

Procalcitonina como biomarcador diagnóstico de sepsis en adultos

María Elena Meza Cano,* Ramón Treviño Frutos,** Jorge Hernández Portales***

RESUMEN

Objetivos: determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la procalcitonina como biomarcador diagnóstico de sepsis en pacientes del Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad en Monterrey, Nuevo León. Determinar si este biomarcador puede ayudar a diferenciar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de la sepsis.

Material y métodos: se obtuvieron registros de 135 pacientes a partir de los expedientes clínicos del Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, de enero de 2009 a agosto de 2011, los cuales debían contar con diagnóstico de fiebre en estudio y cuyo expediente tuviera registrados los signos vitales completos, cifra de leucocitos, concentración de procalcitonina sérica y cultivos de diferentes sitios corporales.

Resultados: con lo anterior se logró determinar que de los 135 pacientes 58% (79) presentaron SRIS y 42% (57) no. De los 79 pacientes con SIRS 62% (49) presentaron sepsis y 38% (30) no. Se logró determinar que la procalcitonina tiene una sensibilidad de 41%, especificidad de 70%, valor predictivo positivo de 69% y valor predictivo negativo de 42% (con valor de corte de 2 ng/mL) para diferenciar sepsis de SRIS. Por lo tanto, no podría servir en la práctica clínica para diferenciar las entidades nosológicas antes descritas.

Palabras clave: procalcitonina, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, diagnóstico de sepsis.

ABSTRACT

Objective: To determine the sensitivity and specificity and predictive values of Procalcitonin as diagnostic biomarker of Sepsis in older patients of Christus Muguerza Alta Especialidad Hospital in Monterrey, Nuevo Leon, Mexico. By this way I try to determine if this marker can help to differentiate between Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SRIS).

Methods: Were obtained registries of 135 patients, the totality of information about those patients was in the clinical records of Christus Muguerza Alta Especialidad Hospital during a period of January 2009 to August 2011. Each one must had the initial diagnostic of Fever of indeterminate cause. On the other hand, each record must had the complete registries of vital signs, white blood cells counts, serum Procalcitonin levels and cultures of different body places.

Results: With the last information, I can determine that of 135 patients 58% (79) had the diagnosis of SRIS and 42% (57) don't had SRIS. And of 79 patients with SRIS, 62% (49) had Sepsis and 38% (30) don't had Sepsis. The values to determine Serum Procalcitonin as a biomarker diagnostic of Sepsis, were Sensitivity of 41%, Specificity of 70%, Positive Predictive Value of 69% and Negative Predictive Value of 42% (With the cutoff of 2 ng/ml).

With those values, the serum Procalcitonin couldn't help us to differentiate between this two entities.

Key words: Procalcitonin, Sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrome, Diagnosis of Sepsis.

* Residente de Tercer Año de Medicina Interna Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad

** Jefe del Departamento de Enseñanza Hospital Christus Muguerza

*** Jefe del Departamento de Enseñanza Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad

Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad. Av. Hidalgo 2525 Col. Obisado Poniente, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dra. María Elena Meza Cano. Correo electrónico: Oksana_12@hotmail.com

Recibido 5 de enero de 2012. Aceptado: mayo 2012.

Este artículo debe citarse como: Meza Cano ME, Treviño Frutos R, Hernández Portales J. Procalcitonina como biomarcador diagnóstico de sepsis en adultos. Med Int Mex 2012;28(4):329-335.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una entidad muy frecuente en el Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad por lo que sería muy conveniente encontrar algún marcador sérico para poder diferenciarlo de la sepsis debido a que, en ocasiones, el foco infeccioso no se determina con facilidad y la diferenciación es de vital importancia para el inicio temprano del tratamiento específico con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad.

La falta de marcadores específicos tempranos puede ser responsable del retraso o del uso innecesario del tratamiento antimicrobiano en sepsis. Por ello es importante encontrar herramientas clínicas y de laboratorio para dis-

tinguir entre el SRIS y la sepsis. Se han incluido varios marcadores como la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1b, IL-6 e IL-8.

Una de las herramientas más usadas en nuestro hospital, para el diagnóstico de la sepsis, es la procalcitonina; sin embargo, los resultados de los estudios han sido contradictorios debido a que aún no se ha podido concretar su utilidad en varios estudios y en algunos otros demuestra que sí tiene capacidad para diferenciar SIRS de sepsis.

