

# Proteína C reactiva como marcador de infección en pacientes con traumatismo cerrado grave

Juan Manuel Flores, Pedro Ignacio Jiménez, M<sup>a</sup> Dolores Rincón, Juan Antonio Márquez, Herminia Navarro<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> Angeles Muñoz, y Francisco Murillo

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

<sup>a</sup>Servicio de Análisis Clínico.

**FUNDAMENTO.** La lesión traumática y la infección son capaces de desencadenar la denominada respuesta de fase aguda. La proteína C reactiva (PCR), proteína de fase aguda, se ha estudiado como indicador para distinguir pacientes críticos con y sin infección.

**OBJETIVO.** Estudiar la evolución inicial de la PCR en pacientes con traumatismo cerrado grave y estimar su valor como posible marcador de infección de aparición temprana.

**MÉTODOS.** Estudio prospectivo durante cuatro meses en 54 pacientes mayores de 14 años, con traumatismo cerrado grave (Injury Severity Score  $\geq 16$  puntos) y con estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos  $\geq 7$  días. En todos los pacientes se registró la presencia de infección documentada microbiológicamente durante la primera semana y se determinó PCR diaria.

**RESULTADOS.** Veintiocho pacientes (51,8%) desarrollaron infección durante la primera semana de ingreso, con una mediana de día de diagnóstico de 6. La infección más frecuente fue la neumonía (50%) y los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron los bacilos gram negativos (63,3%). En los pacientes infectados, la PCR presentó niveles significativamente más elevados que en los no infectados a partir del día 4 de evolución, con una mediana superior a los 170 mg/l a partir de dicho día. El análisis con curva ROC (receiver operating characteristics) mostró que un valor de corte de 109,5 mg/l proporciona una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 73,1% para clasificar a los pacientes como infectados o no.

**CONCLUSIONES.** La PCR presenta una evolución diferente en los pacientes traumatizados graves con y sin infección de aparición temprana, pudiendo ser un marcador complementario útil en el diagnóstico de infección a partir del cuarto día de evolución. Un valor de PCR  $\geq 110$  mg/l debe sugerir un proceso infeccioso subyacente.

Palabras clave: proteína C reactiva, infección,

traumatismo cerrado grave.

## C reactive protein as marker of infection among patients with severe closed trauma

**BACKGROUND.** Injury and infection are characterized by the activation of the acute phase proteins response. C-reactive protein (CRP), an acute phase protein, has been mentioned as an useful indicator of infection and sepsis in critically ill patients.

**OBJECTIVE.** To study the evolution of serum CRP in patients with severe blunt trauma and to ascertain its ability as a biological marker of infection during the first seven days after injury.

**METHODS.** We prospectively studied 54 patients with blunt trauma (injury severity score  $\geq 16$ ) age  $>14$  years and length of the Intensive Care Unit (ICU) stay  $\geq 7$  days, over a 4-month period. Culture-proven infections were collected and serum CRP was determined every day, during the first week after ICU admission.

**RESULTS.** Twenty-eight patients (51.8%) developed an infection during the first week, and the median day of diagnosis of infection was day 6. Pneumonia was the most common infection (50%) and Gram-negative bacilli (63.3%) were the most common microorganisms recovered. Serum CRP levels were significantly higher in the infected patients group after day 4, showing a median value higher than 170 mg/l. Based on the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, a cutoff value of 109.5 mg/l for CRP gives a sensitivity of 78.6% and a specificity of 73.1% in predicting the presence of infection.

**CONCLUSIONS.** The course of serum CRP levels is different in the group of patients with severe blunt trauma and infection, compared with the non-infected group during the first week after injury and it could be an useful supplementary marker for infection after postinjury day 4. A value of 110 mg/l or higher for CRP should suggest an underlying infectious complication.

Key words: C- reactive protein, infection, severe blunt trauma.

Correspondencia: Dr. Juan M. Flores.  
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. UCI-HRT.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot s/n. 41013-Sevilla.  
Teléfono: 955012578.  
Fax: 955012527  
e-mail: juanmaflores@hotmail.com

Manuscrito recibido el 27-9-2000; aceptado el 22-11-2000

*Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 61-65

## Introducción

Los pacientes traumatizados graves que no fallecen inicialmente como consecuencia directa de las lesiones suelen requerir ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde constituyen un grupo de riesgo para complicaciones infecciosas<sup>1-3</sup>. Papia et al<sup>4</sup> han registrado que un 37% de los pacientes traumatizados ingresados más de 24 horas en un centro de trauma de nivel 1, presentan al menos una infección durante su estancia hospitalaria, con una incidencia de 32, 1/1.000 pacientes-día. Dicha frecuencia de infección se elevó al 58,6% de los pacientes que requirieron ingreso en UCI. Además, una peculiaridad de estos pacientes es que pueden presentar con frecuencia infecciones graves de aparición temprana, como neumonías y bacteriemias<sup>5,6</sup>.

