

Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis

Fred Manrique Abril^{1,*}, Yardany Mendez Fandiño², Giomar Herrera-Amaya³, Johana Rodriguez⁴, Ricardo Manrique-Abril⁵

Resumen

Introducción: La procalcitonina (PCT) es una prohormona de la calcitonina, producida por las células C de la glándula tiroidea y convertida intracelularmente por enzimas proteolíticas en la hormona activa. La producción de PCT durante procesos inflamatorios, está ligada a endotoxinas bacterianas y a citoquinas inflamatorias. La mortalidad por sepsis, depende en gran medida de la detección precoz y del inicio de una terapia adecuada, incluyendo la administración de antibióticos apropiados, sin embargo, no está claro si el rendimiento diagnóstico de la PCT en el contexto de la nueva definición de sepsis en el tercer consenso es igual que con la definición previa.

Métodos: Se incluyeron estudios que describieran el uso de PCT dentro de las primeras 24 horas de admisión, como prueba diagnóstica de sepsis. Se realizó la búsqueda en las bases de datos de Medline (Pubmed) y Embase. La calidad metodológica se evaluó según la Colaboración Cochrane en el desarrollo de Revisiones Sistemáticas sobre Test de Análisis para la herramienta QUADAS-II. El sesgo de publicación fue estudiado con el Test de Asimetría de Deeks. Se usó el módulo de MIDAS de STATA 14 para el análisis univariado y la construcción de la Curva de ROC.

Resultados: Se obtuvieron 2076 registros (783 de Medline y 1293 de Embase). De los 12 estudios seleccionados, se incluyeron un total de 1353 pacientes, con una prevalencia en los estudios revisados entre el 9% y 88%, con un promedio del 47%. La Sensibilidad agrupada fue 0,83% (IC95% (0,74-0,89)) y la Especificidad fue 0,84% (IC95%(0,76-0,89)). El área bajo la Curva fue 0,90 (IC95%(0,87-0,92)). La heterogeneidad entre los estudios es importante I^2 88% (IC95%(77-100)). Existe un sesgo de publicación según el test de Deek, con resultado $P=0,04$. En el análisis sobre la Probabilidad Post test según el nomograma de Fagan, es del 56%, teniendo en cuenta una probabilidad pretest del 20% según el LR positivo 5.

Conclusión: La PCT es una prueba diagnóstica con buen rendimiento para sepsis o shock séptico, en pacientes adultos, no gestantes. Aunque hay sesgo de publicación y una gran heterogeneidad en los resultados, la prueba se considera adecuada para el escenario de sepsis según las nuevas definiciones.

Palabras Clave: Procalcitonina, Sepsis, Shock séptico, diagnóstico, meta análisis.

Procalcitonin test for diagnosis of sepsis or septic shock: systematic review of literature and metanalysis

Abstract

Background: Procalcitonin (PCT) is a prohormone of calcitonin, produced by cells C of the thyroid gland and intracellularly cleaved by proteolytic enzymes into the active hormone. The production of PCT during inflammatory process, is linked with a bacterial endotoxin and with inflammatory cytokines. Mortality due to sepsis, depends to a large extent on an early detection and early start of adequate therapy, that includes giving appropriate antibiotics. It's not clear if the PCT diagnostic performance is the same in the context of the definition of the third consensus as in the previous definition.

Methods: Studies describing the use of PCT within the first 24 hours of admission as a diagnostic test for sepsis were included. We searched the Medline (Pubmed) and Embase databases. The methodological quality was evaluated according to the Cochrane Collaboration in the development of Systematic Reviews on Analysis Test for the QUADAS-II tool. The publication bias was studied with the Deeks Asymmetry Test. The MIDAS module of STATA 14 was used for the univariate analysis and the construction of the ROC Curve.

Results: 2076 records were obtained (783 from Medline and 1293 from Embase). Of the 12 selected studies, a total of 1353 patients were included, with a prevalence in the studies reviewed between 9% and 88%, with an average of 47%. The pooled sensitivity was 0.83% (CI 95% (0.74-0.89)) and the Specificity was 0.84% (CI 95% (0.76-0.89)). The area under the Curve was 0.90 (CI 95% (0.87-0.92)). Heterogeneity between the studies is important I^2 88% (CI 95%(77-100)). There is a publication bias according to the Deek test, with a result of $P = 0.04$. In the analysis on the post test Probability according to the Fagan nomogram, it is 56%, taking into account a pretest probability of 20% according to the positive LR 5.

Conclusions: PCT is a diagnostic test with good performance for sepsis or septic shock, in adult patients, not pregnant. Although there is publication bias and great heterogeneity in the results, the test is considered adequate for the sepsis setting according to the new definitions.

Key words: Procalcitonin, Sepsis, Septic Shock, diagnostic, meta-analysis.

1 Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Enfermería- Departamento de Salud de Colectivos; Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Salud pública

2 Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de Medicina

3 Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de Enfermería

4 Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de Medicina

5 Universidad Nacional de Colombia, Ingeniería ambiental

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgma75@gmail.com

Recibido: 14/04/2018; Recibido en forma revisada: 10/07/2018;

Aceptado: 11/08/2018

Cómo citar este artículo: F. Manrique Abril, *et al.* Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio* 2019; 23(2): 133-142

Introducción

La procalcitonina (PCT) es una proteína de 116 aminoácidos con peso molecular de 13 kDa, que fue descubierta en 1975 por Moya et al, como una prohormona de la calcitonina, producida por las células C de la glándula tiroides y convertida intracelularmente por enzimas proteolíticas en la hormona activa¹. La estructura exacta de la PCT se conoce desde 1981, sin embargo, no fue sino hasta 1993 cuando Assicot et al, reportaron niveles elevados de esta prohormona en pacientes pediátricos con infección bacteriana, convirtiéndola en una proteína importante en la detección y en el diagnóstico diferencial de estados inflamatorios².

La producción de PCT durante procesos inflamatorios, está ligada a endotoxinas bacterianas y a citoquinas inflamatorias, aumentando luego de la elevación de factor de necrosis tumoral (TNF), Interleuquina 6 (IL-6) y antes de la elevación de la Proteína C Reactiva (PCR). Luego de la inyección de endotoxina, se produce un aumento de TNF, alcanzando su pico a los 90 minutos, seguido de una elevación de IL-6, la cual alcanza su concentración máxima a los 180 minutos. La PCT aumenta luego de 3 a 6 horas, alcanzando su pico a las 6 a 8 horas, con una vida media de 25 a 30 horas. A diferencia de las citoquinas, la PCT se eleva selectivamente en estados inflamatorios de origen bacteriano y se cree que se produce en las células neuroendocrinas del pulmón y del intestino¹.

La PCT es medida por diferentes técnicas bioquímicas, en especial mediante un ensayo inmunoluminométrico, el cual utiliza dos anticuerpos monoclonales que reconocen diferentes epítopes de la molécula: uno dirigido contra los residuos 96-106 de PCT (el anticuerpo de captura) y otro dirigido contra los residuos 70-76 de PCT (anticuerpo trazador), el cual fue registrado por BRAHMS (Berlín) en 1996 y aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2008³⁻⁵; su sensibilidad es cercana a 0,1 ng/mL, que corresponde al nivel más elevado encontrado en donadores de sangre, y los valores pueden ser obtenidos rutinariamente a las dos horas de obtenida la muestra sanguínea⁴.

