



ORIGINAL

Utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de infección en el paciente crítico con cirrosis hepática



E. Villarreal, K. Vacacela, M. Gordon, C. Calabuig, R. Alonso, J. Ruiz, P. Kot, D. Babiloni y P. Ramírez*

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 28 de octubre de 2014; aceptado el 8 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 3 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Procalcitonina;
Cirrosis hepática;
Infección;
Peritonitis

Resumen

Objetivo: Analizar la utilidad de la procalcitonina (PCT) para el diagnóstico de infección en pacientes con cirrosis hepática ingresados en una unidad de cuidados intensivos.

Diseño: Estudio observacional retrospectivo.

Ámbito: Unidad de Cuidados intensivos. Polivalente, 24 camas.

Participantes: Pacientes con cirrosis hepática ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos en los últimos 4 años con diagnóstico de sospecha de infección y determinación de PCT.

Resultados: Entre los 255 pacientes con cirrosis ingresados en nuestra unidad; se determinó la PCT para el diagnóstico diferencial de infección en 69 casos (27%). Tres pacientes fueron excluidos del análisis por falta de datos clínicos. La estancia media fue de $10,6 \pm 9,2$ días y la mortalidad del 65%. El origen de la cirrosis fue vírico (57%) o enólico (37%), con una puntuación de $9,5 \pm 2$ en la escala de Child-Pugh y 23 ± 8 en la escala de MELD. En 54 pacientes (82%) se estableció el diagnóstico de infección. La infección más frecuente fue la neumonía (72%), seguida de la infección intraabdominal (18%), y la bacteriemia (5%). En los pacientes sin infección la mediana de PCT fue de 0,57 ng/ml (0,28-1,14) frente a 2,99 (1,31-9,4) $p < 0,001$ en aquellos con infección. La capacidad diagnóstica se mantuvo en los pacientes con infección intraabdominal. El punto de corte diagnóstico se estableció en 0,8 ng/ml (sensibilidad 83%, especificidad 75%, AUC 0,82 [0,702-0,93]).

Conclusiones: En los pacientes con cirrosis hepática la PCT es útil para identificar la presencia de infecciones bacterianas incluyendo las intraabdominales.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ramirez_pau@gva.es (P. Ramírez).

KEYWORDS

Procalcitonin;
Liver cirrhosis;
Infection;
Peritonitis

Usefulness of procalcitonin for diagnosing infection in critically ill patients with liver cirrhosis**Abstract**

Objective: To evaluate the usefulness of procalcitonin (PCT) for diagnosing infection in patients with liver cirrhosis admitted to an Intensive Care Unit.

Design: A retrospective study was carried out.

Scope: Intensive Care Unit. Versatile, twenty-four beds.

Participants Patients with liver cirrhosis admitted to our Intensive Care Unit in the last four years with suspected infection and measurement of PCT.

Results: Among the 255 patients with cirrhosis admitted to our unit, PCT was determined for the differential diagnosis of infection in 69 cases (27%). Three patients were excluded from analysis due to a lack of clinical data. The average stay was 10.6 ± 9.2 days, with a mortality rate of 65%. The origin of cirrhosis was mainly viral (57%) or alcoholic (37%). The Child-Pugh and MELD scores were 9.5 ± 2 and 23 ± 8 , respectively. Infection was diagnosed in 54 patients (82%). The most common infection was pneumonia (72%), followed by intraabdominal infections (18%) and bacteremia (5%). In patients without infection, the median PCT concentration was 0.57 ng/ml (range 0.28 to 1.14) versus 2.99 (1.31 to 9.4) in those with infection ($p < .001$). Diagnostic capacity was maintained in patients with intraabdominal infections. The diagnostic cutoff point was set at 0.8 ng/ml (sensitivity 83%, specificity 75%, AUC 0.82 [0.702-0.93]).

Conclusions: In patients with liver cirrhosis, PCT is useful for identifying bacterial infections, including intraabdominal processes.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones bacterianas constituyen una de las complicaciones más frecuentes y graves en el paciente con cirrosis hepática¹. En estos pacientes la existencia de factores iatrogénicos (diagnósticos y terapéuticos) y la alteración de diversos mecanismos inmunes favorecen el desarrollo de infecciones^{1,2}. Por otra parte, la disminución de la motilidad intestinal propia de estos pacientes, la hipoclorhidria y la disminución de la IgA intestinal permiten el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino². Este factor, unido a la disrupción del epitelio intestinal secundario al aumento del óxido nítrico propiciado por la hipertensión portal permite la traslocación bacteriana que finalmente se traducirá en bacteriemias (o endotoxinemias) y en peritonitis bacterianas espontáneas³⁻⁵.

