

## Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos

MARÍA FLORENCIA PRIETO<sup>a</sup>, JORGE KILSTEIN<sup>a</sup>, DANIEL BAGILET<sup>a</sup> Y STELLA MARIS PEZZOTTO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Segunda Cátedra de Clínica Médica. Hospital Escuela Eva Perón. Granadero Baigorria. Rosario. Argentina.

<sup>b</sup>Instituto de Inmunología. Facultad de Ciencias Médicas. Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. Rosario. Argentina.

**Objetivo.** Determinar el valor pronóstico de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

**Diseño.** Cohorte retrospectiva.

**Pacientes.** Se estudió a 879 pacientes ingresados en la UCI por cualquier causa durante 2 años y que permanecieron al menos 24 horas.

**Método.** Se determinó la concentración de PCR al ingreso y se calculó a su vez la puntuación APACHE II a las 24 horas. Los valores de PCR fueron correlacionados con la puntuación APACHE II junto con otras variables (sexo, edad, enfermedad de ingreso, días de ingreso).

**Resultados.** Las concentraciones de PCR más altas se obtuvieron de los sujetos que ingresaron por enfermedad infecciosa o shock séptico-fallo multiorgánico. Los pacientes con valores de PCR > 10 mg/dl tenían un promedio de edad y puntuación APACHE II mayores, permanecieron internados por más tiempo y la mortalidad fue más elevada ( $p < 0,0001$ ). El valor predictivo de muerte fue mayor a medida que aumentaron los valores de PCR, con una especificidad del 72,3% cuando la cifra superaba los 10 mg/dl.

**Conclusiones.** La PCR constituye un marcador evolutivo precoz, específico y de bajo costo, cualidades que permiten proponerlo como examen sistemático al ingreso de los pacientes en la UCI.

**PALABRAS CLAVE:** Proteína C reactiva. APACHE II. Unidad de cuidados intensivos. Pronóstico. Mortalidad.

### C-REACTIVE PROTEIN AS A MARKER OF MORTALITY IN INTENSIVE CARE UNIT

**Objective.** To determine C-reactive protein (CRP) prognostic value and in patients admitted to the intensive care unit (ICU).

**Design.** Retrospective cohort study.

**Patients.** A total of 879 patients admitted to the ICU for any cause over a 2-year period and who were hospitalized at least for 24 hours were studied.

**Method.** CRP levels were determined on admission and the value of the APACHE II score at 24 hours. The CRP values were correlated with APACHE II score along with other variables (gender, age, disease at onset, length of stay).

**Results.** The highest CRP levels were those from subjects admitted for an infectious disease or shock-sepsis-multiple organ failure. Patients with CRP values greater than 10 mg/dl were older, had higher APACHE II score, remained hospitalized for more time and the mortality rate was higher in this group ( $p < 0.0001$ ). CRP predictive value for mortality was higher as it increased in level with a specificity of 72.3% when these were over 10 mg/dl.

**Conclusions.** CRP is an early and specific indicator of outcome, qualities that make it useful as a routine test of patients at admission to the ICU.

**KEY WORDS:** C-reactive protein. APACHE II. Intensive care unit. Prognostic. Mortality.

Correspondencia: Dra. M.F. Prieto.  
Sarmiento 224. Concordia (3200). Entre Ríos. Argentina.  
Correo electrónico: maflorenciap@yahoo.com.ar

Manuscrito aceptado el 31-3-2008

### INTRODUCCIÓN

La determinación de marcadores de inflamación séricos se emplea cada vez con más frecuencia para el diagnóstico y el pronóstico de diversas enfermedades críticas<sup>1-3</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. La interleucina (IL) 6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) causan su inducción<sup>4</sup>.

Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la amplificación de la capacidad del complemento, la opsonización de bacterias y la estimulación de células fagocíticas.

A diferencia de la velocidad de sedimentación globular, la PCR se eleva más rápidamente en respuesta a los estímulos y sus concentraciones séricas disminuyen velozmente cuando éstos cesan. No presenta diferencias por sexos ni sus valores se ven afectados por otras condiciones como anemia, policitemia o morfología eritrocitaria<sup>5</sup>.

