

ARTÍCULO ORIGINAL

Procalcitonina en la Unidad de cuidados intensivos como guía terapéutica antimicrobiana en choque séptico no pulmonar

Procalcitonine in the intensive care Unit as an antimicrobial therapeutic guide in non-pulmonary septic shock

William López Desales^{a*}

Recibido: 03 de octubre de 2019

Aceptado: 23 de octubre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Mortalidad;
Ventilación;
Terapéutica y
Bacteria.

RESUMEN

La procalcitonina, biomarcador sérico que distingue la infección bacteriana de otras causas de infección, sirviendo como complemento útil para guiar la terapia antimicrobiana y resolver la incertidumbre diagnóstica.

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y descriptivo en 40 sujetos con choque séptico no pulmonar, ingresados a la Terapia Intensiva durante el periodo de diciembre de 2018 a mayo de 2019 en el Centro Médico ISSEMYM Toluca.

Se utilizó la prueba ANOVA para comparar los niveles de procalcitonina al ingreso, a los 5 y 10 días de estancia intrahospitalaria y se encontró una p significativa < 0.001 , indicando que la procalcitonina sirve como guía terapéutica antimicrobiana en choque séptico no pulmonar.

Hubo una correlación entre los resultados obtenidos y algunos estudios existentes en la literatura internacional, en donde se expone su utilidad moderada como guía terapéutica antimicrobiana, la cual podría reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes sépticos de foco infeccioso no pulmonar.

KEY WORDS:

Mortality;
Ventilation;
Therapy and
Bacteria.

ABSTRACT

Procalcitonin, a serum biomarker that distinguishes bacterial infection from other causes of infection, serving as a useful complement to guide antimicrobial therapy and resolve diagnostic uncertainty.

An observational, prospective and descriptive study was conducted in 40 subjects with non-pulmonary septic shock, admitted to Intensive Therapy during the period from December 2018 to May 2019 at the ISSEMYM Toluca Medical Center.

The ANOVA test was used to compare procalcitonin levels at admission, at 5 and 10 days of hospital stay and a significant $p < 0.001$ was found, indicating that procalcitonin serves as an antimicrobial therapeutic guide in non-pulmonary septic shock.

There was a correlation between the results obtained and some existing studies in the international literature, where its moderate usefulness as an antimicrobial therapeutic guide is exposed which could reduce morbidity and mortality in septic patients with a non-pulmonary infectious focus.

^a Centro Médico ISSEMYM Toluca, México.

* Autor para correspondencia: drdesales@hotmail.es.

INTRODUCCIÓN

La procalcitonina (PCT) es un biomarcador de suero que ayuda a distinguir la infección bacteriana de otras causas de infección o inflamación. En pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, la procalcitonina puede servir como un complemento útil al juicio clínico para guiar la terapia con antibióticos y resolver la incertidumbre diagnóstica. El estudio de la procalcitonina está evolucionando y el enfoque del uso de la procalcitonina varía entre las instituciones y los expertos.¹

JUSTIFICACIÓN PARA EL USO

La reducción del uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio es una prioridad de atención de salud mundial.¹⁻⁶ Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) se encuentran entre las razones más comunes para la prescripción de antibióticos.⁷ Se estima que entre el 30 y 85% de estas prescripciones son innecesarias o inapropiadas.⁸⁻¹⁶ Incluso cuando está indicado, los cursos de tratamiento con antibióticos a menudo exceden las duraciones recomendadas.¹⁶

La predilección por el uso excesivo de antibióticos para las ITRI se debe en parte a la dificultad de distinguir entre infecciones virales y bacterianas. Una fracción sustancial de las ITRI son virales¹⁷⁻²³ y no requieren tratamiento con antibióticos. Sin embargo, los signos y síntomas clínicos de las ITRI bacterianas y virales son similares y, a menudo, no se pueden distinguir sólo con las características clínicas. Las pruebas microbiológicas pueden ser útiles, pero los resultados del cultivo u otros análisis a menudo tardan días en obtenerse y, en muchos casos, no se identifica un patógeno.

