



## Procalcitonina como factor pronóstico de mortalidad en terapia intensiva

Lidya Angélica Plascencia Zurita,\* Alejandro Pizaña Dávila,†  
Ignacio Morales Camporredondo§

### Resumen

**Introducción:** La sepsis grave es la causa de mayor mortalidad en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). En un estudio reciente se encontró que el incremento de PCT en un día es un predictor independiente de mortalidad y los cambios día a día pueden identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad en UTI. **Material y métodos:** Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de agosto del 2007 a enero del 2008 en un estudio de cohorte prospectivo, observacional y longitudinal. **Resultados:** Se analizaron 95 pacientes, con tiempo promedio de estancia en UTI de 6 días y hospitalario de 12 días. El diagnóstico más frecuente fue choque séptico y sepsis grave. La mortalidad fue del 30%. El valor más alto de PCT y el valor al día de fallecimiento se correlacionó con las escalas pronósticas de mortalidad pero no así con el tiempo de estancia en UTI ni con la estancia hospitalaria. **Discusión:** Las endotoxinas bacterianas son el mayor estímulo para la inducción de PCT, pero las infecciones por organismos Gram positivos también pueden liberar la PCT. Al correlacionar la PCT con los valores al morir de las escalas de gravedad sólo tuvo una asociación significativa con APACHE II ( $p < 0.009$ ), aunque esta correlación es media de acuerdo al análisis de correlación de Spearman, probablemente por el tamaño de la muestra; ya que una muestra de mayor tamaño podría aumentar la correlación. **Conclusiones:** No se pudo comprobar a la PCT como factor independiente de mortalidad, pero sí se encontró

### Summary

**Introduction:** Severe sepsis is the main cause of mortality in the Intensive Care Unit (ICU). In a recent study it was found that the PCT increase in a day is an independent predictor of mortality, and the day to day changes in its level may identify patients with a high mortality risk in the ICU. **Material and methods:** All patients older than 18 years of age from August 2007 to January 2008 were included in a prospective, observational and longitudinal cohort study. **Results:** 95 patients were analyzed with an average ICU stay of 6 days and hospital stay of 12 days. The most frequent diagnosis was septic shock and severe sepsis. Mortality was 30%. The highest PCT value and the value on the day of death correlated with the prognostic mortality scales, but not with length of stay in the ICU or length of stay in the hospital. **Discussion:** Bacterial endotoxins are the greatest stimulus for the induction of PCT, but infections by Gram-positive organisms can also release PCT. When correlating the PCT with the values at death in the severity scales only had a significant link with APACHE II ( $p < 0.009$ ). Though this correlation is moderate according to Spearman's correlation analysis, it is probably due to a small sample size since a greater sample size may increase this correlation. **Conclusions:** The study was unable to prove PCT as an independent factor of mortality, but a significant link to the most widely used severity scale, APACHE II, was found. PCT measured daily did prove

\* Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Roma, Hospital Central Norte (Pemex), Hospital General Regional No. 72 IMSS.

† Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Roma y Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Mocel.

§ Médico en Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Ángeles Mocel.

Correspondencia:

Dra. Lidya Angélica Plascencia Zurita. Correo electrónico: lidya\_ang@yahoo.com, lidyapla@gmail.com

Aceptado: 01-12-2010.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/actamedica>

una asociación significativa con la escala de gravedad más usada que es el APACHE II. La PCT tomada diario sí tiene valor pronóstico y los cambios en sus niveles pueden identificar a pacientes en alto riesgo de morir.

**Palabras clave:** Procalcitonina, terapia intensiva, mortalidad.

to have diagnostic value, and the changes in levels of it may identify patients with a high risk of death.

**Key words:** Procalcitonin, intensive care, mortality.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis grave es la causa de mayor mortalidad en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Se han hecho esfuerzos para diagnosticarla tempranamente y reducir la mortalidad por sepsis grave relacionada con disfunción orgánica múltiple. Los marcadores de inflamación como proteína C reactiva (PCR) y los leucocitos no han probado ser los mejores marcadores para identificar a pacientes que necesitan terapia antimicrobiana debido a que su sensibilidad y especificidad son bajos para infección bacteriana.<sup>1</sup>

Existen diferentes marcadores de inflamación en sepsis como son: FNT $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, PCR entre otras,<sup>2</sup> y en los últimos años se ha utilizado a la procalcitonina (PCT), en el diagnóstico y seguimiento de la sepsis.<sup>3-5</sup>

En un estudio<sup>1</sup> reciente se encontró que el incremento de PCT por un día es un predictor independiente de sobrevida y los cambios día a día pueden identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad en la UTI. Los niveles de PCR y leucocitos no ofrecieron esta cualidad.

