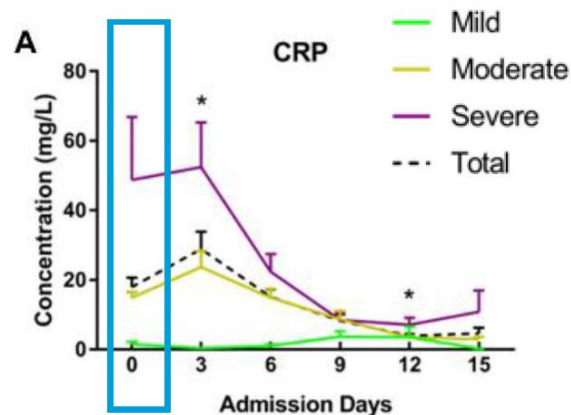


## Proteina C Reactivă ajută la:

- Monitorizarea concentrațiilor CRP ajută la *anticiparea cursului infecției*: în ce direcție evoluează concentrația? Acest fapt ajută la monitorizarea pacienților suspecți de a dezvolta forme severe.
- *Depistarea timpurie a agravării infecției*. Acest lucru susține luarea de decizii rapide în ce privește etapele ulterioare de tratament și monitorizarea pacienților suspecți de a dezvolta forme severe.
- Concentrația **Proteinei C Reactive** *se modifică în funcție de evoluția bolii*:
  - Se ameliorează sau se agravează starea de sănătate a pacientului?

## Nivelul **Proteinei C Reactive** oferă informații despre gradul de severitate al infecției

- Concentrațiile **mai ridicate** indică o **formă mai gravă a bolii**.<sup>16,17,18,19</sup>
  - *Notă: S-a constatat că procalcitonina crește în principal în cazul infecțiilor bacteriene secundare.*<sup>16,17,18,19</sup>
- CRP poate **prezice gradul de gravitate a bolii într-o etapă timpurie**.<sup>20</sup>
  - De ce este acest lucru important?  
*Pentru depistarea și tratarea pacienților critici rapid.*<sup>21</sup>

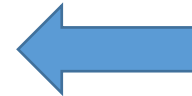


Sursă grafic: *The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients* - Yuan et al. 2020



## Proteina C Reactivă – *marker nespecific care susține tabloul clinic*

- **Proteina C Reactivă** este un marker *nespecific* al infecției, inflamației și a leziunii tisulare.<sup>29</sup>
- Concentrația **Proteinei C Reactive** ne oferă informații despre *gravitatea* bolii.<sup>31</sup>
- *Atinge nivelul maxim la 48 de ore de la instalarea bolii – Se va avea în vedere momentul de debut al simptomelor.*<sup>30</sup>
- *Perioada de înjumătățire este de 19 ore – Concentrația scade când stimularea inflamatorie se încheie și pacientul se vindecă*<sup>31,32</sup>



# COVID-19 vs. alte infecții respiratorii

- *Poate fi o infecție bacteriană* – este necesară administrarea de antibiotice
- *Poate fi o infecție virală* – tratament simptomatic
- *Poate fi o infecție cu COVID-19* – tratament simptomatic și risc crescut de spitalizare.
- Simptome, rezultate și istoric pacient = tablou clinic
  - Crucial în ghidarea următoarelor etape de îngrijire a pacientului DAR
  - *Simptomele nu confirmă prezența sau absența COVID-19!*

**Utilizarea Proteinei C Reactive și a Procalcitoninei poate ajuta la diagnosticul diferențial dintre o infecție virală, o infecție bacteriană și/sau o infecție cu COVID-19.**

