

Investigación original

Procalcitonina como biomarcador de daño renal agudo en pacientes con sepsis y choque séptico

Procalcitonin as a biomarker for acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock

Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez, Luis Arnoldo Muñoz-Nevárez, Evelyn Fabiola Morraz-Mejía, Rodolfo Alejandro Moreno-Alvarado, Marisol López-Ceja, José Manuel Montalbán-Castellanos, Guillermo García-García

Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Servicio de Nefrología y Medicina Interna*, Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

Introducción: hasta el 60 % de los pacientes con sepsis desarrollan daño renal agudo. La procalcitonina indica la presencia de sepsis y puede predecir un daño renal agudo.

Objetivos: determinar los valores de procalcitonina como biomarcador predictor de daño renal agudo y sus complicaciones en el espectro de sepsis.

Métodos: estudio transversal. Se midió procalcitonina durante las 24 horas de hospitalización. Se determinó el área bajo la curva, el error estándar, la sensibilidad y especificidad de los valores de procalcitonina relacionado con daño renal agudo.

Resultados: un total de 72 pacientes con edad de 51 años (rango 18–79); 35 (48,6 %) casos eran hombres, 44 (61,1 %) presentaron sepsis, 14 (19,4 %) choque séptico, 11 (15,3 %) sepsis severa y 3 (4,2 %) hipotensión inducida por sepsis. Encontramos una elevación de procalcitonina ($\geq 0,5$ ng/mL) en 54 (75 %) pacientes; presentaron daño renal agudo 42 (58,3 %) casos; estadio KDIGO 1 en 19 (45,2 %), KDIGO 2 en 12 (28,6 %) y KDIGO 3 en 11 (26,2 %) pacientes; de ellos 37 (88,1 %) presentaron procalcitonina $\geq 0,5$ ng/mL (OR 5,65, IC 95 % 1,73 – 18,42; $p < 0,01$). El área debajo de la curva 0,75 (IC 95 % 0,63 – 0,86 $p < 0,0001$); el valor de procalcitonina de 2,565 ng/mL tuvo la mayor validez prediciendo daño renal agudo, con sensibilidad de 61,9 %, especificidad de 80 %, un valor predictivo positivo de 44,52 %, valor predictivo negativo de 56,18 %, LR+ de 0,80 y un LR- de 0,77.

Conclusion: en el espectro de sepsis, el nivel de procalcitonina $\geq 2,565$ ng/mL al ingreso hospitalario predice daño renal agudo.

Palabras clave: lesión renal aguda; marcador, insuficiencia renal aguda, injuria renal aguda, procalcitonina; sepsis, predicción.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.351>

Abstract

Introduction: Up to 60% of patients with sepsis develop acute kidney injury. Procalcitonin indicates the presence of sepsis and could predict acute kidney injury.

Objectives: To determine the values of procalcitonin as a predictive biomarker of acute renal injury and its complications in the sepsis spectrum.

Methods: Cross-sectional study. Procalcitonin was measured during the 24 hours of hospitalization. We determined the area under the curve, standard error, sensitivity and specificity of procalcitonin values related to acute renal injury.

Results: A total of 72 patients aged 51 years (range 18–79); 35 (48.6%) were male, 44 (61.1%) presented sepsis, 14 (19.4%) had septic shock, 11 (15.3%) severe sepsis and 3 (4.2%) sepsis-induced hypotension. We found an elevation of procalcitonin (≥ 0.5 ng / mL) in 54 (75%) patients; presented acute renal injury 42 (58.3%) cases; KDIGO 1 in 19 (45.2%), KDIGO 2 in 12 (28.6%) and KDIGO 3 in 11 (26.2%) patients; of them 37 (88.1%) had procalcitonin ≥ 0.5 ng / mL (OR 5.65, 95% CI 1.73–18.42, $p < 0.01$). The area under the curve 0.75 (95% CI 0.63 - 0.86 $p < 0.0001$); the value of procalcitonin of 2,565 ng / mL had the highest validity predicting acute renal injury, with sensitivity of 61.9%, specificity of 80%, a positive predictive value of 44.52%, negative predictive value of 56.18%, LR + of 0.80 and an LR - 0.77.

Conclusion: In the sepsis spectrum, the level of procalcitonin $\geq 2,565$ ng / mL at hospital admission predicts acute kidney injury.