Se requiere de un marcador ideal de sepsis altamente sensible y específico, fácilmente manejable y de bajo costo.<sup>6</sup> El marcador debe estar disponible para indicar los estados de la enfermedad y el pronóstico del paciente.<sup>6,7</sup>

Un marcador de sepsis es útil, sólo si añade valor al criterio clínico del médico. Idealmente, un marcador de sepsis debe reunir las siguientes características:

1. Acortar el tiempo de diagnóstico y mejorarlo.
2. Facilitar la diferencia entre infección y causas no infecciosas de inflamación y las consecuencias de disfunción orgánica o choque.
3. Debe permitir la diferencia entre infecciones virales y bacterianas.
4. Debe reflejar la efectividad del tratamiento antimicrobiano y otras medidas de control de la fuente de infección más precisas que los signos clínicos y de laboratorio convencionales.<sup>6</sup>

Estudios recientes han demostrado que la variación en la PCT está asociada a infección y puede ser producida por otros tejidos.<sup>1</sup>

Estudios en primates y humanos han mostrado una liberación rápida en 2 a 4 horas después de la inyección de bacterias o toxinas bacterianas.<sup>1</sup> En contraste a la vida media de la calcitonina (10 minutos), la vida media de la PCT es de aproximadamente 24 horas.<sup>1,6</sup> La PCT se libera más rápido que la PCR.<sup>1</sup>

Mediciones en personas sanas es menor de 0.05 g/mL. En 1993 Assicot y colaboradores reportaron que niveles elevados de PCT se relacionaban con el inicio de infección bacteriana y parece correlacionar con la severidad de la infección.<sup>1,3</sup>

En pacientes con sepsis, los niveles de PCT pueden incrementarse 5,000 a 10,000 veces lo normal y la calcitonina permanece normal.<sup>6</sup>

En estudios experimentales se ha observado que al administrar 2 ng/kg de endotoxina, los niveles de PCT aumentan a las 2-3 h, alcanzando concentraciones máximas a las 6-12 h y se mantienen elevadas hasta por 48 h, con una vida media entre 20 y 24 h.<sup>3,5,8</sup> En infecciones bacterianas como neumonía, se incrementa moderadamente, y no se modifica en infecciones virales, neoplasias o enfermedades autoinmunes o alérgicas.<sup>9</sup> De acuerdo a su determinación y del tipo de prueba, se considera que una PCT mayor de 2 ng/mL es positiva para sepsis bacteriana, y valores por arriba de 10 ng/mL son compatibles con sepsis grave y SDOM.<sup>10,11</sup>

Sólo unos pocos estudios han investigado los cambios de la PCT día a día con respecto al resultado clínico en la población de riesgo a contraer infecciones graves.<sup>1</sup>

**Hipótesis:** La PCT es un marcador independiente de mortalidad en pacientes en terapia intensiva.

## OBJETIVOS

- Estimar el valor pronóstico de mortalidad de la PCT.
- Relacionar los niveles de PCT y PCR con las escalas pronósticas de gravedad (APACHE II, SOFA y SAPS II).

## MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva multidisciplinaria del Hospital Ángeles Mocel de agosto del 2007

a enero del 2008 en un estudio de cohorte prospectivo, observacional y longitudinal.

A todos los pacientes se les midió PCR y PCT diario, desde su ingreso; y se calcularon las escalas pronósticas de gravedad.

#### Medición de PCR y PCT

**PCR:** Se realizó con el método inmunoturbidimétrico con látex para la determinación cuantitativa. Se utilizó el reactivo LINEA TURBITEST AA PCR látex y se procesó en el equipo AeroSet de Abbott®.