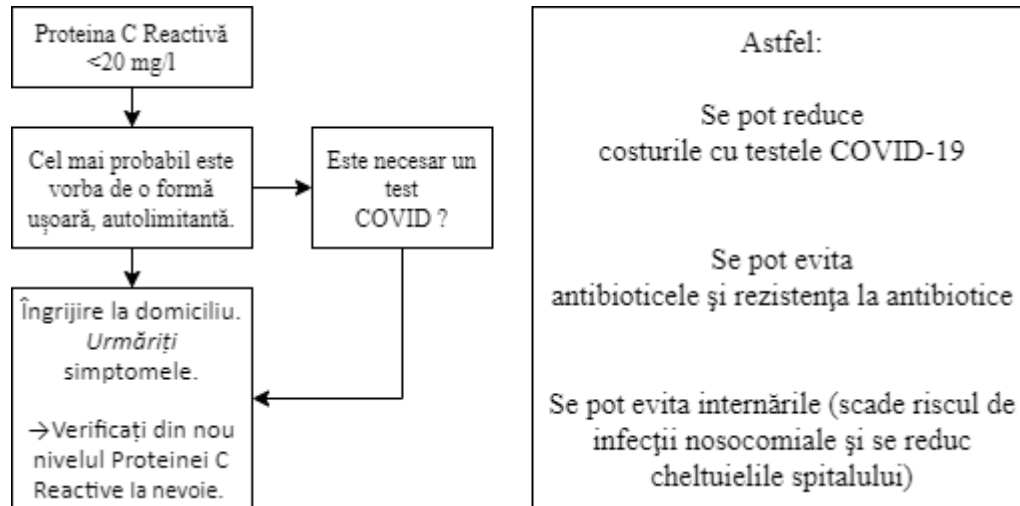
# Rezistența antimicrobiană și COVID-19

- Mortalitate crescută în cazul COVID-19?
  - Unii pacienți internați s-au confruntat cu *infecții bacteriene secundare*.<sup>11,12,24</sup>
  - Este posibil ca infecțiile secundare provocate de bacterii rezistente să fi condus la o mortalitate ridicată.<sup>25,26</sup>
- Ne confruntăm cu o creștere în emergența bacteriilor rezistente?
  - Antibioticele sunt folosite pentru a evita / trata infecțiile bacteriene secundare<sup>11,12,27,28</sup>
  - *Utilizarea sporită de antibiotice în perioada pandemiei poate atrage dezvoltarea rezistenței.*

# Utilizări practice ale Proteinei C Reactive în timpul COVID-19

- **Un flux eficientizat al pacienților este important atunci când sistemul de sănătate se confruntă cu un număr mare de pacienți**
- *Proteina C Reactivă* nu oferă informații despre tipul de agent patogen, DAR a fost utilizată și recomandată ca *marker cheie în evaluarea gradului de severitate al infecției, pentru stabilirea prognosticului și monitorizarea evoluției COVID-19*
- *Nivelul Proteinei C Reactive se poate măsura ușor în UPU și ajută astfel la acordarea tratamentului adecvat, cum ar fi testarea specifică ulterioară sau continuarea îngrijirii la domiciliu*

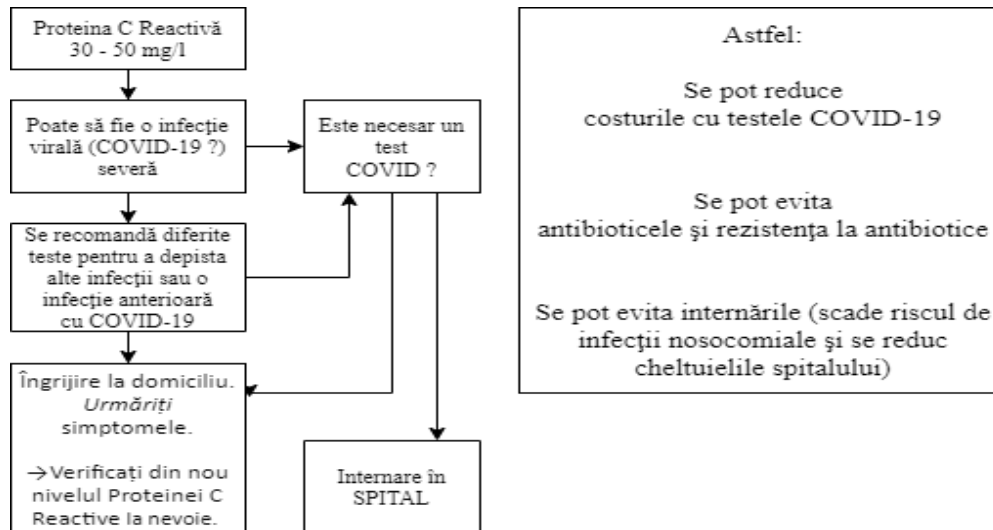
## Cum putem utiliza Proteina C Reactivă?