En el paciente con cirrosis hepática la infección se acompaña con frecuencia de disfunción orgánica (en muchos casos por descompensación propia de la cirrosis) que le hace más proclive a presentar un desenlace fatal.

Por tanto es muy importante el diagnóstico precoz y certero de la infección bacteriana en el paciente con cirrosis. Sin embargo, los signos y síntomas propios de la infección con frecuencia pueden estar ausentes o ser difíciles de identificar en estos pacientes^{6,7}. Por ello resulta de especial interés la aplicación de biomarcadores en el algoritmo diagnóstico de la infección en el paciente con cirrosis.

La proteína C reactiva (PCR) se sintetiza en el hígado y por tanto su utilidad en este tipo de pacientes resulta incierta^{8,9}. La procalcitonina (PCT) se produce en múltiples parénquimas¹⁰⁻¹³ y además parece gozar de una mayor capacidad diagnóstica que la PCR¹⁴. Sin embargo, dado que la

PCT requiere de la existencia de una respuesta inflamatoria sistémica, podría resultar ineficaz en el diagnóstico de infecciones localizadas tales como la peritonitis bacteriana espontánea.

Con el fin de comprobar la utilidad de la PCT para diagnosticar las infecciones bacterianas en el paciente con cirrosis hepática, decidimos revisar la información procedente de todos los pacientes con cirrosis hepática y determinación de PCT que habían ingresado en nuestra unidad de cuidados intensivos (UCI).

Material y métodos

Tipo de estudio: estudio retrospectivo de casos consecutivos.

Criterios de inclusión: pacientes de más de 18 años, con diagnóstico establecido de cirrosis hepática, ingresados en la UCI en los últimos 4 años, y a los que durante su estancia se les realizó una determinación de PCT en las primeras doce horas de la sospecha de una infección. Los pacientes en los que no fue posible mediante los datos de la historia clínica determinar con seguridad si hubo infección durante su estancia en la UCI fueron excluidos.

Variables analizadas: datos demográficos; antecedentes médicos; datos referentes a su enfermedad hepática: etiología, puntuación en la escala Child-Pugh, puntuación en la escala MELD, tratamientos realizados; disfunción de otros órganos; escala APACHE II y escala SOFA; datos relacionados con procesos infecciosos: temperatura, cifra de leucocitos, cifra de neutrófilos, PCT.

Diagnóstico de cirrosis hepática: el diagnóstico se realizó por especialistas en patología hepática mediante un

algoritmo establecido que incluye una ecografía hepática con estudio Doppler y determinaciones analíticas para establecer el grado de disfunción hepática y su etiología.

Diagnóstico de infección: las historias de los pacientes incluidos en el estudio fueron revisadas para detectar los criterios diagnósticos de infección establecidos por el Centers for Disease Control and Prevention de Atlanta en asociación temporal con la determinación de PCT¹⁵.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) fue definida como la infección de la cavidad abdominal en ausencia de causa aparente que cumple los siguientes criterios: 1) >250 polimorfonucleares/mm³ de líquido ascítico y 2) cultivo positivo del líquido ascítico¹⁵.

Los pacientes fueron subdivididos en dos grupos en función de la existencia o no de infección.

Determinación de procalcitonina: la PCT sérica se determinó en las primeras doce horas en las que se sospechó la infección. Se analizó mediante tecnología TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emisión) en un analizador Kryptor (Brahms Diagnostica, Berlín, Germany).

Recogida de datos y análisis estadístico. Los datos se recogieron en una base de datos SPSS 17.0 y se analizaron mediante dicho programa. Se calculó la media, mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos para las variables continuas, y la frecuencia absoluta y relativa para las categóricas. Las variables categóricas se compararon mediante los test Chi cuadrado y test exacto de Fisher según indicación. La comparación de variables numéricas y categóricas se realizó con el test U de Mann-Whitney si la segunda variable era dicotómica y el test de Kruskal-Wallis si la variable tenía más de 2 categorías. Se consideró que existía significación estadística con una $p < 0,05$. La sensibilidad y especificidad de la PCT se determinó comparando a los pacientes con infección según las definiciones de la CDC con aquellos sin infección. El punto de corte óptimo se calculó mediante las curvas ROC.