La lesión traumática desencadena una respuesta inflamatoria sistémica cuya intensidad y duración depende de la magnitud de la lesión inicial y cuyas características se superponen a la respuesta clínica ante la infección, por lo que el diagnóstico de infección de estos pacientes puede encontrarse dificultado durante los primeros días de evolución. Tanto la lesión traumática como la infección son capaces de desencadenar la denominada respuesta de fase aguda, caracterizada por un marcado incremento en la síntesis hepática de algunas proteínas plasmáticas, mientras que en otras sucede lo contrario. La proteína C reactiva (PCR) es una de las proteínas de fase aguda cuyas concentraciones se ven incrementadas y, desde hace algún tiempo, ha despertado interés como un indicador útil para distinguir pacientes críticos con y sin infección, incluidos los traumatizados<sup>3,7</sup>.

El objetivo del presente estudio ha sido analizar la evolución inicial de los valores plasmáticos de la PCR en un grupo de pacientes con traumatismo cerrado grave ingresado en una UCI y estimar su valor como posible marcador de infección de aparición temprana.

## Material y método

El presente estudio se ha realizado en el Centro de Traumatología y Rehabilitación del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, durante cuatro meses de 1995, con el objetivo inicial de determinar factores de riesgo iniciales para sepsis, tanto clínicos como biológicos, en pacientes traumatizados ingresados en UCI que sólo habían recibido reanimación médica y/o quirúrgica de urgencia. No se incluyeron pacientes previamente hospitalizados en otras áreas del hospital o en otros centros. Durante el período de estudio el manejo del paciente traumatizado grave no sufrió ningún cambio.

De un total de 89 pacientes traumatizados ingresados durante el período de estudio, en el presente trabajo se incluyen 54 pacientes con los siguientes criterios:

1. Edad mayor de 14 años.
2. Traumatismo cerrado.
3. Lesión de al menos una región corporal, valorada por la escala *Abbreviated Injury Scale*<sup>8</sup> de 4 puntos o más, lo que se traduce al aplicar la escala *Injury Severity Score* (ISS)<sup>9</sup> en una valoración de al menos 16 puntos.
4. Estancia en UCI igual o superior a 7 días.

Se han excluido 11 pacientes por presentar traumatismo no cerrado, 4 por edad  $\leq 14$  años, 7 por estancia en UCI inferior a 7 días y 13 por presentar un *injury severity score* (ISS) menor de 16 puntos.

En todos los pacientes se registró la presencia de infección documentada microbiológicamente durante su estancia en UCI, considerando de aparición temprana cuando se presentó dentro de los pri-

meros 7 días de ingreso. La obtención de muestra para cultivos microbiológicos se realizó de modo rutinario con la sospecha clínica de infección y el diagnóstico se estableció sólo cuando se obtuvieron cultivos positivos.

El diagnóstico de neumonía se estableció cuando los pacientes cumplieron los siguientes criterios:

1. Presentar al menos dos de los siguientes hallazgos: fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$ , leucocitosis  $\geq 12.000$  cels/mm<sup>3</sup> o leucopenia  $\geq 3.000$  cels/mm<sup>3</sup> y secreciones traqueobronquiales purulentas.

2. Presencia en la radiografía de tórax de un infiltrado pulmonar nuevo, persistente o progresivo.

3. Cultivo positivo cuantitativo de vías respiratorias bajas obtenido mediante catéter protegido ( $\geq 10^3$  unidades formadoras de colonias [UFC] ml) o mediante aspirado bronquial ( $\geq 10^6$  UFC/ml) con tinción de Gram con más de 25 neutrófilos y menos de 10 células epiteliales por campo. El diagnóstico de las restantes infecciones se basó en criterios internacionalmente aceptados<sup>10</sup>. La respuesta clínica ante la infección se estableció según los criterios de la conferencia de consenso del *American College Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM)<sup>11</sup>, en sepsis, sepsis grave y shock séptico, catalogándose a los pacientes en la categoría más grave que se asoció a la infección diagnosticada.