Simptomatologia clinică a pacientului reprezintă componenta cheie în diagnostic

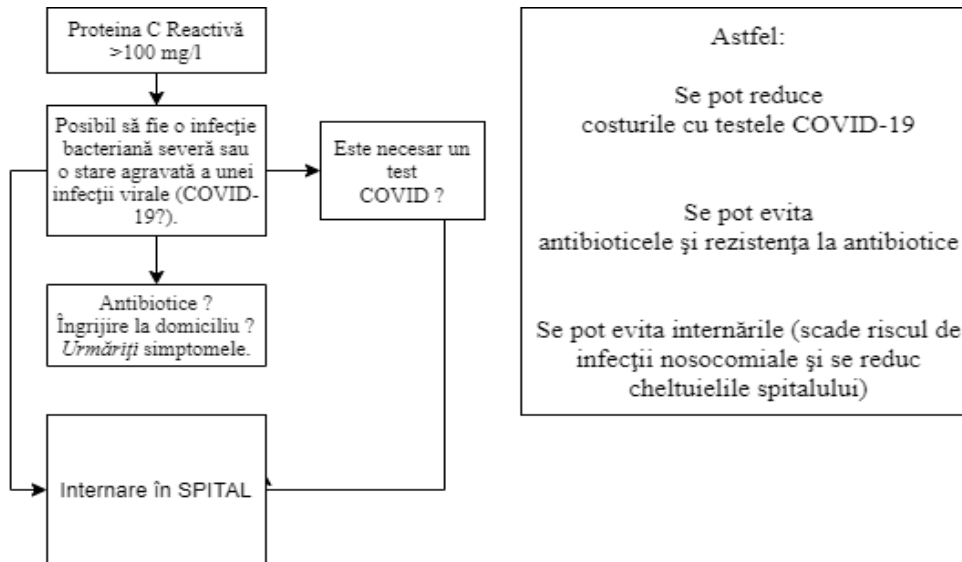
Proteina C Reactivă și-a atins valoarea maximă (la 48h) ?

## Cum putem utiliza Proteina C Reactivă?



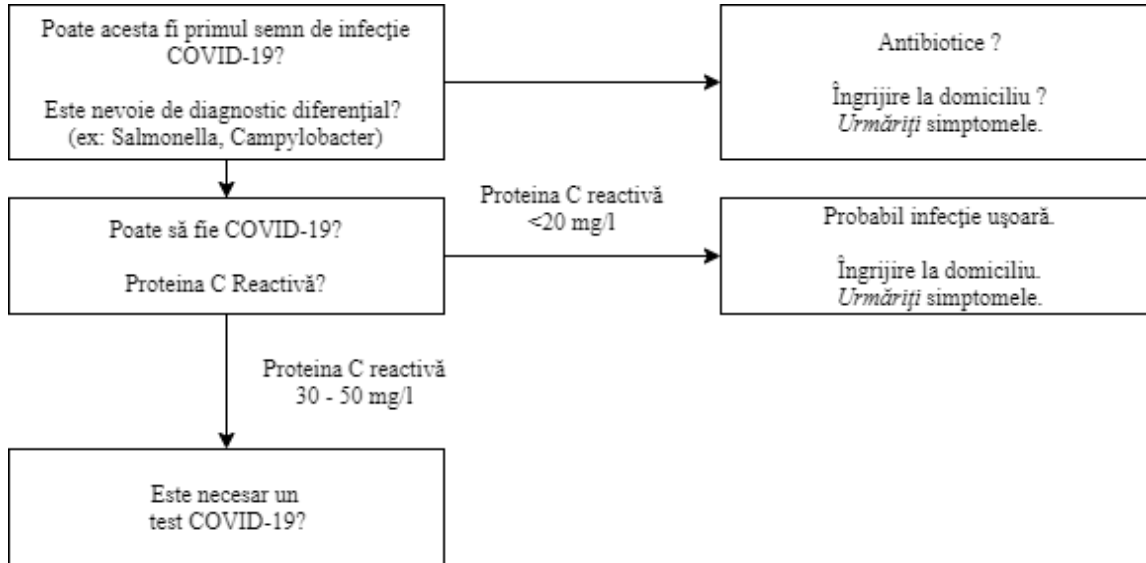
Simptomatologia clinică a pacientului reprezintă componenta cheie în diagnostic  
Proteina C Reactivă și-a atins valoarea maximă (la 48h) ?

