

Procalcitonina: un marcador de sepsis

Dra. Michel Martínez-Franco*

Dra. Carmen Hernández-Cárdenas**

Dr. José A. Baltazar-Torres***

Dirección:

División de Medicina Crítica.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Vasco de Quiroga #15 Sección XVI Tlalpan. CP 14000

México. D.F.

michel_martinez_franco@hotmail.com

Tel. 557311200 Ext. 5020 a 22

*Residente de Medicina Crítica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

México D.F.

** Residente de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

México D.F.

*** Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

México D.F.

Resumen

La procalcitonina es un reactante de fase aguda útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves, de procesos inflamatorios de otras etiologías, siendo el principal estímulo la presencia de endotoxinas en sangre, aunque también se describe su elevación leve en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes. Su grado de elevación es dependiente de la gravedad del cuadro clínico. Existen recomendaciones para su determinación cuando se requiere apoyo diagnóstico en estados de respuesta inflamatoria sistémica, como auxiliar de monitoreo en la evolución y el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, como instrumento diagnóstico en fiebre de origen desconocido, en monitorización de estados inflamatorios no infecciosos y como indicador pronóstico en casos de sepsis grave y falla orgánica múltiple. La importancia de este marcador en la determinación de un proceso infeccioso de forma temprana radica en la disminución del uso de antibióticos en casos donde no son requeridos y en el establecimiento temprano de un régimen antimicrobiano en casos de gran dificultad diagnóstica.

Palabras clave: Procalcitonina, respuesta inflamatoria sistémica, marcadores.

Abstract

Procalcitonin is an acute-phase reactant that may be helpful in differentiating between infectious or non-infectious causes in patients with systemic inflammatory response syndrome. Procalcitonin serum levels increase during severe generalized bacterial, parasitic or fungal infections with systemic manifestation. In severe viral infections, or inflammatory reactions of non-infectious origin, procalcitonin levels do not increase, or only show a moderate rise. Procalcitonin levels increase with the severity of the inflammatory response to infection. Therefore, procalcitonin may serve as an important indicator of the severity and prognosis of infection. It also and allow judgment of the efficacy of therapeutic measures.

Key words: Procalcitonin, inflammatory response syndrome, marker

Introducción

Existen diversos parámetros de laboratorio para realizar el diagnóstico de enfermedades inflamatorias y caracterizar la respuesta inmune. Sin embargo, de las pruebas diagnósticas de rutina pocas son útiles para monitorizar a los pacientes críticamente enfermos, realizar diagnóstico diferencial entre enfermedades inflamatorias y evaluar la respuesta al tratamiento. El marcador ideal de infección debe tener las siguientes características: sensibilidad alta aún en pacientes que presentan respuesta inflamatoria mínima o ausente, especificidad que logre discriminar la infección de otros padecimientos que causan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), elevarse en etapas tempranas, tener valor pronóstico significativo y requerir un ensayo de laboratorio técnicamente fácil para su determinación.

Al establecerse los métodos de cuantificación de procalcitonina (PCT) en 1996, se encontró un instrumento valioso para la identificación de infecciones bacterianas graves y complicaciones secundarias a inflamación sistémica como sepsis grave y choque séptico. Comparada con otros parámetros, PCT facilita el seguimiento del curso clínico de estas condiciones. A diferencia de otros reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación, la PCT no se eleva en trastornos autoinmunes, enfermedades virales, neoplasias e infecciones bacterianas localizadas. Por lo tanto, puede ser utilizada para el diagnóstico diferencial entre trastornos bacterianos y no bacterianos. La primera descripción de la elevación de las concentraciones séricas de PCT fue realizada en 1993 por Assicot.¹