Los pacientes se clasificaron como infectados, si se estableció el diagnóstico de infección de aparición temprana, y no infectados cuando no se identificó infección durante el período de estudio (la primera semana de ingreso).

En todos los pacientes se disponía de muestras plasmáticas de los siete primeros días post-trauma, almacenada a  $-80^\circ\text{C}$ , con las que se determinó PCR mediante técnica nefelométrica comercialmente disponible (*Beckman Instruments Co.*, Fullerton, CA). Los datos se han analizado empleando el paquete estadístico SPSS 9.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresan como mediana con sus percentiles (25-75). Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, cuando la frecuencia esperada en una celdilla presentaba menos de 5 casos. Los resultados de significación escogidos han sido los de dos colas. Las variables cuantitativas y las diferencias diarias de los valores de PCR entre los pacientes infectados y no infectados se han analizado mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. La capacidad de la PCR para clasificar a los pacientes como infectados o no, se ha realizado mediante análisis con curva ROC, determinando el valor de corte con mayor capacidad de precisión. Los valores de PCR tomados para dicho análisis fueron los del día del diagnóstico de infección en los pacientes infectados y los del día 6 (mediana del día del diagnóstico de infección en los pacientes infectados) para los pacientes sin infección diagnosticada. Se han calculado los valores predictivos positivo y negativo usando como prevalencia la frecuencia de infección temprana registrada. Los valores de PCR según la respuesta clínica frente a la infección (sepsis, sepsis grave o shock séptico) se compararon mediante el análisis de varianza de Kruskal-Wallis. Se ha considerado significación estadística un valor de  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Los 54 pacientes estudiados presentaron una mediana de edad de 34 (20-48) años con una valoración de gravedad por la escala ISS de 25 (20-32) puntos y una estancia en UCI de 14 (11-20,5) días. Un total de 37 pacientes (68,5%) presentaban criterios de politraumatismo con al menos dos regiones corporales lesionadas, siendo el traumatismo craneoencefálico la lesión más frecuente; la presencia inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se registró en 34 pacientes (62,9%) y 26 (48,1%) requirieron al menos una intervención quirúrgica urgente dentro de las primeras 24 horas. Treinta y tres pacientes (61,1%) recibieron antibioterapia durante las primeras 48 horas. La mortalidad global de la serie fue del 18,5% (10 pacientes). Ambos grupos presentaron

TABLA 1. Características generales en los traumatizados con y sin infección de aparición temprana

	Infección (n=28)	No infección (n=26)	Valor de p
Edad (años)	36,5(20,25-48)	30,5 (20-45,5)	0,81
ISS	25,5 (20-31,25)	25 (20,75-33,25)	0,99
Días de UCI	18 (11,25-26)	12(10,75-18,75)	0,07
Politraumatizados	20 (71,4%)	17 (65,3%)	0,63
Cirugía urgente <sup>a</sup>	15 (53,5%)	11 (42,3%)	0,40
SRIS inicial <sup>b</sup>	17 (60,7%)	17 (65,3%)	0,72
Antibioterapia inicial <sup>c</sup>	12 (42,8%)	21 (80,7%)	0,004
Éxito	6(21,4%)	4(15,3%)	0,72*

Las variables cuantitativas se expresan como mediana con sus percentiles (25-75)

<sup>a</sup>= Cirugía en las primeras 24 horas de ingreso.

<sup>b</sup>= Síndrome respuesta inflamatoria sistémica en las primeras 24 horas.

<sup>c</sup>= Indicación de antibióticos durante las primeras 48 horas de ingreso.

\*= Prueba exacta de Fisher.

ISS. Injury severity score;

UCI: Unidad de cuidados intensivos; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

características generales similares tabla 1, a excepción del uso de antibióticos inicial que fue significativamente más frecuente en los pacientes sin infección documentada (80,7% frente a 42,8%, p=0,004).

