

Desempeño diagnóstico de la procalcitonina sérica en el diagnóstico de sepsis en pacientes con enfermedad renal crónica

Diagnostic performance of serum procalcitonin in the diagnosis of sepsis in patients with chronic kidney disease

Dr. Edgar Dehesa López¹, Dr. Ángel Ignacio Osuna Leal²

¹Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa

²Departamento de Medicina Interna, Hospital Civil de Culiacán

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v9.n1.006>

Recibido 08 Noviembre 2018, aceptado 13 Enero 2019

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es considerada un estado de inmunodeficiencia adquirido y, por lo tanto, una complicación infecciosa puede ser de mayor gravedad que en la población general. Al ser considerado un estado pro-inflamatorio algunos marcadores pueden estar elevados, como son la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) u otros reactantes de fase aguda. La PCT, el precursor de la calcitonina, es producida en varios procesos inflamatorios y se ha asociado como un marcador sérico de sepsis. En la ERC, a diferencia de pacientes sanos, algunos reportes sugieren que es normal encontrar niveles séricos de PCT de 0.25 – 0.61 ng/ml por lo cual esta revisión busca resumir los reportes más actuales sobre los niveles de corte de la PCT para establecer el diagnóstico de infección o sepsis en un paciente con ERC.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, Procalcitonina, Sepsis

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is considered a state of acquired immunodeficiency and, therefore, an infectious complication may be more serious than in the general population. Being a pro-inflammatory disorder some acute response biomarkers could be elevated, like C-Reactive Protein (CRP) and procalcitonin (PCT). The PCT, the precursor of calcitonin, is produced in several inflammatory processes and has been associated as a serum marker of sepsis. On patients with CKD, unlike in healthy patients, hematic levels of procalcitonin of 0.25 – 0.61 ng/ml are considered normal thus, this review include the latest reports about the procalcitonin levels in CKD for the diagnosis of infection or sepsis.

Keywords: Chronic kidney disease, Procalcitonin, Sepsis

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una disminución de la tasa de filtración glomerular por debajo de 60 ml/min que se acompaña de una alteración estructural o funcional, presente por más de 3 meses, con repercusiones en la salud. La enfermedad renal crónica se puede clasificar basado en la causa, por tasa de filtración glomerular y por severidad de albuminuria.¹⁻³ Cuando la TFG es menor a 15 ml/min/1.73m² se puede considerar que el

paciente tiene una enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que corresponde al punto en donde la función renal no es suficiente para mantener una adecuada expectativa de vida.³

De acuerdo a las revisiones más actuales la prevalencia mundial de ERC se estima que es de 11%. También es importante destacar que los pacientes asiáticos, afroamericanos, hispanos e indígenas se encuentran en mayor riesgo para desarrollar la enfermedad, así como mayor riesgo de progresión de la misma. Las causas de ERC más frecuentes a nivel global son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Se estima que la diabetes es responsable por lo menos de 30-50% de los casos de ERC y afecta por lo menos a 285

Autor de correspondencia: Dr. Edgar Dehesa López
Dirección: Eustaquio Buelna No.91 Col. Gabriel Leyva. C.P. 80030. Culiacán Sinaloa, Tel. (667) 7132606, Cel. (667) 3032708, Correo:edgar.dehesa@gmail.com

millones de adultos alrededor de todo el mundo.³ En Estados Unidos se ha estimado que el 4.5% de la población (alrededor de 14 millones de personas) sufren de ERC.⁴

En México la principal causa de enfermedad renal crónica es la diabetes mellitus tipo 2 y afecta aproximadamente a 6.4 millones de mexicanos adultos, seguida de la hipertensión arterial, sin embargo, por la poca cantidad de información es difícil estimar la prevalencia de ERC en el país.² Además, el número creciente de casos de ERC exige altos costos de inversión, recursos humanos e infraestructura lo que repercute en una alta tasa de morbilidad y mortalidad. En un estudio se reportó que las causas más frecuentes de ERC fueron diabetes mellitus en un 48.5%, seguido de hipertensión arterial 19%, glomerulopatías crónicas en un 12.7% y otras causas 19.8%. Como motivo de defunción se reportan las causas cardiovasculares en un 54% e infecciosas en un 37%.⁵ Algunos estudios han reportado que, en pacientes con ERC, el riesgo de sepsis incrementa en un 100 a 300%, aumentando así el riesgo de mortalidad en un 50%. Multiplicándose hasta 20 veces más riesgo de mortalidad si los pacientes se encuentran en terapia de sustitución renal.^{4, 6-8}