Síntesis de procalcitonina

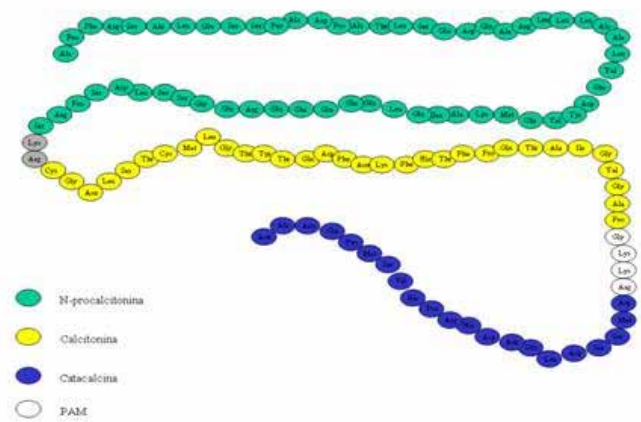
La PCT es un precursor de calcitonina, es una proteína de 116 aminoácidos (AA) con peso molecular de 13 kDa. Después de la transcripción del gen CALC-1, el RNA mensajero codifica una proteína de 16 kDa y 141 AA llamada preprocalcitonina, la cual comprende una secuencia de señalización que al ser separada de la molécula en el retículo endoplásmico da origen a la PCT. A su vez, la PCT es precursor de tres moléculas distintas: calcitonina (32 AA), katalcalcina (segmento carboxi-terminal de PCT, 21 AA), y aminoprocaltionina (amino-terminal, 57 AA).² Estas moléculas son resultado de un proceso proteolítico intracelular que es llevado a cabo por la enzima prohormona convertasa en las células C de la tiroides en condiciones metabólicas normales (figura 1). Además, estas moléculas se encuentran en las células neuroendócrinas de pulmón y páncreas.^{3,4} En individuos sanos los niveles de este marcador son indetectables.

Al igual que otras proteínas plasmáticas, la PCT probablemente se degrada por proteasas específicas y tiene una vida media de 25 a 30 horas. No se ha establecido una vía específica de eliminación de PCT. La excreción renal tiene un papel menor y se sabe que su concentración no se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal. La disminución en las concentraciones plasmáticas de PCT no difiere con respecto a la de los pacientes con función renal normal.^{5,6}

Fisiopatología de la procalcitonina

El principal estímulo para la liberación de PCT dentro de la

Figura 1. Descripción esquemática de la secuencia de aminoácidos de procalcitonina



circulación sistémica en procesos infecciosos es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas. Los niveles de PCT se incrementan a las 3-4 horas, alcanzan un pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas.^{7,8} Este tipo de respuesta a un estímulo bacteriano hace de la PCT un potencial marcador temprano de sepsis. Durante la infección, la PCT se libera a la circulación sin incrementar los niveles de calcitonina y corresponde a los AA del 3 al 116, con la remoción de 2 AA en el extremo N terminal.

Es probable que las infecciones bacterianas, al ser un fenómeno inflamatorio, estimulen la producción de PCT.⁷ Sin embargo, a diferencia de otros fenómenos de inflamación, la presencia de endotoxinas inhibe la proteólisis probablemente al activar procesos de fosforilación, que son a su vez responsables de la incapacidad de la prohormona convertasa para llevar a cabo la proteólisis de la PCT. Así se explicaría la presencia de la molécula íntegra en la sangre en casos de infección.⁶ En estos casos, las células C de la tiroides no son consideradas la fuente de liberación de la misma. Otras células, incluyendo macrófagos y células monocíticas de varios órganos, como el hígado, son consideradas las responsables de la síntesis y liberación de la PCT como respuesta a infecciones bacterianas.⁹ El sitio exacto de su producción en pacientes con sepsis se desconoce, pero se ha observado que el hígado o las células neuroendócrinas del pulmón son los sitios probables de producción extra tiroidea.^{1, 3,10} El hallazgo de altos niveles de PCT en pacientes con tiroidectomía hace poco probable el origen tiroideo de la misma.¹

Elevación de procalcitonina

La determinación de PCT puede realizarse en plasma o suero. Los valores normales en sangre son menores de 0.5 ng/mL. Valores mayores de 0.5 ng/mL son considerados anormales. Entre 0.5 ng/mL y 2 ng/mL representan una elevación leve, de 2 ng/mL a 5 ng/mL se consideran moderadamente elevados y valores mayores de 5 ng/mL son considerados niveles muy altos de PCT. Determinaciones mayores de 10 ng/mL son casi exclusivamente indicativas de sepsis grave, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple. (Tabla 1)