Mediante este estudio, que es prueba diagnóstica, se pretende conocer si la procalcitonina puede diferenciar el SRIS infeccioso (sepsis) del no infeccioso. En este trabajo se incluyeron pacientes que cumplían los criterios de SRIS ya establecidos por el *American College of Chest Physicians* en 1992. Posteriormente se definió a los pacientes con sepsis como aquellos que contaban con los criterios de SIRS y mostraban cultivo positivo significativo. Lo anterior identificado como patrón estándar.

ANTECEDENTES

La definición de sepsis carece de especificidad bioquímica, se define simplemente como infección con cuando menos dos de cuatro hallazgos clínicos: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia, la cual puede estar acompañada de hipotensión y falla orgánica múltiple.¹

No todos los investigadores están de acuerdo con esta definición, muchos comentan que la infección no necesariamente debe estar documentada sino sólo ser sospechada (sepsis con cultivos positivos y sepsis con cultivos negativos). Entonces más de la mitad de los pacientes con sepsis *no tienen una prueba de infección definitiva*. Otros autores censuran la falta de especificidad del SRIS. Más recientemente, la definición de sepsis (que incluye que la infección sea o no demostrada) se ha ampliado para incluir factores opcionales que también coexisten como disfunción orgánica, inestabilidad hemodinámica, anormalidad en la perfusión tisular e incremento de las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) y de procalcitonina (PCT).²

La PCT es un polipéptido de 16 aminoácidos precursor de la calcitonina. El papel de la PCT en condiciones inflamatorias fue descrito por primera vez en 1993 por Assicot et. al., quienes observaron una elevación de la PCT de 3 a 4 horas después de una inyección de endotoxina, alcanzando un máximo 24 horas después. El origen de la

PCT en la respuesta inflamatoria no ha sido completamente entendido pero se sabe que es producido en el hígado, en las células periféricas mononucleares; modula citocinas y lipopolisacáridos.²

Algunos autores han comentado que los valores umbrales de PCT (2 ng/mL) mediante el ensayo LUMItest son altamente sugestivos de sepsis o de infección bacteriana severa; que los valores por debajo de este umbral son menos sugerentes de sepsis y que los valores por debajo de 0.4-0.5 ng/mL descartan sepsis. Sin embargo, aunque los valores séricos de la PCT pueden incrementarse cientos o miles de veces en pacientes con sepsis muchos pacientes diagnosticados con infección bacteriana severa han reportado valores de 2 ng/mL (algunos hasta con valores de 0.5 ng/mL), muchos de estos pacientes tuvieron mortalidad alta.²

Que una bacteriemia esté documentada no obliga a que los niveles séricos de la PCT estén incrementados. Muchos de estos valores están sobrepuestos, pacientes con sepsis diagnosticada a menudo tienen concentraciones altas de PCT en comparación con los que sólo tienen SRIS; y los pacientes con sepsis severa o con choque séptico tienden a tener los valores más altos. Sin embargo, y debido a que estos resultados están basados en análisis estadísticos de grupos de pacientes para el individuo aislado esta discriminación diagnóstica es inválida.

Las concentraciones iniciales de PCT en sepsis pueden tener implicaciones pronósticas. Sin embargo, es difícil definir conclusiones pronósticas definitivas basándose sólo en los concentraciones tempranas de PCT debido a que la sepsis tiene muchos precipitantes etiológicos y características variables, la severidad del factor inicial causante (cirugía, trauma, pancreatitis) puede, por sí misma, elevar las concentraciones de PCT.³

De manera similar, los valores iniciales bajos de PCT en el curso temprano de la sepsis indican un buen pronóstico; la enfermedad *per se*, puede tener complicaciones severas como insuficiencia cardíaca, hipotensión, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, hiperglucemia, coagulación intravascular diseminada y coma. Estas situaciones pueden ser severas o fatales pero no son necesariamente las causantes de la inflamación sistémica o del aumento de la PCT. Claramente la edad, la naturaleza y la extensión del agente etiológico precipitante, las enfermedades coexistentes, la extensión de la disfunción orgánica, la intervención terapéutica eficaz y los polimorfismos de

las vías de señalización intracelular afectan el curso y el pronóstico de la sepsis.³

La concentración de PCT es sólo una de muchas variables para medir la severidad de la enfermedad, y como en el caso de la mayoría de las determinaciones clínicas y biológicas no es exacta. Sin embargo, hay muchas excepciones, los pacientes enfermos con concentraciones muy altas de PCT tienden a estar más enfermos y a tener un peor pronóstico, haya o no infección. No obstante, algunos pacientes con concentraciones muy elevadas de PCT han sobrevivido y otros, con valores más bajos, han muerto.