La PCR, como muchas proteínas de fase aguda, se encuentra normalmente en concentraciones séricas < 0,1-0,2 mg/dl. Sin embargo, puede elevarse a valores entre 0,2 y 1 mg/dl debido a ciertas condiciones clínicas que cursan con un grado leve de inflamación, como osteoartritis, obesidad, tabaquismo, fallo renal, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y/o enfermedad periodóntica<sup>4</sup>.

Frente al estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 6 a 8 h y alcanzan un pico máximo a las 48 h para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre 4 y 9 h. Esto hace que pueda ser útil también como marcador evolutivo en las enfermedades inflamatorias crónicas<sup>5</sup>.

La determinación del pronóstico en pacientes críticos puede ser fundamental para la adecuada implementación de recursos terapéuticos de manera oportuna y proporcionada al riesgo. Para ello se han diseñado diversos sistemas de clasificación de severidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) como el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-score), el ODIN (Organ Dysfunction and/or Infection), el SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment-score) y otros<sup>6-8</sup>. De todos ellos, el APACHE II<sup>8</sup> es el más usado en la práctica diaria.

Se han realizado diversos estudios para determinar el perfil de los reactantes de fase aguda en pacientes críticos y evaluar su utilidad como marcadores de severidad, con resultados diversos<sup>9-11</sup>.

El objetivo de este estudio es correlacionar las concentraciones de PCR al ingreso en UCI con la puntuación APACHE II a las 24 h de ingreso, para determinar la sensibilidad y la especificidad de este reactante de fase aguda como factor pronóstico de mortalidad.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio de cohorte retrospectiva fue realizado con datos de pacientes ingresados en la UCI del Hospital Escuela Eva Perón, un servicio polivalente

de tercer nivel con 9 camas, desde el 1 de abril de 2005 al 31 de marzo de 2007.

Se incluyeron en el trabajo los datos de todos los pacientes mayores de 18 años y de ambos sexos admitidos por cualquier causa en ese período y que permanecieron ingresados, por lo menos, 24 h.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Escuela Eva Perón.

## Procedimiento

De la base de datos del servicio se tomaron, de cada uno de los pacientes, los siguientes datos: edad, sexo, enfermedad de ingreso, días de ingreso, evolución, puntuación APACHE II y PCR al ingreso.

Las enfermedades de ingreso se clasificaron en: cardiovascular, infecciosa, respiratoria, neurológica, postoperatoria, traumatismo, digestiva, endocrinológica, shock séptico-fallo multiorgánico, toxicológica, nefrológica, metabólica, complicaciones del embarazo y otras.

Para la determinación de PCR en mg/dl se utilizó el método inmunoturbidimétrico potenciado en partículas (Roche Diagnostics GmbH®). Para dicho examen se separaron 5 ml de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos sistemáticos en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2.500 rpm durante 5 min. El valor de referencia fue < 0,5 mg/dl, con un intervalo de confianza del 95%.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o como mediana e intervalo. Para la comparación de las variables continuas se utilizaron la prueba de la t de Student, la U de Mann-Whitney y el análisis de la variancia para comparaciones múltiples. La asociación entre variables cuantitativas se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones de proporciones se aplicó la prueba de la  $\chi^2$ . En todos los casos se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

Se graficaron curvas ROC para evaluar factores pronósticos de mortalidad y se calcularon las áreas bajo la curva y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se estimaron los riesgos relativos de muerte mediante el cálculo de *odds ratio* (OR) aplicando análisis de regresión logística. Para evaluar su significación estadística se calcularon los IC del 95%. La bondad del ajuste del modelo logístico se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow y de la curva de calibración.

**TABLA 1. Motivos de ingreso en la unidad de cuidados intensivos**

Enfermedad	n (%)
Cardiovascular	235 (26,7)
Postoperatorio	167 (19)
Neurológica	103 (11,7)
Respiratoria	98 (11,1)
Infecciosa	64 (7,3)
Shock séptico y fallo multiorgánico	64 (7,3)
Traumatismo	54 (6,1)
Digestiva	43 (4,9)
Toxicológica	8 (0,9)
Nefrológica	7 (0,8)
Metabólica	6 (0,7)
Endocrinológica	5 (0,6)
Complicación del embarazo	5 (0,6)
Otras	20 (2,3)
Total	879 (100)

Para la realización de los cálculos y gráficos se utilizó el programa STATA 6.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Durante el período utilizado para el estudio ingresaron en la UCI 1.021 pacientes de los que 879 reunieron los criterios de inclusión; 539 (61,3%) varones y 340 (38,7%) mujeres. La edad promedio de los pacientes fue  $55,6 \pm 17,3$  (intervalo, 18-98) años;  $54,9 \pm 16,6$  años en los varones y  $56,6 \pm 18,3$  años en las mujeres ( $p = 0,164$ ).

