



Procalcitonina y sepsis neonatal: aspectos clínicos y del laboratorio

Joel Sánchez-Garduño*

Palabras clave:

Sepsis, sepsis neonatal, procalcitonina, marcadores, sensibilidad, especificidad.

Key words:

Sepsis, neonatal sepsis, procalcitonin, markers, sensitivity, specificity.

* Patólogo Clínico,
Hospital Pediátrico La Villa. Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal.

Hospital Pediátrico La Villa de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal.

Correspondencia:
Joel Sánchez-Garduño
Monumento a la Raza Núm. 233,
Col. Metropolitana,
2.^a Sección, 57740,
Cd. Nezahualcóyotl,
Estado de México.
Tel: 5765-9563
Celular: 553771-6696
E-mail: joel1982@prodigy.net.mx

Recibido:
07/03/2016
Aceptado:
28/04/2016

RESUMEN

La sepsis y sus repercusiones continúan siendo un reto constante para el médico; no obstante los avances tecnológicos y en entendimiento de la fisiopatología, el diagnóstico continúa siendo complicado, en particular, en los pacientes recién nacidos. La sepsis neonatal constituye una de las principales causas de mortalidad según los informes de la Organización Mundial de la Salud para los años 2005 y 2010, aunque el desarrollo y entendimiento de marcadores diagnósticos y pronósticos tales como la procalcitonina han facilitado el diagnóstico oportuno, manejo, seguimiento y pronóstico adecuado en los últimos años. Múltiples estudios apoyan el uso de procalcitonina en el diagnóstico de la sepsis neonatal, en particular cuando la sepsis es tardía (después de 72 horas de vida extrauterina), recomendando puntos de corte que varían desde 0.5 hasta 2.4 ng/mL, que alcanzan sensibilidades diagnósticas de hasta 97% y especificidades cercanas al 94%. La utilidad de la procalcitonina es aún debatible; no obstante, su uso conjunto con otros marcadores resulta indispensable en la valoración del paciente con sospecha de sepsis neonatal.

ABSTRACT

Sepsis and its implications remain a constant challenge for the physician; despite the technological advances and understanding of the pathophysiology, diagnosis remains difficult, particularly in newborn patients. Neonatal sepsis is one of the leading causes of death as reported by the World Health Organization for the years 2005 and 2010, even when the development and understanding of diagnostic and prognostic markers such as procalcitonin have facilitated early diagnosis, management and proper prognosis in recent years. Multiple studies support the use of procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis, particularly when sepsis is late (after 72 hours of birth), and recommend cutoffs ranging from 0.5 to 2.4 ng/mL, diagnostic sensitivities reaching up 97% and specificities close to 94%. The usefulness of procalcitonin is still debatable; however, its use in conjunction with other markers is essential in the evaluation of patients with suspected neonatal sepsis.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de sepsis es un reto constante para el médico, y es motivo constante de debate.¹ En pacientes con infecciones graves y alteraciones de la función de uno o más órganos o sistemas, el aislamiento de microorganismos, entre ellos las bacterias, suele ser difícil; por ello, en casos de cultivos negativos, no debe excluirse la probabilidad de infección.² En 1991, después del esfuerzo de distintas sociedades científicas y como resultado de más de una década para la unificación de criterios, se logró una definición de consenso para el término «sepsis»; ésta fue actualizada en el año 2001 con las aportaciones de distintas sociedades europeas, incorporándose el término «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» (SRIS) y definiéndose los términos «sepsis», «sepsis grave»

y «choque séptico», que es ya la terminología de uso habitual en la actualidad.³ Para el año 2005, como resultado de la Conferencia Internacional de Consenso en Sepsis Pediátrica, se establecieron las definiciones, quedando de la forma en que se hace referencia en el cuadro 1.⁴