Aunque se ha investigado el papel de la PCT como biomarcador en diferentes contextos clínicos como en lesión pulmonar por inhalación en pacientes con quemaduras⁶, diferenciación temprana entre meningitis viral y bacteriana⁷ y severidad de infección por *Plasmodium falciparum*^{8,9}, es como biomarcador en sepsis, donde se ha tenido mayor utilidad. Según la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis de 2016 y el Tercer Consenso Internacional de definiciones en Sepsis y Shock Séptico, la sepsis se define como una infección severa que ocasiona disfunción orgánica, la cual, a su vez, es definida como un aumento de 2 puntos o más en la escala de disfunción orgánica, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)^{10,11}. La sepsis y el shock séptico, afectan a millones de personas en todo el mundo y ocasionan la muerte de 1 de cada 4 personas^{12,13}, generando costos millonarios para los sistemas de salud¹⁴.

La mortalidad por sepsis, depende en gran medida de lo precoz de su detección y del inicio de una terapia adecuada, incluyendo la administración de antibióticos apropiados¹⁵. El diagnóstico de infección usualmente se basa en cultivos positivos o biomarcadores de inflamación, sin embargo, el resultado de los cultivos puede tardar varios días en obtenerse, y dichos resultados pueden ser negativos hasta en la tercera parte de los casos^{16,11}. En este contexto, los biomarcadores se constituyen como una valiosa herramienta en la detección temprana de infección. De esta manera la mayor utilidad de la PCT en el área clínica, es en el diagnóstico de sepsis o shock séptico.

El Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis (Sepsis Definitions Task Force) ha publicado el consenso SEPSIS-3 (10) con las definiciones actualizadas de sepsis y shock séptico y dos reportes con evidencia para validar estas nuevas definiciones¹⁰.

El consenso define "sepsis" como "una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección"¹⁰. Esta nueva definición implica una respuesta no homeostática del huésped a la infección e incluye el concepto de disfunción orgánica, lo cual implica severidad, necesidad de diagnóstico y manejo precoz y convierte en superfluo el término "sepsis severa". El Grupo de Trabajo propone la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, por sus siglas en inglés), que incluye una serie de criterios clínicos, de laboratorio y de manejo, se asume que la puntuación SOFA basal es CERO, en pacientes sin disfunción orgánica pre-existente, mientras que, para definir los criterios clínicos que identifican los pacientes infectados con sepsis, el Grupo de Trabajo recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica.

Otro concepto que introduce este consenso es el qSOFA (quick SOFA, por sus siglas en inglés) que puede servir para considerar una posible infección en pacientes en quienes no se ha diagnosticado infección previamente, no requiere pruebas de laboratorio, se puede realizar de manera rápida y se puede utilizar para el tamizaje de pacientes en quienes se sospecha un cuadro de sepsis probable. Se sugiere que los criterios qSOFA pueden ser utilizados de manera inmediata por los clínicos para evaluar la disfunción de órganos, para iniciar o intensificar la terapia en su caso, y para considerar la derivación a la atención crítica o aumentar la frecuencia de seguimiento, si aún no lo han llevado a cabo este tipo de acciones.

Como se puede apreciar, estamos asistiendo a un cambio de paradigma en torno a las definiciones para el diagnóstico de sepsis desde una clasificación de criterios basada en hallazgos clínicos, a una basada en fisiopatología. Si bien la nueva clasificación propuesta, pretende tener correlación con pronóstico y recoger el efecto de la sepsis en la homeostasis del organismo, pretendiendo una definición clara que pueda ser utilizada en la práctica clínica e investigación. Sin embargo, se abre un nuevo debate que obliga al desarrollo de inves-

tigación que permita validar los criterios propuestos, considerando que los pacientes con sepsis acuden a servicios médicos de atención primaria, emergencia, salas de hospitalización y UCIs, y que es una patología que requiere de una temprana sospecha diagnóstica para administrar un tratamiento rápido, oportuno y pertinente, con criterios clínicos y de laboratorio de fácil acceso.

Según La Campaña Sobreviviendo a la sepsis en su versión para el año 2016 y el Tercer Consenso Internacional de Sepsis, se recomienda el uso de la PCT en el diagnóstico sin embargo, no hay claridad si los estudios de prueba diagnóstica con las nuevas definiciones aun respaldan el uso de PCT en el diagnóstico de sepsis y shock séptico. Por esta razón se realizó esta revisión sistemática¹⁰.

Metodología

Crterios de Selección

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta en la presente revisión fueron, investigaciones que definieran dentro de la población de estudio pacientes con Sepsis o Shock Séptico. Teniendo en cuenta la última actualización de la definición de sepsis en el Tercer Consenso Internacional; como una disfunción orgánica causada por una respuesta alterada del huésped a la infección y Shock Séptico como un subgrupo de pacientes con sepsis, en los cuales hay una serie de alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas que son tan severas que aumentan la probabilidad de muerte¹⁰.

Este grupo de conceptos biológicos sobre Sepsis y Shock Séptico supone un cambio de paradigma en los conceptos propuestos por Jones et al. desde 1992, sobre Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y Sepsis como el contexto de una infección documentada o alta sospecha de infección, más al menos dos criterios de SIRS. Sepsis severa definida como aquella sepsis con evidencia de disfunción orgánica y por ultimo Shock Séptico como Sepsis con hipotensión persistente a pesar de reanimación hídrica¹⁷. Por lo tanto, para la presente revisión se tomó como sepsis, las investigaciones con definiciones de Sepsis Severa en la anterior definición y se consideró a el Shock Séptico como aquel contexto de Sepsis con hipotensión que no responde a reanimación hídrica.

Se incluyeron estudios con este concepto y que describieran el uso de PCT en el diagnóstico de Sepsis, medida en las primeras 24 horas de ingreso del paciente. El resultado principal fue el diagnóstico de Sepsis o Shock Séptico. Los criterios de exclusión fueron investigaciones que evaluaran población de neonatos o pediátrica, mujeres embarazadas, o comparación de SIRS con Sepsis según el anterior consenso (los nuevos criterios diagnósticos en SEPSIS-3 para definir sepsis y shock séptico plantean dejar de lado el concepto de SIRS y reemplazarlo por la puntuación SOFA y qSOFA). Tampoco se incluyeron cartas al editor, estudios de casos y controles o investigaciones presentadas como resúmenes en congresos.

Fuentes de Información

Para la búsqueda fueron incluidas las bases de datos de Medline (Pubmed) y Embase. (*Embase* alcanza más de 90 países y 40 idiomas, y su crecimiento anual es de alrededor de 1,3 millón de registros. *PubMed*, concentra preferentemente en títulos procedentes de los Estados Unidos y otros países anglófonos con un alto nivel de desarrollo y *Embase*, presenta una presencia mayor de títulos publicados en América Latina, Europa, África y Asia. Las interfaces de búsqueda de *Embase* y *PubMed* presentan facilidades específicas para la exploración bibliográfica por medio de lenguajes controlados en sus colecciones, igualmente el equipo tiene acceso a *PubMed* por su gratuidad y en *Embase* por acceso institucional). La búsqueda fue realizada entre 23 de Octubre al 04 de Noviembre del 2017. En caso de ampliar información se intentó contactar con los autores.