La mayoría de los pacientes que alcanzan una ERCT son tratados con hemodiálisis o diálisis peritoneal como terapias de sustitución renal, con una prevalencia mundial de 280 pacientes por millón de habitantes, comparado con 65 por millón de habitantes que han recibido y mantienen un

trasplante renal funcional. La supervivencia a 5 años en pacientes con ERCT en terapia de sustitución renal oscila entre 13-60% menos de la supervivencia ajustada a la edad de los pacientes sanos. Se estima que el 56% de los pacientes con ERCT en terapia de sustitución renal se encuentran en lista de espera para un trasplante renal y que solo el 25% podrán recibir uno mientras que 6% morirán esperando cada año.³

Impacto de las infecciones en la ERC

En la actualidad se sabe que los pacientes con ERC generalmente tienen comorbilidades como diabetes, inmunosupresores, hemodiálisis, edad avanzada, alteraciones de la piel como barrera inmunológica por lo que algunos autores consideran que la ERC es un estado de inmunodeficiencia adquirido y, por lo tanto, una complicación infecciosa puede ser de mayor gravedad que en la población general. Esto coincide con el hecho de que la principal razón de ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes con ERC sean las infecciones en un 15-25%. Además, se sabe que la sospecha clínica de infección es complicada en pacientes con ERC ya que la sintomatología suele ser inespecífica, por ejemplo, en el caso de la fiebre que no se ve generalmente en pacientes con ERC ya que la uremia predispone a una hipotermia clásica. En los estudios de laboratorio algunos marcadores pueden estar disminuidos como el conteo leucocitario, así como otros marcadores pueden estar elevados, por tratarse de un estado pro inflamatorio, como son la

proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) u otros reactantes de fase aguda. Por lo anterior, no es raro que el diagnóstico de infección en pacientes con ERC se realice de forma tardía y retrase el inicio de terapia antimicrobiana lo cual termina empeorando el pronóstico de estos pacientes.⁹

Se ha observado que en pacientes con ERC las complicaciones infecciosas más prevalentes son las infecciones de vías urinarias (IVU), la neumonía y la sepsis en orden descendente. Los pacientes con ERCT sometidos a diálisis tienen mayor riesgo de mortalidad a causa de sepsis comparado con la población general aun después de estratificarse por edad, raza y presencia de diabetes. Sin embargo, las IVU y las neumonías son las principales causas de hospitalización en este tipo de pacientes. Se ha visto que los pacientes bajo terapia de sustitución renal se encuentran aún en mayor riesgo de infección ya que están expuestos a más factores de riesgo como son la presencia de catéteres venosos centrales, los cuales incrementan el riesgo de infección en un 50% comparados con la fistula venosa, los injertos arteriovenosos obstruidos por coágulos representan un foco de bacteriemia, la hemodiálisis crónica se ha asociado a un mayor riesgo de endocarditis. Los pacientes bajo diálisis peritoneal tienen un mayor riesgo de infección ya que pueden desarrollar peritonitis secundaria a la misma, la cual corresponde a la causa más común de morbilidad en estos pacientes, así como infección del sitio de salida.^{4, 10-14}

Las infecciones representan una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERCT. En algunos reportes se estima que las infecciones, después de los eventos cardiovasculares, representan la segunda causa de muerte en pacientes con ERCT y el 75% de estas los pacientes tienen diagnóstico de sepsis. Se cree que el mayor riesgo de incidencia de infecciones en pacientes con ERCT se debe a una deficiencia de la inmunidad adquirida por la uremia, edad avanzada y comorbilidades de los pacientes.^{6, 10, 14,15}

La procalcitonina como marcador prometedor en el diagnóstico y seguimiento de sepsis

El diagnóstico temprano y las medidas de resucitación, incluido el tratamiento antibiótico, representa la piedra angular del tratamiento de la sepsis. Es importante resaltar que es necesario identificar una forma efectiva de disminuir el tiempo de tratamiento antibiótico, así como el tiempo de estancia de UCI con la menor incidencia de readmisiones ya que se ha visto que el fracaso al tratamiento y la readmisión a UCI son factores de mal pronóstico en el diagnóstico de sepsis.¹⁶