**PCT:** Se utilizó el Kit de BRAHMS PCT-Q, el cual realiza un diagnóstico inmunocromatográfico usando un marcador inmunológico, el cual proporciona un análisis semicuantitativo de la concentración de PCT dando rangos: < 0.5 ng/mL, 0.5 a 2 ng/mL, 2 a 10 ng/mL y mayor de 10 ng/mL.

**PCT < 0.5 ng/mL:** No necesariamente excluyen una infección, ya que las infecciones localizadas (sin signos sistémicos) pueden estar relacionadas con estos bajos niveles. En este caso la PCT debe ser valorada nuevamente 6 – 24 horas más tarde.

**PCT ≥ 0.5 ng/mL < 2 ng/mL:** Es posible una infección sistémica (sepsis), pero así mismo se conocen diversas condiciones para inducir la PCT. Moderado riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis grave).

**PCT ≥ 2 ng/mL < 10 ng/mL:** Una infección sistémica (sepsis) es probable, a menos que sean conocidas otras causas. Alto riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis grave).

**PCT ≥ 10 ng/mL:** Importante respuesta inflamatoria sistémica debida casi exclusivamente a una sepsis grave o a un choque séptico.

Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos del programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*®) versión 15, se aplicó estadística descriptiva y el análisis de correlación de Spearman.

#### RESULTADOS

De agosto del 2007 a enero del 2008 se ingresaron 124 pacientes a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Mocel, de los cuales se excluyeron a 22 que ingresaron a UTI por falta de espacio físico en la Unidad de Cuidados Intermedios (UCI); de los 102 pacientes que ingresaron al estudio se eliminaron a 7 por datos insuficientes, quedando un total de 95 pacientes, con diversos diagnósticos (*Figura 1*), pero destacan sepsis grave y choque séptico.

En relación al motivo de egreso de la terapia intensiva, casi el 70% fue por mejoría, 24% defunciones, 4% traslado y 1% alta voluntaria.

A todos los pacientes se les realizó al ingreso y diario PCT (*Figura 2*), PCR, APACHE II, SAPS II y SOFA.

El promedio de APACHE II al ingreso fue de 14 puntos con una mortalidad del 15%, el SAPS II promedio fue de 35 puntos con una mortalidad 30% y un SOFA promedio de 4 con una mortalidad de 37%.

La mortalidad en el presente estudio fue de 29.47%, de los cuales el 50% fueron mujeres y el 50% hombres, con un promedio de edad de 73.3 años (48-90 años) con un promedio de estancia en la UTI de 4.9 días (1-18 días) y un promedio de estancia hospitalaria de 8.7 días (1-29 días). El 71.4% fue de tipo médico, 25% quirúrgicos y 1% trauma.

No hubo correlación significativa entre los días de estancia en UTI (*Figura 3*) ni hospitalaria con los niveles de PCT.

La mortalidad del choque séptico fue de 78%, de sepsis grave fue de 56%, de choque hipovolémico 75% y de PO LAPE fue de 23%.

En el análisis estadístico se tomó como cifra más alta: el nivel de PCT más elevado durante su estancia en la UTI; y cifra al morir: como el nivel de PCT que se obtuvo el día de su fallecimiento.

Las cifras más elevadas de PCT de los pacientes que fallecieron no coincidieron con las cifras a su ingreso a la UTI ni con las cifras al morir, por lo que el análisis estadístico comparativo se realizó con estos tres valores (*Cuadro I*):