Búsqueda

Se usaron como criterios de búsqueda adicionado el filtro de búsqueda propuesto por Cochrane para ensayos clínicos¹⁸: (sepsis OR septicemia OR septic shock) AND (procalcitonin OR PCT) AND ((randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (randomized) OR (placebo) OR (clinical trials as topic) OR (randomly) OR (trial) OR (groups) NOT (animals) NOT humans)). No se realizaron restricciones ni de tiempo ni de idioma.

Selección de los Estudios

Los registros reportados por las bases de datos fueron enviados a dos autores de manera independiente, y en caso de tener alguna discrepancia se consultó a un tercer revisor. Se obtuvo en primera medida los resúmenes que mencionaran pacientes en contexto de Sepsis, Uso de PCT y mencionaran como fue medida para el diagnóstico. Los registros recolectados entre los dos autores fueron incluidos en una base de datos. Posteriormente, se realizó la búsqueda de los artículos in extenso, primero se verificaron los criterios de inclusión y exclusión de la revisión sistemática. En la base de datos se revisó el concepto de Sepsis o Shock Séptico haciendo los similares con Sepsis Severa y Shock Séptico del anterior consenso, uso de PCT en el diagnóstico.

Extracción de Información

Luego de verificar estos datos se seleccionaron los estudios que iban a ser analizados de los cuales se tuvo en cuenta tipo de estudio, tipo de pacientes tratados, definición de Sepsis y Shock Séptico, Método de Medición de PCT, Número de pacientes evaluados, Numero de pacientes con diagnóstico de Sepsis, el valor corte que se empleó en el estudio, el número de verdaderos, falsos positivos y negativos. Luego se realizó el análisis de la calidad metodológica teniendo en cuenta la sugerencia presentada por la Colaboración Cochrane, en el desarrollo de Revisiones Sistemáticas sobre Test de Análisis para la herramienta QUADAS-II^{19,20}. Que consta de varios parámetros para analizar: El espectro de pacientes, Estándar de referencia, Índice del test, Tiempo y seguimiento, riesgo de Sesgos y sobre la aplicabilidad en la selección de pacientes, el índice del test y la referencia estándar.

Análisis de la información

Se tabularon los verdaderos positivos, falsos negativos, falsos positivos y verdaderos negativos de los pacientes con Sepsis o Shock Séptico, según cada estudio. Estos valores se usaron para calcular la sensibilidad y especificidad, además de su intervalo de confianza. En el resumen de la información, se usó la evaluación binomial exacta de la regresión invariada de *mixed-effects* desarrollado por Van Houwelingen²¹. Sobre este modelo, se estimó la media logit de sensibilidad y especificidad con un error estándar e intervalo de confianza del 95%, además de la construcción de Curva SROC sobre los estudios en un contorno elipsoide para evaluar el rendimiento diagnóstico, así como Wacker et al. lo desarrollaron en investigaciones previas²². Se calculó la Heterogeneidad con I^2 . El sesgo de publicación fue estudiado con el Test de Asimetría de Deeks, mediante la construcción de un Funnel Plot, el cual se considera de alto riesgo de sesgo con un valor de $p < 0,1^{23}$. Se usó el módulo de MIDAS de STATA 14 para el análisis invariado y la construcción de la Curva de ROC. Las gráficas fueron construidas con el módulo de MIDAS y Quelite Assessment of Diagnostic Accuracy Studies de STATA.

Resultados

Selección de Estudios

Se obtuvieron 2076 registros (783 de Medline y 1293 de Embase). De los cuales en la primera revisión se seleccionaron 116 registros. Luego de verificar el resumen y el título se encontraron 5 revisiones sistemáticas previas^{22,24-27}. De estos registros, solo 35 estudios cumplían los criterios aparentes, por lo tanto, fueron buscados en extenso, y de los cuales se descartaron 23, principalmente por plantear estudios de análisis entre pacientes con SIRS y sepsis según el consenso antiguo, por análisis de rendimiento diagnóstico, pero no sobre la sensibilidad y especificidad de la prueba o análisis de infecciones por gram positivos y negativos en pacientes con Sepsis. Finalmente se seleccionaron 12 estudios (Figura 1).

Características de los Estudios

De los 12 estudios seleccionados, (Tabla 1) siete fueron realizados en Asia²⁸⁻³⁴; y los demás en Europa³⁵⁻³⁹, aunque Embase incluye estudios en Latinoamérica no se hallaron estudios que determinen la relación sepsis, shock séptico en el nuevo conceso y valores de procalcitonina. El lugar donde realizaron las investigaciones fue en mayor medida en Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), en 7 estudios y 5 en Sala de Emergencias. También es de resaltar que los estudio de Ko et al. que incluyó pacientes con sepsis y pielonefritis asociada a urolitiasis; también Nakamura et al. evaluaron sepsis con disfunción renal aguda^{30,32}.

Se incluyeron un total de 1353 pacientes, con una prevalencia de sepsis o shock séptico en los estudios revisados entre el 9% y 88%, con un promedio del 47%.

Frente al método de medición de la PCT, en 2 estudios se usó el método de electro quimioluminiscencia, 3 estudios por En-

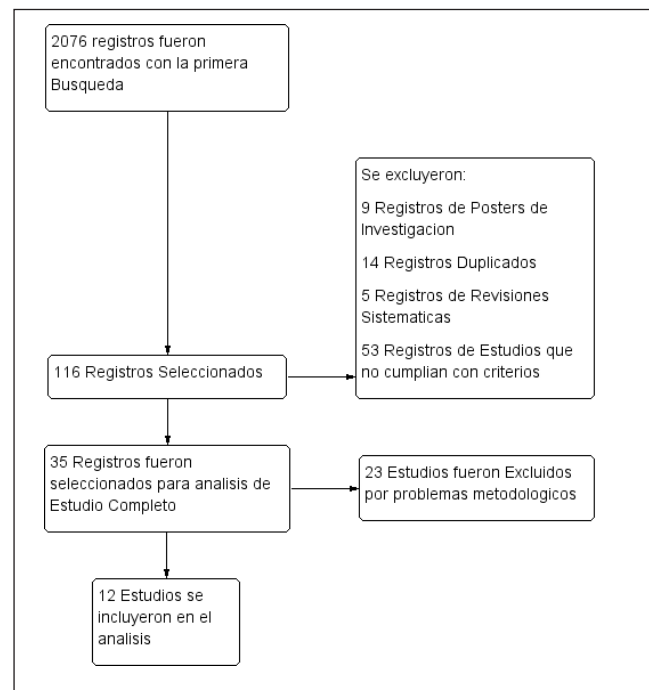


Figura 1. Flujograma de Búsqueda

sayo de Fluorescencia ligado a Enzimas, 3 estudios por Inmunoluminetría, y 2 estudios por el sistema Kryptor; los demás por Quimioluminiscencia e Inmuncromotografía. El estudio no realiza un análisis separado por técnicas, aunque es recomendable unificar este criterio en futuras investigaciones. Las fuentes de la infección fueron variadas, por ejemplo: pulmonar, abdominal, hematológica y urinaria, entre otras.