La procalcitonina tiene un buen valor discriminatorio para distinguir entre infecciones virales y bacterianas, y los resultados se pueden obtener en horas o menos. En pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, la procalcitonina tiene una precisión de aproximadamente 65 a 70% para distinguir bacterias y patógenos virales.²⁴ Cuando se utiliza como parte de un algoritmo en combinación con el juicio clínico en pacientes con ITRI, se ha demostrado que la procalcitonina reduce el uso innecesario de antibióticos en un 25 a 50% sin aumentar la morbilidad o la mortalidad.²⁵⁻²⁹

BIOLOGÍA DE LA PROCALCITONINA

- **Síntesis:** Las vías de síntesis de la procalcitonina varían en diferentes estados inflamatorios. En ausencia de inflamación sistémica, la síntesis de procalcitonina se restringe a las células neuroendocrinas tiroideas, y la proteína no se libera en la sangre hasta que se divide en su forma madura, la calcitonina.³⁰⁻³³ Por lo tanto, la procalcitonina sérica generalmente no es detectable en personas sanas cuando se usan ensayos estándar.³² Cuando la inflamación sistémica es causada por una infección bacteriana, la síntesis de procalcitonina se induce en casi todos los tejidos y se libera en la sangre. Los desencadenantes conocidos para la síntesis incluyen toxinas bacterianas, como la endotoxina,³⁴ y las citoquinas, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, interleucina-1-beta e interleucina-6.^{30, 35, 36} En cambio, la síntesis de procalcitonina no se induce en la mayoría de las infecciones virales.³⁰⁻³³ La falta de inducción se debe probablemente a las citoquinas liberadas en infecciones virales que inhiben la producción de TNF-alfa, como el interferón-gamma.^{31, 33, 35-39}

No todas las infecciones bacterianas hacen que la procalcitonina aumente o se eleve en el mismo grado. Las bacterias típicas, como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, tienden a causar mayores incrementos en la procalcitonina que las bacterias atípicas.^{24,40-41} También se ha informado que ciertos hongos, como *Pneumocystis jirovecii*,⁴²⁻⁴³ especies de *Candida*,⁴⁴⁻⁴⁶ y parásitos, como la malaria,⁴⁷⁻⁴⁸ causan aumentos en la procalcitonina.

Las causas no infecciosas de la inflamación sistémica, como el shock, el traumatismo, la cirugía, la lesión por quemadura y la enfermedad renal crónica, también pueden inducir la producción de procalcitonina, pero están menos relacionadas con la inducción de procalcitonina que con la infección bacteriana.³⁹⁻⁴⁹ Se han reportado varias causas de niveles elevados de procalcitonina.