El hallazgo de niveles elevados de PCT es de utilidad para el diagnóstico diferencial. Los niveles de PCT se incrementan ligeramente en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes. También

Valores	Interpretación
Menor de 0.5 ng/mL	Normal
0.5 - 2.0 ng/mL	Elevación leve
2.0 - 5.0 ng/mL	Elevación moderada
Mayor de 5.0 ng/mL	Niveles muy altos
Mayor de 10.0 ng/mL	Exclusivos de sepsis grave y choque séptico

se han reportado incrementos ligeros en pacientes críticos o posquirúrgicos sin evidencia de infección. Niveles muy elevados de PCT indican infección bacteriana, aunque también pueden encontrarse en pacientes con malaria o con infecciones fúngicas sistémicas.^{11,12} La inflamación crónica y las reacciones alérgicas no inducen liberación de PCT.

Indicaciones primarias para la determinación de procalcitonina

Las indicaciones posibles para la determinación de PCT se pueden dividir en cinco grupos:

1. Diagnóstico de infección en inflamación sistémica:

Concentraciones mayores de 0.5 ng/mL indican infección aguda acompañada de reacción inflamatoria sistémica.

2. Monitorización del tratamiento y el curso de las infecciones bacterianas:

Las determinaciones seriadas de PCT pueden ser utilizadas para monitorizar el curso de la enfermedad y el seguimiento de un régimen terapéutico en todas las infecciones bacterianas graves.^{13,19}

3. Diagnóstico diferencial en enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido:

Diagnóstico de infección en necrosis pancreática.^{19,20}

Determinación de la etiología de la pancreatitis aguda (biliar vs. no biliar).²¹

Diagnóstico diferencial de meningitis bacteriana vs. viral en recién nacidos, niños y adultos.^{18,22,23}

Identificación de etiología infecciosa del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).²⁴

Fiebre infecciosa inducida por bacterias en pacientes inmunocomprometidos.²⁵

Rechazo agudo vs. infección post-trasplante.²⁶

Identificación de infección bacteriana en trastornos autoinmunes con síntomas de inflamación aguda.^{27,29}

4. Manejo y seguimiento de enfermedades inflamatorias de origen desconocido:

Determinar la etiología del proceso inflamatorio de base.²²

Monitorización y manejo de pacientes críticamente enfermos.¹⁶

Monitorización después de cirugía mayor.^{17,30,31}

Monitorización de infección en pacientes politraumatizados.^{32,33}

Monitorización de infección posterior a trasplante de órganos.²⁶

Pacientes con ventilación mecánica y estancia en UCI prolongadas.

5. Información pronóstica y manejo clínico en sepsis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple:

Como parámetro de monitorización del curso de la sepsis y síndrome de disfunción orgánica múltiple.^{13,33,35}

Valores altos o persistentes de PCT indican mal pronóstico en este grupo de pacientes.³⁶

Utilidad de la determinación de procalcitonina en pacientes graves

Procalcitonina en sepsis y choque séptico. La PCT ha sido propuesta recientemente como un marcador de infección bacteriana en pacientes críticamente enfermos.^{14,15} La elevación de los niveles séricos de PCT correlaciona con complicaciones asociadas a infección tales como disfunción orgánica o trastornos metabólicos y es útil para detectar sepsis grave o choque séptico.^{13,33,37}

Los datos iniciales con respecto a la correlación entre PCT y la gravedad de la sepsis fueron publicados por Zeni en 1994.¹³ Ciento cuarenta y cinco pacientes ingresados al servicio de urgencias con sospecha de infección fueron evaluados en este estudio y clasificados de acuerdo a los criterios de choque séptico de Bone.^{38,39} Se encontró elevación de PCT en pacientes que presentan síntomas más graves de sepsis.

Los valores de PCT en el rango de 5-10 ng/mL han sido propuestos por diversos autores como un valor límite para el diagnóstico de inflamación sistémica grave secundaria a infección.^{33,40} De acuerdo a Hammer⁴⁰ y Lestin,³³ los niveles plasmáticos de PCT mayores de 10 ng/mL son casi exclusivamente indicativos de infección generalizada.