Es importante reconocer que uno o más valores aislados pueden ser engañosos. Además, determinaciones muy tempranas pueden no tener un valor pronóstico y sólo en el curso de la enfermedad tomar algún significado.

Consecuentemente, las mediciones seriadas de la PCT deberían ser realizadas cuando esto sea posible. Estos valores repetitivos durante la sepsis pueden ser de utilidad si hay un curso claramente demostrable.

La persistencia de valores altos comúnmente es ominosa y los valores decrecientes están asociados con una mayor probabilidad de supervivencia; en algunos no sobrevivientes las concentraciones de PCT pueden disminuir mientras la enfermedad empeora.

En la mayoría de los estudios los pacientes sépticos con bacteriemia conocida tienden a tener concentraciones más altas de PCT que los pacientes sépticos sin bacteriemia. Algunos estudios reportan que las infecciones por gram-negativos resultan en concentraciones más altas de PCT pero la diferencia no es significativa.³

Una concentración elevada de PCT puede ayudar en el diagnóstico diferencial del choque debido a los pacientes con choque séptico tendrán un valor más elevado que los pacientes con choques cardiogénico o adrenal.

Debido a la falta de patrón estándar para el diagnóstico de la sepsis se dificulta la realización de un metanálisis significativo sobre la procalcitonina en esta enfermedad.³⁻⁷ Los metanálisis que evalúan los valores de sepsis incluyen sólo estudios que usan el ensayo LUMitest. El hallazgo principal en un análisis que examinó 12 estudios de pacientes con sepsis bacteriana o viral fue que la PCT puede diferenciar entre sepsis bacteriana y SIRS con mayor exactitud que la PCR. Otro metanálisis estudio pacientes con sepsis enfocados en 15 publicaciones en donde la PCT y la PCR fueron medidas. Frecuentemente la causa de la

infección no fue documentada y el tiempo y la frecuencia de las mediciones no fueron especificadas.^{2, 8-12}

La sensibilidad y especificidad tuvieron variaciones drásticas: sensibilidad de 42 a 100%, especificidad de 54 hasta 100%. La sensibilidad de la PCR fue de 35 hasta 100% y la especificidad de 18 a 82%.^{4,13-16}

MATERIAL Y MÉTODOS

El tamaño de muestra calculado fue de 134, para este estudio se incluyeron 135. Se buscaron expedientes clínicos de pacientes del Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad que cumplieran los criterios de inclusión, exclusión y eliminación descritos a continuación, durante el período de enero de 2009 a agosto de 2011.

Criterios de inclusión

1. Pacientes adultos de 18 a 60 años.
2. Pacientes admitidos a la unidad de terapia intensiva o piso.
3. Sexo femenino o masculino.
4. Pacientes con diagnóstico inicial de fiebre.
5. Pacientes a quienes se les hubiera realizado biometría hemática y procalcitonina sérica.
6. Pacientes que contaran con valores de signos vitales como frecuencias cardíaca y respiratoria y temperatura corporal.
7. Pacientes de quienes se hubieran realizado cultivos de diferentes sitios como urocultivo, hemocultivo y cultivo de expectoración para determinar la causa infecciosa.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no cumplieran los criterios de SRIS.
2. Pacientes con inmunodepresión.
3. Sin policultivos en la valoración médica.
4. Pacientes en choque cardiogénico.
5. Paciente con neoplasias neuroendocrinas.

Criterio de eliminación

1. Expediente incompleto.

Asimismo se obtuvieron, específicamente, los datos acerca de los criterios diagnósticos de SRIS, resultados de cultivos y los valores de procalcitonina; así como variables como edad, sexo y comorbilidades. Se realizó

definición de las variables más importantes como sepsis, SRIS y procalcitonina.