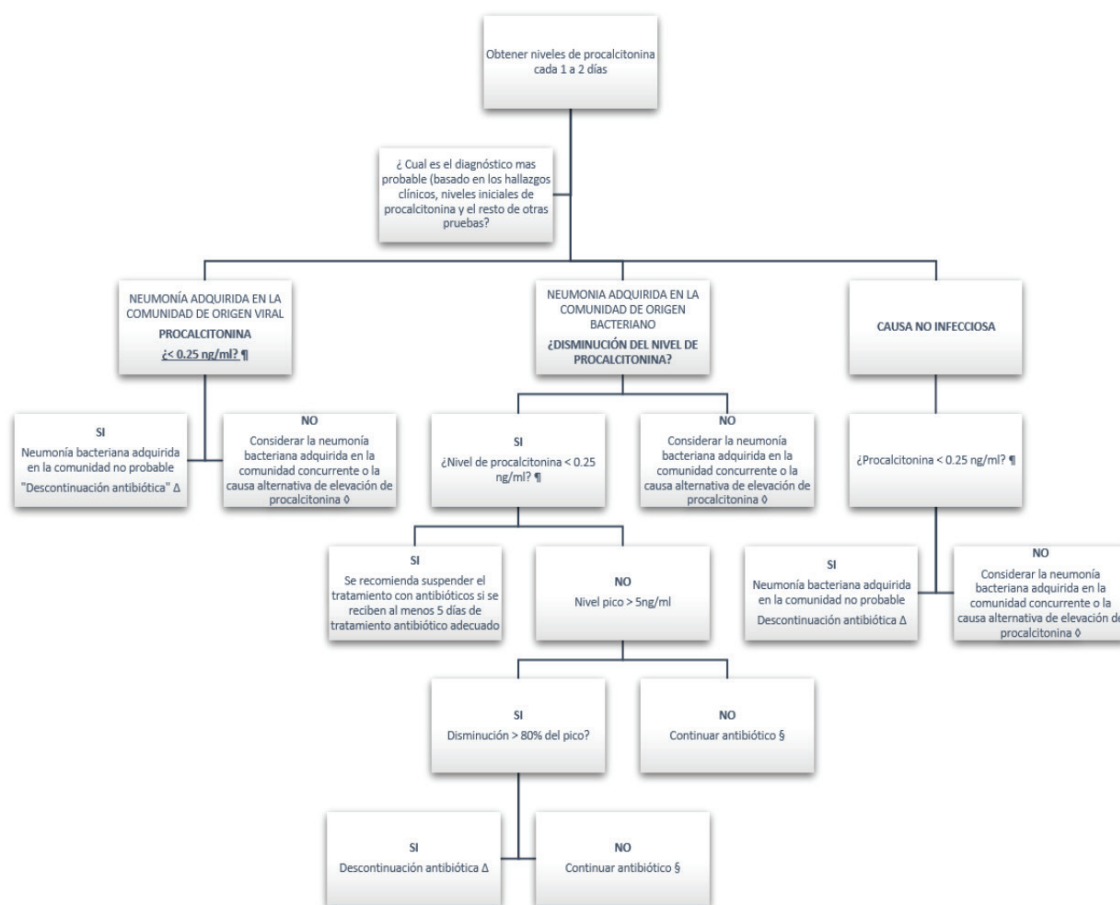
- **Cinética:** Los niveles séricos de procalcitonina aumentan en un plazo de dos a cuatro horas después de un estímulo inflamatorio, generalmente alcanzan un máximo en un plazo de 24 a 48 horas.^{39,50} Los niveles máximos se correlacionan aproximadamente con la gravedad de la infección, con niveles más altos observados en pacientes con shock séptico y sepsis, que con

neumonía no complicada u otras infecciones localizadas.⁵⁰⁻⁵²

Con la resolución de la inflamación, los niveles de procalcitonina disminuyen rápidamente a un ritmo predecible. Después de alcanzar el pico, los niveles disminuyen en un 50% cada 1 a 1.5 días.⁵⁰ Cuando el estímulo inflamatorio está en curso, la producción de procalcitonina continúa y los niveles se estabilizan.⁵⁰ Estas cinéticas están alteradas en pacientes con disfunción renal.

Se ha demostrado que la suspensión de los antibióticos basada en umbrales de procalcitonina definidos reduce el uso de antibióticos sin resultados adversos (algoritmo).²⁷⁻²⁸ Sin embargo, en la mayoría de las demás circunstancias, interpretamos los niveles de procalcitonina cualitativamente (por ejemplo, como alto, bajo, ascendente o descendente) (figura 1), ponderando su valor de manera similar a otros hallazgos clínicos.