Procalcitonina en pacientes con infecciones de vías respiratorias inferiores. Los pacientes con sospecha de infección del tracto respiratorio inferior han sido objeto de ensayos clínicos que buscan la identificación de un proceso bacteriano como etiología de su padecimiento, para lo cual la cuantificación de PCT ha sido utilizada en un intento de decidir de forma práctica e inmediata la institución del tratamiento con antibióticos. La institución temprana de un régimen antimicrobiano apropiado en pacientes infectados se asocia con mejor pronóstico.⁴¹ Christ-Crain y colaboradores⁴² reportaron la valoración de pacientes con estas características. Iniciaron antibióticos en pacientes con valores =0.5 ng/mL o 0.25 ng/mL cuando existía alta sospecha clínica de infección. Desarrollaron un estudio aleatorizado, ciego, comparando un grupo con tratamiento estándar (n = 119), contra un grupo donde la decisión de tratamiento se basó en la determinación de PCT (n = 124). Encontraron un riesgo relativo corregido de 0.49 en el grupo guiado con PCT en cuanto a la exposición a antibióticos, sin afectar el desenlace clínico de los pacientes.

Identificación de origen infeccioso vs. no infeccioso del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Brunkhorst y colaboradores²⁴ evaluaron la evolución de los niveles séricos de PCT en pacientes con SIRA temprano (dentro de 72 horas del inicio). Veintisiete pacientes con SIRA de causa conocida (17 con sepsis y 10 con SIRA de origen no séptico) fueron incluidos. Se realizó determinación de la concentración sérica de PCT, neopterin, interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR). La evaluación de los marcadores séricos de inflamación en pacientes con SIRA mostró que los niveles de PCT fueron significativamente mayores (p = 0.0005) en los pacientes con SIRA de origen séptico que en los pacientes con SIRA de origen no séptico. Los niveles séricos de neopterin también permitieron establecer la diferenciación (p = 0.005), aunque se observó sobreposición substancial entre los valores séricos en pacientes sépticos y no sépticos. Ningún tipo de discriminación pudo ser alcanzada con la determinación de PCR e IL-6.

Determinación de la gravedad y presencia de infección en la

pancreatitis aguda. Repse y colaboradores 43 evaluaron el valor predictivo de PCT como marcador de gravedad en pancreatitis aguda (PA). Incluyeron 56 pacientes con PA y de acuerdo al curso clínico de la enfermedad los dividieron en 3 grupos: I (PA leve), II (PA grave) y III (PA grave con disfunción orgánica). Los valores de PCT fueron comparados con otros indicadores de gravedad. Los pacientes en los grupos II y III tuvieron niveles más altos de PCT. Sin embargo, en un estudio posterior estos hallazgos no fueron reproducidos cuando las determinaciones de PCT fueron realizadas en las primeras 24 horas de evolución de los síntomas.44

Riche y colaboradores¹⁹ reportaron que los pacientes con PA que desarrollan infección presentan elevaciones significativas de PCT e IL-6. PCT mostró sensibilidad del 75%, especificidad del 84% y valor predictivo negativo del 91% para el diagnóstico de infección. Mandí y colaboradores²⁰ compararon los valores de PCT de pacientes con necrosis pancreática infectada contra los valores de pacientes con necrosis estéril. Encontraron diferencia significativa entre ambos grupos, los resultados precedieron la positividad de los cultivos bacterianos en estos pacientes, con sensibilidad del 90%, especificidad del 100% y valor predictivo positivo del 100%. La elevación de IL-6 no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Procalcitonina en pacientes con cirugía de corazón. Otra de las aplicaciones clínicas investigadas para la PCT es su valor como predictor pronóstico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En pacientes con cirugía de revascularización las determinaciones posquirúrgicas de PCT han demostrado poder predictivo similar al atribuido a los valores de albúmina e incluso comparable al proporcionado por la escala EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation).⁴⁵ La elevación de PCT relaciona con mayor mortalidad posquirúrgica con riesgo relativo de 12.17.³⁰ Boeken y colaboradores⁴⁶ demostraron que la PCT es un marcador capaz de identificar aquellos pacientes que desarrollan SRIS secundario a la circulación extracorpórea (elevaciones máximas de 0.7 ng/mL) de aquellos sujetos que desarrollaron SRIS por sepsis (determinaciones de 19.2 ± 6.2 ng/mL). Lechamy y colaboradores⁴⁷ encontraron elevación de los niveles de PCT posterior a cirugía cardíaca en pacientes con infarto agudo al miocardio perioperatorio.

