

Correlación de los niveles séricos de procalcitonina con el curso clínico de la sepsis

Correlation of procalcitonin serum levels with the clinical course of sepsis

SEGUNDO MEJOR TRABAJO DE GRADUACIÓN XLVI PROMOCIÓN DE MÉDICOS, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

Marcelo Castillo Jaramillo¹, Ángel Zambrano Solórzano²

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador

² Hospital Clínica Kennedy, Policentro, Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Objetivo: observar el comportamiento de los niveles séricos de procalcitonina durante el curso clínico de la sepsis en la población local. **Metodología:** estudio de cohorte prospectivo. Se ingresaron al estudio pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos del hospital clínica Kennedy, sede Policentro, con diagnóstico de sepsis y sin tratamiento antibiótico por más de 48h previas al ingreso. Se obtuvo valores séricos de procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR) y se calcularon los scores APACHE II y MODS al momento del ingreso y diariamente hasta la resolución del cuadro séptico o muerte del paciente. **Resultados:** ocho pacientes fueron incluidos en el estudio. Se observó una mayor disminución porcentual de PCT en sobrevivientes que no-sobrevivientes entre D1-D2 y D2-D3 (-54.48% y -60.15% vs. 1553.97% y 0%); lo cual no ocurrió con la PCR. Se observó una débil correlación de la PCT con la PCR en el tiempo ($r=0,46$). La correlación de la PCT con APACHE II y MODS fue mayor que con la PCR ($r=0,88$ y $0,81$ vs $0,60$ y $0,53$). **Conclusiones:** una disminución >30% entre D1-D2 y >50% entre D2-D3 de los niveles séricos de PCT se asocian a un pronóstico favorable. La PCT puede ser más útil que la PCR en la monitorización diaria de la terapia en pacientes sépticos. La PCT tiene una mayor correlación que la PCR con el curso clínico del paciente séptico de acuerdo a los scores APACHE II y MODS.

Palabras clave: Procalcitonina. Proteína C Reactiva. Sepsis. Mediadores Inflamatorios.

ABSTRACT

Aim: to observe the behavior of the procalcitonin serum levels during the clinical course of the sepsis in the local population. **Methodology:** prospective cohort study. Patients admitted to the intensive care unit of the Kennedy general hospital diagnosed with sepsis and without antibiotic treatment for more than 48 hours prior to admission were considered for the research. Serum levels of procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) were obtained, and APACHE II and MODS scores were calculated at admission and daily until the resolution of the septic picture or death of the patient. **Results:** eight patients were included in the research. A higher percentage decrease in PCT was observed in survivors than non-survivors between D1-D2 and D2-D3 (-54.48% and -60.15% vs. 1553.97% and 0%); which did not occur with CRP. A weak correlation of PCT and CRP over time ($r=0.46$) was observed. The correlation of PCT with APACHE II and MODS was higher than with the CRP ($r=0.88$ and 0.81 vs 0.60 and 0.53). **Conclusions:** a decrease > 30% between D1-D2 and > 50% between D2-D3 serum levels of PCT are associated with a favorable prognosis. PCT can be of major use than CRP in terms of daily monitoring of the therapy in septic patients. PCT has a higher correlation with the clinical course of the septic patient than CRP according to the APACHE II and MODS scores.

Keywords: Procalcitonin. C Reactive Protein. Sepsis. Inflammatory Mediators.

Correspondencia a:

Md. Marcelo Castillo Jaramillo

Correo electrónico: marcelo_castillo@hotmail.com

Recibido: 03 de marzo de 2012

Aceptado: 21 de mayo de 2012

Introducción

La procalcitonina (PCT) es el propéptido de la calcitonina, un glicopéptido que carece de actividad hormonal. Es producido por las células C de la glándula tiroidea, así como por tejidos extratiroideos.