Los motivos de ingreso en UCI de los pacientes se muestran en la tabla 1.

### Puntuación APACHE II, días de ingreso y valores de PCR

El índice medio de gravedad APACHE II fue  $14 \pm 9,7$ , con un intervalo de variación entre 0 y 57.

El promedio de días de ingreso fue  $5,7 \pm 7,9$ ; la mediana, 3 días, y el intervalo, 1-86. El 50% de los pacientes estuvo ingresado entre 2 y 6 días; el 17,1%, 1 día, y el 80%, entre 1 y 7 días. Sólo el 20% restante permaneció en UCI por más de una semana (el 12%, entre 8 y 14 días, y el 8%, más de 14 días).

La PCR promedio fue  $10,2 \pm 12,7$  (intervalo, 0-53) mg/dl, con una mediana de 4,6. En la figura 1 se puede apreciar el porcentaje de pacientes en relación con la concentración de PCR encontrada.

### PCR según enfermedad de ingreso

Según puede observarse en la tabla 2, las medias de PCR al ingreso más altas fueron las de los pacientes con shock séptico-fallo multiorgánico ( $24,1 \pm 14$ ) y las de quienes ingresaron por enfermedades infecciosas ( $20,1 \pm 14,6$ ). Las medias más bajas fueron las de los pacientes con enfermedades toxicológicas ( $2 \pm 3$ ) y neurológicas ( $4,8 \pm 8,3$ ) y las de las mujeres ingresadas por complicaciones del embarazo ( $4,5 \pm 4,1$ ).

### PCR según diversas variables

Al comparar en tres grupos según los valores de PCR obtenidos al ingreso, se observa que los pacientes con concentraciones de PCR  $> 10$  mg/dl presentaron una media de edad mayor, valores de APACHE II significativamente mayores, requirieron más días de ingreso y la tasa de mortalidad fue mayor ( $p < 0,0001$ ) (tabla 3).

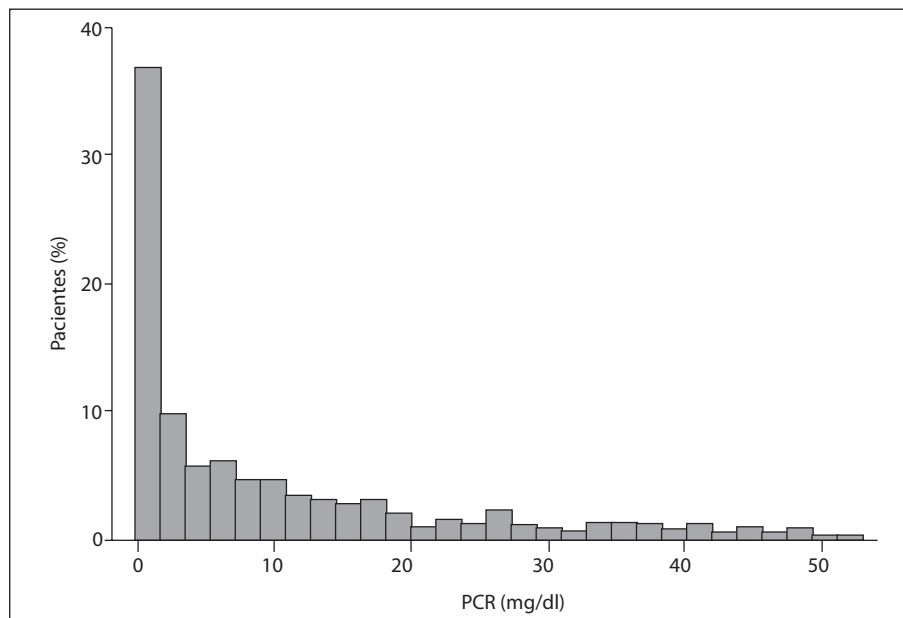


Figura 1. Valores de proteína C reactiva (PCR) al ingreso.