Figura 1. Algoritmo. Para la discontinuación de antibióticos guiada por procalcitonina en pacientes adultos clínicamente estables con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) conocida o sospechada*



* La procalcitonina no se ha estudiado bien en pacientes inmunocomprometidos, pacientes con traumatismo o cirugía, mujeres embarazadas, pacientes con fibrosis quística y pacientes con enfermedad renal crónica. El algoritmo puede no ser aplicable a estas poblaciones u otros pacientes con comorbilidades complejas. Los umbrales óptimos no se han determinado con precisión. Algunos expertos usan un umbral más bajo, generalmente 0.1 ng/mL cuando deciden suspender los antibióticos. Δ Las decisiones para suspender los antibióticos deben tomarse en combinación con el juicio clínico y suponer que el paciente se encuentra estable y que no se identificó una infección bacteriana que requiera un tratamiento más prolongado, como la NAC complicada por la bacteriemia. ◊ La inflamación sistémica debida a otras causas, como quemaduras, traumatismos, cirugía, pancreatitis, malaria o candidiasis invasiva también puede conducir a niveles elevados de procalcitonina. § Alcanzar un nivel de procalcitonina de < 0.25 ng/mL no es un requisito para la suspensión de antibióticos. Para los pacientes con neumonía y niveles clínicamente resueltos > 0.25 ng/mL, el juicio clínico sólo es adecuado.

Fuente: Modificada de Huang, D. T. *et al.*⁶⁴

Tabla 1. Interpretación de los niveles de procalcitonina en infecciones del tracto respiratorio

Nivel (ng/ml)	Probabilidad de infección bacteriana*
< 0.10	Muy poco probable
0.10 a 0.25	Improbable
0.25 a 0.50	Probable
> 0.50	Muy probable

* Esta interpretación asume un síndrome clínicamente compatible y la ausencia de otras causas de elevación de la procalcitonina.

Fuente: Modificada de Huang, D. T. et al.⁶⁴

En todas las circunstancias, los médicos también deben conocer las limitaciones del ensayo, incluidos los factores no infecciosos que hacen que la procalcitonina aumente o disminuya (tabla 2), cómo varían los niveles de procalcitonina entre los patógenos y las poblaciones de pacientes en las que la procalcitonina no se ha estudiado bien. Todas las decisiones para detener los antibióticos deben tomarse en combinación con el juicio clínico, señalando que ciertas infecciones requieren una duración prolongada de los antibióticos independientemente de los niveles de procalcitonina (p. Ej., NAC complicada por la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*).

Tabla 2. El efecto de los factores microbiológicos y clínicos en los niveles de procalcitonina*

	Con aumento > 0.25 Ng/ml	Sin aumento < 0.25 Ng/ml
Infecciones [¶]		
Bacteriano:		
Bacterias respiratorias típicas.	La mayoría hasta ahora	
Bacterias respiratorias atípicas,	<i>Legionella spp</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> . <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .
Micobacterias.	<i>Mycoplasma spp</i> [§]	<i>Mycobacteria spp</i> [§] .
Otras bacterias,	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	<i>Borrelia spp</i> europea (Borreliosis de Lyme).
Viral:		
	Ninguno reportado hasta ahora.	Ninguno reportado hasta ahora.
Hongos:		
	<i>Candida spp.</i>	Aspergilosis. Coccidioidomycosis. Mucormycosis.
Parásitos:		
	<i>Plasmodium spp</i> (malaria).	
Enfermedades mediadas por toxinas:	Clostridiosis severo (anteriormente clostridium) enfermedad asociada a <i>difficile</i> [§] . Envenenamiento por hongos.	Colonización de <i>c. Difficile</i> .

Continúa...

Estrés fisiológico severo:	Quemaduras. Trauma. Cirugía. Isquemia intestinal. Pancreatitis. Hemorragia intracerebral. Accidente cerebrovascular isquémico. Shock de cualquier tipo (séptico, anafiláctico, hemorrágico o cardiogénico).	
Trastornos inmunes y afecciones reumatológicas:	La enfermedad de kawasaki.	Gota y pseudogota. Enfermedad inflamatoria intestinal. Lupus eritematoso sistémico. Artritis reumatoide. Granulomatosis con poliangitis. Enfermedad de still. Temporal arteritis. Síndrome de behçet. Poliarteritis nodosa.
Malignidades:	Cáncer medular de tiroides. Cánceres de pulmón con componentes neuroendocrinos.	Linfoma. Sarcoma. Cáncer de páncreas. Carcinoma de células renales.
Otras comorbilidades:	Insuficiencia renal.	
IAS DROGAS:	Alemtuzumab (anticuerpo CD52). Transfusiones de granulocitos. Interleuquina 2. Rituximab (anticuerpo anti-CD20). Anticuerpos de células T.	Glucocorticoides.

