

Niveles séricos de procalcitonina y sepsis en el posoperatorio inmediato de diversos tipos de cirugía

Serum procalcitonin levels and sepsis during the immediate postoperative period in several types of surgery

EDUARDO ZÚÑIGA, RENÉ ESCOBAR, ÁLVARO ARANGO,
JUAN MAURICIO PARDO, ÁNGELA FERNANDA ESPINOSA,
LUZ EFIGENIA BERNAL • BOGOTÁ D.C.

Resumen

Introducción: la procalcitonina (PCT) es un marcador que ha demostrado ser útil en el diagnóstico de infecciones bacterianas. Considerando que algunas cirugías como la cardiaca inducen liberación de PCT, se necesitan múltiples estudios que demuestren su utilidad en estas circunstancias.

Objetivo: evaluar la capacidad discriminadora de la PCT entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con sepsis y sin sepsis, en el periodo posoperatorio temprano para un valor de PCT mayor a 2 ng/ml.

Material y métodos: evaluamos 119 pacientes con SRIS en las primeras 72 horas de posoperatorio. Se midió los niveles séricos de PCT semicuantitativa y se realizó seguimiento a los pacientes para clasificarlos en SRIS con sepsis y SRIS sin sepsis basados en el protocolo de sepsis de la Fundación Cardio-Infantil de Bogotá.

Resultados: la sensibilidad para el diagnóstico de sepsis con procalcitonina de ≥ 2 ng/ml fue de 28% y especificidad de 68%. La mortalidad global de la población fue 11,7% encontrándose asociación con los niveles de procalcitonina dado por un OR 5.20 (IC 95% límites 1.42 – 19.86).

Discusión: las características demográficas de la población son reflejo de las características y estadísticas institucionales. Los resultados difieren de la literatura probablemente por el uso de procalcitonina semicuantitativa y no LUMI-test®, además de los tipos de cirugía incluidos. Estas observaciones deben ser confirmadas por otros estudios.

Conclusión: la medición de procalcitonina semicuantitativa no es una herramienta útil en discriminar pacientes sépticos de los no sépticos en posoperatorio temprano. (*Acta Med Colomb 2009; 34: 17-22*).

Palabras clave: *procalcitonina, semicuantitativa, sepsis, posoperatorio, circulación extracorpórea.*

Abstract

Introduction: procalcitonin (PCT) is a marker whose utility for the diagnosis of bacterial infections has been demonstrated. Since some types of surgery (for example heart surgery) induce PCT liberation, further studies are needed in order to assess its utility in those circumstances.

Objective: to assess the ability of PCT (with a cut point of PCT > 2 ng/ml) to discriminate between systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with sepsis and without sepsis during the early post-operative period.

Methods: 119 patients who developed SIRS during the first 72 hours after surgery were assessed. Measurements of semiquantitative serum PCT were performed, and follow-up of the patients' clinical evolution was carried out in order to classify their condition as septic SIRS or non-septic SIRS, according with the sepsis protocol of the Cardio-Infantil Foundation.

Results: the sensitivity and specificity of PCT for diagnosing sepsis in the postoperative setting

Dr. Eduardo Zúñiga Rodríguez: Médico Internista, Universidad del Rosario; Dr. René Escobar: Médico Internista, Universidad del Rosario; Dr. Álvaro Arango: Infectólogo; Dr. Juan Mauricio Pardo: Médico Internista, Universidad del Rosario; Dra. Ángela Fernanda Espinosa: Epidemióloga, Universidad del Rosario; Dra. Luz Efigenia Bernal: Bacterióloga. Institución: Fundación Cardio-Infantil Instituto de Cardiología. Bogotá, D.C.
Correspondencia. Dr. Eduardo Zúñiga Rodríguez, Calle 163 a No 13 B-60, Teléfono: 6672727 ext 4500, Bogotá, D.C.
E-mail: eduardo.zuniga93@urosario.edu.co
Recibido: 17/VII/08 Aceptado: 30/II/09

were, respectively, 28% and 68%. The overall mortality was 11.7% with an odds ratio of 5.2% (IC 1.42-19.86).