**TABLA 2. Valores de proteína C reactiva según enfermedad de ingreso**

Enfermedad	n	Media ± DE	Mediana (intervalo)
Cardiovascular	235	5 ± 8,2	1,7 (0,1-49,3)
Postoperatoria	167	13,1 ± 13,2	9,3 (0-49,8)
Neurológica	103	4,8 ± 8,3	1,4 (0-53)
Respiratoria	98	12,7 ± 12,7	9 (0,1-46)
Infecciosa	64	20,1 ± 14,6	17,5 (0,3-52,3)
Shock séptico y fallo multiorgánico	64	24,1 ± 14	23,1 (0,1-50,4)
Traumatismo	54	7,1 ± 10,8	3 (0-49,8)
Digestiva	43	7,5 ± 11,2	2,4 (0,2-42,8)
Toxicológica	8	2 ± 3	1,1 (0,1-9,3)
Nefrológica	7	13,6 ± 14,1	8,5 (0,7-43)
Metabólica	6	7,9 ± 6,8	7 (0,1-17,7)
Endocrinológica	5	16,5 ± 17	12,1 (1,2-41)
Complicación del embarazo	5	4,5 ± 4,1	2,4 (1,5-11)
Otras	20	3,8 ± 5,6	0,8 (0,1-18,1)
Total	879	10,2 ± 12,6	4,6 (0-53)

DE: desviación estándar.

**TABLA 3. Valores de proteína C reactiva (PCR) según diversas variables**

Variables	PCR (mg/dl)			p
	< 1	1-10	> 10	
Pacientes, n (%)	240 (27,3)	345 (39,2)	294 (33,4)	
Edad (años)	52,7 ± 16,3	54,8 ± 17,7	58,8 ± 17,1	0,0001
Días de ingreso	4,1 ± 4,4	5,1 ± 6,1	7,7 ± 11	0,0001
APACHE II	11,5 ± 9,2	13,3 ± 9,7	16,8 ± 9,3	0,0001
Muertes, n (%)	34 (14,2)	79 (22,9)	113 (38,4)	0,0001
Total	240 (27,3%)	345 (39,2%)	294 (33,4%)	

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. Valores expresados como media ± desviación estándar, excepto donde se indica.

### PCR y mortalidad

La tasa de mortalidad general en esta serie de pacientes fue del 25,7%. Durante la estancia en la UCI fallecieron 226 pacientes y en ellos la PCR promedio fue 15,1 ± 14,3 (mediana, 10,2; intervalo, 0,1-51,5) mg/dl, frente a 8,5 ± 11,6 (mediana, 2,9; intervalo, 0-53) mg/dl en los supervivientes (p < 0,001). La diferencia entre estas medianas fue estadísticamente significativa (p < 0,0001).

La distribución de los pacientes según sus valores de PCR y evolución se muestra en la figura 2.

El valor de APACHE II promedio fue 22,5 ± 9,3 para los pacientes fallecidos y 11 ± 7,9 para los supervivientes (p < 0,001).

Se encontró una relación positiva con significación estadística entre los valores de la puntuación APACHE II y los de PCR (coeficiente de correlación de Spearman, r = 0,27; p < 0,01).

Con el propósito de valorar la utilidad de la PCR como predictor de mortalidad, se calculó el área bajo la curva (ABC), que fue de 0,659 (IC del 95%, 0,617-0,7) con una buena capacidad discriminativa. Al calcular el ABC correspondiente a la puntuación de APACHE II, ésta fue de 0,848 (IC del 95%, 0,820-0,876) y también significativa (p < 0,001). La diferencia entre las áreas bajo la curva ROC fue estadísticamente significativa (p < 0,0001) (fig. 3).

Para valores de PCR mayores que 1 mg/dl la especificidad fue del 33,2% y la sensibilidad, del 83,6%,

con un valor predictivo positivo del 30,2%; para valores de PCR > 10 mg/dl la especificidad fue del 72,3%, pero la sensibilidad, tan sólo del 50%, con un valor predictivo positivo del 38,4%.

### Evaluación del riesgo de muerte según valores de PCR, ajustado por índice de gravedad APACHE II, sexo, edad y días y enfermedad de ingreso

Al ajustar por las variables intervinientes en el análisis multivariable, el riesgo de muerte es similar en ambos sexos (OR = 1,19; p = 0,370). El riesgo se incrementa un 16% por cada unidad de aumento en el valor de APACHE II.