Evaluación de la calidad

Según la evaluación de sesgos por el método de QUADAS-II, el riesgo de sesgos para los estudios incluidos, presenta algunos relacionados con la selección de los pacientes, sobre el punto de corte del test (figura 2). En relación a los hallazgos encontrados, la probabilidad de sesgos puede estar asociada a algunas diferencias metodológicas en el abordaje de los pacientes, como por ejemplo análisis prospectivos o retrospectivos. Además, dejar claro la diferenciación de pacientes con sepsis descrita según las nuevas definiciones.

Sensibilidad y Especificidad, Rendimiento Diagnóstico de Procalcitonina en Sepsis/Shock Séptico

La Sensibilidad agrupada fue 0,83% (IC95% (0,74-0,89)) y la Especificidad fue 0,84% (IC95%(0,76-0,89)). El área bajo la Curva fue 0,90 (IC95%(0,87-0,92)) (Figura 4). La heterogeneidad entre los estudios es importante I^2 88% (IC95%(77-100)). (Figura 3). Existe un sesgo de publicación según el test de Deek, con resultado $P=0,04$ (Figura 5).

Para un análisis más detallado se analizó el tipo de pacientes por separado: La sensibilidad y Especificidad para los pacientes de UCI fue S 0,80 (IC95%(0,68-0,88)) y E 0,79(IC95%(0,71-0,85)); los pacientes de salas de emergencias fue S 0,87 (IC95%(0,71-0,94)) y E 0,87(IC95%(0,75-0,93)); sin diferencias

en el rendimiento diagnóstico (AUC 0,85 (IC95%(0,81-0,88) vs 0,93 (IC95%(0,90-0,95). Sin embargo, la heterogeneidad en los dos escenarios fue mayor de $I^2 > 70\%$. En el nomograma de Fagan se aprecia un buen valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, para la prueba diagnóstica con una probabilidad pretest del 20% que puede aumentar hasta 56% luego de aplicar la prueba, con un Likelihood ratio positivo de 5 y con un Likelihood ratio negativo de 0,21, tiene una probabilidad post test de 5% (Figura 6).

Discusion

El diagnóstico temprano y certero de la sepsis o del shock séptico impacta positivamente en la sobrevivida de los pacientes, para lo cual es importante definir el rendimiento diagnóstico de las pruebas disponibles a nivel intrahospitalario¹⁰. La PCT es una prueba rápida y económica, que puede facilitar el trabajo clínico al momento de la sospecha diagnostica por hallazgos semiológicos. Gran parte de los desenlaces en mortalidad, estancia hospitalaria y admisión a UCI, están determinados por la posibilidad de realizar un diagnóstico diferencial entre infección bacteriana y no bacteriana, determinar la eficacia del tratamiento antibiótico, o evaluar el pronóstico del paciente, en quien ya se conoce el diagnóstico de sepsis²⁵.

Varios estudios han comparado pruebas diagnósticas para sepsis y shock séptico, con el fin de determinar el rendimiento diagnóstico en varios escenarios, e incluso el pronóstico de la sepsis, sepsis severa y del shock séptico²⁶. Desde el año 2016 la definición de sepsis cambio, con el tercer consenso y de la campaña sobreviviendo a la sepsis, se pretende determinar si uno de los biomarcadores más comunes, como

lo es la PCT, en las salas de emergencias y UCI cambio su rendimiento diagnóstico^{10,24}. Trabajos previos como los meta análisis de Hu Li en el año 2011, Wacker en el año 2013, y Andriolo en el 2017; fueron realizados con las definiciones previas de sepsis, sepsis severa y shock séptico^{22,26,41}.

Hui Li et al, realizaron una revisión sistemática de la literatura y meta análisis para evaluar la utilidad de la PCT, como biomarcador diagnóstico en infección bacteriana. Identificaron estudios de 1996 a 2010, en MEDLINE, ISI Web of Knowledge y Ovid para el mismo rango de años, se seleccionaron estudios clínicos prospectivos, aleatorizados, controlados que incluyeran pacientes con infecciones del tracto respiratorio; los resultados fueron muerte, ingreso a UCI, estancia hospitalaria, número de prescripciones antibióticas, y duración del tiempo antibiótico. Ocho estudios que incluían 3431 pacientes fueron analizados, se encontró una significativa reducción en el número de antibióticos prescritos y en la duración del antibiótico cuando la terapia está guiada por PCT, comparada con la terapia estándar. Sin embargo, la terapia guiada con PCT, no impacta en mortalidad, ingreso a cuidado intensivo o estancia hospitalaria⁴¹.

El metanálisis de Wacker y colaboradores, evaluaron la precisión diagnóstica de PCT, en infección bacteriana de pacientes críticamente enfermos. Para ello realizaron una búsqueda exhaustiva, incluyendo 3244 pacientes en el análisis bivariado, obteniendo una sensibilidad de 0,77 (IC95% 0,72 -0,81), y una especificidad 0,79 (IC95% 0,74 -0,84), el área bajo la curva (ROC) 0,85 (IC95% 0,81 -0,88), con una llamativa heterogeneidad $I^2 = 96\%$ (IC 94% - 96%). Esta investigación incluyó población pediátrica, la cual fue excluida de nuestro estudio. Concluye que no puede ser recomendada como una prueba independiente en el diagnóstico de sepsis, y debe ser interpretada en el contexto de la historia clínica y los hallazgos en el examen físico²².

En la Revisión e Cochrane, realizada por Brenda Andriolo y colaboradores; se evaluó PCT en el diagnóstico temprano, duración del tratamiento antibiótico, y como predictor de mortalidad en pacientes adultos, pero con las definiciones previas de sepsis, sepsis severa y choque séptico. Se incluyeron en el análisis 10 ensayos clínicos con 1215 participantes, que mostraron no hubo una diferencia significativa en mortalidad, estancia hospitalaria. Los autores reconocen una baja calidad metodológica de los estudios por cada resultado primario, y no es claro el uso de PCT para guiar la terapia antimicrobiana, para minimizar mortalidad, ventilación mecánica, severidad clínica, reinfección o la duración del tratamiento antimicrobiano, en pacientes con sepsis, sepsis severa o shock séptico²⁶.

Otros estudios incluidos en este meta análisis midieron la capacidad diagnóstica de PCR contra PCT, como por ejemplo el estudio de Ruiz Álvarez, publicado en el 2009. Se midieron los niveles séricos de PCT en pacientes con sospecha de sepsis, admitidos a una unidad de cuidado intensivo. En la evaluación de PCT contra PCR en las primeras 24 horas de admisión, la PCT tienen mejor likelihood ratio positivo, 2,2 versus 1,1 y concluye que la precisión diagnóstica de PCT