Discussion: the demographic characteristics of the population reflect institutional characteristics and statistics. The results probably differ from those reported in the literature due to the use of semi-quantitative procalcitonin and non LUMI-test®, in addition to the types of surgery included. These observations must be confirmed by further studies.

Conclusion: semiquantitative procalcitonin levels are not clinically useful for discriminating between septic SIRS and non-septic SIRS during the early postoperative period. (*Acta Med Colomb 2009; 34: 17-22*).

Key words: *procalcitonin, sepsis, postoperative, extracorporeal circulation.*

Introducción

A pesar del extenso conocimiento de los mediadores inflamatorios y los esfuerzos por unificar conceptos (1, 2), la sepsis continúa siendo una de las principales causas de muerte en cuidado crítico (3). En ocasiones puede ser muy difícil la distinción entre sepsis y otras condiciones inflamatorias como el desencadenado durante el posoperatorio inmediato en donde los procesos infecciosos son un desafío diagnóstico.

Dentro de los parámetros de laboratorio potencialmente disponibles, la procalcitonina (PCT) ha mostrado ser uno de los más útiles, sin que hasta el momento se hayan resuelto todas las dudas sobre la interpretación de la prueba.

La procalcitonina es una proteína de 13 kDa y 116 aminoácidos, regulada por el gen CALC-I (Cromosoma 11p 15.4) (3). Esta prohormona es clivada intracelularmente originando tres moléculas (calcitonina, calcitina y aminoprocalcitonina) (9). Prácticamente toda la PCT es convertida en calcitonina, manteniendo niveles PCT en sangre menores de 0.5 ng/ml (4, 5). La PCT normalmente se sintetiza en las células C del tiroides. Se considera que la somatostatina y la vitamina D suprimen la liberación de calcitonina, mientras que los niveles elevados de calcio, péptido relacionado con la calcitonina (CGRP), gastrina, glucagón, glucocorticoides y la acción de los receptores betaadrenérgicos estimulan la liberación de PCT a la circulación (4). Durante la inflamación la producción de esta “hormoquina” (6, 7) es causada por la presencia de endotoxinas, exotoxinas e interleuquinas (FNT, IL 1, 2 y 6) que inducen procesos de fosforilización inhibiendo la proteólisis de la PCT por lo que no se aumentan los niveles de calcitonina. Luego del estímulo, la PCT aparece en sangre a las 3-6 horas con un pico a las ocho horas y meseta de 24 a 30 horas, manteniéndose hasta durante 48-72 horas. No es clara la vía de eliminación de la PCT; sin embargo, los estudios en pacientes con enfermedad renal crónica han mostrado aumento en los niveles de PCT por desnutrición e inflamación crónica, más que por alteración en la eliminación (8, 9).

En caso de inflamación la producción PCT es extratiroides (4, 5, 7), principalmente en las células parenquimatosas por activación de monocitos y macrófagos que se reclutan en el sitio de infección. Se ha descrito también la expresión de calcitina, calcitonina, aminoprocalcitonina y amilina

en células neuroendocrinas de pulmón, páncreas e intestino (3-5, 7, 10).

Las acciones de la PCT no son claras; pero se cree que tenga propiedades analgésicas o tenga un papel sobre la modulación en la síntesis de óxido nítrico o en el metabolismo del calcio (4).

Desde 1993 (11) se ha estudiado la utilidad de la PCT en discriminar sepsis severa y choque séptico (7, 12-15) e incluso algunos artículos la convierten en parte esencial del futuro del sistema de evaluación de sepsis PIRO (predisposición – infección – respuesta – órgano disfunción) (1).