* Las condiciones enumeradas en esta tabla se derivan de series de casos e informes en la literatura médica. ¶ Las infecciones contenidas como los abscesos o el empiema, pueden no causar un aumento de la procalcitonina. Δ Tanto el aumento como la falta de aumento de procalcitonina se han reportado con infecciones micobacterianas. ◇ El efecto de la infección por *C. difficile* en los niveles de procalcitonina no está completamente definido.

Fuente: Modificada de Gilbert DN,⁶⁵ Scheinplug K, et al.⁶⁶ Rao K, et al.⁶⁷ Li G, Zhu C, Li J, et al.⁶⁸ He D, Zhang Y, Zhang B, et al.⁶⁹ Reinink AR, Limsrivilai J, Reutemann BA, et al.⁷⁰ Grace E, Turner RM.⁵³

Los resultados obtenidos en numerosos estudios parecen sustentar la idea de que el desarrollo de protocolos basados en determinaciones seriadas de procalcitonina permitiría reducir la sobreutilización de antibióticos, seleccionando a los que deben ser tratados con antibióticos y limitando la duración del tratamiento, sin que ello suponga incremento en la mortalidad o en la recidiva de la infección. En pacientes quirúrgicos o con choque séptico de etiología diferente a la pulmonar no se han hecho muchos estudios con respecto a cómo guiar la terapéutica médica, cuyo objetivo fue el presente trabajo de investigación.

MATERIALES Y MÉTODOS

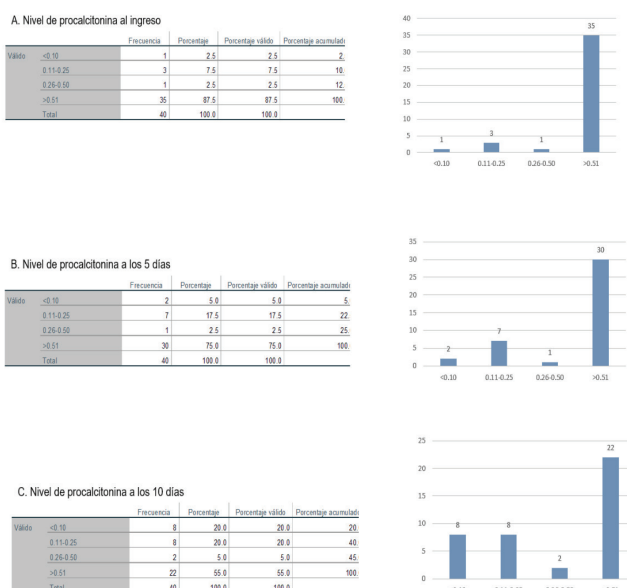
Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, en donde se analizaron sujetos de estudio con el diagnóstico de choque séptico no pulmonar que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico ISSEMYM Toluca, en el periodo de diciembre de 2018 a mayo de 2019, que cumplieron con los siguientes criterios: *Criterios de inclusión:* Sujetos de estudio derechohabientes al Centro Médico ISSEMYM Toluca, que ingresaron con el diagnóstico de choque séptico no pulmonar que aceptaron participar en el estudio a través de un consentimiento informado y sujetos de estudio derechohabientes al Centro Médico ISSEMYM Toluca, con choque séptico no pulmonar que hayan sido hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos al menos 10 días. *Criterios de no inclusión:* Sujetos de estudio que no acepten entrar a la investigación, sujetos de estudio con choque séptico de foco infeccioso pulmonar, sujetos de estudio con requerimiento de aminas vasopresoras secundario a una causa distinta a choque séptico y sujetos de estudio que durante la investigación desarrollaron neumonía asociada. *Criterios de eliminación:* Sujetos de estudio que no acepten entrar al estudio de investigación y sujetos de estudio que sean referidos a otra institución hospitalaria para continuar con su tratamiento médico. No se calculó el tamaño muestral porque se estudió al total de pacientes ingresados durante el periodo de tiempo anteriormente citado. Estudio patrocinado por la institución en que se llevó a cabo el estudio.