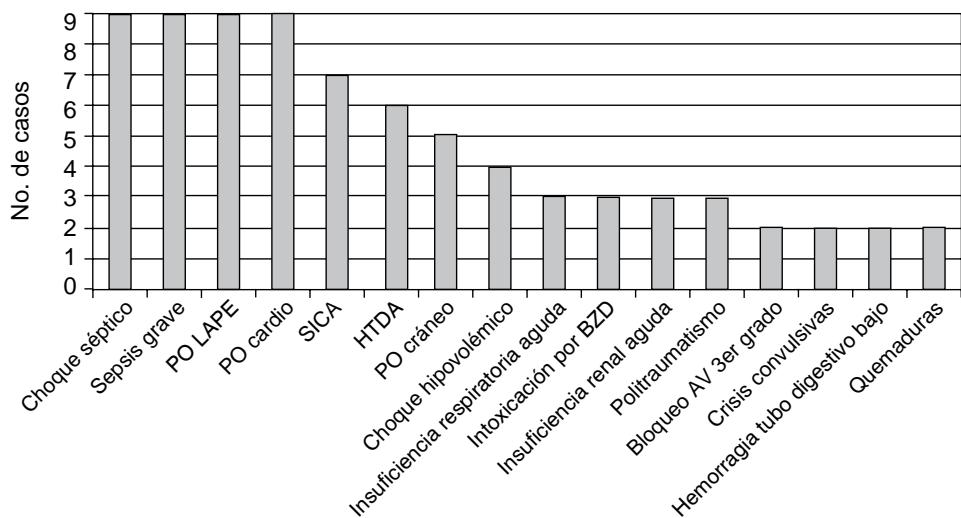
1. Cifra de ingreso.
2. Valor más alto durante su estancia en la UTI.
3. Determinación al morir.

Dentro del análisis estadístico con Spearman sí se encontró una correlación entre la PCT y las escalas de gravedad y mortalidad utilizadas en el presente estudio, aunque la correlación es mayor con el valor más alto de PCT que con el valor al morir (*Cuadros II y III*).

#### DISCUSIÓN

La principal causa de muerte en este estudio fue choque séptico 25% de la mortalidad total, seguido de sepsis grave con 18%. Como lo reportado en la literatura estas dos patologías causan la mayoría de las muertes en la UTI.<sup>1,3,6,12-15</sup> En cuanto a la mortalidad por choque séptico fue de 78% similar a la reportada a nivel internacional<sup>1,6,13,14</sup> referida en un 70%, así como la mortalidad por sepsis grave que en el presente estudio se encontró de 56% y en la literatura se reporta de 35 a 70%.<sup>1,6,13,14</sup>

En el mayor porcentaje de pacientes la medición de las concentraciones de PCT al día uno se observó en niveles menores de 0.5 ng/mL (28.6%) y de 2 a 10 ng/mL (28.6%). Esto explica que el 30% de los pacientes al ingreso no presentaban



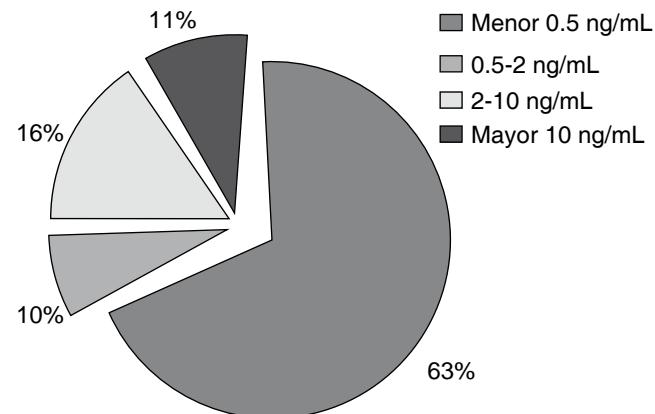
**Figura 1.** Principales diagnósticos.

ninguna actividad de infección o inflamación detectada por esta prueba, y otro 30% ya presentaba datos de sepsis, porcentaje que no coincide con el porcentaje de los pacientes con diagnóstico de choque séptico y sepsis grave (19%), por lo que hubo pacientes con elevación de la PCT al ingreso que no tuvieron diagnóstico de sepsis corroborando que la PCT se eleva no sólo en padecimientos sépticos.<sup>9,16-22</sup>

Konrad Reinhart estableció en 2001 a la PCT como marcador de sepsis comparando con otras citoquinas y determinó que se encuentra presente como parte de la respuesta inflamatoria sistémica y que se eleva a partir de las primeras 24 horas de evolución de la sepsis, permaneciendo alta hasta por 24 a 36 horas,<sup>10</sup> por lo que la PCT medida al ingreso a la UTI sí tiene importancia para determinar el diagnóstico de sepsis y es mayor si la concentración está por arriba de 10 ng/ml.