En otras condiciones inflamatorias como la cirugía, el tratamiento quirúrgico *per se*, la contaminación, traslocación bacteriana y la reparación de la herida induce la producción de citoquinas inflamatorias aumentando los niveles de PCT. Según la naturaleza y la extensión de la cirugía, se observan diferentes niveles de PCT; pero raramente exceden 2 ng/ml (16), aunque aún no se han estandarizado los valores en esta condición (17).

Varios estudios han demostrado la utilidad de la PCT en predecir sepsis durante el posoperatorio (18-21) y como predictor de sobrevida y severidad (22-26). En caso de cirugía cardiotorácica, el trauma, la circulación extracorpórea (CEC) y la reperfusión llevan a un estado inflamatorio en donde los niveles de PCT están condicionados al uso de CEC (27).

Existen varias formas de medir los niveles de PCT. El método usado en la mayoría de estudios es el LUMI-test® (cuantitativo); sin embargo, la prueba semicuantitativa BRAHMS PCT® es una prueba rápida, fácil, económica y útil cuando no se dispone de la medición cuantitativa (28-30).

Este estudio pretende determinar si la medición de PCT semicuantitativa permite discriminar entre los pacientes con SRIS séptico de aquéllos con SRIS no séptico durante el posoperatorio.

Metodología

Diseño y población en estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico prospectivo de prueba diagnóstica realizado entre enero de 2004 y febrero de 2007 en la Fundación Cardio-Infantil-Instituto de Cardiología.(FCI-IC) en pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo. En aras de la viabilidad del

estudio, la selección de los pacientes fue hecha por conveniencia a medida que llegaban los pacientes en periodo posquirúrgico temprano. De conformidad con la fórmula para la comparación de dos grupos de tamaño igual o diferente y con una frecuencia esperada de sepsis en el grupo con PCT negativa de 37% (31), se calculó el tamaño de muestra en 52 pacientes (13 con sepsis y 39 sin sepsis) buscando un poder de 85% con un nivel de confianza de 95%. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión: pacientes en posoperatorio temprano (72 horas) con criterios de SRIS, que fueron llevados a cirugías limpias, limpia contaminada y contaminada. Los criterios de exclusión fueron ser mayor de 18 años o encontrarse en posoperatorio de cirugía sucia. Se definió sepsis cuando había evidencia de infección asociada a SRIS. Los pacientes incluidos fueron seguidos hasta el alta hospitalaria o hasta la muerte si ésta ocurría durante su estancia en la institución (Figura 1). Previo a la inclusión al estudio, autorizaron su participación por medio de consentimiento informado.

Medición de procalcitonina y otras variables

Se realizó la extracción de sangre en tubo seco y luego se separó el suero por centrifugación para posteriormente almacenarlo por congelación a menos 20°C hasta el día que se realizara el análisis de las muestras. Se hizo la medición de PCT semicuantitativa B.R.AH.A.M.S PCT®-Q por inmunocromatografía con un volumen de 200 µl extraídos por micropipetas el cual se incubaba durante 30 minutos a temperatura ambiente para luego realizar la interpretación de la muestra. La prueba clasifica los resultados en cuatro grupos (< 0.5 ng/ml, 0.5 y 2 ng/ml, 2 – 10 ng/ml y > 10 ng/ml) considerándose niveles positivos por encima de 2 ng/ml. Los datos del estudio fueron recolectados por los médicos investigadores y los resultados no fueron conocidos por los médicos tratantes en ningún momento de la evolución del paciente.

La medición del recuento de leucocitos se realizó de manera rutinaria al ingreso a UCI (unidad de cuidado intensivo)

y se llevó a cabo en el equipo SYMEX XE 2100 y el análisis gasimétrico se realizó en el RAPIDLAB 850.