Variable dependiente: sepsis

Según el *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) el SRIS se define como dos o más de las siguientes variables:¹

- Fiebre de más de 38°C o inferior a 36°C.
- Frecuencia cardíaca de más de 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria más de 20 respiraciones por minuto o un nivel de PaCO₂ inferior a 32 mm Hg.
- Cifra de leucocitos (> 12 000/mL o < 4 000/L o > 10% bandas).

Cuando se encuentra un foco infeccioso causante de SRIS se le llama sepsis.

Variable independiente: procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina. Se observa una elevación de la PCT de 3 a 4 horas después de una inyección de endotoxina, alcanza su máximo 24 horas después y su concentración descende 1 semana después. El origen de la PCT en la respuesta inflamatoria no ha sido completamente dilucidado pero se sabe que es producido en el hígado, pulmón y en las células periféricas mononucleares.²

La determinación de procalcitonina (PCT) se realizó mediante la prueba Elecsys BRAHMS PCT Roche®, una prueba inmunológica *in vitro* para la determinación cuantitativa de la PCT en suero y plasma humanos.

No hubo conflictos de interés para la realización de este estudio, ni consideraciones bioéticas.

RESULTADOS

Durante el periodo de enero de 2009 a agosto de 2011 se obtuvieron datos de expedientes de los pacientes internados en el Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, fueron seleccionados pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico inicial de fiebre en estudio; se obtuvieron variables tales como edad, comorbilidades, lugar de admisión hospitalaria así como concentraciones séricas de procalcitonina, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, cifra de leucocitos y cultivos de diferentes sitios corporales.

Del total de 135 pacientes 57% fueron del sexo masculino y 47% del sexo femenino, con una mediana de edad de

64 años. 92 pacientes (68%) presentaron comorbilidades: 20% cardiopatía isquémica, 29% diabetes mellitus tipo 2, 4% insuficiencia cardíaca, 16% enfermedad renal crónica, 9% cáncer, 9% estaba bajo tratamiento antineoplásico, 3% era portador de una válvula de derivación peritoneal, 2% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 8% con diversas enfermedades autoinmunitarias como enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípidos. De los pacientes antes mencionados 55% ingresaron a la unidad de cuidados intensivos-cuidados intermedios y 45% a piso.

Se obtuvieron los valores séricos de procalcitonina para una mediana de 0.5 ng/mL con rango intercuartil (RIQ) 25: 0.16 ng/mL y RIQ 75: 2.86 ng/mL.

Se valoraron los criterios del ACCP para SRIS como frecuencia cardíaca con una mediana de 90 latidos por minuto, con RIQ 25: 78 latidos por minuto y RIQ 75: 100 latidos por minuto; frecuencia respiratoria con mediana de 20 respiraciones por minuto RIQ 25: 18 respiraciones por minuto y RIQ 75: 23 respiraciones por minuto; cifra de leucocitos con mediana de 10 660 cel/ul con RIQ 25: 7 510 cel/ul y RIQ 75: 14 050 cel/ul; temperatura corporal con mediana de 36.9°C con RIQ 25: 36°C y RIQ 75: 37.5°C. Todos los resultados de las variables anteriores se describieron con estadística no paramétrica por lo datos arrojados en prueba Kolmogorow-Smirnov como se muestra en el Cuadro 1.

Los datos que se obtuvieron de 135 pacientes con diagnóstico inicial de fiebre en estudio debían contar con concentración de procalcitonina sérica (se tomaron como punto de corte 2 ng/mL), cultivos de diferentes sitios como hemocultivo, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, cultivo de líquidos corporales, coprocultivo y cultivo de secreción bronquial (se excluyeron cultivos con escaso valor clínico como cultivos de punta de catéter central y punta de sonda Foley, así como urocultivo y cultivos de secreción bronquial positivos para *Candida albicans* y otras especies de candida por la razón anteriormente mencionada); además se investigó que contaran con los 4 criterios de diagnóstico de SRIS.