Al observar la evolución de los valores de PCT, entre los pacientes que fallecieron, el valor más alto alcanzado durante su estancia hospitalaria fue mayor de 10 ng/mL en el 43%, mientras que la cifra de PCT mayor de 10 ng/mL el día que fallecieron fue sólo de 23.5%, lo que nos hace pensar que al fallecer la concentración de PCT ya había descendido, lo cual se ha visto en 24 a 36 horas,<sup>3,10,20</sup> esto puede explicarse por la vida media corta de la PCT (24 horas)<sup>1,6</sup> o por la disfunción orgánica múltiple que tuvieron la mayoría de los pacientes que disminuyó la síntesis de la PCT.<sup>17,18,22</sup>

En relación con las escalas pronósticas pasó algo similar que con la PCT pero en menor proporción, ya que los valores al fallecer no fueron los más altos, cabe señalar que tanto el APACHE II como el SAPS II tienen mayor valor pronóstico al ingreso del paciente, aunque en algunos

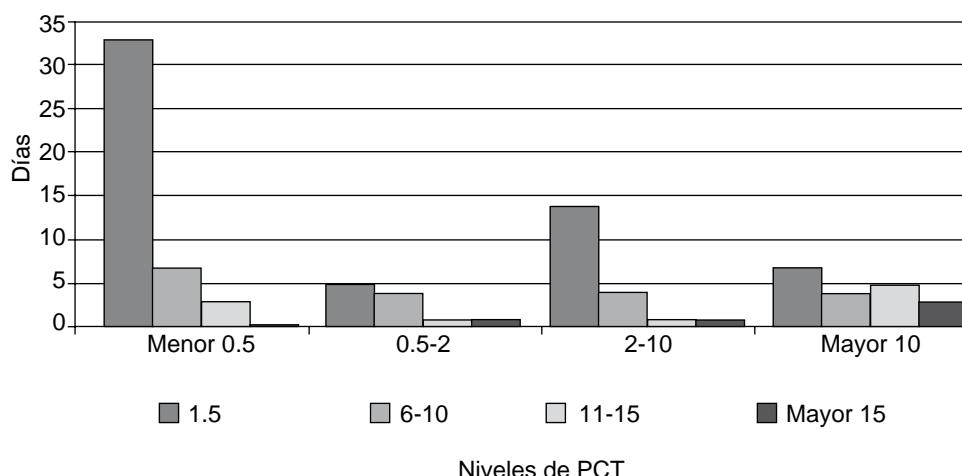


**Figura 2.** PCT al ingreso.

estudios<sup>23-26</sup> se ha observado que no necesariamente el valor al ingreso es el más alto, incluso se han tomado los valores al momento de hacer el diagnóstico de sepsis grave.<sup>21,25,26</sup> Aunque la variación entre el valor más alto y el valor al fallecer no es muy grande.

El pronóstico de mortalidad con APACHE II, del valor más alto y del valor al fallecer es la misma (40%). Con la escala de SAPS II fue de 56% para los dos valores y para SOFA fue el único que sí cambió, ya que la mortalidad por el valor más alto fue de 60% y por el valor al morir fue de 37%. En relación a esto no se encontraron estudios que comparan la mortalidad del valor más elevado con el valor al día de fallecer.

Esto también se pudo ver afectado porque no todos los pacientes fallecieron en la UTI (23 de un total de 28 pacientes), algunos egresaron a piso y ahí fallecieron (5 pacientes), el 82% falleció en la UTI y los valores que



**Figura 3.** Correlación de los días de estancia en la UTI y los niveles de PCT.

se tomaron para las escalas de gravedad fueron del último día en la misma, ya que en piso no se contaron con todos los datos para su cálculo.

A diferencia de lo que encontraron Caléis y cols.<sup>9</sup> que en su estudio no se correlacionaron los valores de PCT con los de APACHE II, en el presente estudio de acuerdo al análisis estadístico, al correlacionar la PCT con los valores al morir de las escalas de gravedad sólo tuvo una asociación significativa con APACHE II ( $p < 0.009$ ), aunque esta correlación es media de acuerdo al análisis de correlación de Spearman, probablemente por falta de muestra; ya que un número mayor de muestra podría aumentar la correlación.

No hubo correlación con los valores al morir de SAPS II y SOFA.

Al comparar las concentraciones más altas de PCT con las escalas pronósticas se obtuvo una correlación con APACHE II ( $p < 0.007$ ) aunque la correlación tampoco es muy significativa, existe y probablemente al aumentar el número de muestra podría aumentar esta correlación; pero no así con SAPS II ( $p = 0.28$ ), ni con SOFA ( $p = 0.10$ ).