Resultados

Características generales

Durante el tiempo de estudio en la UCI del Hospital la Fe ingresaron 255 pacientes con el antecedente de cirrosis hepática; en el 73% de los casos el ingreso estaba relacionado con una descompensación de su cirrosis hepática. En 69 casos (27%) se realizó al menos una determinación de PCT para el diagnóstico diferencial de infección. Tres pacientes en los que no fue posible mediante los datos de la historia clínica determinar con seguridad si hubo infección durante su estancia en la UCI fueron excluidos.

Las características de los pacientes incluidos se detallan en la [tabla 1](#). La mayoría fueron varones y la edad media fue relativamente baja ($52,4 \pm 11,5$ años). El antecedente médico más frecuente fue la diabetes mellitus (23,3%) y resulta llamativa la persistencia de hábitos tóxicos tales como el alcohol (29%) o el tabaco (28%). Un 11% de los casos ($n = 7$) había sido sometido a trasplante hepático y sufrían una recidiva de la cirrosis hepática sobre el injerto.

La etiología de la cirrosis fue en un 57% vírica (VHC o VHB), en un 37% fue enólica, en un 3% autoinmune y en un 3% por otras causas entre las que se encuentra el síndrome

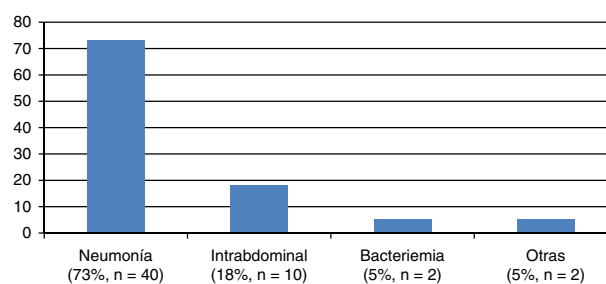


Figura 1 Etiología de las infecciones. La infección predominante fue la neumonía nosocomial. La infección intraabdominal fue la segunda en frecuencia (en este subgrupo incluimos la peritonitis bacteriana espontánea). En tercer lugar, se encuentra la bacteriemia primaria o asociada a catéter. Por último encontramos otro tipo de infecciones como la infección piel y partes blandas o la sinusitis.

de Budd-Chiari. Respecto al grado de cirrosis, la puntuación media en la escala de Child-Pugh fue de $9,5 \pm 2$ y en la escala de MELD una media de 23 ± 8 ([tabla 2](#)).

La mortalidad fue elevada (62,9%, $n = 43$) y en la mayoría de los casos (87%, $n = 40$) aconteció durante la estancia en UCI. El 13% ($n = 6$) restante falleció en el mismo ingreso hospitalario pero fuera de UCI; a dos de ellos se les realizó un trasplante hepático pero fallecieron en la unidad de reanimación.

Diagnóstico de infección

De los 66 pacientes incluidos en nuestro estudio, un 82% ($n = 54$) cumplieron criterios de infección. Según los criterios establecidos un 74,5% ($n = 41$) de estos pacientes presentaban sepsis severa o shock séptico¹⁶.

La infección predominante fue la neumonía nosocomial (74%); en el 62,5% de los pacientes con neumonía se logró el diagnóstico etiológico. Los microorganismos más comunes fueron; *Acinetobacter baumannii* (40%), *Pseudomonas aeruginosa* (16%) y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistente a la meticilina (12%). La infección intraabdominal fue la segunda en frecuencia (18%). En este subgrupo incluimos colitis infecciosa ($n = 1$, 11%), hematoma abscesificado ($n = 1$, 11%), absceso hepático ($n = 1$, 11%), infección de herida quirúrgica ($n = 1$, 11%) y peritonitis bacteriana espontánea ($n = 5$, 44%). Entre los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia destacan: *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Sphingobacterium multivorum*. En tercer lugar, se encuentra la bacteriemia primaria o asociada a catéter ($n = 3$, 5%). Los microorganismos que se aislaron en estos casos fueron; *S. aureus* y *E. coli*. En cuarto y último lugar, un 5% de los pacientes ($n = 2$) fueron diagnosticados de otro tipo de infecciones como la infección piel y partes blandas o la sinusitis ([fig. 1](#)).

La puntuación media en la escala de Child-Pugh y MELD, en los pacientes con y sin infección, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ([tabla 2](#)).

La mortalidad de los pacientes sin infección (75%) fue superior a la mortalidad de los pacientes con infección (62,9%) pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,74$). ([tabla 3](#)).