Key words: acute renal injury, acute renal failure, biomarker; procalcitonin; sepsis, prediction.

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.351>



Citación: Chávez-Iñiguez JS, Muñoz-Nevárez LA, Morraz-Mejía EF, Moreno-Alvarado RA, López-Ceja M, Montalbán-Castellanos JM, García-García G et al. Procalcitonina como biomarcador de daño renal agudo en pacientes con sepsis y choque séptico. 2019;6(2):130-137. <https://doi.org/10.22265/acnef.6.2.351>

Correspondencia: Guillermo García García, ggarcia1952@gmail.com

Recibido: 10.04.19 • **Aceptado:** 11.09.19 • **Publicado en línea:** 11.09.19

Introducción

Hasta el 15 % de los pacientes hospitalizados desarrollan daño renal agudo (DRA) y su incidencia aumenta hasta el 40-60 % en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI)¹. La mitad de los casos se relacionan con sepsis²; se incrementan los días de estancia hospitalaria, la tasa de mortalidad y la utilización de recursos³⁻⁶. La fisiopatología de la DRA inducido por sepsis incluye: hipotensión sistémica⁷, presencia de choque⁸ y episodios de bacteremia por agentes gram-negativos, los cuales condicionan nefrotoxicidad⁹. A pesar de los recientes avances en la comprensión de la fisiopatología de DRA, la tasa de mortalidad permanece elevada, principalmente debido a la falta de opciones terapéuticas efectivas y su detección oportuna. Por tal motivo, es imperativo encontrar biomarcadores que pudieran identificar al paciente con riesgo de desarrollar DRA, permitiendo así intervenir oportunamente y mejorar su pronóstico¹⁰.

La procalcitonina (PCT), es un péptido de 116 aminoácidos que puede elevarse en diferente orden de magnitud en la sepsis. Los niveles de PCT >1 ng/mL se asocian con infecciones bacterianas con sepsis o choque séptico^{11,12}, y no se acumulan en presencia de falla renal¹³, ya que su eliminación se realiza por otras vías¹⁴⁻¹⁷.

En el presente estudio investigamos el desempeño de PCT como predictor de DRA y sus complicaciones, en pacientes con sepsis.

Métodos

Estudio prospectivo, observacional, transversal con temporalidad definida, de enero a diciembre de 2014. El objetivo fue determinar la utilidad de la PCT como biomarcador predictor del desarrollo de DRA en pacientes con sepsis.

El diagnóstico de sepsis se estableció según la *Surviving Sepsis Campaign 2012*¹⁸ y el de DRA se definió por el valor de creatinina sérica de acuerdo a KDIGO 2012¹⁹. Se determinó el PCT en suero den-

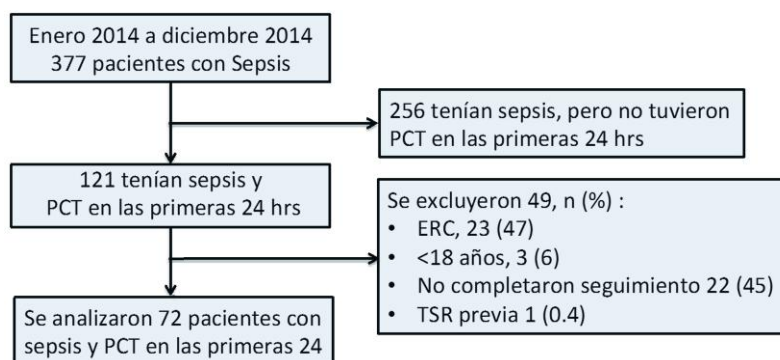
tro de las primeras 24 h de hospitalización, mediante el método por inmunofluorescencia (B·R·A·H·M·S PCT™ sensitive KRYPTOR™, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Se realizó toma de creatinina sérica cada 24 horas durante su estancia hospitalaria.

Se obtuvieron cartas de consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis al ingreso hospitalario y que tuvieran una medición de PCT dentro de las primeras 24 horas. Se excluyeron pacientes con ERC previa (creatinina sérica basal $\geq 1,5$ mg/dL), edad <18 años, pacientes que no hubieran completado el seguimiento y aquellos con diálisis previa.

