

**Relación de los cambios en los niveles de procalcitonina con la
tasa de mortalidad y la propiedad del tratamiento en pacientes
diagnosticados con sepsis hospitalizados en la Unidad de
Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo IESS
desde Enero 2011 hasta Diciembre 2012**

Autores

Relación de los cambios en los niveles de procalcitonina con la tasa de mortalidad y la propiedad del tratamiento en pacientes diagnosticados con sepsis hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo IESS desde Enero 2011 hasta Diciembre 2012

Introducción: El manejo adecuado del paciente séptico demanda la administración temprana de una terapia antibiótica empírica, la elección de la misma resulta una tarea difícil. Las pruebas necesarias para la identificación definitiva de un microorganismo y/o pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, suelen tomar entre 12 y 48 horas. El uso de la procalcitonina (PCT) para evitar el inicio de la antibióticoterapia y la reducción del tratamiento es un tema novedoso en el ámbito del paciente crítico.

Métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional analítico cuyo objetivo primario fue establecer la relación entre los cambios en los niveles de procalcitonina a las 48 horas de admisión y el pronóstico y la propiedad del tratamiento administrado en pacientes con diagnóstico de sepsis en un estudio basado en nuestra comunidad.

Resultados: La muestra total fue de 55 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión. El total de pacientes fueron divididos en dos grupos según sus cambios en los niveles de procalcitonina: Grupo 1 PCT a las 48 horas disminuyó más o igual al 30% del valor inicial o menor a 0.25 ng/mL, Grupo 2 PCT aumentó por encima de 0.25 ng/mL o disminuyó menos del 30%. En el Grupo 1 encontramos un mayor porcentaje de pacientes en los que se empleó el tratamiento apropiado ($p 0.02$) y de la mano con este, un menor número de pacientes que fallecieron en este grupo ($p 0.03$).

Conclusión: Los resultados de este estudio sugieren que los cambios de PCT dentro de las primeras 48 horas del inicio del tratamiento antibiótico empírico están íntimamente relacionados a la propiedad del tratamiento aplicado.

Palabras clave: procalcitonina, sepsis, pronóstico, tratamiento

Relationship of changes in levels of procalcitonin with mortality and property of treatment in patients diagnosed with sepsis hospitalized in the Intensive Care Unit of the Hospital Teodoro Maldonado Carbo IESS from January 2011 to December 2012

Introduction: Proper management of septic patients demands early administration of empirical antibiotic therapy, the choice of the same results in a difficult task. Necessary for definitive identification of a microorganism and / or antimicrobial susceptibility, tests usually take between 12 to 48 hours. The use of procalcitonin (PCT) to prevent the initiation of antibiotic therapy and reduction of the duration of therapy is a new topic in the field of critical patient.

Methods: An observational analytical study was conducted the primary objective was to establish the relationship between changes in levels of procalcitonin within 48 hours of admission and the prognosis and property of treatment given to patients with a diagnosis of sepsis in a study based in our community.

Results: The total sample consisted of 55 patients who met all inclusion criteria. The total patients were divided into two groups according to their changes in levels of procalcitonin: Group 1 PCT at 48 hours decreased more or equal to 30 % of baseline or lower value to 0.25 ng / mL , Group 2 PCT increased above 0.25 ng / mL or decreased by less than 30 %. In Group 1, we found a higher percentage of patients in whom appropriate treatment (p 0.02) was used and, fewer patients died in this group (p 0.03).

Conclusion: The results of this study suggest that changes in PCT within the first 48 hours after initiation of empirical antibiotic treatment are closely related to the property of the treatment applied.

Keywords: procalcitonin, sepsis, prognosis, treatment

Relación de los cambios en los niveles de procalcitonina con la tasa de mortalidad y la propiedad del tratamiento en pacientes diagnosticados con sepsis hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo IESS desde Enero 2011 hasta Diciembre 2012

Introducción

La sepsis es una patología común en las Unidades de Cuidados Intensivos a nivel mundial, representa cerca de la mitad de los días-cama y se asocia a una mortalidad que frecuentemente supera el 30%^{1,3}. El manejo adecuado del paciente séptico demanda la administración temprana de una terapia antibiótica empírica, la elección de la misma resulta una tarea difícil⁴. Las pruebas necesarias para la identificación definitiva de un microorganismo y/o pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, suelen tomar entre 12 y 48 horas. La selección inapropiada de un esquema antibiótico puede tener resultados catastróficos en el paciente séptico y afectar el desenlace de su patología^{5,6}. La demora y la importancia del correcto manejo antibiótico han impulsado el desarrollo de biomarcadores que estén disponibles en corto tiempo y sirvan como guías para el tratamiento⁷. Se ha reportado relación entre pronóstico y valores de PCT en algunos estudios, y también su utilidad como guía en el inicio, duración y suspensión del tratamiento antibiótico. La PCT podría reducir por horas e incluso días la espera de confirmación de cultivos y antibiogramas para evaluar los tratamientos aplicados.