## Cum putem utiliza Proteina C Reactivă?



Simptomatologia clinică a pacientului reprezintă componenta cheie în diagnostic  
Proteina C Reactivă și-a atins valoarea maximă (la 48h) ?

# Pacientul cu simptome gastrointestinale în COVID-19



Simptomatologia clinică a pacientului reprezintă componenta cheie în diagnostic  
**Proteina C Reactivă** și-a atins valoarea maximă (la 48h) ?



## Identificare rapidă pacienți cu COVID-19 în UPU utilizând teste de rutină (CORONA SCORE)

- Dezvoltat de un grup de medici din Olanda și Marea Britanie pe baza unui studiu retrospectiv, multicentric ce a inclus 375 de pacienți care s-au prezentat la UPU cu simptome de infecție respiratorie și cu un grup de control de 592 de pacienți
- Utilizează criteriile demografice, de laborator și imagistice pentru a stabili posibilitatea ca un pacient care se prezintă în UPU cu simptome de COVID-19 să aibă rezultat pozitiv la RT-PCR
- Parametrii utilizați: vârsta, sexul, **Proteina C Reactivă**, feritina, LDH, număr limfocite, număr neutrofile, RX pulmonară
- Fiecare parametru este notat pentru un scor total între 0 și 14 puncte, sensibilitatea și specificitatea variind în funcție de valoarea de cut-off aleasă

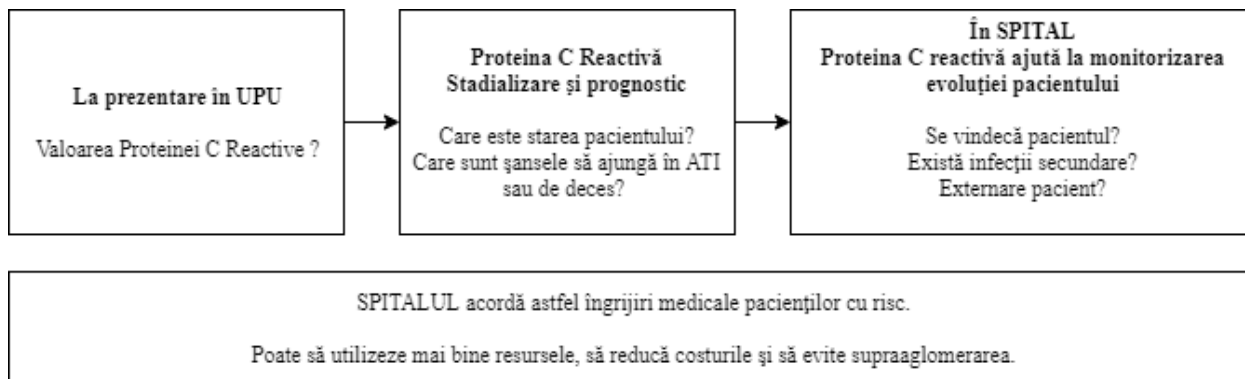
## Identificare rapidă pacienți cu COVID-19 în UPU utilizând teste de rutină (CORONA SCORE)

**Table 3.** Sensitivity and specificity at different lower and upper cut-off values for the corona-score (value included,  $\leq$  for 2 to 5 and  $\geq$  for 9 to 12) determined using the validation population (n = 592). The right column depicts the number of true and false negative and positive patients.

<b>Corona-score cut-off value</b>	<b>Sensitivity (95% CI)</b>	<b>Specificity (95% CI)</b>	<b>True   false negative (n)</b>
2	98% (0.96 – 0.99)	42% (0.35 – 0.49)	83   7
3	98% (0.95 – 0.99)	53% (0.46 – 0.60)	105   10
4	96% (0.94 – 0.98)	63% (0.56 – 0.70)	125   15
5	94% (0.91 – 0.96)	72% (0.66 – 0.78)	144   25
<b>Corona-score cut-off value</b>	<b>Sensitivity (95% CI)</b>	<b>Specificity (95% CI)</b>	<b>True   false positive (n)</b>
9	78% (0.73 – 0.82)	89% (0.84 – 0.93)	305   22
10	68% (0.63 – 0.72)	92% (0.87 – 0.95)	267   17
11	56% (0.51 – 0.61)	95% (0.90 – 0.97)	219   11
12	45% (0.40 – 0.50)	97% (0.94 – 0.99)	177   6