La guía de Surviving Sepsis recomienda que la medición de biomarcadores como la PCT pueden ser de utilidad para acortar la duración del tratamiento antibiótico, así como interrumpir el mismo en pacientes con sepsis que presentaron mejoría. Sin embargo, es importante resaltar que estos marcadores deben, solamente, complementarse

con el estado clínico del paciente para la toma de decisiones.¹⁷

Durante la evaluación de un paciente con ERC e infección es importante considerar que los resultados de laboratorios como el conteo leucocitario, la velocidad de sedimentación globular y la PCR pueden encontrarse alteradas por la uremia, el uso de inmunosupresores o terapia sustitutiva renal las cuales se consideran eventos proinflamatorios.^{10, 11, 15, 18}

La PCT, el precursor de la calcitonina, es un polipéptido de 116 aminoácidos, sintetizada casi exclusivamente y secretada en las células C del tiroides, con una vida media de 30-48 horas, sin enzimas circulantes que la puedan eliminar de la circulación. También se ha visto que en pacientes con tiroidectomía la PCT se sintetiza en el intestino delgado, pulmones e hígado^{10-12, 15, 18-24}. La PCT es producida en varios procesos inflamatorios desencadenados por alteraciones metabólicas e inmunológicas. En varios estudios se ha asociado el rol que tiene la PCT como un marcador sérico de sepsis y su relevancia dentro del proceso inflamatorio. Se ha demostrado que el aumento de la PCT se ha asociado a mayor mortalidad en sepsis y que su neutralización se ha asociado a un aumento en la supervivencia.^{10, 19, 23} La función original, secreción y eliminación de la PCT en infecciones y sepsis sigue siendo motivo de debate. La síntesis y liberación de la PCT se cree, que es inducida por bacterias, en mayor

cantidad, que en infecciones parasitarias y fúngicas.^{15, 19} En infecciones virales, neoplasias u otros procesos inflamatorios el aumento de la PCT es nulo o muy pobre, menor a 2.0 mcg/l. Por lo que se ha propuesto que la PCT es un mediador de infección temprana y comparado contra PCR o el conteo leucocitario se ha demostrado que la PCT tiene más valor diagnóstico, así como de seguimiento en la evolución de infecciones bacterianas, además a diferencia de la PCR, la producción de PCT se inhibe ante la presencia de IFN- γ , una citocina que es producida durante las infecciones virales.^{11, 12, 15, 16, 22, 24} También es importante destacar que la PCT es eliminada en su mayor parte por vía urinaria¹¹. Sin embargo, también se ha observado que los niveles de PCT pueden elevarse en pacientes con trauma, pancreatitis aguda, cirugía mayor, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, quemaduras y neutropenia.^{18, 24}

La PCT no se ha estudiado a fondo en pacientes con ERC, ECRT y pacientes sometidos a trasplante renal. Y los pocos estudios que hay son tan heterogéneos que no permiten establecer puntos de corte de PCT y PCR en esta población de pacientes. En una cohorte de pacientes con ERC con sospecha de infección se encontró que la PCT estaba elevada por encima de 0.5 ng/ml en 70% de los casos y en los pacientes que si se logró identificar un sitio de infección la PCT presento una mediana de 2.5 ng/ml. Utilizando 0.5 ng/ml se estimó una sensibilidad de 93.1% y una especificidad de 78.6% mientras que utilizando

1.5ng/ml como punto de corte se estimó una especificidad de 98% y una sensibilidad de 47%. Además, se estableció 1.78 ng/ml como punto de corte para pacientes bajo terapia de sustitución renal y un nivel de 0.22 ng/ml para pacientes con trasplante renal. Aunque esta cohorte incluyó solo 82 pacientes es uno de los estudios de cohorte más grande que se ha hecho en pacientes con ERC.¹²

En el plasma y suero de pacientes es sanos la PCT puede encontrarse ausente o apenas detectable en concentraciones menores a 1 mcg/L. Sin embargo, en casos de sepsis la procalcitonina puede aumentar hasta 1000 mcg/L con un aumento paralelo de otras citocinas inflamatorias como el TNF- α , IL-1 o IL-6 y resulta un marcador específico para el diagnóstico de infección sistémica en pacientes con adecuada función renal.^{15, 16, 19, 21}