Sus niveles séricos en personas sanas son casi indetectables (<0.1ng/ml), no siendo así en personas que cursan con un proceso infeccioso sistémico severo específicamente de origen bacteriano, en donde los niveles séricos de procalcitonina pueden elevarse hasta por encima de los 100ng/ml.¹

La propiedad de la procalcitonina de elevarse durante las infecciones de origen bacteriano, ha llevado a la realización de múltiples estudios a nivel internacional dirigidos a analizar su utilidad como biomarcador pronóstico y diagnóstico en infecciones sistémicas severas, así como también su utilidad en el manejo de dichas patologías, teniendo numerosos resultados a favor del uso de la procalcitonina.²⁻²⁴

Los estudios realizados hasta el momento, en su mayoría, han tratado de determinar si los niveles de procalcitonina pueden ser utilizados en el diagnóstico del paciente séptico y su diferenciación con otros pacientes que presenten clínica similar.²⁻¹¹ Además, también se ha tratado de determinar si los niveles séricos de procalcitonina pueden ser utilizados como pronóstico de complicaciones y mortalidad.¹²⁻¹⁸

Sin embargo, en estudios realizados los últimos años se ha encontrado evidencia de que podría ser más útil monitorizar la dinámica de la PCT durante la sepsis, en lugar de niveles séricos absolutos.^{5,9}

Debido a la gran diversidad de resultados obtenidos en dichos estudios, tanto positivos como negativos, su utilidad sigue siendo objeto de debate, por lo que su uso en el ámbito clínico no se encuentra ampliamente difundido. Inclusive, en el Ecuador, en los centros hospitalarios donde la utilización de la procalcitonina es aceptada, su rango de utilidad clínica aceptado es estrecho, en muchos casos limitando su uso exclusivamente como ayuda para diferenciar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de origen infeccioso bacteriano de un SRIS de otros orígenes.

Este estudio fue diseñado para observar el comportamiento de la procalcitonina durante el curso clínico de la sepsis, relacionando los niveles séricos de procalcitonina con escalas de gravedad del paciente, su mejoría ante la terapia antibiótica administrada, parámetros de sepsis clásicos (proteína C reactiva) y la mortalidad del paciente; con la intención de generar evidencias a nivel local con respecto a la utilidad de la procalcitonina en el pronóstico y manejo de la sepsis.

Metodología

Previa aprobación de la comisión de investigación científica de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, se realizó un estudio unicéntrico de cohorte prospectivo donde se compararon los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes de un cuadro clínico séptico. El estudio se llevó a cabo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del hospital clínica Kennedy, sede Policentro, donde se recolectaron datos de los pacientes sépticos ingresados en este servicio sin terapia antibiótica previa o pacientes ya ingresados en este servicio sin diagnóstico de sepsis y antibioticoterapia instaurada que desarrollaron sepsis durante su estadía hospitalaria. Se instruyó a los médicos residentes de UCI acerca del protocolo de estudio y los criterios de selección de los pacientes. Todo paciente candidato para el estudio detectado por los médicos residentes fue comunicado a los encargados de la investigación para su aprobación final. La recolección de datos se llevó a cabo en el período de enero a abril 2011.

Se obtuvieron muestras de sangre al ingreso y diariamente por las mañanas, previo cambio de guardia para la determinación de valores séricos de PCT, proteína C reactiva (PCR), biometría hemática completa (BHC), bioquímicos generales y proteínas. Para la determinación de los niveles séricos de PCT se utilizó el analizador modular ROCHE E170 con tecnología de electroquimioluminiscencia y para las determinaciones de los niveles séricos de PCR se utilizó el analizador modular P800 con tecnología fotométrica.

Se recolectaron signos vitales de los pacientes cada hora y diariamente. Para la cuantificación del estado de gravedad del paciente se utilizó el score APACHE II y para la cuantificación de fallo orgánico se utilizó el score MODS, ambos scores fueron calculados al ingreso y diariamente.

Se recolectaron datos de los pacientes hasta la resolución del cuadro séptico o la muerte.

Los criterios de inclusión se definieron de acuerdo a los emitidos por el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) para el diagnóstico de sepsis, la misma que se definió como: SRIS + foco infeccioso reconocible; definiendo SRIS como dos o más criterios de los siguientes:

- Temperatura corporal $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia >90 latidos por minuto
- Taquipnea >20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$
- Leucocitos >12.000 células/mcl, <4.000 células/mcl o más de 10% de formas inmaduras en sangre periférica.