Se realizó un análisis descriptivo. Las comparaciones entre grupos se hicieron mediante la prueba Chi² y T de Student, según fueran apropiadas, así como la correlación de Pearson y una regresión logística binaria, incluyendo las variables pertinentes. Se determinó una curva característica operativa del receptor (ROC) para el valor sérico de PCT, determinado al momento del ingreso hospitalario, así como su área bajo la curva (AUC), el error estándar_{AUC} y la sensibilidad y especificidad de los valores de PCT incluidos en la curva. El punto de corte de PCT para predecir DRA se obtuvo de la curva ROC, de acuerdo al principio de maximizar el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1). El valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), la razón de probabilidad positiva (LR+) y negativa (LR-) también fueron calculados con el programa estadístico electrónico SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EU).

Resultados

De enero a diciembre del 2014 ingresaron 377 pacientes con sepsis; se excluyeron 256 por no contar con PCT en las primeras 24 horas del ingreso y 49 por cumplir con criterios de exclusión, lo que dio un reclutamiento final de 72 pacientes (figura 1). Treinta y cinco (48,6 %) casos fueron individuos del género masculino, con una edad promedio de 51 años (rango de 18 a 79). Los sitios de infección (sospecha



ERC= enfermedad renal crónica, PCT= Procalcitonina, TSR= terapia de soporte renal.

Figura 1. Diagrama de Flujo.

o confirmación) fueron el pulmón en 36 (50,0 %) casos, 15 (20,8 %) en el tracto urinario, 8 (11,1 %) el tracto gastrointestinal, 4 (5,6 %) el sistema nervioso central, 2 (2,8 %) en tejidos blandos y 1 (1,4 %) de origen cardíaco; en 6 (8,3 %) casos se detectaron dos o más sitios de infección. La distribución del espectro de sepsis fue de 44 (61,1 %) casos con sepsis, 11 (15,3 %) con sepsis severa, 14 (19,4 %) con choque séptico y 3 (4,2 %) con hipotensión inducida por sepsis (tabla 1). El valor de PCT fue positivo ($> 0,5$ ng/mL), en 54 (75 %) de los casos. Cuarenta y dos (58,3 %) pacientes desarrollaron DRA; 19 (26,4 %) estadio 1, 12 (16,7 %) estadio 2 y 11 (15,3 %), estadio 3. Los niveles de PCT en el grupo con DRA fueron significativamente más elevados que en el grupo sin DRA ($p=0,004$) (tabla 2).

La DRA se presentó en 18 (41 %) pacientes con sepsis; en 3 (100 %) con hipotensión inducida por sepsis, 13 (93 %) con choque séptico y 8 (73 %) con sepsis severa. Treinta y siete casos (88,1 %) presentaron un valor de PCT $\geq 0,5$ ng/mL. Los rangos de PCT se distribuyeron de la siguiente manera: $<0,5$ ng/mL en 5 (11,9 %), $\geq 0,5 - 2$ ng/mL en 8 (21,6 %), $2,1 - 10$ ng/mL en 13 (35,1 %) y PCT >10 ng/mL en 14 (37,8 %).

En el análisis de regresión logística binaria ajustado a edad, género, subtipo de sepsis, sitio de infección, nivel de leucocitos, creatinina sérica y la presencia de PCT positiva al ingreso hospitalario, se observó una relación directa entre el nivel de creatinina al ingreso (OR 37,551, IC 95 % 3,175 – 444,171, $p = 0.004$), el

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

	n= 72
Género masculino (%)	35 (48,6)
Edad en años (rango)	50,9 (18-79)
18-30 años (%)	12 (16,7)
31-64 años, (%)	40 (55,6)
≥ 65 años, (%)	20 (27,8)
Sitio de infección (%)	
Pulmón	36 (50,0)
Urinario	15 (20,8)
Gastrointestinal	8 (11,1)
Multiorgánico	6 (8,3)
Sistema nervioso	4 (5,6)
Tejidos blandos	2 (2,8)
Cardíaco	1 (1,4)
Distribución de diagnósticos de sepsis (%)	
Sepsis	44 (61,1)
Sepsis severa	11 (15,3)
Hipotensión inducida sepsis	3 (4,2)
Choque séptico	14 (19,4)
Valor de PCT al ingreso y sus rangos. n (%)	
PCT (negativo) $<0,5$	18 (25)
PCT (positivo) $\geq 0,5$	54 (75)
PCT $=0,5 - 2$	18 (25)
PCT $2,1 - 10$	20 (27,8)
PCT >10	16 (22,2)
PCT= procalcitonina	

Tabla 2. Niveles absolutos y por rangos de PCT de acuerdo a la presencia de DRA.