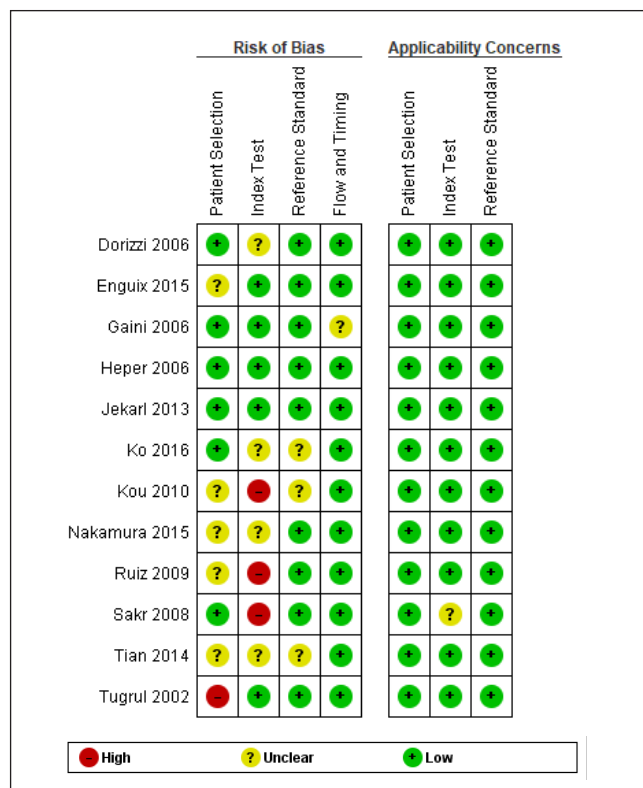


Figura 2. Análisis de Riesgo de Sesgos mediante QUADAS-II

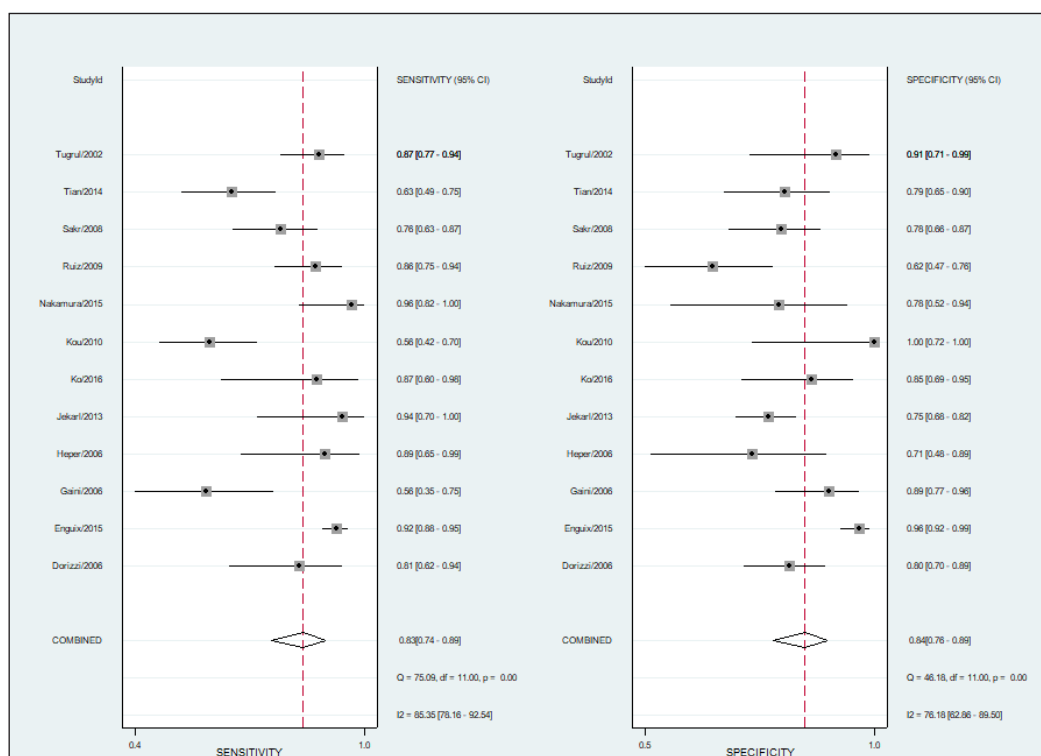


Figura 3. Sensibilidad y Especificidad de la evaluación de Procalcitonina para el Diagnóstico de Sepsis/Shock Séptico

comparada con PCR, es mayor en pacientes con sospecha de sepsis en UCI. Por otro lado, PCT combinada con SOFA, es útil para el diagnóstico de infección³⁶. Tian et al, bajo las anteriores definiciones de SIRS y sepsis, exploraron el valor de PCT para diferenciar estos diagnósticos y determinar sepsis severa en pacientes ingresados a una unidad de cuidado intensivo neurológica. No se encontraron diferencias significativas entre meningitis viral o bacteriana, tampoco los niveles de PCT pudieron discriminar entre SIRS y sepsis, ni determinar sepsis severa en pacientes críticos con enfermedad neurológica²⁹.

Hay varios estudios que evaluaron PCT en sepsis en escenarios específicos como en el estudio de Young Hwii Ko y colaboradores en el año 2016, en el cual concluyen que pacientes con pielonefritis asociada a ureterolitiasis, la PCT puede ser un predictor temprano e independiente de sepsis y shock séptico; con sensibilidad del 86,7 % y especificidad del 85,3%. Nakamura y colaboradores, comparando niveles de PCT y severidad de la Lesión Renal Aguda, el propósito fue determinar la precisión diagnóstica de los niveles de PCT en pacientes sépticos con y sin lesión renal aguda. Compararon 393 pacientes de forma retrospectiva según los criterios de RIFLE, en dos grupos de pacientes con y sin lesión renal aguda. Concluyo que los pacientes con lesión renal aguda en nivel de Falla según RIFLE, la precisión diagnóstica es significativamente menor que aquellos pacientes que no presentaron lesión renal aguda, con lo cual no es recomendable la toma en el grupo de pacientes sépticos con falla renal para diagnóstico o pronóstico³².

4 estudios evaluaron varios biomarcadores para determinar si sus resultados conjuntos aumentaban su eficiencia en la fase de diagnóstico o pronóstico de la sepsis. De esta manera el concepto anterior de sepsis severa se iguala con el actual de sepsis. Enguix estudio la utilidad de tomar varios biomarcadores en pacientes con sepsis y shock séptico, en las primeras 24 horas de admisión a unidad de cuidado intensivo y encontró que la PCT tiene un área bajo la curva ROC de 0,98 con una significancia importante, $p < 0,01$ para el diagnóstico, por cierto, similar a los resultados de nuestro estudio; y concluye que son complementarias con Pro-adrenomedulina (mid-regional) y presepsina para la determinación pronóstica³⁹.

Heper et al, compara PCT, PCR, TNF alfa e Interleuquina 10 (IL-10) en las primeras 72 horas del ingreso al hospital para determinación pronóstica, concluyendo que, en el grupo con sepsis severa, la definición del momento de la realización del estudio, los niveles de PCT fueron significativamente más altos en las primeras 72 horas, comparados con los otros biomarcadores⁴⁰. Otros como Dong Wook Jekarl et al, analizaron pacientes con sepsis luego del inicio de la terapia antibiótica, la PCT mostro como biomarcador, el mejor desempeño diagnóstico en sepsis y shock séptico, en el caso de infecciones bacterianas, mientras IL-6 muestra la mejor cinética para el monitoreo de efectividad del tratamiento antibiótico³³.

Tsalik y colaboradores, elaboraron un estudio publicado en el año 2012, con el fin de determinar el rendimiento diagnóstico de la PCT comparado con otros biomarcadores, en pacientes con sepsis en la sala de emergencias, el resultado

del estudio fue PCT, IL-6 y PCR tienen una gran correlación con los parámetros clínicos de severidad de la sepsis, pero no se recomienda su uso de forma separada⁴².