Además, el riesgo de muerte es 1,7 veces mayor en los individuos con valores de PCR al ingreso entre 1 y 10 mg/dl y 2,3 veces mayor en los pacientes con PCR > 10 mg/dl, al compararlos con aquellos cuyos valores de PCR al ingreso son < 1 mg/dl (p < 0,05) (tabla 4).

Se pudo observar que el número de muertes se incrementa a mayor valor de PCR al ingreso en UCI, con lo cual se obtiene una tasa de mortalidad del 3,5% en aquellos con PCR < 1 mg/dl en comparación con un 5% en los pacientes con PCR > 10 mg/dl (p < 0,05).

Como se puede apreciar en la figura 4, el análisis multivariable combinando PCR y APACHE II presentó un ABC de 0,8685. Si bien este resultado supera a los valores de ABC obtenidos para cada parámetro,

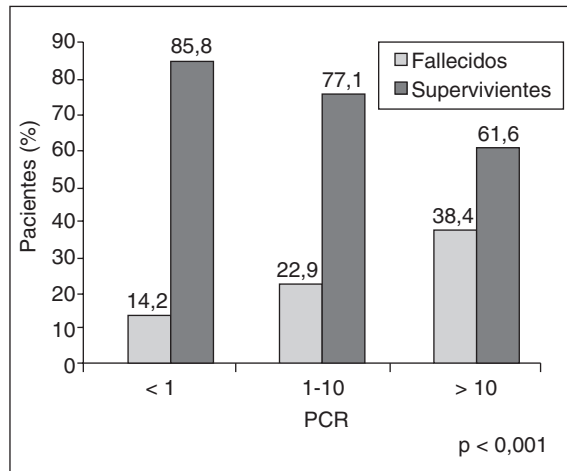


Figura 2. Distribución de los pacientes según valores de proteína C reactiva (PCR) y evolución.

tro evaluado en forma independiente, su contribución no es sustancial en la predicción de mortalidad.

### Análisis de supervivencia

El 50% de los pacientes se mantenían con vida a las 2 semanas del ingreso (percentil 50 = 14; IC del 95%, 12-18 días). Sin embargo, un 25% de los pacientes fallecieron durante los primeros 7 días (percentil 25 = 7 días) y un 25% se mantenía con vida después de 32 días (percentil 75 = 32 días).

La supervivencia fue menor a medida que aumentaban los días de ingreso. A su vez, al comparar en tres grupos según los valores de PCR al ingreso, se evidenció además que los pacientes con PCR más ba-

jas presentaron mayor supervivencia con respecto a aquellos con valores más altos.

### DISCUSIÓN

Desde su descubrimiento, se ha utilizado la PCR como herramienta diagnóstica y marcador serológico predictor de la evolución en diversas entidades nosológicas como apendicitis, pancreatitis aguda, sepsis, enfermedad inflamatoria pelviana, neumonía, enfermedad coronaria, etc.<sup>5</sup>.

Hay estudios con resultados diversos con respecto a la utilidad de la PCR como marcador pronóstico. La mayoría no ha podido demostrar una correlación entre la concentración de PCR al ingreso con la sobrevida de los pacientes<sup>1,3,9</sup>. Sin embargo, Lobo et al<sup>12</sup> confirmaron la relación entre las concentraciones de PCR, la severidad de disfunción orgánica múltiple y la mortalidad.

Presterl et al<sup>11</sup> pudieron correlacionar la puntuación de APACHE III con los valores de PCR obtenidos en el cuarto día de ingreso. En nuestro estudio los valores de PCR al ingreso en UCI se correlacionaron directamente con el índice de gravedad APACHE II calculado a las 24 h de ingreso, lo que confirma su utilidad como herramienta de predicción precoz, ya que permite estimar el pronóstico de evolución sin necesidad de esperar que se cumplan las 24 h necesarias para calcular el APACHE II<sup>5,13</sup>.