	No-DRA n= 30 (%)	DRA n= 42 (%)	
PCT <0,5 ng/	13 (43,3)	5 (11,9)	p= 0,004
PCT 0,5- 2,0 ng/	8 (26,6)	10 (23,8)	
PCT 2,1- 10,0 ng/	7 (23,3)	13 (30,9)	
PCT >10,0 ng/dl	2 (0,6)	14 (46,6)	

Tabla 3. Regresión logística binaria ajustada PCT >0,5 ng/mL al ingreso hospitalario y desarrollo de DRA. Ajustado para: edad, género, subtipo de sepsis, sitio de infección y nivel de leucitos.

Variable	OR	IC 95 %	p
Creatinina sérica al ingreso	37,551	3,175 – 444,171	0,004
Choque séptico	16,593	1,753-157,090	0,014
PCT =0,5 ng/mL	5,994	1,505-23,873	0,011

PCT= procalcitonina

diagnóstico de choque séptico (OR 16,593, IC 95 % 1,753 – 157,090, $p = 0.014$.) PCT positiva al ingreso (OR 5,994 IC 95 % 1,505 – 23,873, $p = 0.011$), con el desarrollo de DRA (tabla 3). Los estadios KDIGO de DRA no fueron significativamente diferentes de acuerdo a los subtipos de sepsis y tampoco se observó una diferencia significativa entre los niveles de PCT y la severidad del DRA por KDIGO.

Para determinar el desempeño de PCT como biomarcador predictor de DRA, se construyó una curva ROC (figura 2), la cual presentó un AUC de 0,75 (IC 95 % 0,639 – 0,862, $p < 0,0001$), estableciendo que el punto de corte de PCT 2,565 ng/mL tuvo el mejor desempeño, con una sensibilidad de 61,9 %, una especificidad de 80 %, un VPP de 44,52 %, VPN de 56,18 %, LR+ de 0,80 y un LR- de 0,77.

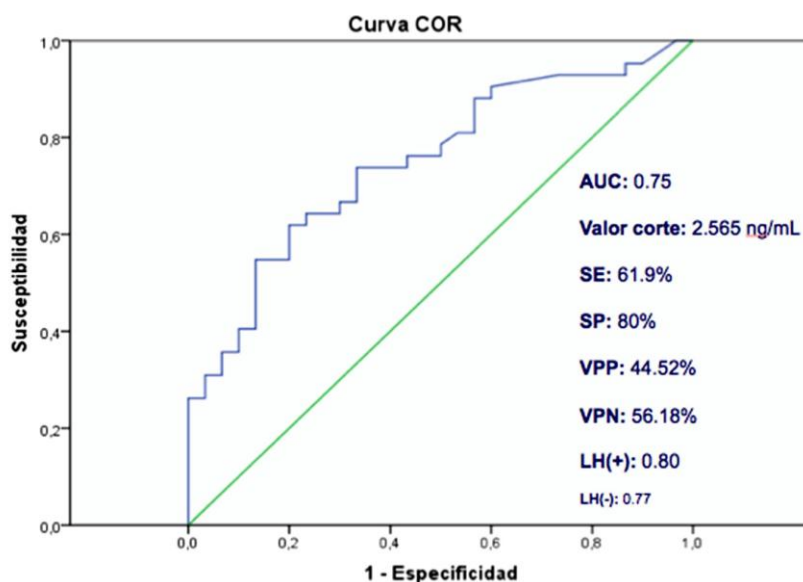
Finalmente, se evaluó la mortalidad y los requerimientos de TSR de acuerdo a los niveles de PCT. Siete (16,7 %) pacientes con DRA fallecieron, en tanto que no se observó ninguna defunción en aquellos sin DRA (OR 1,2; IC 95 % [1,048 – 1,374] $p < 0,05$). No se observó una relación significativa entre el valor de PCT positivo y defunción ($p = 0,1$) y requerimiento de TSR ($p = 0,1$).