RESULTADOS

En la figura 2 se muestra los seguimientos de los niveles de procalcitonina que se tomaron al ingreso de

los 40 sujetos de estudio, así como a los 5 y 10 días de su estancia hospitalaria. En la figura 2A, se puede observar el mayor número de procalcitonina al ingreso con concentraciones > 0.51 ng/ml en 35 sujetos de estudio, los cuales, a los 10 días disminuyeron a 22 sujetos de estudio con las concentraciones mayores a 0.51 ng/ml. En la figura 2B, se pueden observar diferencias en los niveles de procalcitonina a los 5 días especialmente en las concentraciones de 0.11 a 0.25 ng/ml; en la figura 2C, se puede observar que 8 sujetos de estudio tenían concentraciones < 0.10 y otros 8 sujetos de estudio tuvieron niveles de 0.11 a 0.25 ng/ml.

Figura 2. Niveles de procalcitonina al ingreso, a los 5 y a los 10 días de los sujetos de estudio



Fuente: Base de datos recolectados de expediente electrónico del Centro Médico ISSEMYM Toluca.

En las gráficas se pueden observar algunas diferencias en los niveles de procalcitonina entre los días de ingreso en comparación con los 5 y 10 días de estancia intrahospitalaria de los sujetos de estudio, por lo que se realizó la prueba ANOVA para buscar diferencias estadísticamente significativas al comparar los datos entre los 3 días en que se midió dicha sustancia, encontrando una $p < 0.001$ entre los grupos siendo estadísticamente significativo (figura 3).

Figura 3. ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nivel de procalcitonina al ingreso * nivel de procalcitonina a los 10 días	Entre grupos (Combinado)	8.468	5	1.694	5.219	0.001
	Linealidad	0.232	1	0.232	0.714	0.404
	Desviación de la linealidad	8.236	4	2.059	6.345	0.001
	Dentro de grupos	11.032	34	0.324		
	Total	19.5	39			
Nivel de procalcitonina a los 5 días * nivel de procalcitonina a los 10 días	Entre grupos (Combinado)	13.228	5	2.646	3.955	0.006
	Linealidad	10.533	1	10.533	15.744	0
	Desviación de la linealidad	2.695	4	0.674	1.007	0.417
	Dentro de grupos	22.747	34	0.669		
	Total	35.975	39			

Fuente: Base de datos recolectados de expediente electrónico del Centro Médico ISSEMYM Toluca.

DISCUSIÓN

Un biomarcador ideal debe poseer una alta precisión diagnóstica para una intervención terapéutica temprana y rápida. La procalcitonina es un marcador descubierto que cumple muchos de estos requisitos en comparación con otros ampliamente utilizados que han demostrado una precisión diagnóstica, los cuales no han mostrado ser superior para una variedad de infecciones, incluida la sepsis. La procalcitonina es útil para monitorear el régimen de tratamiento antimicrobiano pudiendo ser una herramienta necesaria para la administración antibiótica y su utilización racional puede conducir de manera segura a una reducción significativa en la administración innecesaria de los antibióticos.¹⁻²

En cuanto a lo que se sabe sobre la inclusión de PCT en algoritmos de administración de antibióticos se dice que tiene el potencial de mejorar el manejo diagnóstico y terapéutico de pacientes que presentan enfermedades respiratorias y sepsis, siendo muy prometedor para mitigar la crisis de resistencia bacteriana global y pasar de una posición predeterminada de atención estandarizada a un tratamiento más personalizado, en este estudio se utilizó la prueba ANOVA para comparar los datos entre los 3 días en que se midió dicha sustancia y se encontró una p significativa < 0.001 entre los grupos, indicando que la procalcitonina puede servir como guía terapéutica antimicrobiana en pacientes con choque séptico no pulmonar, por lo que si hay cierta correlación con numerosos estudios existentes en la literatura inter-