Cabe mencionar que no hubo correlación alguna con SOFA ni con la cifra al fallecer ni con la concentración más alta, esto podría deberse a que no toda elevación de la concentración de PCT se debe a sepsis grave, ya que esta escala valora precisamente la disfunción orgánica generalmente por sepsis.

Existen algunas causas no infecciosas que incrementan los niveles de PCT. Cuando la PCT se libera inespecíficamente por cirugía mayor o trauma,<sup>27</sup> la monitorización diaria puede ser de ayuda para detectar las complicaciones sépticas tempranas. En el choque cardiogénico prolongado, el aumento de la PCT se ha detectado junto con otros signos sistémicos de inflamación, así como la fiebre, leucocitosis, y citoquinas causadas por la traslocación bacteriana

**Cuadro I.** Correlación entre los valores de PCR durante su estancia en la UTI y la mortalidad por escalas pronósticas.

|                | APACHE | SAPS II | SOFA | PCR (md/dL) |
|----------------|--------|---------|------|-------------|
| Día 1          | 25%    | 56%     | 37%  | 8.8         |
| Cifra más alta | 40%    | 56%     | 60%  | 12          |
| Cifra al morir | 40%    | 56%     | 37%  | 9.02        |

**Cuadro II.** Correlación de cifras de PCT al fallecer con escalas pronósticas y PCR.

| PCT al morir                  | APACHE | SAPS | SOFA | PCR  |
|-------------------------------|--------|------|------|------|
| Coeficiente de correlación    | .487   | .315 | .337 | .204 |
| Significancia estadística (p) | .009   | .103 | .080 | .297 |

después del deterioro de la perfusión gastrointestinal.<sup>6</sup>

La correlación entre los niveles plasmáticos de la PCT el día que fallece con el nivel más elevado durante su estancia en la UTI fue significativa ( $p < 0.0001$ ), por lo que sí hay relación entre las concentraciones más elevadas que alcanza un paciente durante el internamiento en la UTI y el valor el día que fallece.

Como se observó en el presente estudio, los niveles al ingreso y los niveles al día de fallecer no se correlacionaron tan fuertemente como con las cifras más elevadas durante su estancia en la UTI, por lo que es aquí donde recae la importancia de la toma día a día de la PCT, ya que un cambio en los niveles de ésta nos habla de un cambio en el pronóstico, y

**Cuadro III.** Correlación de cifras de PCT más elevadas con escalas pronósticas y PCR.

| PCT más alta                  | APACHE | SAPS | SOFA | PCR  |
|-------------------------------|--------|------|------|------|
| Coeficiente de correlación    | .501   | .416 | .314 | .510 |
| Significancia estadística (p) | .007   | .028 | .104 | .00  |

lo que reveló el presente estudio es que si en algún momento de su estancia en la UTI se alcanza el nivel de PCT mayor de 10 ng/mL el paciente está en riesgo de muerte.

A pesar de estas limitaciones, la PCT puede discriminar mejor entre causas infecciosas y no infecciosas de disfunción orgánica o choque que otros marcadores e incrementa la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sepsis aunado a los criterios clínicos.<sup>6</sup>

No se pudo comprobar la hipótesis de que la PCT es un factor independiente de mortalidad en pacientes en la UTI, ya que aunque sí tiene correlación con las escalas más empleadas para valorar la mortalidad en la UTI, esta correlación fue medianamente significativa de acuerdo al análisis de Spearman. La concentración al fallecer de PCT, el mayor porcentaje se ubicó de 2 a 10 ng/mL que no es la cifra que se ha reportado en choque séptico y que conlleva una mayor mortalidad (mayor 10 ng/mL).<sup>9</sup>

La mortalidad en el presente estudio del 42.8% de los pacientes se debió a choque séptico y sepsis grave, por lo que es difícil separar a la PCT de la sepsis como factor de mortalidad independiente.

La mortalidad estimada por las diferentes escalas pronósticas fue: Con APACHE II del 25%, con SAPS II del 56% y con SOFA del 37%. Siendo el APACHE II el que presentó una correlación más estrecha con la mortalidad del 29.4% observada en el presente estudio.