El uso de la procalcitonina (PCT) para evitar el inicio de la antibióticoterapia y la reducción del tratamiento es un tema novedoso en el ámbito del paciente crítico. Nobre et al.⁸ realizaron un estudio randomizado en el que compararon la terapia guiada por PCT versus terapias y guías usuales en pacientes con sepsis severa o shock séptico. Los resultados demostraron una reducción significativa en la duración de la antibióticoterapia en los pacientes guiados por PCT (6 días vs. 12.5 días), además se redujo la estadía en

la unidad de cuidados intensivos en el mismo grupo de pacientes. En contraste, Venkatesh et al.⁹ encontraron que los pacientes críticos con cultivos positivos de sepsis, los niveles PCT permanecieron elevados durante el curso antibiótico sólo disminuyendo en los días 10 y 14. Debido a las conclusiones contradictorias, el objetivo primario de este estudio es establecer la relación entre los cambios en los niveles de procalcitonina a las 48 horas de admisión y el pronóstico y la propiedad del tratamiento administrado en pacientes con diagnóstico de sepsis en un estudio basado en nuestra comunidad.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional analítico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo desde el Enero de 2011 hasta Diciembre 2012 en el que se incluyeron de forma no aleatoria por conveniencia pacientes mayores de 18 años de edad, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos, en quienes se realizaron todos los exámenes complementarios de diagnóstico incluyendo una biometría, un estudio microbiológico, cultivo y antibiograma en sangre y en orina con el fin de establecer el desarrollo de un cuadro de sepsis definido de acuerdo a los conceptos del Foro Internacional de Sepsis¹⁰, acceso al expediente clínico, tener realizados al menos dos valoraciones de PCT (con 48 horas de diferencia) y un tiempo de supervivencia de al menos 72 horas. Se excluyeron pacientes embarazadas, en diálisis, con historia de trasplante, infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, y pacientes con neutropenia (definida como conteo menor de 1000 neutrófilos/uL).

Las muestras de sangre para determinar PCT debieron ser tomadas antes de la instauración de cualquier antibioticoterapia empírica (momento de admisión) y posteriormente en 48 horas. La PCT fue procesada en un equipo Beckmann Coulter IMAGE 800 mediante el método de nefelometría que reporta los valores de PCT en ng/mL.

Según los resultados de los cultivos y los antibiogramas se clasificó si el tratamiento empírico aplicado a los pacientes fue correcto o no según las características del microorganismo causal.

Las variables analizadas fueron: los cambios de procalcitonina, la propiedad del tratamiento (apropiado o no) y la mortalidad de los pacientes incluidos en el estudio.

Las características cualitativas de los pacientes fueron descritas mediante el frecuencias simples, porcentajes, mientras que las variables cuantitativas debieron ser expresadas en promedio y desviación estándar. Para el cálculo del valor de los cambios de PCT se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, tasa de falsos positivos y tasa de falsos negativos, considerándose como medida de dispersión de la media un intervalo de confianza del 95%. La información fue analizada en el programa EpiInfo 7.

Resultados

La muestra total fue de 55 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión. De los pacientes incluidos, el 76.3% eran pacientes masculinos y el 23.7% eran mujeres. El promedio de edad fue 48.6+-18.8 años. La patología más frecuente de ingreso a la unidad de cuidados intensivos fue el abdomen agudo que representó el 38.2% de las causas, seguido por la neumonía asociada a ventilación mecánica (29.1%), otras patologías fueron menos frecuentes como la neumonía de la comunidad (21.8%) y la pielonefritis (10.9%).

El total de pacientes fueron divididos en dos grupos según sus cambios en los niveles de procalcitonina: Grupo 1 PCT a las 48 horas disminuyó más o igual al 30% del valor inicial o menor a 0.25 ng/mL, Grupo 2 PCT aumentó por encima de 0.25 ng/mL o disminuyó menos del 30%. Las características basales de cada grupo se encuentran detalladas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de acuerdo al grupo asignado*.