Como criterio de exclusión se tomó en cuenta a pacientes con antibioticoterapia por más de 48h previas al ingreso a la UCI

Se monitorizaron los pacientes hasta la resolución del cuadro clínico o la muerte del paciente. Se definió la resolución del cuadro clínico como:

- Ausencia de picos febriles
- Leucocitos y signos vitales normalizados
- Disminución de la procalcitonina a un nivel sérico $<0.5\text{ ng/ml}$.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como números enteros, promedios y porcentajes. El comportamiento de la procalcitonina está expresado como valores ΔPCT . Se definió ΔPCT como la diferencia de dos valores subsecuentes. Se obtuvieron dos valores de ΔPCT ; $\Delta\text{PCT D1-D2}$ y $\Delta\text{PCT D2-D3}$; siendo $\Delta\text{PCT D1-D2}$ la diferencia entre los niveles de PCT entre el primer día (D1) y el segundo (D2) de sepsis, y siendo $\Delta\text{PCT D2-D3}$ la diferencia entre el segundo día (D2) y el tercer día (D3) de sepsis. Por lo tanto, todo valor $\Delta\text{PCT} >0$ indica que hubo un incremento de los niveles séricos de PCT entre dichos días, mientras que valores negativos indican lo contrario. También se obtuvieron valores $\Delta\text{PCR D1-D2}$ y $\Delta\text{PCR D2-D3}$. Los valores ΔPCT y ΔPCR fueron expresados como porcentajes.

Los niveles séricos de PCT fueron comparados

con los niveles séricos de PCR, y ambos fueron comparados con los scores APACHE II y MODS durante los primeros tres días y últimos dos días del cuadro séptico y se obtuvieron los respectivos coeficientes de correlación mediante el método de correlación de Spearman. También se compararon los valores ΔPCT y ΔPCR y se aplicó la prueba en T de Student y el coeficiente de correlación de Spearman para obtener los valores de significancia estadística y de correlación respectivamente. Para la el análisis de los datos y la realización de tablas y gráficos se utilizó el software Apple iWork Numbers versión 2.0.5.

Resultados

Se consideraron 22 pacientes para este estudio, cinco fueron excluidos por presentar antibioticoterapia por más de 48h previas al ingreso a la UCI, tres fueron excluidos por falta de cooperación del médico tratante y seis fueron excluidos por no tener determinaciones diarias completas de PCT. Ocho pacientes fueron ingresados al estudio, sus características basales se ilustran en la tabla 1. De los mismos, cinco sobrevivieron el cuadro séptico, y tres no.

Tabla 1. Características basales de la población estudiada

	Vivos (n = 5)	Muertos (n = 3)
Edad	39.49	44.33
Hombres	2	1
Mujeres	3	2
PCT basal	72.11	67.37
PCR basal	194.44	118.53
APACHE II	13.40	23.67
MODS	7.20	12.67

Variaciones PCT y PCR

Los valores $\Delta\text{PCT D1-D2}$ en el grupo de los sobrevivientes y de los no sobrevivientes fueron 49.11% vs. -1553,97% ($p=0.18$) y los valores $\Delta\text{PCT D2-D3}$ para ambos grupos fueron 60.15% vs 0% ($p=0.25$). Los valores $\Delta\text{PCR D1-D2}$ en el grupo de los sobrevivientes y de los no sobrevivientes fueron -16% vs 289.59% ($p=0.74$) y los valores $\Delta\text{PCR D2-D3}$ 1015, 12% vs -1.45% ($p=0.99$).

Correlación PCT vs PCR

El coeficiente de correlación de la PCT vs PCR durante todo el curso clínico de los pacientes fue de $r=0.46$; los valores en el grupo de los sobrevivientes y no sobrevivientes fueron $r=0.29$ y 0.79 respectivamente. El coeficiente de correlación de las variaciones de la PCT vs PCR determinado por los valores ΔPCT y ΔPCR fueron $r=0$, los valores en el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes fueron $r=-0.16$ y 0.78 respectivamente.