Veintiocho pacientes (51,8%) desarrollaron infección documentada microbiológicamente durante la primera semana de ingreso, con una mediana de día de diagnóstico de 6 (4-6). La infección más frecuente fue la neumonía (tabla 2) y los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron los bacilos Gram negativos (tabla 3). La

TABLA 2. Distribución de las infecciones de aparición temprana en los 28 pacientes infectados

Tipo de infección	n (%)
Neumonía	14 (50,0)
Infección respiratoria baja no neumónica (traqueobronquitis)	3 (10,7)
Infección relacionada con catéter vascular	3 (10,7)
Infección intraabdominal	2 (7,1)
Meningo-ventriculitis	2 (7,1)
Sinusitis	1 (3,6)
Infección profunda de herida quirúrgica	1 (3,6)
Infección del tracto urinario	1 (3,6)
Bacteriemia primaria	1 (3,6)

TABLA 3. Microorganismos aislados (n =30) en las infecciones diagnosticadas

Microorganismo	n(%)
<b>Cocos grampositivos</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	7 (23,3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (6,6)
<i>Streptococcus</i> spp.	1(3,3)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa	1 (3,3)
<b>Bacilos gramnegativos</b>	
<i>Acinetobacter</i> spp.	8 (26,6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (10,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (10,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6,6)
<i>Escherichia coli</i>	2 (6,6)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (3,3)

respuesta clínica más frecuente frente la infección fue la sepsis, en 16 de los 28 pacientes (57,1%), mientras que 7 (25%) presentaron criterios de sepsis grave y 5 (17,8%) de shock séptico.

La evolución de las concentraciones de PCR en los pacientes con y sin infección se muestra en la tabla 4. En el grupo de pacientes no infectados, la PCR alcanza su máximo valor el día 2, con una mediana de 113 (84,8-165,2) mg/l, para posteriormente descender moderadamente. En los pacientes infectados, la PCR presenta un comportamiento diferente con un incremento progresivo desde el primer día, presentando niveles significativamente más elevados que los no infectados a partir del 4º día.

El análisis de los valores de PCR en relación con la respuesta clínica frente a la infección mostró que los 16 pacientes con sepsis presentaron una mediana de 143 (112,5-215) mg/l, mientras que en los 7 pacientes con sepsis grave fue de 295 (92,1-436) mg/l y de 375 (94,5-423,5) mg/l en los 5 con shock séptico. Sin embargo, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,20) en los niveles de PCR en función de la respuesta clínica frente a la infección.

El análisis mediante curva ROC de la PCR frente a la presencia de infección (fig. 1) mostró un área bajo la curva de 0,77 y que un valor de corte de 109,5 mg/l proporciona una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 73,1 % para clasificar a los pacientes como infectados o no. Para una prevalencia de infección del 51,8%, el valor positivo predictivo de este punto de corte de PCR es del 75,8% y el valor predictivo negativo del 76%.

## Discusión

El presente estudio muestra que los pacientes con traumatismo cerrado grave que necesitan ingreso en UCI presentan con frecuencia episodios infecciosos durante la primera semana de evolución. La infección es una complicación frecuente en los pacientes víctimas de traumatismo, variando la susceptibilidad para la misma en función del mecanismo y de la gravedad de las lesiones. Adicionalmente, los numerosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores que suelen requerir estos pacientes incrementan dicha susceptibilidad mediante la creación de numerosas puertas de entrada para los microorganismos. En el presente estudio, la elevada frecuencia (51,8%) de infecciones de aparición temprana registrada (los primeros 7 días), se puede explicar por la

TABLA 4. Valores de PCR (mg/l) en los pacientes con y sin infección temprana

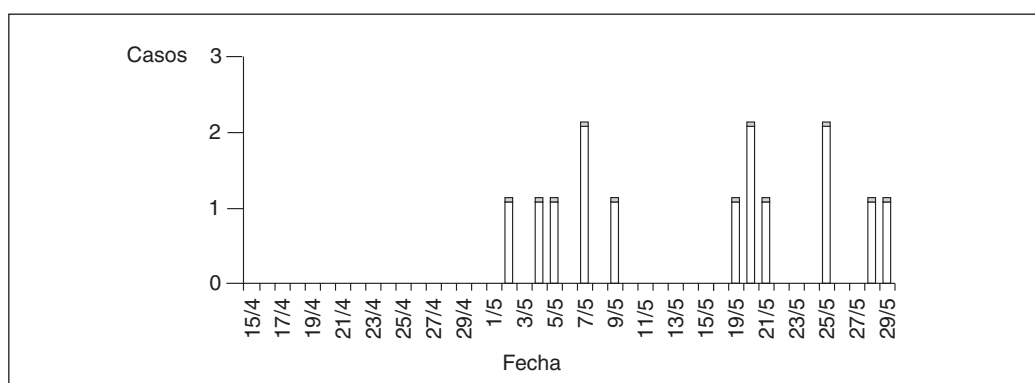
Día	Infección temprana*	No infección	p
1	59,3 (20,5-112,5)	92,4 (29,6-135,2)	0,31
2	99,4 (53,3-183,7)	113 (84,8-165,2)	0,74
3	136,5 (63,5-207,5)	105,5 (70,3-137,7)	0,16
4	172,5 (77,2-273,5)	98 (67-121,7)	0,002
5	177,5 (110,5-282,5)	99,6 (63,2-115)	0,0005
6	184 (112,5-280)	93,5 (74,5-113,7)	0,0001
7	205,5 (99,6- 283,5)	89,2 (66,5-133,7)	0,0002