Tabla 1 Características generales de la población

Características basales	Total de pacientes (n = 66)	Con infección (n = 54)	Sin infección (n = 12)	p
Edad	52,4 ± 11,5	52,35 ± 11,9	53,75 ± 11,9	0,87
Sexo	M 22 (44%) H 44 (66%)	M 20(36,4%) H 34 (63,6%)	M 2 (17%) H 10 (83%)	0,18
Diabetes mellitus	23,3%	12 (70%)	4 (23,5%)	0,39
Dislipemia	8,7%	7 (100%)	0 (0%)	0,19
Hipertensión arterial	15%	9 (90%)	1 (10%)	0,47
Obesidad	3%	2 (100%)	0 (0%)	0,5
Fumador	28%	16 (70%)	4 (20%)	0,7
Hábito enólico	29%	18 (75,5%)	3 (14%)	0,6
Insuficiencia renal	17,4%	10 (83%)	1 (8,3%)	0,4
EPOC	7,2%	5 (80%)	0 (0%)	0,27
Accidente cerebrovascular	1,4%	1 (100%)	0 (0%)	0,63
Insuficiencia cardíaca	3%	1 (50%)	1 (50%)	0,23
Cardiopatía isquémica	2,9%	2 (100%)	0 (0%)	0,5
Neoplasia	7,2%	4 (80%)	0 (0%)	0,3
Hipertensión pulmonar	2,9%	1 (50%)	1 (50%)	0,23
Trasplante hepático	11%	5 (71%)	2 (28%)	0,43
VIH	10.1%	6 (75%)	1 (14,3%)	0,79
Anemia	2%	98%	0 (0%)	0,63

Tabla 2 Child-Pugh y MELD

	Total (n = 66)	Con infección (n = 54)	Sin infección (n = 12)	p
Child-Pugh	9,5 ± 2	9,27 ± 1,8	10,17 ± 2,1	p = 0,14
MELD	23 ± 8	21,95 ± 7,7	24,3 ± 7,5	p = 0,33

Biomarcadores de infección

Ni la cifra de leucocitos totales ni la cifra de neutrófilos fueron capaces de distinguir entre los pacientes con y sin infección (tabla 4). Sin embargo, la PCT sí fue claramente distinta entre los pacientes sin infección (0,57 ng/ml [0,3-1,1]) y los pacientes con infección (2,99 ng/ml [1,3,4,4,5,6,7,8,9]); $p < 0,001$. La curva ROC para evaluar la capacidad diagnóstica de la PCT mostró un

AUC de 0,82 [0,702-0,93] (fig. 2); el mejor punto de corte en función de su sensibilidad y especificidad fue de 0,8 ng/ml (sensibilidad 83% y especificidad 75%).

Tras excluir a los pacientes trasplantados (n=7), se mantuvieron los resultados ($p=0,004$). Al analizar exclusivamente a los pacientes trasplantados la cifra de PCT fue superior en los pacientes con infección frente a los no infectados (4,20 [1,4-10,2] vs. 0,16 [0,1-0,23]) aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,053$).

Tabla 3 Estancia, morbimortalidad

	Total de pacientes (n = 66)	Con infección (n = 54)	Sin infección (n = 12)	p
Estancia	10,6 ± 9,2	11,4 ± 10,035	6,75 ± 2,1	0,091
Mortalidad	43 (65%)	34 (62,9%)	9 (75%)	0,74
SOFA	10,8 ± 4,7	10,91 ± 4,7	4 ± 1	0,13

Tabla 4 Características de biomarcadores en los pacientes con y sin infección

	Sin infección (n = 12)			Con infección (n = 54)			p
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
PCT (ng/ml)	0,57	0,3	1,1	2,9	1,3	9,4	0,001
Leucocitos (mcl)	10500	6950	12850	9500	6100	15000	0,92
Neutrófilos (mcl)	7068	4660	11260	7125	4500	13500	0,7

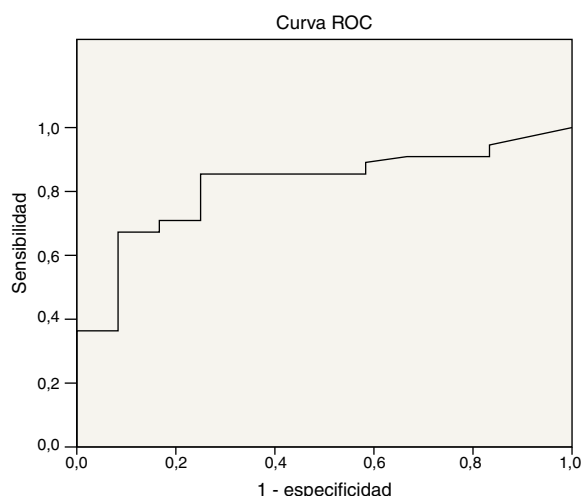


Figura 2 Curva ROC de la PCT. AUC de 0,82 [0,702–0,93]; el mejor punto de corte en función de su sensibilidad y especificidad fue de 0,8 ng/ml (sensibilidad 83% y especificidad 75%).