	Grupo 1 N=33	Grupo 2 N=22	Valor p
Sexo Masculino	25 (71.1)	17 (77.2)	0.89
Edad	49 ± 20.2	48.1 ± 16.9	0.86
Estadio de Sepsis			
Sepsis sin complicaciones	18 (54.5)	10 (45.4)	0.5
Sepsis severa	9 (27.3)	6 (27.3)	1
Shock séptico	6 (18.2)	6 (27.3)	0.27
Infección causal			
Infección intra-abdominal	14 (42.2)	8 (36.4)	0.65
NAV^a	10 (30.3)	6 (27.3)	0.80
NAC^b	7 (21.2)	5 (22.7)	0.89
Pielonefritis	2 (6.3)	3 (13.6)	0.33

* Variables cualitativas representadas como frecuencia y entre paréntesis porcentajes respectivos. Variables cuantitativas representadas como promedias seguidas de desviación estándar

^aNAV = Neumonía asociada a ventilación mecánica

^bNAC = Neumonía de la Comunidad

En la tabla 2 encontramos los resultados de acuerdo a los grupos del promedio de PCT inicial o el valor al momento de admisión y luego el valor 48 horas después. En el grupo 2, observamos que en la PCT de 48 horas fue significativamente mayor comparada con la del grupo 1 en el mismo periodo de tiempo (p 0.001). A continuación se observa que se clasificó en cada grupo cuantos pacientes habían recibido el tratamiento empírico apropiado (la propiedad del mismo se valoró corroborando con los resultados de cultivos y antibiogramas). En el Grupo 1 encontramos un mayor porcentaje de pacientes en los que se empleó el tratamiento apropiado (75.7% vs. 45.4%; p 0.02) y de la mano con este, un menor número de pacientes que fallecieron en este grupo (15.2% vs. 27.2%; p 0.03).

Tabla 2. Concentraciones séricas de PCT durante el seguimiento y su relación con el tratamiento apropiado y la mortalidad

	Grupo 1 N=33	Grupo 2 N=22	Valor p
PCT inicial	0.92 ± 0.54	1.1 ± 0.52	0.18
PCT 48H	0.63 ± 0.37	1.06 ± 0.47	0.001
Tx Adecuado	25 (75.7)	10 (45.4)	0.02
Mortalidad	4 (15.2)	8 (27.2)	0.03

^aTx = Tratamiento

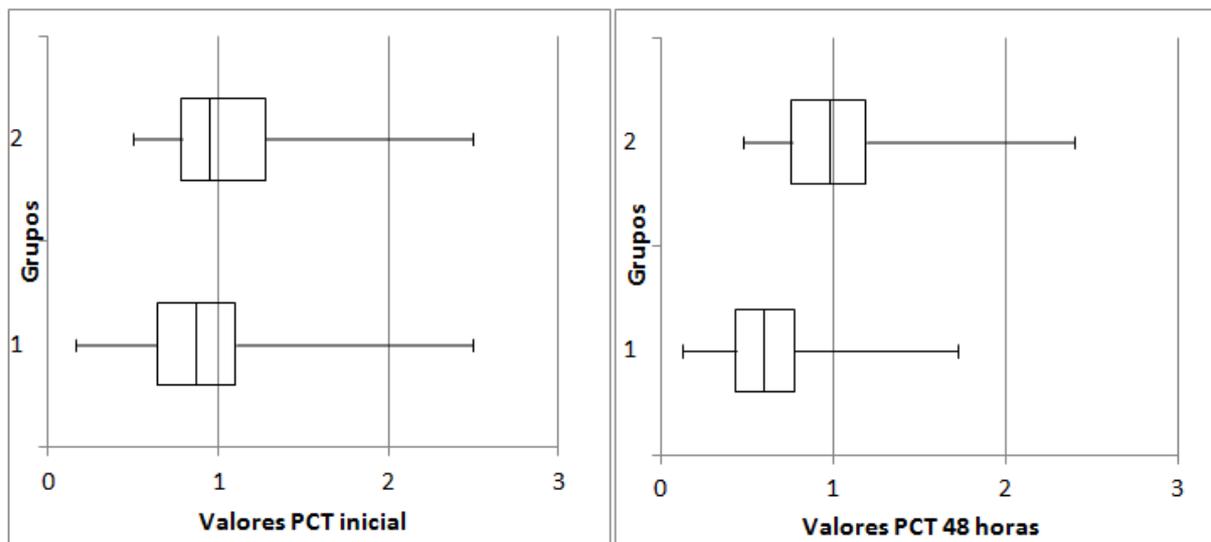


Figura 1. Diagrama de cajas para los valores de procalcitonina iniciales y después de 48 horas

En la Figura 1, se presenta de manera grafica la distribución de los valores de PCT. En el Grupo 1, al compararla PCT inicial con la de 48 horas se observa con claridad que el promedio disminuye al igual que el valor máximo. Por otro lado, en el Grupo 2 los valores se mantienen similares después de 48 horas.