Procalcitonina en pacientes con enfermedades inmunológicas. Las infecciones bacterianas graves son una complicación frecuente en pacientes con enfermedades autoinmunes. Representa un reto realizar el diagnóstico diferencial entre SIRS de origen infeccioso o SIRS secundario a actividad de la enfermedad de base. En pacientes con LES y vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA's), los valores elevados de PCT correlacionan con la presencia de infección. Eberhard y colaboradores²⁹ encontraron sensibilidad del 100% y especificidad del 84% para la elevación de PCT en la identificación de infección, lo cual contrastó con la especificidad encontrada para neopterin, IL-6 y PCR, la cual fue menor del 15% en la misma población. Shin y colaboradores,²⁷ al estudiar pacientes con LES y fiebre, demostraron que los pacientes con infecciones bacterianas presentaron niveles de PCT promedio de 0.9 ng/mL, siendo significativamente mayores a los niveles de PCT de pacientes con infecciones virales o actividad de la enfermedad autoinmune ($p < 0.001$). La tabla 2 enumera las indicaciones primarias donde la

cuantificación de procalcitonina tiene utilidad.

Tabla 2. Indicaciones primarias para la determinación de procalcitonina
Diagnóstico de infección en inflamación sistémica
Monitorización del tratamiento y el curso de las infecciones bacterianas
Diagnóstico diferencial en enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido
Identificación de infección en necrosis pancreática.
Identificación de la etiología de la pancreatitis aguda (biliar versus no biliar)
Diagnóstico diferencial de meningitis (bacteriana versus viral)
Identificación de etiología infecciosa o no infecciosa del SIRS
Fiebre infecciosa inducida por bacterias en pacientes inmunocomprometidos
Rechazo agudo versus infección post-trasplante
Manejo y seguimiento de enfermedades inflamatorias de origen desconocido
Determinar la etiología del proceso inflamatorio de base
Monitorización y manejo de pacientes críticamente enfermos

Procalcitonina después de cirugía y trauma

Las intervenciones quirúrgicas menores como hernioplastia, cirugía ortopédica, colecistectomía o hemicolectomía, sin contaminación bacteriana o liberación de endotoxinas, no causan incrementos significativos en los niveles de PCT. Después de cirugía abdominal mayor como la cirugía de Whipple, gastrectomía y especialmente después de resección esofágica o cirugía con circulación extracorpórea, las concentraciones de PCT se incrementan a las 24-48 horas a niveles que usualmente no exceden los 2-3 ng/mL. En cirugías con manipulación de órganos y/o traslocación bacteriana por disminución en la perfusión microcirculatoria, puede existir elevación en los niveles de PCT. En la evolución postoperatoria normal los valores de PCT no se incrementan después de las 72 horas y su disminución usualmente es más importante después del segundo o tercer día. En caso de disminución más lenta de la esperada o incrementos en la concentración sérica de PCT, se debe sospechar inflamación sistémica o la existencia de sepsis [31].

Conclusiones

En los pacientes críticamente enfermos el SRIS es frecuente y puede tener origen no infeccioso. Los pacientes ancianos y los inmunocomprometidos pueden presentar infecciones graves sin SRIS. El tratamiento temprano de pacientes infectados mejora el pronóstico. La elevación de muchos mediadores de la inflamación y reactantes de fase aguda ha sido descrita en pacientes con sepsis, sin embargo, ninguno es específico de infección. A pesar de la amplia disposición de diversos estudios de laboratorio, así como radiológicos, sigue siendo difícil el diagnóstico de infección en algunos casos. La determinación de PCT es un marcador temprano útil para la identificación de infección bacteriana, sepsis y choque séptico.