\*Infección diagnosticada durante la primera semana de evolución.

PCR: proteína C reactiva

\*Va bien expresado como mediana con sus percentiles 25-75 entre paréntesis

**Figura 1.** Curva COR de la proteína C reactiva frente a la presencia de infección.



gravidad lesional de la población estudiada y por el hecho de que no incluimos pacientes con estancia en UCI menor de una semana. Por otra parte, la respuesta inflamatoria desencadenada por la lesión traumática, cuyas características se superponen a la respuesta clínica ante la infección, no debe implicar un menor esfuerzo en la búsqueda de un proceso infeccioso<sup>12</sup>, ya que la infección y la sepsis se asocian en ocasiones a mal pronóstico<sup>13</sup>. De hecho, el impacto de las infecciones graves en la evolución de los pacientes críticos es un problema que debe centrar la investigación en los próximos años, como últimamente se ha postulado para la neumonía en pacientes intubados<sup>14</sup>.

Un hallazgo llamativo del presente estudio ha sido que los pacientes que recibieron antibioterapia inicial según criterio clínico presentaron significativamente menos infecciones durante la primera semana. Aunque este dato puede tener interpretaciones diferentes, apoya los resultados del ensayo clínico de Sirvent et al<sup>15</sup> que mostró que la administración de una pauta corta de cefuroxima intravenosa en pacientes en coma estructural e intubados, redujo a la mitad la incidencia global de neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. Dicha reducción se produjo principalmente a costa de un descenso en las neumonías de comienzo precoz.

El diagnóstico de infección en los pacientes traumatizados puede encontrarse dificultado durante los primeros días de evolución, por lo que la posibilidad de disponer de algún marcador de infección puede ser de utilidad para el manejo de estos pacientes tanto a la hora de una búsqueda exhaustiva de un foco infeccioso subyacente como a la hora de decidir un tratamiento antibiótico empírico. Diferentes estudios se han centrado en conocer si algunos marcadores inflamatorios poseen carácter predictivo para complicaciones sépticas postraumáticas, con resultados inicialmente poco alentadores<sup>16-18</sup>, aunque más recientemente Miller et al<sup>3</sup> han registrado que la PCR puede ser un marcador útil para distinguir entre las causas infecciosas y no infecciosas del *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS) en pacientes traumatizados.

La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado en respuesta a la interleucina-1, que parece desempeñar un papel en la activación de la vía clásica del sistema de complemento tras unirse a la pared celular<sup>19</sup> y que incrementa sus niveles plasmáticos tras la lesión traumática. En el presente estudio, hemos registrado que las concentraciones de PCR alcanzan su máximo valor el segundo

día tras la lesión traumática para después descender paulatinamente, en el grupo de pacientes que no presentan complicaciones infecciosas. Sin embargo, nuestros datos muestran que la evolución inicial es diferente en el grupo que se infecta, mostrando un incremento continuado durante los primeros 7 días y que a partir del cuarto día difiere significativamente de aquel. Además, la PCR es capaz de clasificar a los pacientes como infectados o no, tal como muestra el análisis mediante curva ROC que compara traumatizados con y sin infección, indicando que un valor de PCR igual o mayor de 100 mg/l debe hacernos descartar la existencia de un proceso infeccioso. Resultados similares han registrado Miller et al.<sup>3</sup>, que analizando sólo pacientes traumatizados con criterios de SRIS, han establecido que ante un valor de la PCR mayor de 170 mg/l debe asumirse que la causa del SRIS es de origen infeccioso.