Tabla 3. Concentraciones séricas de PCT durante el seguimiento sobrevivientes vs. no sobrevivientes

	Sobrevivientes N= 43	No sobrevivientes N= 12	Valor p
PCT inicial	0.84 ± 0.42	1.54 ± 0.59	0.001
PCT 48 H	0.66 ± 0.33	1.3 ± 0.5	0.0008

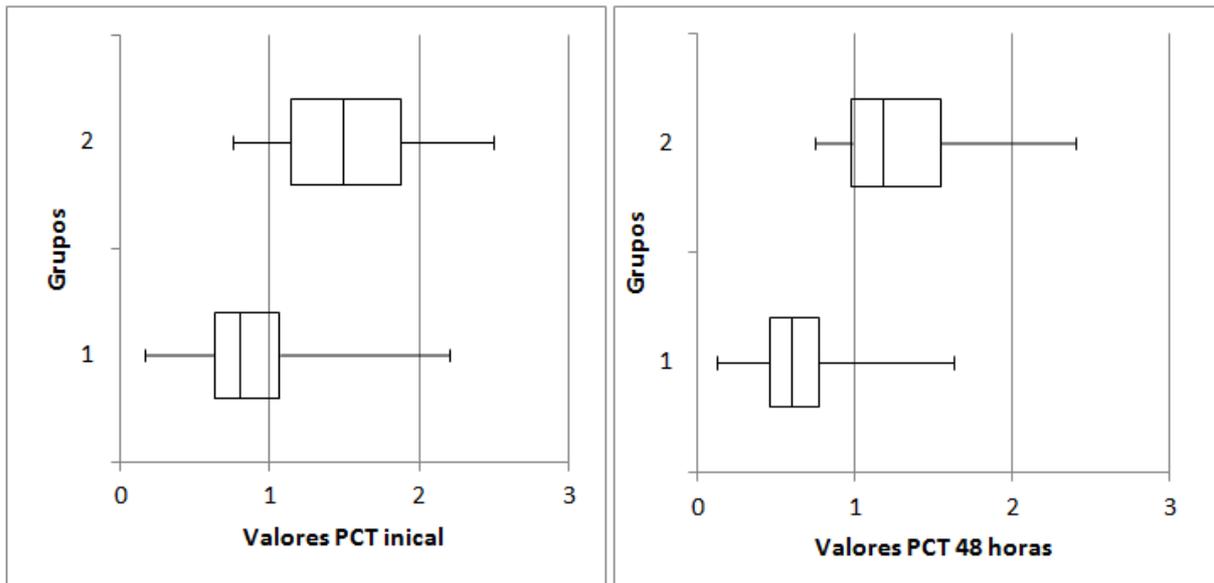


Figura 2. Diagrama de cajas para los valores de procalcitonina iniciales y después de 48 horas en pacientes del Grupo 1= Sobrevivientes y Grupo2= No sobrevivientes

En un subanálisis realizado se dividieron los pacientes en dos grupos, sobrevivientes vs. no sobrevivientes, y comparamos los valores de PCT iniciales y después de 48 horas. Se observó que en ambas variables las diferencias fueron estadísticamente significativas (p 0.001; p 0.0008, respectivamente). En la Figura 2, se observa que en ambos grupos el promedio de PCT disminuyen, sin embargo en el caso de los pacientes que no sobrevivieron los valores iniciales y a las 48 horas fueron

mayores que los pacientes que sobreviven. Además, en los pacientes sobrevivientes el valor máximo disminuye de manera drástica a las 48 horas.