Se obtuvieron hemocultivos positivos en 24% de los pacientes, 2% de cultivos positivos de LCR, 17% de urocultivos positivos y 23% de cultivos de secreción bronquial positivos. De los 135 pacientes 79 presentaron SRIS y 57 no; de los 79 pacientes con SIRS 49 presentaron sepsis y 30 no.

Se realizaron sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), índice de Youden y coeficientes de verosimilitud positivo (CCP) y negativo (CPN) comparando presencia o ausencia de sepsis, presencia o ausencia de SRIS y, finalmente, presencia de sepsis o solamente SRIS. Los resultados se representan en los Cuadros 2, 3 y 4.

A continuación se muestra una curva ROC en la que se pretende evaluar la exactitud diagnóstica de la prueba en cuestión. En dicha curva se tomaron en cuenta los 79 pacientes que cumplieron los criterios para SIRS o de sepsis. Se encontró que el área bajo la curva de procalcitonina como prueba diagnóstica de sepsis es de 0.667 con un IC 95% (0.572-0.762), Figura 1.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudiaron 135 pacientes con concentraciones séricas de procalcitonina, registro de las variables que componen al SRIS y, además, con algún tipo de cultivo corporal. De inicio se estudiaron pacientes que ingresaron con diagnóstico de fiebre en estudio. Sólo 49 pacientes tuvieron diagnóstico de sepsis y 86 no cumplieron con los criterios para sepsis; de estos pacientes que no tuvieron sepsis 79 cumplieron sólo los criterios para SRIS.

Debido a lo anterior se realizaron 3 tablas de contingencia en las cuales se analizaron por primera intención los pacientes con y sin sepsis, posteriormente los pacientes

Cuadro 1. Prueba Kolmogorov-Smirnov

	<i>Procalcitonina</i>	<i>Frecuencia cardíaca</i>	<i>Frecuencia respiratoria</i>	<i>Leucocitos</i>	<i>Temperatura</i>
N	135	135	135	135	135
Media	5	94	21	11 827	37
Desviación estándar	13.600	23.770	4.560	6 879.440	0.958
Absoluta	0.358	0.152	0.172	0.129	0.139
Positiva	0.326	0.152	0.172	0.129	0.127
Negativa	-0.358	-0.080	-0.143	-0.080	-0.139
Z de Kolmogorov-Smirnov	4.154	1.769	2.000	1.495	1.615
Asintótica (2 colas)	0.000	0.004	0.001	0.023	0.011

Cuadro 2. Procalcitonina – sepsis/no sepsis

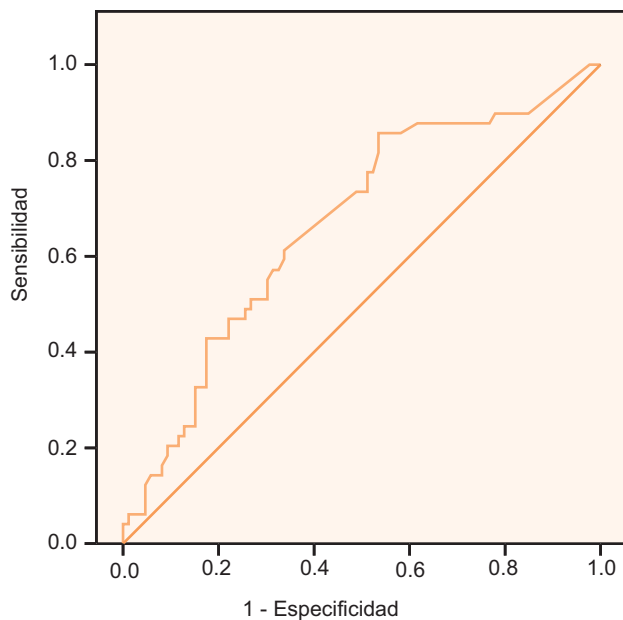
	<i>IC 95%</i>			
Sensibilidad	0.429	43%	0.316	0.535
Especificidad	0.791	79%	0.727	0.851
Valor predictivo positivo	0.538	54%	0.397	0.672
Valor predictivo negativo	0.708	71%	0.651	0.763
Índice de Youden	0.219		0.043	0.386
Coeficiente de verosimilitud positivo	2.048		1.156	3.59
Coeficiente de verosimilitud negativo	0.723		0.547	0.941