No se encontró relación alguna entre los niveles de PCT y los días de estancia en la UTI ni de estancia hospitalaria (indicadores de morbilidad).

## CONCLUSIONES

En este estudio no se pudo comprobar a la PCT como factor independiente de mortalidad, pero sí se encontró una asociación significativa con la escala de gravedad más usada que es el APACHE II al correlacionarlas en su valor al morir y también se encontró una asociación con SAPS II tomando en cuenta el valor más elevado. La PCT tomada diario sí tiene valor pronóstico sobre todo si durante la estancia en la UTI se eleva a más de 10 ng/mL. La principal causa de muerte en nuestra UTI fue choque séptico, por lo que se deben implementar medidas para obtener

un diagnóstico certero y en poco tiempo para iniciar el tratamiento propuesto por "Surviving Sepsis Campaign" para iniciar la terapia temprana con meta dirigida, la cual mejora la sobrevida si se inicia en las primeras 6 horas.

La PCT puede ser este marcador de sepsis ya comprobado por varios estudios y también se puede utilizar como un factor de mortalidad no independiente, pero sí para poner mayor atención y evitar complicaciones en pacientes en quienes se encuentre elevada y los cambios en sus niveles pueden identificar a pacientes en alto riesgo de morir. La PCT puede elevarse en enfermos sin sepsis grave ni choque séptico por razones que no se conocen.

## REFERENCIAS

- Ulrik J, Heslet L, Hartvig J. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34(10): 2596-2602.
- Cohen MB, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(suppl.): S466-S494.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34(7): 1996-2003.
- Gattas DJ, Cook DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: Health technology assessment in the ICU. *J Crit Care* 2003; 18: 52-58.
- Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 473-480.
- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst F. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006; 22: 503-519.
- Nguyen B, Corbett S, Steele R et al. Implementation of bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35: 1105-1112.
- Dandona P, Nix D, Wilson M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1605-1608.
- Luyt Ch-E, Guérin V, Combes A et al. Procalcitonin kinetic as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53.
- Reinhart K. Diagnosis of sepsis: Novel and conventional parameters. *Advances in Sepsis* 2001; 1: 42-49.
- Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S et al. Procalcitonin. Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous observation of blood samples on procalcitonin concentration. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 37: 597-601.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- Martin G, Mannino M, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *NEJM* 2003; 348: 1546-54.
- Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35(5): 1244-1250.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2006; 34(7): 1996-2003.

16. Rau B, Krüger CM, Schilling MK. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Arch Surg* 2004; 389: 134-144.
17. Ricci Z, Ronco C. Procalcitonin. Review. Year in review. *Critical Care* 2005; 9: 523-527.
18. Steinbach G, Bölk E, Grünert A, Orth K, Störck M. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *The middle European Journal of Medicine* 2004; 116: 849-853.
19. Muñoz P, Simarro N, Rivera M et al. Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients. *Diag Microb and Infect Disease* 2004; 49: 237-241.
20. Beovic B, Kreft S, Osredkar J, Kese D. Serum procalcitonin levels in patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Microb and Infect Diseases* 2005; 11: 1048-1054.
21. Rau B, Steinbach G, Gansauge F et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840.
22. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraft G et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal re-placement therapy. *Scandinavian Journal of Immunology* 2005; 61: 180-186.
23. Knaus WA, Draper ED, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
24. Abizanda R, Balerdi B, López JFX et al. Fallos de predicción de resultados mediante APACHE II. Análisis de los errores de predicción de mortalidad en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 527-531.
25. Cerón DUW, Espóna PJ, Borboya PM et al. Valor predictivo de los sistemas de calificación de gravedad: comparación de cuatro modelos en tres unidades de terapia intensiva mexicanas incluidas en la base de datos multicéntrica de terapia intensiva. *Revista de la Asociación de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 2000; XIV(2): 50-59.
26. Tasnim S, Neill KJA, Cook DJ et al. Mortality predictions in the intensive care unit: Comparing physicians with scoring systems. *Crit Care Med* 2006; 34: 878-885.
27. Pierre-Yves B, Marc B, Marchetti O, Thierry C. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(suppl): S495-S512.