La situación de sepsis severa o shock séptico se acompañó de cifras más elevadas de PCT (3,62 [1,74–9,6] vs. 1,23 [0,78–3,1]; $p=0,042$).

El comportamiento de la PCT fue semejante entre los distintos tipos de infección ($p=0,17$). Se comparó el comportamiento de la PCT entre los pacientes con infección intraabdominal y los pacientes sin infección. La mediana de PCT en los pacientes con infección intraabdominal fue de 3 ng/ml [1,3,4,5,6], en el caso de pacientes sin infección fue de 0,57 ng/ml [0,3–1,1]; con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$). La PCT también resultó significativa al comparar a los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea con los pacientes sin infección (3,6 ng/ml [1,3,4,4] vs. 0,57 ng/ml [0,3–1,1]; $p=0,01$).

Discusión

Los principales hallazgos de nuestro estudio son los siguientes: 1) La PCT es un biomarcador útil para el diagnóstico de la infección en el paciente cirrótico; 2) el comportamiento de la PCT es similar entre las diversas infecciones diagnosticadas en nuestra población y 3) las infecciones intraabdominales del paciente con cirrosis hepática, incluyendo la peritonitis bacteriana espontánea, también cursan con un aumento significativo de la PCT sérica.

La incidencia y las consecuencias de las infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis hepática son trascendentales en la práctica clínica por lo que resulta de gran valor la obtención de eficaces herramientas diagnósticas^{2,17}.

Debido a que el hígado es la fuente principal de síntesis de la PCR, los pacientes con cirrosis o incluso con disfunción hepática producen una menor cantidad de esta molécula cuando se comparan con sujetos sin este tipo de disfunción^{18,19}. Por tanto este biomarcador de inflamación ha quedado relativamente relegado en el campo de la cirrosis hepática. La PCT es segregada por múltiples parénquimas por lo que la disfunción hepática grave no debería interferir con sus niveles séricos²⁰. No obstante, un estudio experimental mostró la ausencia de PCT ante la administración

de endotoxina en un mono anhepático frente a dos controles sanos; situación difícilmente trasladable a la práctica clínica²¹. Por otra parte diversos estudios observacionales en pacientes con cirrosis hepática atendidos en urgencias o en la sala de hospitalización han mostrado que la PCT es eficaz en el diagnóstico de la infección^{22–26}.

El único trabajo realizado hasta el momento en paciente crítico incluyó pacientes con infección demostrada que fueron estudiados en función de la existencia o no de cirrosis hepática; los autores observaron unas concentraciones séricas de PCR y PCT inferiores en caso de disfunción hepática aunque sin diferencias estadísticamente significativas²⁷. Nuestra cohorte de pacientes críticos muestra resultados similares a los observados en otras poblaciones, apoyando la utilidad diagnóstica de este biomarcador en el paciente con cirrosis hepática ingresado en la UCJ^{24–26}.

Diversos trabajos cuestionan la utilidad de la PCT en el diagnóstico de la infección localizada. La infección intraabdominal, y especialmente la peritonitis bacteriana espontánea puede tener una escasa repercusión sistémica incluyendo la ausencia o déficit de respuesta inflamatoria (biomarcadores) sérica. Spahr et al. realizaron un estudio prospectivo de casos y controles en pacientes cirróticos con y sin PBE, y analizaron el comportamiento de la PCT, IL-6 y PCR séricas. Tanto la PCT como la PCR séricas fueron más elevadas en los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea^{28,29}. También nuestro estudio mostró la utilidad de la PCT para identificar a los pacientes críticos con PBE. Otro factor que puede afectar a la capacidad diagnóstica de los biomarcadores de inflamación es la gravedad de la infección que afecta al paciente. Al igual que en trabajos previos, nuestro estudio muestra que en pacientes con sepsis severa o shock séptico la cifra de PCT es más elevada¹⁶.