Discusión

En este estudio unicéntrico, prospectivo, observacional y analítico, se demostró que al ingreso hospitalario con el espectro de sepsis, la PCT puede predecir el desarrollo de DRA. La PTC es una prohormona de la calcitonina cuyo valor se puede incrementar hasta mil veces durante el periodo de sepsis. La magnitud de su incremento se correlaciona con la severidad y la evolución de la infección²⁰.

La PCT ha demostrado ser un preciso biomarcador de infección y sepsis¹¹, además manifiesta un gradiente de gravedad, es decir, a mayores niveles de PCT mayor la severidad de la infección¹².

Se ha demostrado en estudios experimentales el posible efecto dañino de PCT sobre el parénquima renal. Araujo, et al., demostraron el efecto tóxico directo de la PCT sobre células mesangiales cultivadas. La infusión de PCT indujo disrupción del citoesqueleto de actina, reduciendo la viabilidad de las células mesangiales hasta en 36 % e indujo significativamente mayor apoptosis cuando se comparó con controles¹⁷. Estos resultados pudieran explicar el efecto de PCT tóxico directo sobre el riñón.



AUC= área debajo de la curva, SE= sensibilidad, SP=especificidad, VPP= valor predictivo positivo, VPN=valor predictivo negativo, LH=razón de verosimilitud.

Figura 2. Curva ROC de PCT como predictor de DRA.

El desempeño de algunos reactantes de fase aguda y la incidencia de DRA fue evaluada en una cohorte prospectiva de 1.316 pacientes con sospecha o infección comprobada. Un valor de PCT de 1,575 ng/mL mostró ser predictivo de DRA, con un AUC 0,823 superior a los otros reactantes de fase aguda²¹. Es posible que el valor reportado de PCT sea diferente al encontrado en nuestro estudio (2,56 ng/mL) debido al mayor número de pacientes.

Sin embargo, se ha sugerido que los niveles elevados de PCT en DRA pudieran deberse a una eliminación disminuida de esta por vía renal. Nakamura, et al., evaluaron el desempeño de los niveles de PCT en el diagnóstico de sepsis en pacientes con y sin falla renal, encontrando una correlación negativa entre los niveles de PCT y la función renal²² y sugiriendo que el riñón pudiera ser uno de los órganos responsables de la eliminación de PCT. Sin embargo, esto no ha sido confirmado por otros. Aunque el peso molecular de la PCT es 13,600 Da, y por la tanto ultrafiltrable, no parece acumularse en la falla renal^{14,13}.

Se han estudiado otros biomarcadores de DRA, como la interleukina urinaria-18 (IL18), la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático urinario (L-

FABP), la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y el cociente de la multiplicación de [TIMP-2]•[IGFBP7], con resultados controversiales. En el meta análisis, la IL-18 urinaria y la L-FABP tienen un desempeño moderado como predictor de DRA, con un AUC de 0,70²³ y AUC 0,72²⁴, respectivamente. También un meta análisis realizado para determinar el desempeño de NGAL como predictor de DRA en sepsis, el AUC fue de 0,86 y 0,90 del NGAL plasmático y urinario respectivamente²⁵.

El único biomarcador aceptado por FDA y el más preciso predictor de DRA, es el cociente de la multiplicación de proteínas de arresto celular tubular, el inhibidor de tejidos de la metaloproteinasa 2 (TIMP-2) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP-7); [TIMP 2]•[IGFBP7], el cual ha mostrado uno de los mejores desempeños predictores, con un AUC 0.87 cuando el cociente es > 2 ²⁶.

Sin embargo, el alto costo y la limitada disponibilidad de estos biomarcadores han restringido su uso generalizado en países en desarrollo. La PCT por su accesibilidad y bajo costo podría ser una buena opción como predictor de DRA en pacientes con sepsis en estos países. El hecho de que PCT se eleva en

otras patologías asociadas a DRA, como la nefropatía por contraste²⁷ y en pancreatitis aguda²⁸, sugiere que pudiera utilizarse como marcador de DRA en ellas.