Referencias

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
2. Le Moullec JM, Julliene A, Chenais J, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 1984;167:93-7.
3. Becker KL, O'Neill WJ, Snider RH. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993;236:136-8.
4. Wrenger S, Kahne T, Bohuon C, et al. Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV. *FEBS* 2000;466:155-9.

5. Meisner M, Schmidt J, Huettner H, et al. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Int Care Med* 2000;26(2):212-6.
6. Meisner M, Lohs T, Hüttemann E, et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of PCT in patients with normal and impaired renal function. *Anesthes* 1999;91Suppl.3A:A236.
7. Dandona P, Nix D, Wilson MF. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
8. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Int Care Med* 1998;24:888-9.
9. Bracq S, Machason M. Calcitonin gene expression in normal human liver. *FEBS* 1993;331:14-8.
10. Nijsten MW, Olinga P, The TH. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:458-61.
11. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in acute malaria. *Eur J Res* 1997;2:206-8.
12. Gerard Y, Hober D, Petitjean S, et al. High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with disseminated candidiasis. *Infection* 1995;23:310-1.
13. Zeni F, Viallon A, Assicot M, et al. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Int Care* 1994;5:89-98.
14. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
15. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable marker of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
16. Bell K, Wattie M, Byth K, et al. Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Int Care* 2003;6:629-36.
17. Baykut D, Schulte H. The value of procalcitonin as an infection marker in cardiac surgery. *Eur J Med Res* 2000;5:530-6.
18. Stefan S, Markus B. Serum procalcitonin levels in bacterial and viral meningitis. *Neurology* 1999;SupplA:421-2.
19. Riche F, Bernard P, Laisné M, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003;133(3):257-62.
20. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, et al. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Inter J Pancreatol* 2000;28:41-50.
21. Brunkhorst, FM. Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *AJG* 1998;93:1191-2.
22. Delevaux, J. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337-40.
23. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
24. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999;27:2172-6.
25. Giamarellou H, Athanassiou K, Bouza E, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:628-33.
26. Kuse E, Langefeld I, Jaeger K. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: A variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med* 2000;28:555-9.
27. Shin KC, Lee Y J, Kang SW, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Annals of Rheumatic Diseases* 2001;60:988-9.
28. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1998;25:1531-3.
29. Eberhard O, Haubitz M, Brunkhorst FM. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis and Rheum* 1997;40:1250-6.
30. Fritz H, Brandes GH, Bredle DL, et al. Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1276-83.
31. Oczenski W, Fitzgerald R, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:202-9.
32. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *J Bone Joint Surg*. 2004;86(3):313-23.
33. Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, et al. Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab* 1998;44:659-70.
34. Chan Y, Tseng CP, Tsay P, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004;8:R12-20.
35. Clec CH, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1166-9.
36. Lee Y, Park CH, Yun J, et al. Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial ketone body ratio (AKBR), APACHE III score multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Yonsei Med J*. 2004;45:29-37.
37. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
38. 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;20:864-74.
39. Bone RC. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992;19:973-6.
40. Staehler M, Überfuhr P, Reichart B, et al. Differential diagnostik der abstossungsreaktion und infektion bei herztransplantierten patienten: neue wege mit zytokinen und procalcitonin als marker. *Transplantation medizin* 1997;9:44-50.
41. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
42. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
43. Repse A, Hlebic G, Kremzar B, et al. Predictive value of procalcitonin as a marker of severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1897.
44. Frasset J, Sáez J, Trigo C, et al. Early measurement of procalcitonin does not predict severity in patients with acute pancreatitis. *Brit J Surg* 2003;90:1129-30.
45. Samer AM, Roques F, Hammill B, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999;16:9-13.
46. Boeken U, Feindt P, Mohan E, et al. The influence of extracorporeal circulation and inflammatory responses such as SIRS and sepsis on secretion of procalcitonin (PCT). *J Clin Basic Cardiol* 1999;2:225.
47. Lechamy J. Hyperprocalcitoninemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2001;29:323-5.