Otros autores han determinado los valores de PCR en forma seriada debido a que se ha demostrado que los valores de este marcador biológico varían durante la evolución del proceso patológico<sup>10,11</sup>. El descenso en las concentraciones de PCR conlleva mayor probabilidad de sobrevida y predice una evolución favorable, como se ve reflejado en otros trabajos<sup>3,13</sup>. En nuestro estudio una sola determinación de la concentración plasmática al ingreso fue suficiente para estimar el pronóstico y la morbimortalidad.

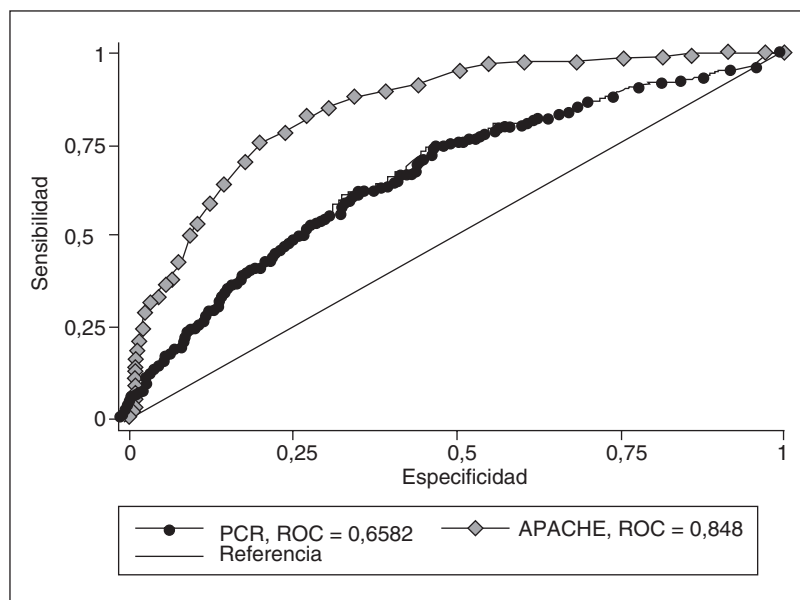


Figura 3. Curva de eficacia diagnóstica de la proteína C reactiva (PCR) al ingreso y el índice de gravedad APACHE II como marcadores de mortalidad.

**TABLA 4. Riesgo de muerte según concentraciones de proteína C reactiva (PCR) y otros factores**

Factor de riesgo	OR <sup>a</sup>	p	IC del 95%
PCR 1-10 mg/dl <sup>b</sup>	1,71	0,046	1,01-2,90
PCR > 10 mg/dl <sup>b</sup>	2,31	0,002	1,37-3,90
APACHE II	1,16	0,0001	1,13-1,18
Mujeres/varones	1,19	0,370	0,81-1,73
Edad	1,01	0,082	1-1,02

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.  
<sup>a</sup>Ajustados además por enfermedad de ingreso.  
<sup>b</sup>Comparados con PCR < 1 mg/dl.

Hay estudios que a su vez demuestran la utilidad de la PCR como predictor de mortalidad luego del alta de la UCI, así como para estimar el reingreso. A diferencia de nuestro trabajo, éstos han basado sus estudios en las concentraciones de PCR determinadas antes de las 24 h del alta de la UCI<sup>14,15</sup>.

Se ha indicado que la procalcitonina (PCT) es mejor marcador de sepsis e inflamación que la PCR<sup>3,13,16,17</sup>, no obstante, su determinación es más costosa y más lenta<sup>2</sup>.

Las concentraciones de PCR más altas se obtuvieron de los sujetos que ingresaron por enfermedad infecciosa o shock séptico-fallo multiorgánico. Dichos resultados concuerdan con los obtenidos en otros trabajos, donde el perfil de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1, TNF $\alpha$ ) y los valores de PCR y PCT se encontraban más elevados en los procesos de sepsis<sup>2,3,9,13,18</sup>.

Se evidencia, a su vez, una relación directamente proporcional entre los valores de PCR, la edad, los días de ingreso en UCI y la puntuación APACHE II. Los pacientes con PCR > 10 mg/dl tenían un promedio de edad mayor, permanecieron ingresados por más tiempo y, además, presentaron valores de APACHE II significativamente mayores. De forma simi-

lar, otros autores observaron concentraciones de PCT más elevadas en los pacientes tratados por un período mayor<sup>13</sup>.