En varios estudios se ha visto que los niveles basales de PCT son más altos en pacientes con ERC a pesar de existir poca evidencia que respalde la eliminación renal de PCT. Los niveles séricos de PCT suelen ser más altos en pacientes con ERC sin antecedente de diálisis o infección comparado con pacientes sano encontrando como punto de corte 1.82 ng/ml \pm 0.39 antes de iniciar terapia sustitutiva renal. En promedio 36% de los pacientes con ERC sin infección tienen niveles de PCT mayores a 0.5 ng/ml, mientras que 36-100% de aquellos con PCT mayor a 0.5 ng/ml tienen infección. Sin embargo se ha visto que al iniciar la terapia de sustitución renal los niveles

basales de PCT disminuyen significativamente 4 horas después de una sesión de hemodiálisis de alto flujo comparado con otras formas de terapia sustitutiva renal. También se ha observado que pacientes adultos en hemodiálisis crónica sin infección tienen niveles de PCT que varían desde 0.25 ng/ml hasta 1.0 ng/ml. En pacientes con diálisis peritoneal sin evidencia de infección también se han encontrado niveles basales más altos de PCT, demostrando, en promedio, niveles de 0.32 ng/ml hasta 1.18 ng/dl.¹³

En una cohorte lograron identificar que en pacientes con ERC sin infección el área bajo la curva de ROC de los niveles séricos de PCT era de 0.876 ng/ml y pacientes con infección sin importar si la infección era localizada, séptica o en sepsis severa los niveles de PCT fueron más altos. Además, observaron que los niveles de PCT no se relacionaban con los niveles de filtración glomerular.¹⁴

En pacientes bajo terapia sustitutiva renal la PCT puede ser eliminada del suero, al ser una proteína de 13 kDa, en hemodiálisis de alto flujo lo cual puede alterar su resultado como marcador de sepsis. Sin embargo, al considerarse, la terapia sustitutiva renal, un proceso pro inflamatorio por se puede cambiar los resultados finales de la PCT. En pacientes bajo hemodiálisis la inflamación es estimulada por la respuesta de fase aguda desencadenada por varios mecanismos fisiopatológicos, como exposición a bacterias, endotoxinas, virus y el fenómeno de biocompatibilidad con el procedimiento per se.¹⁸ Por lo tanto, los niveles

de la PCT en la falla renal bajo tratamiento con terapia sustitutiva renal no están bien establecidos como determinantes de sepsis, y la información que existe al momento, es poco significativa y, en algunas ocasiones, contradictoria.^{10,15}

En el caso de enfermedad renal crónica, en los estados urémicos, por lo que algunos reportes han sugerido que se considera normal encontrar niveles de la misma de aproximadamente 0.25 – 0.61 ng/ml en pacientes con ERC bajo terapia sustitutiva y 1.18 - 1.5 ng/ml en ERCT y considerarse normales.^{10, 15} En pacientes con ERC e infecciones bacterianas sistémicas se han reportado valores de PCT de 63 ng/ml sin encontrar diferencia significativa tras someterse a hemodiálisis.¹⁵

En otro reporte se encontró que en pacientes con ERC mantenían niveles de PCT de 2.13 ± 0.7 ng/ml antes del inicio de la hemodiálisis con una reducción significativa 4 horas posteriores a la hemodiálisis.¹⁸ En otro estudio se midieron y se correlacionaron los niveles de PCT basales en pacientes con ERC en las diferentes etapas de la enfermedad, así como en las diferentes modalidades de la terapia sustitutiva renal reportando niveles 0.1 ± 0.01 en ERC estadio I, 0.09 ± 0.02 en ERC estadio II, 0.14 ± 0.07 para ERC estadio III, 0.14 ± 0.08 para estadio IV, 0.29 ± 0.21 para estadio V y 0.38 ± 0.18 para pacientes bajo diálisis peritoneal y 0.64 ± 0.34 para pacientes bajo hemodiálisis. Además, asociaron la diuresis menor a

400 ml/d, la ERC estadio V, diálisis peritoneal, hemodiálisis, enfermedades cardiovasculares, Proteína C reactiva mayor de 1.5mg/l con mayor riesgo para niveles elevados de procalcitonina en pacientes con ausencia de infección.¹⁹

En un estudio de casos y controles en pacientes bajo terapia de diálisis peritoneal con peritonitis (como grupo de estudio) y pacientes bajo terapia de diálisis peritoneal (como grupo control) se estudió la sensibilidad y la especificidad de la procalcitonina como marcador sérico para determinar infección y se demostró que niveles séricos mayores de 2.0 ng/ml lanzaban una sensibilidad de 14% con una especificidad de 100% con un valor predictivo positivo de 100%.²⁰