Correlación PCT y PCR vs APACHE II y MODS

El coeficiente de correlación de la PCT vs APACHE II fue de $r=0.88$; los valores en el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes fueron de $r=0.89$ y 0.86 respectivamente. El coeficiente de correlación con el MODS fue de $r=0.81$; los valores en el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes fue de 0.80 y 0.86 respectivamente. El coeficiente de correlación de la PCR vs APACHE II fue de $r=0.60$; los valores en el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes fueron de $r=0.497$ y 0.86 . El coeficiente de correlación con el MODS fue de $r=0.53$; los valores en el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes fue de 0.35 y 0.96 .

Discusión

El propósito de este estudio fue observar el comportamiento de los niveles séricos de procalcitonina durante el curso clínico de un paciente séptico en la población local.

Los resultados indican que una disminución $>30\%$ entre el primer y segundo día del comienzo del cuadro séptico y una disminución $>50\%$ entre el segundo y tercer día están asociados a un pronóstico favorable, lo cual podría estar asociado a una terapéutica efectiva. De hecho, en aquellos pacientes con un curso clínico favorable, se observó una disminución progresiva del 30% al 60% de los niveles de PCT hasta llegar a un nivel basal <0.5 ng/ml (figura 1). En cambio, en pacientes con pronósticos no favorables, se encontró que las variaciones de PCT los primeros tres días de iniciado el cuadro clínico fueron nulas o inclusive negativas (figura 2), lo cual parece indicar que la falta de disminución de los niveles séricos de PCT, incluso su aumento, se asocian a una terapéutica ineficaz y por ende a un mal pronóstico.

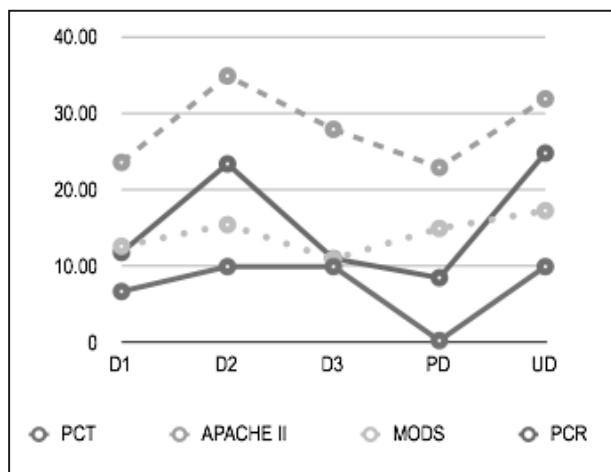


Figura 1. PCT, PCR, APACHE II y MODS durante el curso clínico de la sepsis - sobrevivientes

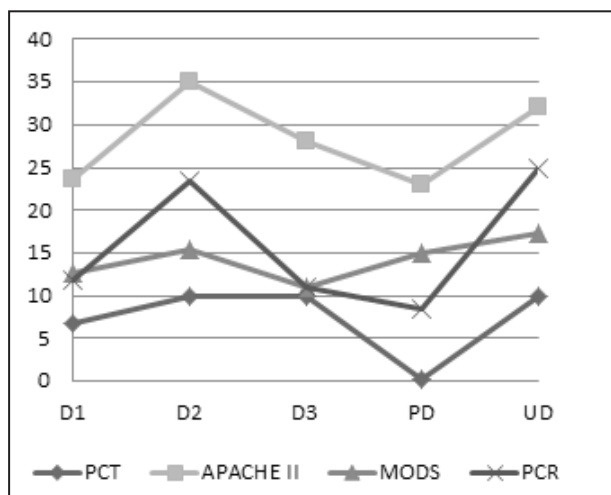


Figura 2. PCT, PCR, APACHE II y MODS durante el curso clínico de la sepsis - no sobrevivientes

Solo un paciente, a pesar de demostrar una reducción progresiva de los niveles séricos de PCT, no sobrevivió, pudiendo significar que su organismo al soportar una injuria inicial muy severa, entra a una curva de shock y fallo multiorgánico irreversible, que aunque se elimine el proceso infeccioso desencadenante, el paciente igual fallece.