*Steff Kurstjenset al. - Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing-Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) doi: 10.1515/cclm-2020-0593*

## Proteina C Reactivă și spitalizarea



# Bibliografie

1. *IFCC Information Guide on COVID-19*
2. *Protocol terapeutic* elaborat de Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” București
3. Yuan et al. 2020 - *The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients*
4. Zhang et al. 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0
5. Chinese guideline, Diagnosis and treatment protocols of pneumonia caused by new coronavirus (trial version 7, revised edition)
6. Chen et al. 2020. *Lancet* 2020; 395:P507-513.
7. Vasileva & Badawi 2019 *Inflamm Res* 2019; 68:39-46
8. Wu et al. 2016 *Int J Infect Dis* 2016; 44:31-36.
9. Huang et al. 2005. *J Med Virol* 2005; 75:185-194
10. Gabay C, Kushner I. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448-454
11. Zhou et al, 2020 *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
12. Huang et al. 2020 *Lancet* 2020; 395: 497–506.
13. CDC 2009 *Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58(38):1071-4.
14. Mo et al. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa270.
15. Borges do Nascimento et al. 2020 doi: 10.3390/jcm9040941
16. Gao et al. 2020 doi: 10.1002/jmv.25770.
17. Wang et al. doi: 10.1093/cid/ciaa272.
18. Deng et al. 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824
19. Tan et al. 2020 doi: 10.1002/jmv.25871
20. Xie J et al. 2020

21. Du W et al. 2020, <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01427-2>
22. Choi W et al. 2020 doi: 10.3345/cep.2020.00535
23. Henry et al. 2020 <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0272>.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 58(38):1071
25. Yap et al. Clin Infect Dis. 2004; 39(4):511-6.
26. Chai et al. Clin Infect Dis. 2005; 40(4): 632–633.
27. Cao et al. doi: 10.1093/cid/ciaa243.
28. Lupia et al. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
29. Gabay C, Kushner I. N Engl J Med 1999; 340(6): 448-454.
30. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Clin Chim Acta 1981; 117(1): 13-23.
31. Pepys MB, Hirschfield GM. J Clin Invest 2003; 111(12): 1805-1812.
32. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. J Clin Invest 1993; 91(4): 1351-1357.
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *NICE guideline - Pneumonia in adults: diagnosis and management*. 2014.
34. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version*. Clin Microbiol Infect 2011; 17 Suppl 6: E1-59
35. Nurshad Ali - *Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19 - J Med Virol. 2020 Jun 9 : 10.1002/jmv.26097*
36. Steef Kurstjens et al. - *Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing-Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) doi: 10.1515/cclm-2020-0593*

**Testele cantitative de Proteina C Reactivă pe echipamentul QuikRead go sunt un sprijin real în epidemia de COVID-19**

<b>Caracteristici</b>	<b>Beneficii</b>
Rezultate rapide (1 minut), din sânge capilar sau venos	Reduce timpul petrecut de pacient în UPU
Instrument portabil	Se poate utiliza în locații diferite pentru screeningul pacienților suspecți de COVID-19 (sau în aceeași UPU separat zona COVID-19 de zona non-COVID-19)
Foarte ușor de utilizat	Util când sunt variații de personal medical
Rezultate de încredere	Diagnostic corect



QuikRead go<sup>®</sup>

P-3 10:23

Measure

Quality control      Results

Settings      Profiles

AIDIAN



**Proteina C Reactivă** oferă informații despre gravitatea infecției și a inflamației tisulare – chiar și pentru COVID-19.

The logo for Jensen+ features the brand name in a white, sans-serif font, with a plus sign, set against a solid blue rectangular background.

Nivelul **Proteinei C Reactive** reflectă evoluția bolii.

Măsurarea **Proteinei C Reactive** pe **echipamentul QuikRead go** poate susține testarea pre-screening pentru suspecții de COVID-19.

**JENSEN PHARMA SRL**

Str. Corneliei nr. 4, corp B, sector 4, București  
Tel: +40 771 464 977, Email: [office@jensenmed.ro](mailto:office@jensenmed.ro)  
[www.jensenmed.ro](http://www.jensenmed.ro)