Discusión

Estudios recientes han propuesto a la procalcitonina como guía en la terapia antibiótica¹¹. La procalcitonina (PCT), una prohormona de la calcitonina producida por la tiroides, con un rol fisiológico desconocido, de la cual se ha sugerido que podría ser un mediador que incrementa y/o mantiene la respuesta inflamatoria como la hacen la IL-6 y IL-8 y que integra la respuesta del huésped. Sus valores normales se encuentran debajo de 0.1 ng/ml¹²⁻¹⁵. Un campo nuevo de investigación, es la utilización de los valores de PCT para la evaluación del comienzo, duración, y precisión del tratamiento antibiótico empleado. Este nuevo uso de la procalcitonina, continúa bajo el escrutinio clínico, por lo que los resultados no son concluyentes. A pesar de esto, el interés en el tema continúa y continuará latente porque de comprobarse, la evaluación del correcto esquema antibiótico sería más rápido y eficaz, la exposición a los antibióticos considerablemente menor y posiblemente, disminuirá el riesgo creciente de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Con los resultados de este estudio descritos anteriormente y su relación con el tratamiento antibiótico empleado (adecuado o no) se comprobó, la importancia de la cinética de la procalcitonina dentro de las primeras 48 horas de inicio del tratamiento y además, su poder pronóstico respecto a la mortalidad. Los pacientes cuyos valores de PCT a las 48 horas disminuyeron más o igual al 30% del valor inicial, en la mayoría se empleó el tratamiento adecuado para su etiología y una menor tasa de mortalidad; mientras que los pacientes con valores de PCT que aumentaron por encima de 0.25 ng/mL o disminuyeron menos del 30%, se comprobó posteriormente con los resultados de cultivos y antibiogramas haber recibido tratamientos inadecuados y por ende, una mayor tasa de mortalidad. En otro estudio, Charles et al.¹⁶ no

hallaron que la supervivencia estuviera influenciada por la propiedad del tratamiento antibiótico empírico. En este caso, a muchos de los pacientes se les modificó sus terapias tempranamente (<48 horas) debido al curso indeseable de la PCT y en otros se obtuvo los resultados microbiológicos también antes del segundo día.

Algunos estudios prospectivos encontraron que con el uso de la procalcitonina disminuyó la exposición y duración de la terapia antibiótica en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior¹⁷⁻¹⁹. Otros estudios, en pacientes con neumonía de distintas etiologías, concluyeron que un descenso de la procalcitonina por debajo de 0.25 ng/mL o más del 90% del valor inicial puede sugerir la suspensión del tratamiento antibiótico^{8,20}.

El uso de la PCT para evitar el inicio de la antibióticoterapia y la reducción del tratamiento ha sido ampliamente estudiada en el ámbito no crítico. Schuetz et al.²⁰ y Burkhardt et al.²¹ realizaron ambos grandes ensayos clínicos randomizados bien diseñados en el que probaron el uso de la PCT y reportaron la disminución del uso antibiótico sin aumento de complicaciones en las infecciones de las vías respiratorias inferiores. Similares resultados se reportaron en estudios en pacientes con exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁸ y la neumonía adquirida en la comunidad¹⁶.

Nobre et al.⁸ realizaron un estudio randomizado en el que compararon la terapia guiada por PCT versus terapias y guías usuales en pacientes con sepsis severa o shock séptico. Los resultados demostraron una reducción significativa en la duración de la antibiótica terapia en los pacientes guiados por PCT (6 días vs. 12.5 días), además se redujo la estadía en la unidad de cuidados intensivos en el mismo grupo de pacientes. En otros grupos similares de pacientes se encontraron los hallazgos concordantes. Hochreiter et al.²², en 110 pacientes en unidades de cuidados intensivos quirúrgicas, con alta sospecha o confirmación de infección, el grupo guiado por PCT recibió un curso antibiótico más corto (5.9 vs. 7.9 días). Así mismo,

en 101 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, el grupo PCT redujo su exposición antibiótica en un 27%²³.

Un estudio importante, es el ensayo PRORATA²⁴. En él participaron ocho unidades de cuidados intensivos francesas y se evaluó la terapia guiada por PCT comparada con las guías tradicionales en pacientes consospecha de sepsis bacteriana. Como resultado, reportaron de manera significativa que los pacientes del grupo PCT estuvieron más días libre de antibióticos y menor cantidad de días con tratamiento antibiótico que los del grupo con guías tradicionales (14.3 vs 11.6 días; 10.3 vs. 13.3 días, respectivamente). En otra investigación que incluyó 180 pacientes, los tratamientos empíricos apropiados estaban asociados a reducciones significantes de la PCT entre las 48 y 72 horas¹⁶.

En contraste, en un estudio observacional más pequeño Venkatesh et al.⁹ encontraron que los pacientes críticos con cultivos positivos de sepsis, los niveles PCT permanecieron elevados durante el curso antibiótico sólo disminuyendo en los días 10 y 14.