Kuo-Hsuan Hsu, realizó un seguimiento de 2 años de forma prospectiva a pacientes de una unidad de cuidado intensivo respiratoria, concluye que CD 64 y CD 16 podrían diferenciar si la sepsis se ha modulado o no, mientras que CD 64, CD64/CD16 y PCT son biomarcadores pronósticos en sepsis, incluso CD64 fue mejor que PCT en identificar pacientes con necesidad de antibiótico³¹. Sakr y colaboradores, evaluaron pacientes ingresados a una unidad de cuidado intensivo quirúrgica, a través de, un estudio observación de cohorte con 327 pacientes, en el cual midieron LBP (Lipopolysaccharide Binding Protein) en plasma, y evaluaron la severidad de la sepsis con criterios clínicos, IL 6, PCR y PCT. El resultado final, LBP tiene moderado rendimiento para discriminar pacientes sin infección de pacientes con sepsis severa, pero no de pacientes con sepsis sin disfunción de órgano, tampoco distingue entre infección entre Gram positivos y gramnegativos. La correlación entre los niveles plasmáticos de LBP y la severidad de la enfermedad es débil comparada con otros marcadores³⁵.

El presente estudio evaluó finalmente 12 estudios en Unidades de Cuidados Intensivos y Salas de Emergencias. Se incluyeron un total de 1353 pacientes, con una prevalencia de sepsis en los estudios revisados entre el 9% y 88%, con un promedio del 47%. El método de medición de la PCT, en 2 estudios se usó el método de electro quimioluminiscencia, 3 estudios por Ensayo de Fluorescencia ligado a Enzimas, 3 estudios por Inmunoluminetría, y 2 estudios por el sistema Kryptor; los demás por Quimioluminiscencia e Inmunocromatografía.

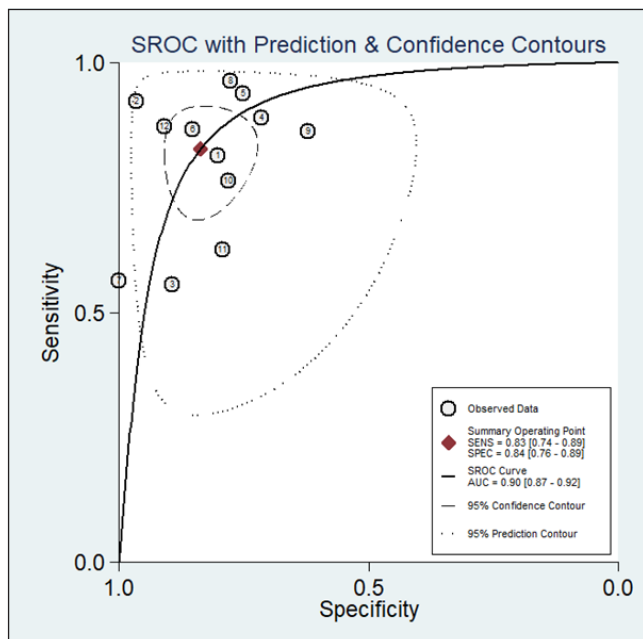


Figura 4. Resumen de la curva Receiver Operating Characteristic (ROC). Se observa el intervalo de confianza al 95%.

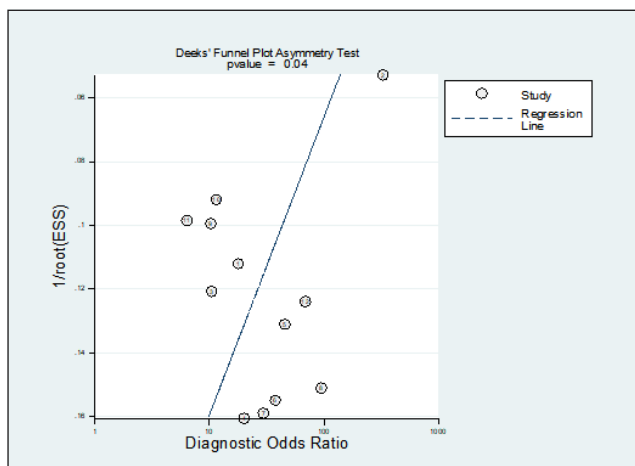


Figura 5. Test de Asimetría de Deeks

Finalmente para el análisis sobre la Probabilidad Post test según el nomograma de Fagan, la probabilidad es del 56%, teniendo en cuenta una probabilidad pretest del 20%.

La comparación del rendimiento diagnóstico de las pruebas, revela grandes diferencias entre los diferentes biomarcadores, que se debe al tipo de pacientes, el área del hospital en donde se usa el biomarcador. También hay diferencias según el momento de la toma y las comorbilidades como, por ejemplo, la lesión renal aguda. Sin embargo, el análisis de la prueba diagnóstica a través de la curva ROC, muestra que la sensibilidad agrupada fue del 0,83% y la especificidad del 0,84% con un área bajo la curva de 0,9 (ROC), con lo cual se puede decir que a pesar del cambio de definición de sepsis desde el año 2016, tiene un buen rendimiento diagnóstico, y su utilidad en el abordaje inicial de sepsis o shock séptico es comparable con otras pruebas.

Por otro lado, utilizar varias pruebas en la fase de diagnóstico y pronóstico, así como en el seguimiento es muy útil. La heterogeneidad I^2 fue del 88%, lo cual habla que hubo una gran diferencia en los estudios comparados, este nivel de heterogeneidad fue encontrado también por Andriolo, e incluso fue menor que Wacker con un I^2 del 96%, y se debe a las características de los pacientes en los estudios analizados^{22,26}. El riesgo de sesgo de publicación es alto con un resultado $p = 0,04$ según el test de asimetría de Deeks, lo cual puede deberse a los resultados de estudios como los de Kou 2010 y Jekarl 2016^{31,33}. En el análisis de riesgo de sesgos por el método de QUADAS II, muestra que Tugrul no fue claro en el método de selección de los pacientes, de igual manera Enguix, Kou, Nakamura, Ruiz y Tian también les faltó aclararlo de forma más específica^{28-31,36,39}. En la descripción de la prueba Kou, Ruiz, y Sakr no describen el método de la prueba, mientras Dorizzi, Ko, Nakamura y Tian no lo hacen con claridad^{29-32,35,36,38}.

En general todos los estudios determinaron adecuadamente el estándar de referencia, el cuidado de las cohortes y además la temporalidad de la evaluación. El riesgo de los parámetros de evaluación de sesgos concernientes a aplicabilidad fue bajo, tal como aparece en la Figura 2.