En una revisión sistemática y meta-análisis se valoraron los estudios que reportaban el valor diagnóstico de la PCT en pacientes con ERC en donde se estableció que utilizando el punto de corte de 0.5 ng/ml la sensibilidad de la PCT disminuía a un 62% y la especificidad aumentaba en un 94%. Otros estudios utilizaron 0.79-2 ng/ml como punto de corte. Sin embargo, no se encontró evidencia suficiente que demostrara que la PCT fuera más precisa que la PCR en el diagnóstico de infecciones sistémicas en pacientes con ERC. Además, se observó que la PCR puede complementar junto a la PCT el diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal.¹¹

En pacientes bajo terapia de sustitución renal, en un estudio, los niveles de PCT con infección se-

vera, incluyendo sepsis, los niveles PCT pre-diálisis fueron en promedio de 5.9 ng/ml, que fue significativamente más alto que en los pacientes sin infección. En otro estudio de hemodiálisis, pacientes con infección tenían una PCT basal mayor cuando tenían infección activa con una mediana de 2.5 ng/ml. Y en pacientes bajo diálisis peritoneal con infección activa también tenían aumento de los niveles de PCT basal aun mayor que en pacientes en hemodiálisis. En otro estudio de pacientes bajo diálisis peritoneal e infección 62% de los pacientes mostraron niveles séricos mayores de 0.5 ng/ml y 38% tenían niveles mayores de 1.5 ng/ml y 24% tenían mas de 10 ng/ml. Basado en estos resultados es esencial determinar los puntos de corte para pacientes que están recibiendo terapia de sustitución renal en ausencia de infección para diferenciar aquellos pacientes con ERC e infección de aquellos que no la tienen.¹³

En un estudio prospectivo observacional se valoró que el 30% de los pacientes ingresados a una UCI con ERCT se encontraban infectados al momento de su admisión y de acuerdo a los niveles de PCT observaron que un valor mayor a 0.85 ng/ml fue un factor independiente predictivo de infección al momento de admisión con una OR de 12.8.⁹

En un estudio de cohorte retrospectivo se evaluó la PCT como predictor precoz de infección en pacientes en hemodiálisis, encontrando durante su seguimiento que la PCT es un marcador de infección precoz a niveles mayores de 0.65 ng/ml y que la PCR resultaba un marcador más útil para determinar infecciones a largo plazo.⁸

Se especula que los niveles de PCT pueden contribuir a una estratificación temprana de los pacientes en ICU y con riesgo de muerte. Sin embargo, los niveles séricos de PCT en el pronóstico de sepsis aún permanecen en debate. En un estudio prospectivo observacional se determinó que un valor de PCT sérica menor a 7 ng/ml demostró una supervivencia acumulada más alta que aquellos pacientes que tuvieron más de 7 ng/ml con una mortalidad predicha con un riesgo de 2.6 ng/ml.²³

En un estudio se midieron los niveles de PCT en pacientes con ERCT en terapia antibiótica bajo la sospecha de infección y fueron comparados con aquellos con ERCT en hemodiálisis sin datos de infección. Encontraron que los pacientes con ERCT e infección tenían una PCT significativamente más alta que el grupo control (2.95 ± 3.67 ng/ml contra 0.50 ± 0.49 ng/ml), pero la PCT sérica no se correlacionó con la gravedad de la infección. Además, no encontraron una diferencia significativa en los niveles de PCT en pacientes con infección en diálisis peritoneal contra aquellos con infección y hemodiálisis. También, encontraron que a niveles mayores de 0.5 ng/ml, la sensibilidad y especificidad de predecir infección fue de 100% y 65% y en predecir SIRS fue de 100% y 39.4% respectivamente. Y utilizando niveles mayores a 0.75 ng/ml la sensibilidad disminuía a 76.2% y la especificidad aumentaba a 80%. Los autores concluyen que es más apropiado utilizar como punto de corte 0.75 ng/ml ya que permitía incluir a los pacientes en terapia sustitutiva renal,