Nuestro trabajo tiene importantes limitaciones. En primer lugar se trata de un estudio retrospectivo por lo que, a pesar de que las historias clínicas recogían con detalle los datos relacionados con la infección, no podemos descartar algún defecto de exactitud. En segundo lugar en el trabajo solo se analizó la PCT por lo que no podemos analizar el comportamiento de otros biomarcadores como la PCR. Aunque la biopsia hepática es la prueba más específica y sensible en el diagnóstico de la cirrosis hepática hoy en día el diagnóstico se realiza a través de métodos no invasivos, entre los que destaca el empleo de la ecografía abdominal que posee una alta especificidad que puede incrementarse gracias al empleo del Doppler. La biopsia hepática se reserva principalmente, para valorar el grado de afectación hepática y determinar la etiología de la misma^{30,31}.

Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio muestran que la PCT es una eficaz herramienta diagnóstica para la infección en el paciente con cirrosis hepática, incluyendo la infección intraabdominal/PBE, lo que le convierte en una excelente ayuda para el diagnóstico diferencial del proceso infeccioso en esta población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Carly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;18:353-8.
2. Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J, Riordan SM. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterology.* 2006;14:1493-502.
3. Ancel D, Barraud H, Bronowicki JP. Intestinal permeability and cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30:460-8.
4. Palma P, Mihaljevic N, Hasenberg T, Keese M, Koepfel TA. Intestinal barrier dysfunction in developing liver cirrhosis; An in vivo analysis of bacterial translocation. *Hepatol Res.* 2007;37:6-12.
5. Guarner G, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:27-31.
6. Preda S, Trifan A, Gîrleanu I, Stanciu C, Cojocariu. Infectious complications in patients with liver cirrhosis. *CRev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2014;118:590-7.
7. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2542-54.
8. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S1-12.
9. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol.* 2014;27:113-20.
10. Nishikura T. Procalcitonin production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med.* 1999;25:1031.
11. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock.* 2003;19:187-90.
12. Peres Bota D, van Nuffelen M, Zakariah A, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med.* 2005;146:347-51.
13. Eyraud D, Ayed SB, Tanguy ML, Vézinet C, Siksik JM, Bernard M, et al. Procalcitonin in liver transplantation: are high levels due to donors or recipients? *Crit Care.* 2008;12:85-92.
14. Lin KH, Wang FL, Wu MS, Jiang BY, Kao WL, Chao HY, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Sep;80:72-8.
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988;16:128-40.
16. García de Guadiana-Romualdo LM, Rebollo-Acebes S, Esteban-Torrella P, Jiménez-Sánchez R, Hernando-Holgado A, Ortín-Freire A, et al. Prognostic value of lipopolysaccharide binding protein and procalcitonin in patients with severe sepsis and septic shock admitted to intensive care. *Med Intensiva.* 2014.
17. Husová L, Husa P, Senkyřík M, Lata J. Procalcitonin as a indicator of infectio in patient with liver cirrhosis. *Vnitr Lek.* 2004;50:153-6.
18. Park WB, Lee KD, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee HS, et al. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;51:227-30.
19. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: A comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med.* 2006;32:1344-51.
20. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglohner W, Agay D, Bohuon C. Production of procalcitonin in non-throidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res.* 2003;35:290-5.
21. Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock.* 2003;19:187-90.
22. Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in descompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol.* 2003;41:165-70.
23. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver Disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:525-30.
24. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, Nogueira CL, Bazzo ML, Narciso-Schiavon JL, et al. Acute phase protein for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Annals of Hepatology.* 2013;12:431-9.
25. Marciano S, Haddad L, Martínez AP, Posadas ML, Piñero F, Mora GJ, et al. Ultra-sensitive PCT may help rule out bacterial infections in patients with cirrhosis. *Annals of Hepatology.* 2014;13:541-7.
26. Li CH, Yang RB, Pang JH, Chan SS, Lin CC, Chen CH, et al. Procalcitonin as biomarker for bacterial infection in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2011;18:122.
27. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med.* 2005;146:347-51.
28. Spahr L, Morard I, Hadenque A, Vadas L, Pugin J. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterol.* 2001;48:502-5.
29. Yank SK, Xiao L, Zhang H, Xu XX, Song PA, Liu FY, et al. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Dis.* 2014;14:452.
30. Faisal M, Emmet B. Liver biopsy for histological assessment-the case against. *Saudi J Gastroenterol.* 2010;16:124-32.
31. Stauber R, Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4287-94.