Análisis estadístico

Los resultados fueron analizados con el programa EPI-INFO versión 6.04d y SPSS 15.0. Se realizó el análisis descriptivo de las variables continuas utilizando promedios y desviaciones estándar; las variables categóricas se describieron utilizando proporciones y tablas de contingencia. En el análisis bivariado se realizó un análisis crudo para calcular la sensibilidad y especificidad con sus respectivos intervalos de confianza con procalcitonina menor y mayor de 2 ng/mL, asumiendo como patrón de oro la presencia de sepsis con base en el protocolo de la FCI-IC. Se usó además una curva de características operativas del receptor (COR) para evaluar la capacidad discriminatoria de la PCT en SRIS. Posteriormente se realizaron tablas de contingencia usando las pruebas estadísticas de chi-cuadrado de Pearson y el análisis del riesgo relativo indirecto (Odds Ratio) buscando asociación y fuerza de asociación entre PCT positiva o no y cirugía cardiovascular, cirugía abdominal no ginecológica, otros tipo de cirugía, uso de circulación extracorpórea y muerte.

Resultados

Pacientes

Se incluyeron 119 pacientes con SRIS en posoperatorio temprano de diferentes tipos de cirugía de los cuales el 70% (84 pacientes) fueron hombres. Las características demográficas de la población se describen en la Tabla 1.

Los procedimientos incluidos se agruparon en cirugía cardíaca no trasplante (74%), cirugías abdominales (8,4%) y otros tipos de cirugías no abdominales (donde se incluyó trasplantes cardíaco, neurocirugías, procedimientos ortopédicos, urológicos, vascular periférico e intervenciones en tórax) (18%).

Los resultados de la medición semicuantitativa de PCT se reportan en cuatro grupos, como lo muestra la Tabla 2.

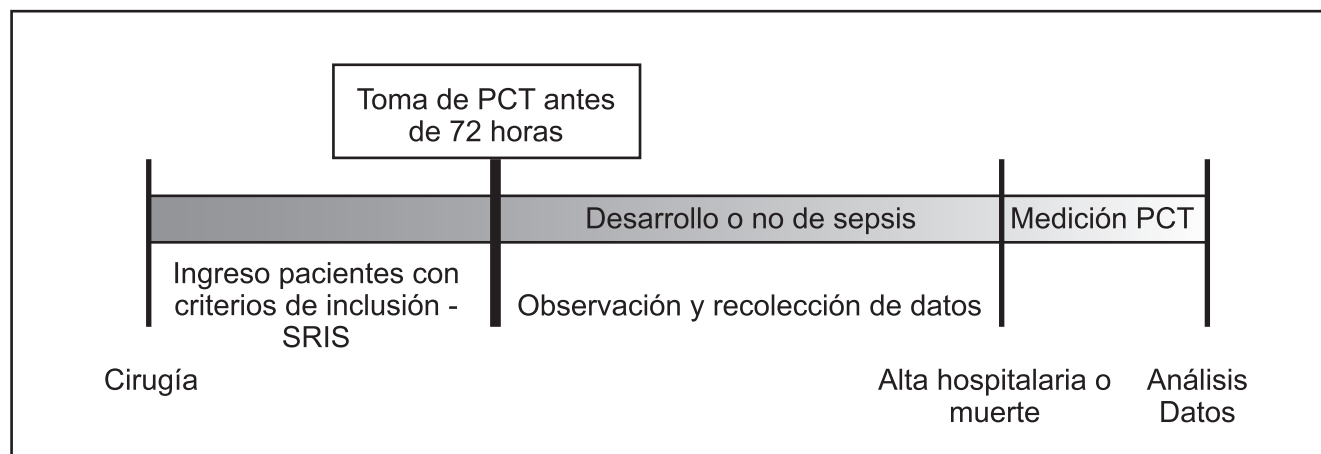


Figura 1. Diseño del estudio.

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Variable	Media	Rangos	DS*
Edad (años)	58.7	22 – 98	15.16
Estancia hospitalaria (días)	15.36	2 – 73	12.9
Temperatura (°C)	36.39	34.7 – 39.8	0.9
Frec. cardiaca (Lat/min)	97.88	60 – 149	13.9
Frec. Resp (Resp/min)	16.43	10 – 33	5.65
Leucocitos (mil/mm ³)	16.33	5.1 – 33.6	5.02
PCO2 (mm Hg)	30.64	10 – 67	7.36
Duración cirugía (min)	249.55	20 – 510	106.09

*DS. Desviación estándar.