Se puede observar que las cifras de PCR se encontraban más elevadas en personas de mayor edad. Se ha demostrado que las personas mayores tienen una respuesta de fase aguda alterada con un incremento más rápido de las concentraciones de PCR que los jóvenes<sup>2</sup>. Esto probablemente esté influido por condiciones previas, como enfermedad coronaria, hipertensión arterial, osteoartritis, insuficiencia renal, etc., que hacen que las concentraciones basales de PCR sean ligeramente mayores que las de los más jóvenes<sup>5</sup>.

El valor predictivo de muerte para la PCR es mayor a medida que aumentan sus concentraciones, con una especificidad del 72,3% cuando éstas superan los 10 mg/dl, como se evidenció en nuestro estudio. Tanto el riesgo relativo de muerte como la tasa de mortalidad aumentan a medida que se incrementan los valores de PCR al ingreso. Si bien mediante la curva ROC pudimos verificar que la PCR al ingreso es un buen predictor de mortalidad, el APACHE II sigue siendo un mejor parámetro.

## CONCLUSIONES

Los datos analizados permiten inferir que es posible identificar mediante los valores de PCR al ingreso en UCI a los pacientes que presentarán un pronóstico más desfavorable, con lo cual se podría implementar medidas terapéuticas más agresivas para intentar modificar dicha evolución.

Del análisis de los resultados es posible establecer que el valor sérico de la proteína C reactiva constituye un marcador evolutivo precoz, específico y de bajo costo, cualidades que permiten proponerlo como examen sistemático al ingreso de los pacientes en la UCI.

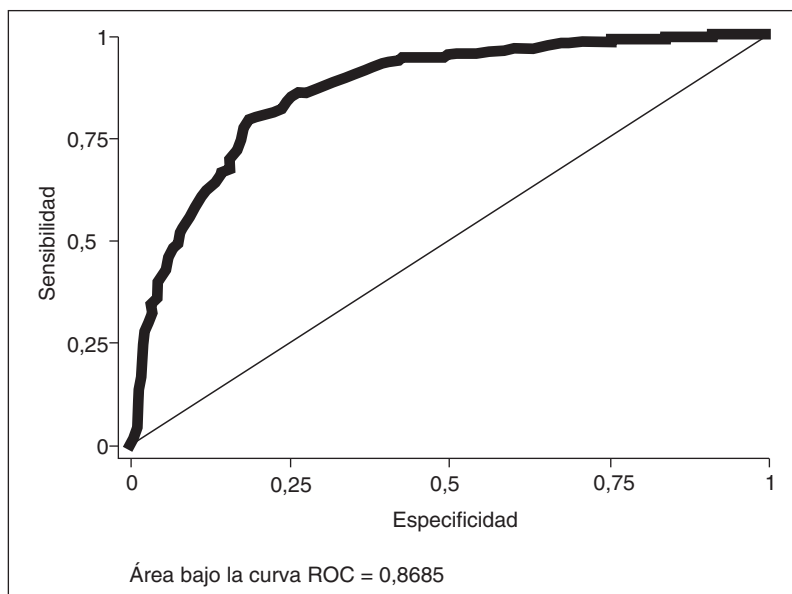


Figura 4. Curva ROC de calibración del modelo multivariable de proteína C reactiva combinado con el APACHE II.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, De Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porras-Ballesteros JA. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:761-5.
2. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 2004;30:2038-45.
3. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 2002;30:757-62.
4. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
5. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17:1019-25.
6. Fagon JY, Chastre J, Novara A, Medioni P, Gilbert C. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. *Intensive Care Med*. 1993;19:137-44.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
9. Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30:271-5.
10. Friedland JS, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screamon NJ, Veseley MJ, et al. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 1996;24:1775-81.
11. Presterl E, Staundinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, et al. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:825-32.
12. Lobo SMA, Lobo FRM, Peres Bota D, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123:2043-9.
13. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med*. 2002;30:529-35.
14. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: A nested case-control study. *J Crit Care*. 2006;21:259-65.
15. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2007 (doi: 10.1007/s00134-007-0928-0).
16. Piechota M, Banach M, Irzmanski R, Barylski M, Piechota-Urbancka M, et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J Intensive Care Med*. 2007;22:232-9.
17. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care Med*. 2006;10:R1 (doi: 10.1186/cc3910).
18. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baaumgartner JD, Glauser M. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med*. 1991;91:23-9.