Cuadro 3. Procalcitonina – SIRS/no SIRS

	<i>IC 95%</i>			
Sensibilidad	0.385	39%	0.312	0.444
Especificidad	0.807	81%	0.708	0.888
Valor predictivo positivo	0.732	73%	0.594	0.844
Valor predictivo negativo	0.489	49%	0.429	0.538
Índice de Youden	0.192		0.02	0.331
Coeficiente de verosimilitud positivo	1.993		1.068	3.954
Coeficiente de verosimilitud negativo	0.763		0.627	0.972

Cuadro 4. Procalcitonina – sepsis/SIRS

			IC 95%	
Sensibilidad	0.408	41%	0.314	0.489
Especificidad	0.7	70%	0.547	0.832
Valor predictivo positivo	0.69	69%	0.531	0.826
Valor predictivo negativo	0.42	42%	0.328	0.499
Índice de Youden	0.108		-0.139	0.321
Coefficiente de verosimilitud positivo	1.361		0.694	2.913
Coefficiente de verosimilitud negativo	0.845		0.614	1.254

**Figura 1.** Curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

con y sin SRIS y, por último, los más importantes para este estudio: pacientes que tuvieran sepsis y SIRS.

Es notable que los valores sensibilidad (41%), especificidad (70%), VPP (69%) y VPN (42%) de procalcitonina (con valor de corte 2 ng/mL) para diferenciar sepsis de SRIS fueron poco significativos y no podrían servir en la práctica clínica para diferenciar las entidades nosológicas en cuestión. Sería interesante saber si con otro punto de corte mejoran la sensibilidad y la especificidad de la prueba. En todo caso la tendencia que se muestra es hacia una capacidad mayor de clasificar correctamente a los pacientes con sepsis cuando tienen concentración de

procalcitonina elevada. También es importante mencionar que la curva ROC muestra resultados poco alentadores pues confirma el débil rendimiento diagnóstico de la procalcitonina en la sepsis.

En un futuro podría estudiarse a una población más grande y establecerse puntos de corte de procalcitonina más altos, que pudieran mejorar su sensibilidad y su especificidad. Además, durante el desarrollo de este estudio también hubo discrepancias debido a que algunos pacientes tenían un SRIS causado, evidentemente, por una infección pero ésta no podía demostrarse objetivamente por medio de un cultivo debido a que algunas enfermedades se diagnostican mayormente por medios clínicos; es el caso de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

CONCLUSIÓN

Este estudio no pudo demostrar la utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica de sepsis. Por lo tanto, se deberá continuar realizando el diagnóstico de la manera usual y tomando con reserva los valores de procalcitonina que, en ocasiones, pudieran causar confusión más que aclarar la duda diagnóstica.

REFERENCIAS

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 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.
2. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoğlu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of Sepsis in intensive care unit. Critical Care 2003;7:85-90.
3. Becker K, Snider R, Nylén E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. Crit Care Med 2008;36(3):

4. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart , Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review. *Critical Care* 2006;10:R145.
5. Tang B, Eslick G, Craig G, McLean A. Accuracy of procalcitonin for diagnosis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Lancet infect Dis* 2007;7:210-217.
6. Hatheril M, Tibby S, Sykes K, Turner K, Murdoch I. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C Reactive Protein and leucocyte counts. *Arch Dis Child* 1999;81:417-421.
7. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonina in infections. *Scientific world journal* 2010;10:1941-1946.
8. Luzzani A, et al. Comparison of procalcitonin and C reactive protein as markers of sepsis. *Critical Care* 2003;6:1737-1741.
9. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after sepsis or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Med* 2006;34(7):1996-2003.
10. Yukioka H, Yoshida G, Kurita S, Kato N. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30(5):528-531.
11. Riedel, et al. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2011;135(2):182-189.
12. Kibe S, et.al. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Suppl 2):ii33-ii40.
13. Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation. *Pak J Biol Sci* 2009;12(4):393-396.
14. Hur M, et al. Comparison of diagnostic utility between procalcitonin and C reactive protein for patients with blood culture positive Sepsis. *Korean J Lab Med* 2009;29(6):529-535.
15. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non – infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351(1-2):17-29.
16. Kenneth L, et al. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36(3).