Tabla 1. Resumen de los 12 estudios seleccionados para metanálisis sobre valor diagnóstico de la prueba de procalcitonina en sepsis y choque séptico

| Autor | Año | Lugar | Tipo de estudio | Atención | Tipo población | Definición | Ensayo procalcitonina | Corte (ng/ml) | N | Prevalencia | Tp | Fp | Fn | Tn |
|------------------------|------|---------------|----------------------|-----------------|---|--|--|---------------|-----|-------------|-----|----|----|-----|
| Dorizzi ²³ | 2006 | Italia | Cohorte, Prospectiva | UCI | Sepsis Severa y Shock Séptico vs no Sepsis | Sepsis Severa y Shock Séptico según ACCP | Quimioluminiscencia Automático (Liaison) | 1 | 103 | 26% | 22 | 15 | 5 | 61 |
| Enguix ²⁴ | 2015 | España | Cohorte, Prospectiva | Emergencias | Sepsis Severa y Shock Séptico vs No sepsis | Sepsis Severa y Shock Séptico Según Surviving Sepsis Campaign | Ensayo de Fluorescencia ligado a Enzimas (VIDAS BRAHMS PCT assay) | 0.28 | 388 | 63.40% | 227 | 5 | 19 | 137 |
| Gaini ²² | 2006 | Dinamarca | Cohorte, Prospectiva | Emergencias | Sepsis Severa y Shock Séptico vs No sepsis | Sepsis severa definida como la presencia de sepsis y alguno de los siguientes ítems: Escala de Glasgow < 14, PaO ₂ < 9.75, Saturación Oxígeno < 92%, PAFI < 250, Presión Sistólica < 90, Caída de más de 40 de la línea de base la tensión, pH < 7.3, lactato > 2.5, Creatinina > 177 mmol/l, conteo de plaquetas < 100000, Bilirrubina > 43 mmol e Ileo paralítico. Shock Séptico hipotensión que persiste a pesar de reanimación hídrica. | Time-Resolved amplified cryptate emission technology assay (Kryptor PCT) | 0.25 | 74 | 36.40% | 15 | 5 | 12 | 42 |
| Heper ²⁵ | 2006 | Turquia | Prospectivo | Emergencias | Sepsis severa vs Sepsis | Sepsis Severa: Sepsis + hipotensión, hipoxemia arterial, acidosis metabólica, oliguria, alteración del estado de consciencia, reciente anomalía en la coagulación. Shock Séptico: Hipotensión severa por más de una hora a pesar de reemplazo de líquidos asociado a la sepsis | Inmunoluminetría (BRAHMS) | 1.35 | 39 | 46% | 16 | 6 | 2 | 15 |
| Jekar ¹⁸ | 2013 | Korea del Sur | Cohorte, Prospectiva | Emergencias | Sepsis severa y Shock Séptico vs Sepsis y SIRS | Sepsis: Infección con signos de disfunción orgánica, Hipoperfusión o Hipotensión. Shock Séptico: Sepsis con hipotensión a pesar de manejo hídrico con la presencia de hipoperfusión o disfunción orgánica | Electroquimioluminiscencia (BRAHMS PCT kit) | 0.4 | 177 | 9% | 15 | 40 | 1 | 121 |
| Ko ¹⁷ | 2016 | Korea del Sur | Prospectivo | Emergencias | Shock Séptico vs No Shock. Contexto de Pielonefritis | Shock Séptico: Sepsis severa más uno de los siguientes criterios: TAM < 60 o 80 si HTA | Ensayo de Fluorescencia ligado a Enzimas (VIDAS BRAHMS PCT assay) | 0.52 | 49 | 31% | 13 | 5 | 2 | 29 |
| Kou ¹⁶ | 2010 | Taiwan | Cohorte, Prospectiva | UCI | Sepsis Severa y Shock Séptico vs SIRS | Sepsis Severa: Sepsis + hipoperfusión tisular asociada a alguna de las siguientes características: Presión sistólica > 90, Presión arterial media < 70, Gasto Urinario 0.5, PAFI < 200, Conteo de Plaquetas < 80.000, Lactato > 180 mg/l o pH < 7.3. Shock Séptico Hipotensión a pesar de reanimación hídrica y que necesita manejo vasopresor | Ensayo de Fluorescencia ligado a Enzimas (VIDAS BRAHMS PCT assay) | 2.2 | 66 | 83% | 31 | 0 | 24 | 11 |
| Nakamura ¹⁵ | 2015 | Japón | Retrospectivo | UCI | Pacientes con o sin Insuficiencia renal Aguda con desarrollo de Sepsis/ Shock Séptico | Sepsis y Shock Séptico según criterios de Jones pero de pacientes con Insuficiencia Renal Aguda grado Injury de la clasificación RIFLE | Electroquimioluminiscencia cuantitativa (Elecsys BRAHMS PCT assay) | 0.57 | 46 | 60% | 27 | 4 | 1 | 14 |
| Ruiz ²¹ | 2009 | Holanda | Cohorte, Prospectiva | UCI | Sepsis Severa y Shock Séptico vs SIRS | Sepsis Severa: Presencia de sepsis y alguno de los siguientes ítems: Hipoxemia (PaO ₂ < 75) Acidosis Metabólica (pH < 7.3) Oliguria (30ml/h) Acidosis láctica (Lactato > 2) Alteración aguda del estado de consciencia. Shock Séptico como tensión sistólica menor 90 a pesar de manejo con líquidos y la necesidad de aminas vasoactivas para mantener la presión arterial | Time-Resolved amplified cryptate emission technology assay (Kryptor PCT) | 0.32 | 103 | 56% | 50 | 17 | 8 | 28 |
| Sakr ²⁰ | 2008 | Alemania | Cohorte, Prospectiva | UCI | Sepsis severa vs Sepsis | Sepsis más disfunción orgánica: sistema nervioso, trombocitopenia, Falla respiratoria, Falla cardiovascular, Falla renal, Acidosis metabólica o Hiperlactatemia | Inmunoluminetría (BRAHMS) | 6 | 119 | 46% | 42 | 14 | 13 | 50 |
| Tian ¹⁴ | 2014 | China | Retrospectivo | UCI-Neurológica | Sepsis severa y Shock Séptico vs SIRS | Sepsis: Infección con signos de disfunción orgánica. Shock séptico: Sepsis con hipotensión a pesar de manejo hídrico | Semi-Cuantitativo de Inmunoquimografía (BRAHMS PCT-Q kit) | 2 | 104 | 54% | 35 | 10 | 21 | 38 |
| Tugrul | 2002 | Turquia | Prospectivo | UCI | Sepsis severa y Shock Séptico vs Sepsis y SIRS | Sepsis: Infección con signos de disfunción orgánica de: Acidosis metabólica, Hipoxemia, Oliguria, Acidosis Láctica, Alteración del Estado de Consciencia. Shock Séptico: Sepsis + Disminución significativa de la Presión Sistólica a pesar de la resucitación hídrica. | Inmunoluminetría (BRAHMS) | 1.31 | 85 | 88% | 55 | 2 | 8 | 20 |

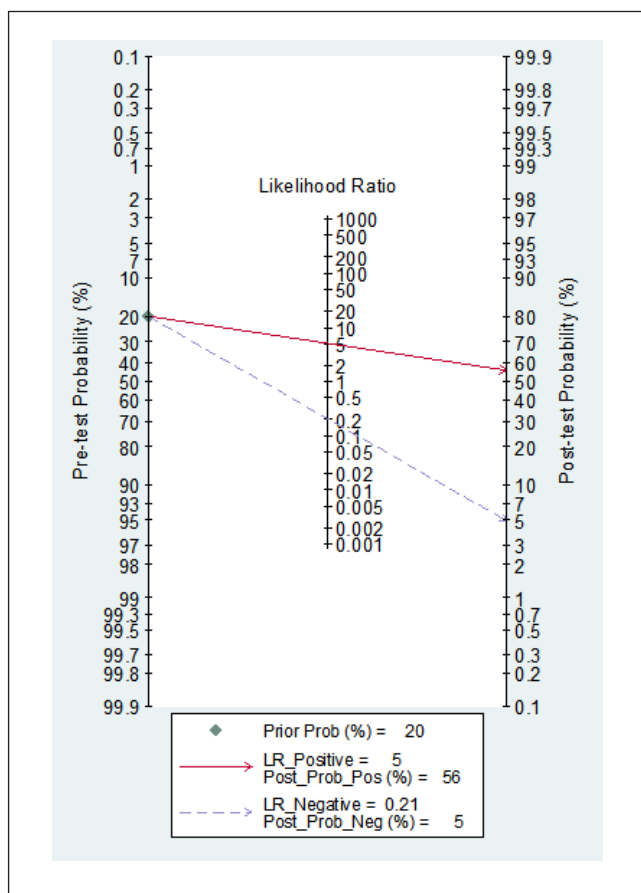


Figura 6. Nomograma de Fagan sobre Procalcitonina para el Diagnóstico de Sepsis.