nacional en donde se expone su utilidad aun limitada en diversas poblaciones diferentes al choque séptico no pulmonar,⁵³⁻⁶³ el valor de PCT como guía de la terapia antibacteriana podría reducir la mortalidad y la morbilidad en pacientes sépticos quirúrgicos, pero aún no se ha evaluado completamente en estudios grandes, podemos decir que la determinación de este biomarcador pudiera introducirse en el protocolo dinámico de seguimiento clínico de pacientes sépticos en esta población, otros estudios sugieren una precisión de seguimiento moderada en este tipo de pacientes,³⁰⁻³⁵ las concentraciones séricas de PCT son más altas en pacientes con bacteriemia Gramnegativa que en pacientes con bacteriemia Grampositiva o candidemia. Sin embargo, el poder discriminatorio de esta diferencia es demasiado bajo para guiar las decisiones terapéuticas. Las variaciones en las concentraciones séricas de PCT no están determinadas únicamente por bacterias Gramnegativas o Grampositivas, sino que también están afectadas por distintos grupos de patógenos y diferentes focos de infección.

CONCLUSIONES

La procalcitonina tiene una especificidad más alta para las infecciones bacterianas que otros reactantes de fase aguda. Aunque el valor de procalcitonina inicial puede ser útil en la determinación de la gravedad de la enfermedad, no siempre es un indicador de pronóstico confiable y tiene poca importancia como valor independiente. Los valores de procalcitonina pueden verse influenciados por afecciones comórbidas preexistentes, como la enfermedad renal crónica o antecedentes quirúrgicos, que se asocian con valores de procalcitonina más altos al inicio del estudio. La procalcitonina puede proporcionar información invaluable cuando se ve como una pieza de un rompecabezas clínico, y es más poderosa cuando el médico que interpreta sabe cómo influyen los valores en los diferentes escenarios clínicos. La terapia con antibióticos guiada por procalcitonina sirve como guía terapéutica antimicrobiana en pacientes con choque séptico de origen no pulmonar, sin embargo, no logra disminuir la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con choque séptico confirmado.

Financiamiento:

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 425.
- Choosing Wisely Canada. Available at: <http://www.choosingwiselycanada.org/recommendations/emergency-medicine/> (Accessed on March 16, 2017).
- National Quality Forum (nqf). Avoidance of Antibiotic Treatment in Adults with Acute Bronchitis. Available at: <http://www.qualityforum.org/measuredetails.aspx?Actid=0&submissionid=1216#p=5&s=n&so=a> (Accessed on October 04, 2017).
- National Institute for Health and Care Excellence. Respiratory tract infections (self-limiting): Prescribing antibiotics. Available at: <http://publications.nice.org.uk/respiratory-tract-infections-antibiotic-prescribing-cg69/guidance> (Accessed on February 20, 2013).
- Huttner A, Harbarth S, Carlet J, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Health-care-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013; 2: 31.
- Mcdonagh M, Peterson K, Winthrop K, et al. Improving Antibiotic Prescribing for Uncomplicated Acute Respiratory Tract Infections, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville< MD 2016.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA.* 2009; 302:758.
- Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA.* 2016; 315:1864.
- Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 234.
- Fridkin S, Baggs J, Fagan R, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63:194.
- Mckay R, Mah A, Law MR, et al. Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 4106.
- Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) -guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *Plos One.* 2017; 12:e0174584.
- Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, et al. Antibiotic Prescribing for Nonbacterial Acute Upper Respiratory Infections in Elderly Persons. *Ann Intern Med.* 2017; 166:765.
- Mccullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust.* 2017; 207:65.
- Ebell MH, Radke T. Antibiotic use for viral acute respiratory tract infections remains common. *Am J Manag Care.* 2015; 21: e567.
- Hecker MT, Aron DC, Patel NP, et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003; 163:972.
- Gadsby NJ, Russell CD, mchugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 817.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015; 373:415.
- Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, et al. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010; 138:811.
- Clark TW, Medina MJ, Batham S, et al. Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect.* 2014; 69:507.
- Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care. *Thorax.* 2006; 61:75.
- Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2355.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:1114.
- Self WH, Balk RA, Grijalva CG, et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2017; 65:183.
- Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD007498.
- Tonkin-Crine SK, Tan PS, van Hecke O, et al. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9:CD012252.

27. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. 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.
28. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the prohosp randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302:1059.
29. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD007498.
30. Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. 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.
31. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135:451.
32. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000; 49 Suppl 1:S57.
33. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 2325.
34. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79:1605.
35. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341: 515.
36. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:396.
37. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 Suppl 4:S346.
38. Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28:977.
39. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008; 36:941.
40. Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, et al. Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children with Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7:46.
41. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*. 2018; 22:128.
42. Schleicher GK, Herbert V, Brink A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J*. 2005; 25:688.
43. Nyamande K, Lalloo UG. Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, *Mycobacterium tuberculosis* and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10: 510.
44. Raineri SM, Cortegiani A, Vitale F, et al. Procalcitonin for the diagnosis of invasive candidiasis: what is the evidence? *J Intensive Care*. 2017; 5: 58.
45. Cortegiani A, Russotto V, Montalto F, et al. Procalcitonin as a marker of *Candida* species detection by blood culture and polymerase chain reaction in septic patients. *BMC Anesthesiol*. 2014; 14: 9.
46. Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 76:464.
47. Bruneel F, Tubach F, Mira JP, et al. Imported falciparum malaria in adults: host- and parasite-related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study. *Intensive Care Med*. 2016; 42:1588.
48. Righi E, Merelli M, Arzese A, et al. Determination of PCT on admission is a useful tool for the assessment of disease severity in travelers with imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Acta Parasitol*. 2016; 61:412.
49. Gilbert DN. Role of Procalcitonin in the Management of Infected Patients in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31:435.
50. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med*. 2014; 34: 263.
51. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care*. 2013; 17:R115.
52. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017; 5:51.
53. Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1761.
54. Kubo S, Iwasaki M, Horie M, et al. Biological variation of procalcitonin levels in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23: 402.
55. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000; 26 Suppl 2:S212.

56. Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 86:205.
57. Bele N, Darmon M, Coquet I, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:224.
58. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, et al. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol*. 2003; 82:98.
59. Munsiff SS, Kambili C, Ahuja SD. Rifapentine for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:1468.
60. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer*. 2012; 118: 5823.
61. El Haddad H, Chaftari AM, Hachem R, et al. Biomarkers of Sepsis and Bloodstream Infections: The Role of Procalcitonin and Proadrenomedullin With Emphasis in Patients With Cancer. *Clin Infect Dis*. 2018; 67:971.
62. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:102.
63. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006; 34:1996.
64. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, Angus DC. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *New England Journal of Medicine*. 2018; 3: 236-249.
65. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 Suppl 4: S346.
66. Scheinpflug K, Schalk E, Grabert E, Achenbach HJ. Procalcitonin is not useful to discriminate between infectious and noninfectious CRP elevation in patients with non-small cell lung cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36:1117.
67. Rao K, Walk ST, Micic D, et al. Procalcitonin levels associate with severity of *Clostridium difficile* infection. *PLoS One*. 2013; 8: e58265.
68. Li G, Zhu C, Li J, et al. Increased level of procalcitonin is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in patients with ischemic stroke. *Neurosci Lett*. 2018; 662: 242.
69. He D, Zhang Y, Zhang B, et al. Serum procalcitonin levels are associated with clinical outcome in intracerebral hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol*. 2017.
70. Reinink AR, Limsrivilai J, Reutemann BA, et al. Differentiating *Clostridium difficile* colitis from *Clostridium difficile* colonization in ulcerative colitis: A role for procalcitonin. *Digestion*. 2017; 96:207.