Nuestro análisis presenta varias limitaciones que deben tomarse en cuenta al interpretar los resultados. Primero, el número de participantes es pequeño; segundo, la naturaleza retrospectiva pudiera haber omitido datos importantes para su análisis que no fueron capturados; tercera, para el diagnóstico de DRA utilizamos solamente los valores creatinina sérica, lo cual puede subestimar la verdadera incidencia de la patología; cuarta, no comparamos el desempeño de la PCT con otro biomarcador de DRA. Por último, el diseño unicéntrico limita su validación externa.

Conclusión

La PCT parece ser útil como biomarcador de DRA en pacientes adultos con el espectro de sepsis. Su disponibilidad y bajo costo lo convierten en una buena opción para la identificación oportuna de DRA con PCT e influir positivamente en la evolución clínica.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

Ninguna.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

Jonathan S. Chavez Iñiguez participó en el diseño e implementación del estudio, análisis estadístico y redacción del manuscrito. Luis Arnoldo Muñoz-Nevárez participó en el diseño e implementación del estudio. Evelyn Fabiola Morraz-Mejía, Rodolfo Alejandro Moreno-Alvarado, Marisol López-Ceja y José Manuel Montalbán-Castellanos participaron en la implementación del estudio y recolección de datos. Guillermo García-García participó en el diseño del estudio y redacción del manuscrito.

Referencias

1. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 7,120(4):179-184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
2. Cartin-Ceba R, Haugen EN, Iscimen R, Trillo-Alvarez C, Juncos L, Gajic O. Evaluation of “Loss” and “End stage renal disease” after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:2087-95. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1635-9>
3. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem?. *Crit Care Med.* 2008; 36(4 Suppl):S146-51. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168c590>
4. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Med J.* 2013;54(4):965-72. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.4.965>
5. Kelly KJ. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006;26:105-113. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2005.09.003>
6. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Hung AM, Speroff T, Ikizler TA, et al. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:305-312. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011030315>
7. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345:588-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMra002709>
8. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):999-1006. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050484>
9. Schrier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med.* 2004; 351(2):159-69. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032401>
10. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(2):293-9. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027256>
11. Al-Nawas B, Kramer I, Sha PM. Procalcitonin in the diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res.* 1996;1(7):331-333.
12. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515-518. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-n)
13. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Hüsing J, Strupat M, Philipp T, et al. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):975-979. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.5.975>
14. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Storck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* (2004);116(24):849-853.
15. Nishikura T. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHD) [Letter]. *Intens Care Med.* 1999;25:1198-1199.
16. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* 2000; 26(Suppl 2):S159-64. <https://doi.org/10.1007/BF02900730>
17. Araujo M, Doi SQ, Palant CE, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin induced cytotoxicity and apoptosis in mesangial cells: implications for septic renal injury. *Inflamm Res.* 2013(62):887-894. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0646-8>
18. Dellinger P, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>.
19. KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter.* 2012;2(Suppl):1-138.
20. Becker KL, Snider R, Nylen Es. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010;159(2):253-64. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00433.x>
21. Nie X, Wu B, He Y, Huang X, Dai Z, Luo T, et al. Serum procalcitonin predicts development of acute kidney injury in patients with suspected infection. *Clin Chem Lab Med.* 2013;15(8):1655-61. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0822>
22. Nakamura Y, Murai A, Mizunuma M, Ohta D, Kawano Y, Matsumoto N, et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. *J Infect Chemother.* 2015;21(4):257-63. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.12.001>

23. Liu Y, Guo W, Zhang J, Xu C, Yu S, et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1058-67. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.05.014>
24. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(3):430-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.10.016>
25. Zhang A, Cai Y, Wang PF, Qu JN, Luo ZC, Chen XD, et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* 2016;20:41. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1212-x>
26. Kellum JA, Chawla LS. Cell-cycle arrest and acute kidney injury: the light and the dark sides. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(1):16-22. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv130>
27. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, Duran M, Ocek AH, Celik IE, et al. Procalcitonin as an Early Predictor of Contrast Induced Acute Kidney Injury in Patients With Acute Coronary Syndromes Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2015;66(10):957-63. <https://doi.org/10.1177/0003319715572218>
28. Huang HL, Nie X, Cai B, Tang JT, He Y, et al. Procalcitonin levels predict acute kidney injury and prognosis in acute pancreatitis: a prospective study. *PLoS One.* 2013;8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082250>