En conclusión, la PCT es una prueba diagnóstica con buen rendimiento para sepsis o shock séptico, en pacientes adultos, no gestantes. Aunque hay sesgo de publicación y una gran heterogeneidad en los resultados de la revisión sistemática, la prueba se considera adecuada para el escenario de sepsis según las nuevas definiciones. Los sesgos de publicación dependerán de los resultados reportados y presentados por las futuras investigaciones.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses. Ninguno de los autores declara conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito.

Financiación. Autofinanciado

Bibliografía

1. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000; 49 Suppl 1:S57-61. http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/49%20Suppl%201/49_S57.pdf
2. Assicot, M. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*, Volume 341, Issue 8844, 515 – 518 [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-N](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-N)
3. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000 Mar;26 Suppl 2:S146-7. <https://doi.org/10.1007/BF02900727>
4. Barba EJR. Procalcitonina. Su papel como biomarcador de sepsis *Rev Mex Patol Clin*, Vol. 55, Núm. 3, pp 157-167 • Julio - Septiembre, 2008 <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2008/pt083f.pdf>
5. Shu-Ling Fan, Nancy S. Miller, John Lee, Daniel G. Remick. Diagnosing sepsis – The role of laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta* 460 (2016) 203–210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.07.002>
6. Nylén ES, Snider RH Jr, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci*. 1996 Jul;312(1):12-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)41740-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9629(15)41740-9)
7. Jens Vikse, Brandon Michael Henry, Joyeeta Roy, Piravin Kumar Ramakrishnan, Krzysztof A. Tomaszewski, Jerzy A. Walocha. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 38 (2015) 68–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.07.011>
8. Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001; 183: 1161-1164 <https://doi.org/10.1086/319283>
9. Hesselink DA, Burgerhart JS, Bosmans-Timmerarends H, Petit P, van Genderen PJ Procalcitonin as a biomarker for severe *Plasmodium falciparum* disease: a critical appraisal of a semi-quantitative point-of-care test in a cohort of travellers with imported malaria. *Malar J*. 2009 Sep 1;8:206. <http://www.malariajournal.com/content/8/1/206>
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
11. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2017 Sep 28. pii: S0953-6205(17)30379-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.030>
12. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310 <http://journals.lww.com/ccmjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2001&issue=07000&article=00002&type=abstract>
13. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554 <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa022139>
14. Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. *Statistical Brief #160*. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. August 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>
15. Kumar A1, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96. <https://pdfs.semanticscholar.org/3d4a/df8fceb8f48575e4137c810ccda52b2e55.pdf>
16. Marshall JC, Reinhart K; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2290-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a02afc http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2009/07000/Biomarkers_of_sepsis.23.aspx
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Chest*. 1992. p. 1644–55. [http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)38415-X/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)38415-X/pdf)
18. Higgins JPT, Green S. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* [Internet]. Cochrane. 2011. 1-639 p. Available from: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

19. Deeks J, Wisniewski S, Davenport C. Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 100*. 2013. p. 1–15. http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Ch04_Sep2013.pdf
20. Whiting P, Rutjes A, Westwood M, Mallett S, Deeks J, Reitsma J, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–36. <http://annals.org/aim/fullarticle/474994/quadas-2-revised-tool-quality-assessment-diagnostic-accuracy-studies>
21. Van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: Multivariate approach and meta-regression. *Stat Med*. 2002;21(4):589–624. <https://med.mahidol.ac.th/ceb/sites/default/files/public/pdf/Repository/Meta-analysis-multivariate%20and%20meta-regression.pdf>
22. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)
23. Plana MN, Zamora J, Abraira V. Lectura crítica de revisiones sistemáticas y metanálisis en el diagnóstico por imagen. Vol. 57, *Radiología*. 2015. p. 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2015.04.003>
24. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;19(96):3–236.
25. ang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(3):210–7.
26. Andriolo BNG, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
27. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock – a systematic review and meta-analysis. *Crit Care [Internet]*. 2013;17(6):R291. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13157>
28. Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(6):747–54. <http://www.aaic.net.au/document/?D=2002013>
29. Tian G, Pan SY, Ma G, Liao W, Su QG, Gu BC, et al. Serum levels of procalcitonin as a biomarker for differentiating between sepsis and systemic inflammatory response syndrome in the neurological intensive care unit. *J Clin Neurosci*. 2014;21(7):1153–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.09.021>
30. Nakamura Y, Murai A, Mizunuma M, Ohta D, Kawano Y, Matsumoto N, et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. *J Infect Chemother [Internet]*. 2015;21(4):257–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X14004140>
31. Hsu KH, Chan MC, Wang JM, Lin LY, Wu CL. Comparison of Fcy receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Respirology*. 2011;16(1):152–60. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1843.2010.01876.x/pdf>
32. Ko YH, Ji YS, Park SY, Kim SJ, Song PH. Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi. *Int Braz J Urol*. 2016;42(2):270–6. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1677-55382016000200270&script=sci_abstract
33. Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(4):342–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011>
34. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgöz S, Töre O, Göral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(8):481–91. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-006-0168-1>
35. Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, Reinhart K, Brunkhorst F. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: A marker of sepsis?*. *Crit Care Med [Internet]*. 2008;36(7):2014–22. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200807000-00004>
36. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez García M, Coca S, Groeneveld TW, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*. 2009;24(1):63–71. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0885066608327095>
37. Gåini S, Koldkjær OG, Pedersen C, Pedersen SS, Koldkjær OG, Others. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care [Internet]*. 2006;10(2):R53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1550885&to=ol=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Dorizzi RM, Polati E, Sette P, Ferrari A, Rizzotti P, Luzzani A. Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units. *Clin Biochem*. 2006;39(12):1138–43. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.08.011>
39. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, La Torre AG De, De La Torre-Prados MV. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(1):163–8. <https://doi.org/10.1515/ccim-2015-0243>
40. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgöz S, Töre O, Göral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]*. 2006;25(8):481–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896829>
41. Li H, Luo YF, Blackwell TS, Xie CM. Meta-Analysis and Systematic Review of Procalcitonin-Guided Therapy in Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Dec;55(12):5900–6. <http://aac.asm.org/content/55/12/5900.full.pdf+html>
42. Tsalik EL, Jaggars B, et al. Discriminative Value of Inflammatory Biomarkers For Suspected Sepsis. *Clinical Laboratory in Emergency Medicine*. The Journal of Emergency Medicine, Vol. 43, No. 1, pp. 97–106, 2012 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.072>