Algunas limitaciones de este estudio deben ser mencionadas. Primero, la cantidad limitada de pacientes incluidos en este estudio pudo haber introducido un sesgo en nuestros resultados. Segundo, muchos datos de los pacientes no pudieron ser recolectados pues no se encontraban en las historias clínicas de manera consistente como la puntuación SOFA o APACHE para comparar la gravedad de los pacientes en ambos grupos. Otro dato importante no reportado en este estudio fueron los valores de creatinina, que según Amour et. al.²⁵ pueden ser responsables de la diferencia entre la mortalidad de los pacientes en ambos grupos.

Conclusión

Los resultados de este estudio sugieren que los cambios de PCT dentro de las primeras 48 horas del inicio del tratamiento antibiótico empírico están íntimamente relacionados a la propiedad del tratamiento aplicado. Según el desempeño de los valores de PCT, las terapias antibióticas pueden ser mantenidas, cambiadas por completo o modificadas a esquemas de más amplio espectro. Estos datos abren la puerta hacia un método de detección temprana del correcto manejo de los pacientes mientras se espera la confirmación definitiva de los cultivos, que muchas veces en nuestro medio, tardan más de 48 horas. Por supuesto, del correcto tratamiento depende el desenlace exitoso o fatal del paciente.

Aunque son necesarios estudios más grandes y multicéntricos, la PCT se perfila como una buena herramienta guía en el tratamiento de los pacientes con sepsis en las unidades de cuidados intensivos.

Bibliografía

1. Jin, M., & Khan, A. I. (2010). Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *Lab Medicine*, 41(3), 173-177.
2. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D. (2003). Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*, 31: 2332-2338.
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. (2007) Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*, 35(5):1284-1289

4. Georgopoulou, A. P., Savva, A., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Georgitsi, M., Raftogiannis, M., Antonakos, N., ...& Meisner, M. (2011). Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of Critical Care*, 26(3), 331-e1.
5. Ibrahim, E. H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V. J., & Kollef, M. H. (2000). The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *CHEST Journal*, 118(1), 146-155.
6. Harbarth, S., Garbino, J., Pugin, J., Romand, J. A., Lew, D., & Pittet, D. (2003). Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *The American journal of medicine*, 115(7), 529-535.
7. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful?. (2005) *Curr Opin Crit Care*, 11:473-480.
8. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. (2008). Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. A randomized trial. *Am J Resp Crit Care Med*, 177:498-505.
9. Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS et al. (2009). Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. *Anaes Intensive Care*, 37: 20–6.
10. Calandra T, Cohen J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The International Sepsis Forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1538-1548
11. Georgopoulou, A. P., Savva, A., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Georgitsi, M., Raftogiannis, M., Antonakos, N., ...& Meisner, M. (2011). Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of Critical Care*, 26(3), 331-e1.

12. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. (1999) Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*, 81: 417-421
13. Christ-Crain, M., & Muller, B. (2005). Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less?. *Swiss medical weekly*, 135(31/32), 451.
14. Assicot, M., Bohuon, C., Gendrel, D., Raymond, J., Carsin, H., & Guilbaud, J. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*, 341(8844), 515-518.
15. Dandona, P., Nix, D., Wilson, M. F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., & Bohuon, C. (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79(6), 1605-1608
16. Charles, P. E., Tinel, C., Barbar, S., Aho, S., Prin, S., Doise, J. M., ...& Quenot, J. P. (2009). Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*, 13(2), R38.
17. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. (2004). Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 363:600-7.
18. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, et al. (2006). Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. A randomized trial. *Am J Resp Crit Care Med*, 174:84-93.
19. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. (2007). Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*, 131:9-19.

20. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. (2009). Effect of procalcitonin based guidelines vs standard guidelines of antibiotic use in lower respiratory tract infections. The ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*, 302:1059-66.
21. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U et al. (2010). A simple procalcitonin-guided strategy results in safe reductions of antibiotic use in patients with symptoms of acute respiratory tract infections in primary care. *Eur Resp J*, 36: 601–7.
22. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM et al. (2009). Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*, 13: R83.
23. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P et al. (2009). Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Eur Resp J*, 34: 1364–75.
24. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F et al. (2010). Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 375: 463–74.
25. Amour, J., Birenbaum, A., Langeron, O., Le Manach, Y., Bertrand, M., Coriat, P., ...& Hausfater, P. (2008). Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Critical care medicine*, 36(4), 1147-1154.