También se observó en ambos grupos que los niveles de PCT al permanecer estacionarios, volvían a retomar su progresiva disminución tras la rotación de agentes antimicrobianos, sugiriendo que la PCT podría ayudar en la toma de esta decisión durante el curso clínico de pacientes sépticos, en especial en aquellos que tienen una estancia hospitalaria prolongada.

Estas observaciones no se obtuvieron con los niveles séricos de PCR, es decir no se encontraron variaciones significativas durante los tres primeros días de sepsis en ambos grupos, a pesar de que sí se observó una tendencia positiva de los niveles séricos de PCR en el grupo de los no sobrevivientes.

La correlación entre la PCT y la PCR durante todo el curso clínico de los pacientes fue positiva pero débil, siendo inclusive nula en el caso de las variaciones diarias de ambos grupos, negativa en el grupo de los sobrevivientes, y fuertemente positiva en el grupo de los no sobrevivientes (tabla 2).

Estas observaciones podrían indicar que la monitorización de los niveles séricos de PCT es más útil que la PCR para la valoración de la terapéutica en pacientes sépticos; por tanto la medicación antibiótica será eficaz en los casos en donde se observe una disminución progresiva de la PCT, mientras que la terapéutica será ineficaz en los casos donde se observe una falta de disminución o un incremento de la PCT.

También se observó una mayor correlación de la PCT con los scores de gravedad APACHE II y fallo multiorgánico MODS que con la PCR; de hecho, se encontró que la PCR tenía una correlación fuerte solo en el grupo de los no sobrevivientes.

Los estudios de la PCT divulgados desde el año 1991, año de la primera publicación de este glicopéptido en artículos médicos, se centran principalmente en la determinación de puntos de corte para valores séricos absolutos de PCT que ayuden a diferenciar un SRIS de una sepsis en cualquiera de sus variedades.²⁻¹¹

Sin embargo, los últimos diez años se han observado hallazgos que sugieren la posible utilidad de la monitorización de la dinámica de la PCT en lugar de utilizar valores absolutos de la misma.^{5,9} Dicha utilidad podría deberse a su fuerte correlación con la gravedad del paciente, con el tiempo de estancia hospitalaria y con la mortalidad de pacientes sépticos.

También se ha observado que las determinaciones de PCT son más útiles en comparación con la PCR debido a que ésta posee una correlación mas fuerte con la gravedad de la sepsis además de la habilidad de la PCT de reaccionar más rápido a los cambios del estado clínico séptico,^{2-5,8,10,20,24} habilidad que no se compromete en casos específicos como insuficiencia renal crónica, diálisis, inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes, en donde si se altera la PCR.²¹⁻²³

La dinámica descrita en el grupo de no sobrevivientes, en la que una elevación de los niveles de la PCT durante los primeros tres días de la sepsis ya ha sido descrita como predictor independiente de mortalidad en estudios publicados en los últimos años,^{13,14,16-18} siendo también en el grupo de los sobrevivientes en el que una dinámica con tendencia a la disminución progresiva de la PCT ha sido asociada a un buen pronóstico, y una dinámica con tendencia a niveles mayores de PCT se asociaron a un mal pronóstico. De hecho, en un estudio¹⁴ se propuso que la disminución >30% de los niveles séricos de PCT entre el segundo y tercer día de sepsis es un predictor de terapia antimicrobiana empírica efectiva.

Tabla 2. Correlaciones entre PCT, PCR, APACHE y MODS

	Global	Vivos	Muertos
PCT - PCR	0.46	0.29	0.79
Δ PCT - Δ PCR	0.00	-0.16	0.78
PCT - APACHE II	0.88	0.89	0.86
PCT - MODS	0.81	0.80	0.86
PCR - APACHE II	0.60	0.50	0.86
PCR - MODS	0.53	0.35	0.96

Dichos hallazgos de correlación con la gravedad clínica del paciente y las tendencias dinámicas de la PCT a disminuir en el grupo de los sobrevivientes y a aumentar en el grupo de los no sobrevivientes también se observaron en este estudio; sin embargo, es de gran importancia destacar que el tamaño de la población incluida es pequeña, por lo que dichos hallazgos no pueden ser generalizados al resto de la población local.