tomando en cuenta que ellos portan niveles basales más altos de PCT. ²⁴

Un estudio multicéntrico prospectivo tomó como referencia los valores de PCT sérica para el seguimiento e interrupción del tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis demostrando una mortalidad similar en los pacientes a quienes no se les dio seguimiento, pero disminuyó notablemente los días sin antibióticos. ^{25, 26} También se ha visto que el tratamiento antibiótico guiado con niveles séricos de PCT, en infecciones del tracto respiratorio, han demostrado una reducción significativa en la exposición a antibióticos, efectos adversos asociados a los mismos y menor incidencia de resistencia bacteriana. ²¹ En estos estudios se ha utilizado un algoritmo para llevar un seguimiento del tratamiento antibiótico el cual consiste en mediciones diarias de PCT con toma rutinaria de muestras de sangre, y la suspensión del tratamiento antibiótico si se cumplía una de los dos siguientes: signos y síntomas clínicos de mejoría de la infección y una disminución de la PCT a menos de 1ng/ml o una disminución de la PCT menor 1ng/ml pero que ha disminuido al menos 25-35% del valor inicial en los primeros 3 días, este algoritmo ha logrado disminuir el tratamiento antibiótico 1 día por año, en pacientes en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis, con disminución del riesgo de re-infección en un 35% así como disminución de las horas bajo apoyo de ventilador mecánico. ²⁶

CONCLUSIONES

La resistencia a los antibióticos se ha venido convirtiendo en un problema de salud que afecta el desenlace y la necesidad de recursos en pacientes hospitalizados. Bajo el entendimiento de que el uso indiscriminado de antibióticos puede causar resistencia bacteriana se han ido buscando alternativas para detener la prescripción inapropiada de antibióticos, así como la duración del tratamiento. La PCT podría ofrecer la oportunidad de llevar un mejor control antibiótico en los pacientes con sepsis. Además, en los pacientes con ERC, si se logran estandarizar los puntos de corte para diagnóstico de sepsis, se podrá llevar un mejor control del tratamiento de estos pacientes así como una disminución en su morbimortalidad.

REFERENCIAS

1. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L. et al. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1-59.
2. Espinosa-Cuevas MA. Enfermedad renal. *Gac Med Mex.* 2016;152:1.
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
4. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(3):199-204.

5. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Montes AM, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl.* 2010;31(1):7-11.
6. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int.* 2000;58(4):1758-64.
7. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-47.
8. Quiroga B, Villaverde M, Vega A, Abad S, Reque J, López-Gómez JM. Procalcitonin as an early predictor of acute infection in hemodialysis patients. *Nefrologia.* 2014;34(3):341-6.
9. Contou D, d'Ythurbide G, Messika J, Ridet C, Parrot A, Djibré M, et al. Description and predictive factors of infection in patients with chronic kidney disease admitted to the critical care unit. *J Infect.* 2014;68(2):105-15.
10. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Int Care Med.* 2003;29(4):579-83.
11. Lu X-L, Xiao Z-H, Yang M-Y, Zhu Y-M. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;28(1):122-9.
12. Dumea R, Siroopol D, Hogas S, Mititiuc I, Covic A. Procalcitonin: diagnostic value in systemic infections in chronic kidney disease or renal transplant patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(2):461-8.
13. 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(12):1761-7.
14. Park JH, Kim DH, Jang HR, Kim MJ, Jung SH, Lee JE, et al. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. *Crit Care.* 2014;18(6):640.
15. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Orth K, Störck M. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr Suppl.* 2004;116(24):849-53.
16. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med.* 2017;45(5):781-9.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
18. Akbulut HH, Çelik I, Özden M, Doğukan A, Bulut V. Plasma procalcitonin levels in chronic haemodialysis patients. *Turk J Med Sci.* 2005;35(4):243-6.
19. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, Hirsch T, Jakob HG, Philipp T, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol.* 2005;61(2):180-6.
20. Öztürk R, Yilmaz GR, Bulut C, Parpucu H, Kinikli S, Duranay M, et al. Assessment of procalcitonin and other inflammatory markers in peritoneal dialysis-related peritonitis. *Turk J Med Sci.* 2010;40(2):199-206.

21. Mori K-I, Noguchi M, Sumino Y, Sato F, Mimata H. Use of Procalcitonin in Patients on Chronic Hemodialysis: Procalcitonin Is Not Related with Increased Serum Calcitonin. *ISRN Urol.* 2012;2012:6.
22. Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, Lombi F, Iturbe L, Raña MS, et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. *Medicina (B. Aires).* 2013;73(5):411-6.
23. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC Res Notes.* 2014;7:458.
24. Lee WS, Kang DW, Back JH, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. *Korean J Intern Med.* 2015;30(2):198-204.
25. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9713):463-74.
26. Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect. Dis.* 2013;13(1):158.