Tabla 2. Resultados procalcitonina.

PCT (ng/ml)	N	%
Menor 0.5	44	37.0
Entre 0.5 y 2	39	32.8
Entre 2 y 10	20	16.8
Mayor a 10	16	13.4
Total	119	100

Las infecciones más frecuentes fueron infección del sitio operatorio (28%), neumonía nosocomial (28%), bronquitis bacteriana (10%), seguido por otros como celulitis, endocarditis, peritonitis, infección del catéter e infección urinaria. Se documentó la presencia de 27 Gram negativos y 13 Gram positivos. Las complicaciones infecciosas se agrupan en la Tabla 3.

Comparando el patrón de referencia (definición de sepsis) con la PCT, la sensibilidad para el diagnóstico de sepsis con un punto de corte mayor a 2 ng/ml fue de 28.2% (IC 95%: 15-44.8) y especificidad 68.8% (IC 95%: 57-78.6), el valor predictivo positivo fue de 30.6 (IC 95%: 16.3-48.1) y el valor predictivo negativo de 66 (IC 95%: 55-76.2). La curva de características operativas del receptor (Figura 2) muestra que a medida que aumenta la especificidad disminuye la sensibilidad sin que se demuestre un adecuado rendimiento de la prueba con algún punto de corte para el diagnóstico de sepsis.

El análisis bivariado demostró que no hubo asociación según el tipo de cirugía (cardiaca, abdominal y otros tipos de cirugía); aunque hubo asociación entre los niveles PCT y CEC ($p=0.018$, OR 2,79 IC 95% 1.079-7.32), indicando que hay 1.79 veces más de probabilidad que los niveles de PCT sean positivos cuando un paciente es sometido a CEC. En la población estudiada 59% de ésta fue llevada a cirugías con CEC.

Se presentaron 14 fallecimientos (11%) encontrando una asociación estadísticamente significativa entre los niveles

Tabla 3. Complicaciones infecciosas.

Tipo de complicación	N	%
Sepsis	25	21.00
Sepsis severa	10	8.40
Disfunción orgánica múltiple	3	2.52
Choque séptico	1	0.84
Total sépticos	39	32.77
No infección	80	67.22
Total No sépticos	80	67.22
Total de pacientes	119	100

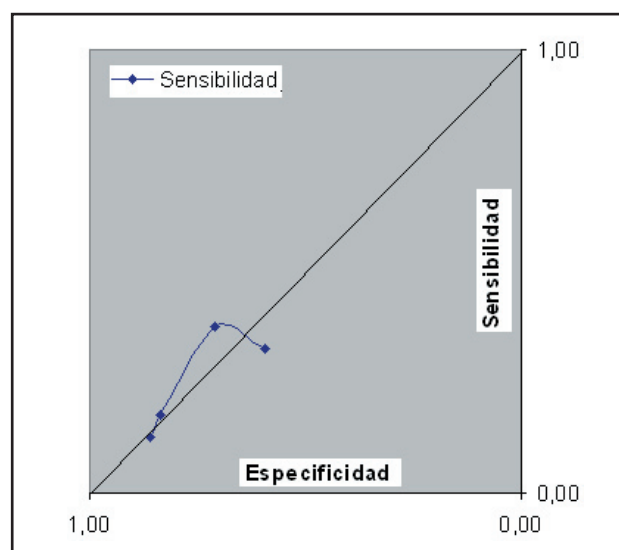


Figura 2. Curva de características operativas del receptor. Niveles séricos de procalcitonina en el diagnóstico de sepsis en la población estudiada.

de PCT y muerte ($p=0.031$, OR 5.20 IC 95% 1.42 – 19.86) indicando que 4,2 veces fue más probable que falleciera, si los niveles de PCT estaban elevados. Sin embargo, esta asociación fue más fuerte con valores de PCT mayores a 10 ng/ml ($p=0.00059$, OR 7.13 IC 95% 1.75-29.38), seguido por el grupo 0.5-2 ng/ml ($p=0.029$, OR 0.14 IC 95% 0.01-1.06). No hubo asociación estadísticamente significativa con muerte y los grupos menor a 0.5 ($p=0.48$) y el de 2 a 10 ($p=0.622$).