En la actualidad, existen pocos estudios con parámetros similares a este trabajo que analizan el comportamiento de PCT en el curso de la sepsis^{14,17,18} por lo que los hallazgos encontrados son una importante evidencia, que apoyada en la literatura ya existente, aportan al conocimiento del comportamiento de la procalcitonina durante el curso de un paciente séptico en la población local.

En lo referente al tamaño de la población, ésta puede explicarse en gran parte por la corta duración del estudio, aunque también contribuyó la falta de cooperación de algunos médicos tratantes, reflejando el poco uso de la PCT a nivel local, y la utilización de agentes antimicrobianos previo ingreso a la UCI, reflejando tal vez el uso indiscriminado de antibióticos que ocurre en este medio.

La patología séptica es una de las más comunes en las unidades de cuidados intensivos en el país, y una de las patologías que conllevan una mayor tasa de mortalidad, mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayor costo de tratamiento y costos por pérdida de productividad del paciente, llegando a alcanzar hasta 17 billones de dólares anuales solo en los Estados Unidos²⁵, por lo que la idea de que la PCT pueda ser utilizada como herramienta clínica que ayude a determinar si la terapéutica instaurada es efectiva o no, es alentadora, ya que nos proveería de una herramienta clínica invaluable en la lucha de esta catastrófica patología, ayudándonos a una optimización de recursos y a disminuir la mortalidad al brindarnos una deseada certeza terapéutica.

Agradecimiento

Se expresa los más profundos agradecimientos a: hospital clínica Kennedy, laboratorios Arriaga; Doctores: Gabriela Vergara Saltos, Cristina Arboleda Cabrera, Jéssica Cando Loor, Carolina García y Daniel Tettamanti Miranda.

Referencias bibliográficas

1. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997 Nov-Dec;25(6):329-34.
2. Endo S, Aikawa N, Fujishima S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Yamada H, Harada K, Satomura S. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2008 Jun;14(3):244-9.
3. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R234-42.
4. Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore*. 2001 Sep;30(5):528-31.
5. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006;10(5):R145.
6. Czerwionka-Szaflarska M, Parzecka M. [Role of procalcitonin concentration in clinical diagnosis]. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 Oct;19(112):584-6.
7. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffl H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol*. 2002 May-Jun;15(3):297-301.
8. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *ScientificWorldJournal*. 2010 Oct 1;10:1941-6.
9. Picariello C, Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Attanà P, Gensini GF. Kinetics of procalcitonin in cardiogenic shock and in septic shock. Preliminary data. *Acute Card Care*. 2010 Sep;12(3):96-101.
10. Liu XL, Du B, Pan JQ, Xu Y, Hua BL. [Role of procalcitonin in the differentiation and surveillance of systemic inflammatory response syndrome]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2005 Feb;27(1):48-52.
11. Holub M, Rozsypal H, Chalupa P. [Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis and monitoring of the course of bacterial infection]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2008 Dec;14(6):201-8.
12. Rau B, Krüger CM, Schilling MK. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Apr; 389(2):134-44.
13. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2010 Apr;35(4):805-11.

14. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, Olsson NO, Blettery B, Quenot JP. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*. 2009;13(2):R38.
15. Prieto B, Llorente E, González-Pinto I, Álvarez FV. Plasma procalcitonin measured by time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) in liver transplant patients. A prognosis marker of early infectious and non-infectious postoperative complications. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):660-6.
16. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006 Oct; 34(10):2596-602.
17. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006 Mar; 32(3):469-72.
18. Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 1;171(1): 48-53.
19. Wolff M, Bouadma L. What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU. *Crit Care*. 2010;14(6):1007.
20. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005 Jan; 351(1-2):17-29.
21. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2001 Feb; 18(2):79-87.
22. Meisner M, Hüttemann E, Lohs T, Kasakov L, Reinhart K. Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous haemodiafiltration in septic patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Nov;17(11):665-71.
23. De Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiriou J, Elliott PJ, van der Poll T. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med*. 2008 Mar;34(3):518-22.
24. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*. 1999;3(1):45-50.
25. Silva E, Araujo D. V. Economic and Social Burden of Severe Sepsis. En: Vincent Jean-Louis, editor. *Yearbook of intensive care medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 129-138.