La PCR, al igual que otros marcadores inflamatorios para sepsis e infección, no parece ser útil en esta población de pacientes durante los primeros 2-3 días tras el traumatismo<sup>20</sup>, probablemente porque en estos momentos no es fácil diferenciar si la respuesta de fase aguda es secundaria al propio traumatismo. Durante este período inicial de la evolución de un traumatizado grave, tal vez otro marcador de infección grave y sepsis, como la procalcitonina, pueda desempeñar un papel importante, como parece mostrar en otras poblaciones de pacientes críticos<sup>21,22</sup>.

Los valores de la PCR que hemos registrado en función de la respuesta clínica a la infección han sido mayores cuanto más grave ha sido ésta, aunque no hemos registrado diferencias significativas posiblemente por el tamaño muestral reducido de los pacientes con sepsis grave y shock séptico. Estos datos sugieren que la PCR podría ayudar tanto como marcador de infección en los pacientes con traumatismo grave como marcador de la gravedad de la respuesta clínica frente a la misma.

El hecho que la determinación de la PCR sea una técnica comercialmente disponible y de realización habitual en la mayoría de nuestros hospitales, permite, en nuestra opinión, que los hallazgos del presente trabajo puedan tener una aplicación práctica en el manejo habitual del traumatizado grave ingresado en UCI. Una determinación inicial (dentro de las primeras 48 horas) y otra entre el cuarto y sexto día, podría ser un esquema sencillo que nos ayudaría, en función de la evolución de las concentraciones de la PCR, en el manejo de las posibles complicaciones infecciosas durante la primera semana. Si las



concentraciones se incrementan y se encuentran por encima de los 110 mg/l, deberíamos tener presente la posible existencia de un foco infeccioso, aunque no sea clínicamente evidente.

En conclusión, los resultados del presente estudio muestran que la PCR presenta una evolución diferente en los pacientes traumatizados graves con y sin infección de aparición temprana, pudiendo ser un marcador útil a partir del cuarto día de evolución. Un valor de la PCR  $\geq 110$  mg/l debe sugerirnos un proceso infeccioso subyacente.

## Bibliografía

1. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M and the European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. Incidence and risk factors on pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 256-264.
2. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al, for the EPIC International Advisory Committee. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
3. Miller PR, Munn DD, Meredith JW, Chang MC. Systemic inflammatory response syndrome in the trauma intensive care unit: who is infected? *J Trauma* 1999; 47: 1.004-1.008.
4. Papia G, McLellan BA, El-Helou P, Louie M, Rachlis A, Szalai JP, et al. Infection in hospitalized trauma patients: Incidence, risk factors, and complications. *J Trauma* 1999; 47: 923-927.
5. Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D'Errico RR, Conti G, et al., Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest* 1994; 105: 224-228.
6. Antonelli M, Moro ML, D'Errico RR, Conti G, Bufi M, Gasparetto A. Early and late onset bacteremia have different risk factors in trauma patients. *Intensive Care Med* 1996; 22: 735-741.
7. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1.052-1.056.
8. The Abbreviated Injury Scale 1990. De Plaines, III, Association for the Advancement of Automobile Medicine. Revision 1991.
9. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr, Leng WB. The Injury Severity Score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14: 187-196.
10. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
12. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med* 1997; 25: 372-374.
13. Fife D, Kraus J. Infection as a contributory cause of death in patients hospitalized for motor vehicle trauma. *Am J Surg* 1988; 155: 278-282.
14. Mariscal D, Rello J. El diagnóstico de neumonía en pacientes intubados: la infructuosa búsqueda de «El Dorado». *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 59-61.
15. Sirvent JM, Torres A, El-Biary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 133: 1.729-1.734.
16. Hecke F, Schmidt U, Kola A, Bautsch W, Klos A, Köhl J. Circulating complement proteins in multiple trauma patients - Correlation with injury severity, development of sepsis, and outcome. *Crit Care Med* 1997; 25: 2.015-2.024.
17. Giannoudis PV, Smith RM, Evans RT, Bellamy MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 184-188.
18. Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE, Windsor AC, Dickson RA, Guillou PJ. Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. *Br J Surg* 1998; 85: 986-990.
19. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-124.
20. Flores JM, Jiménez PI, Rincón MD, Márquez JA, Navarro H, Arteta D, Murillo F. Early risk factors for sepsis in patients with severe blunt trauma. *Injury* 2001; 32: 5-12.
21. 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 Supl 2: 159-164.
22. Hammer S, Meisner F, Dirscheld P, Fraunberger P, Meiser B, Reichart B, Hammer C. Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts. *Intensive Care Med* 2000; 26 Supl 2: 182-186.