Discusión

Existen múltiples estudios que han intentado demostrar la utilidad de la medición de los niveles séricos de PCT (10, 12-14, 19), en diversas condiciones como en infecciones por diferentes microorganismos, en estados de trauma, quemaduras o en posoperatorio, entre otros. La mayoría de investigadores han usado la prueba cuantitativa para realizar estas mediciones; sin embargo, el fabricante y algunos autores (28-30) sugieren que la medición semicuantitativa puede ser una herramienta útil cuando no se encuentra disponible el LUMI-test®.

El predominio de sexo masculino, edad, las comorbilidades descritas y la distribución de diferentes tipos de cirugía son reflejo de las características de los pacientes y estadísticas institucionales. De esta forma la sensibilidad de la PCT con un punto de corte mayor a 2 ng/ml es 28,2% y la especificidad 68,8%, indican que la PCT semicuantitativa no es útil como medida diagnóstica de sepsis en pacientes en posoperatorio temprano, sin que este estudio pueda descartar que la PCT semicuantitativa en otras condiciones pueda ser útil como diagnóstico o seguimiento de procesos infecciosos.

Al igual que otras investigaciones con PCT cuantitativa (23-26), la medición semicuantitativa puede ser útil en predecir el riesgo de muerte, especialmente cuando los niveles son mayores a 10 ng/ml.

Los resultados del presente estudio difieren de lo reportado en la literatura (21) probablemente por el uso de PCT semicuantitativa y no cuantitativa. Este hallazgo deja abierta la discusión sobre si es mejor el uso de PCT LUMI test® con la cual se ha reportado utilidad de la medición, en relación con diagnóstico y pronóstico en pacientes de similares características.

Otra limitante del estudio es que el 74% de la población fue llevado a procedimientos de intervención cardiaca el cual se asocia con variaciones en los niveles de PCT; sin embargo, se describe que el aumento de la PCT es dependiente más del uso de CEC que del procedimiento (27), como lo demostró la asociación entre los niveles de PCT semicuantitativa y CEC. Aunque pudiera ser un factor de confusión el uso de CEC, no se encontró asociación entre PCT y otros tipos de cirugía sin CEC, disminuyendo aún más la utilidad de la PCT semicuantitativa como prueba diagnóstica en esta población.

Las limitaciones nombradas conducen a sesgos de interpretación que impiden asegurar que los hallazgos antes mencionados sean contundentes y sólo podemos tomarlos como punto de partida para la elaboración de otros estudios con diferentes poblaciones que rechacen o no el uso del precursor de calcitonina por esta medición y que permita una comparación más equitativa entre pacientes sépticos y no sépticos, además de discriminar las variables de posible confusión en la medida que otros estudios aclaren completamente los mecanismos capaces de afectar la liberación de PCT.

En conclusión la medición de PCT semicuantitativa no es útil en predecir sepsis en el posoperatorio temprano de pacientes con SRIS; sin embargo niveles elevados de PCT se asocia a un desenlace fatal.

Conclusión

El presente estudio demuestra que el uso de PCT semicuantitativa no permite predecir la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica relacionada con sepsis, sugiriendo que es un marcador biológico no útil para detectar una infección bacteriana en la población descrita.

El uso de circulación extracorpórea se asocia con aumento de los niveles de procalcitonina, sin que se haya encontrado asociación con otras cirugías sin circulación extracorpórea.

La medición semicuantitativa de PCT es una herramienta útil para pronosticar un desenlace fatal, especialmente cuando los niveles se encuentran por encima de 10 ng/ml.

Los resultados obtenidos hacen necesario realizar otros estudios que confirmen la utilidad de la procalcitonina semicuantitativa en ésta y otras poblaciones de interés.

Conflicto de Interés

Los recursos de este estudio fueron obtenidos de recursos propios de los investigadores y de la colaboración de Laboratorios AstraZeneca y Wyeth Colombia. No existen conflictos de interés con los resultados obtenidos ni con la autoría del estudio.

Agradecimientos

Expresamos nuestros más profundos agradecimientos a la Fundación Cardio-Infantil, a los miembros de las áreas de trabajo de las unidades de cuidados intensivos, especialmente a jefes, auxiliares y laboratorio por facilitar la toma y procesamiento de muestras.

Agradecemos también a los doctores Rodolfo Dennis y Eugenio Ferro por la ayuda desinteresada en la preparación de este manuscrito

Referencias

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; **31**: 1250-6.
2. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003; **31**: 1560-7.
3. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH Jr. Calcitonin: Structure, molecular biology, and actions. En: Bilezikian J, Raisz L, Rodan G. Principles of bone biology. San Diego: Academic press; 1996.p.471-94
4. Maruna P, Nedelníková R, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; **49**: S57-61.
5. Russwurm S, Reinhart K. Procalcitonin mode of action: new pieces in a complex puzzle. *Crit Care Med* 2004; **32**: 1801-2.
6. Becker KL, Nylen ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 1512-25.
7. Linscheid P, Seboek D, Shaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004; **32**: 1715-21.
8. Visvardis G, Griveas I, Fleva A, Giannakou A, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, et al. Relevance of procalcitonin levels in comparison to other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; **27**: 429-34.
9. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien klin Wochenschr* 2004; **116**: 849-53.
10. Becker KL, O'Neil WJ, Snider RH Jr, Nylen E, Moore CF, Jeng J, et al. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell?. *Anat Rec* 1993; **236**: 136-8.
11. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; **341**: 515-18.
12. Giamerellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient?. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 1351-6.
13. Pugin J. Biomarkers of sepsis: is procalcitonin ready for prime time?. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 1203-4.
14. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002; **20**: 202-6.

15. 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; **8**: 234-42.
16. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; **24**: 680-4.
17. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnosis value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; **34**: 102-7.
18. Siassi M, Riese J, Steffensen R, Meisner M, Thiel S, Hohenberger W, et al. Mannan-binding lectin and procalcitonin measurement for prediction of postoperative infection. *Crit Care* 2005; **9**: 483-9.
19. Rau BM, Frigerio I, Büchler M, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen P, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007; **142**: 134-42.
20. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delperro JR, Houvenaeghel G, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; **94**: 767-73.
21. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critical ill adults and after surgery and trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; **34**: 1996-2003.
22. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critical ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2006; **97**: 503-8.
23. Jensen J, Heslet L, Jensen T, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critical ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2596-602.
24. Seligman R, Meisner M, Lisboa T, Hertz F, Filippin T, Fachel JM, Teixeira PJ. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; **10**: R125.
25. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin, levels in community-acquired pneumonia in a intensive care unit. *Infection* 2005; **33**: 257-63.
26. Müller B, Harbath S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; **7**: 10.
27. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker H, Kurig E, Zöller LG, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **28**: 569-75.
28. Meisner M. *Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter Biochemical and clinical aspects - 3*. Revised and expanded edition. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2000.
29. Casado J, Blanco A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *An Esp Pediatr* 2001; **54**: 69-73.
30. Kordek A, Podraza W, Czajka R. Reliability of semiquantitative determination of procalcitonin serum concentrations in neonates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; **56**: 31-4.
31. Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, et al. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **6**: 1074-8.