Es ampliamente conocido que los síntomas y signos específicos de sepsis pueden no aparecer inicialmente y el diagnóstico microbiológico puede tardar varios días; sin embargo, de no iniciar un tratamiento adecuado precozmente (fluidoterapia, fármacos vasoactivos y antibioticoterapia empírica), el riesgo de desarrollar falla orgánica múltiple y que se produzca el fallecimiento del paciente es alto. Es por lo anterior que el uso adecuado y oportuno de los marcadores de inflamación con valor diagnóstico en sepsis, entre ellos la procalcitonina, adquiere importancia para el

inicio de un plan terapéutico adecuado y la medición de la respuesta a éste.⁵

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL SRIS, SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una entidad clínica resultado de la respuesta inflamatoria general ante una agresión al organismo, ya sea por infección, cirugía, traumatismo, quemadura o cualquier otra situación médica; en general, cuando la causa de este síndrome es una infección, la denominamos «sepsis». Un tercer estado fisiopatológico a considerar lo constituye el llamado «choque séptico», estado que se reconoce por la hipotensión inducida como resultado de un estado de sepsis que persiste a pesar de la terapia de reposición de líquidos y que trae como consecuencia hipoperfusión y disfunción de órganos (falla orgánica múltiple). Existen estudios que reportan que hasta 10.4% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios son diagnosticados de una infección; de ellos, entre 5 y 10% cumplen criterios clínicos de sepsis, y de éstos, 5-15% evolucionarán a choque séptico.⁶ Los mismos estudios reportan que la mortalidad del choque séptico oscila entre 55 y 70%; los factores determinantes de este desenlace son el retraso en la administración de la terapia antimicrobiana y la fluidoterapia.

Sepsis neonatal. Uno de los principales problemas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales es la sepsis neonatal, la cual puede ser clasificada en temprana (menos de 72 horas) y tardía (mayor de 72 horas), con sus dos variantes: la nosocomial

y la adquirida.⁷ Se calcula que cada año, alrededor del mundo, un estimado de 30 millones de recién nacidos adquieren una infección, y 1-2 millones de ellos mueren.⁸ En el año 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló que alrededor de 73% de la mortalidad en menores de cinco años a nivel mundial era causada por seis enfermedades; de ellas, cuatro se relacionaban directamente con infecciones: neumonía, diarrea, malaria y neumonía o sepsis neonatal (10%). Un lustro después, se reportó que las infecciones causaban 68% de la mortalidad en los menores de cinco años de edad, siendo la neumonía nuevamente la primera causa entre ellas. Asimismo, se ha reportado que 23% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) presenta sepsis, 4% sepsis grave y 2% choque séptico; además, con un incremento de la mortalidad observada al progresar en gravedad, según diversos estudios, hasta 55%.⁹

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Como lo describen Donoso y colaboradores,⁹ en la fisiopatología de la sepsis podemos distinguir una serie de eventos que se pueden englobar en cinco fenómenos; a saber:

- Colonización bacteriana y translocación de la barrera epitelial-mucosa.
- Respuesta inflamatoria.
- Choque e hipoxia tisular.
- Disfunción mitocondrial.
- Hibernación celular como causa de falla orgánica múltiple.

Cuadro I. Definiciones relacionadas con sepsis.

SRIS

Presencia al menos de dos de los siguientes cuatro criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal):

1. Temperatura central mayor a 38.5 °C o menor a 36 °C.
2. Taquicardia mayor a dos desviaciones estándar sobre el valor normal o bradicardia.
3. Frecuencia respiratoria mayor a dos desviaciones estándar sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo.
4. Leucocitosis o leucopenia según edad o mayor al 10% de formas inmaduras.

Sepsis

SRIS en la presencia de infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado con alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes.

Sepsis severa

Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de estrés respiratorio agudo, o dos o más disfunciones de órganos diferentes a los primeros.

Choque séptico

Sepsis más disfunción cardiovascular.

Colonización bacteriana y translocación de la barrera epitelial-mucosa. En su mayoría, los casos de bacteriemia resultan de las mismas bacterias comensales que colonizan superficies bióticas o abioticas en el paciente; es en las membranas mucosas que cubren el tracto gastrointestinal, respiratorio y urogenital donde habitualmente da inicio la sepsis. Uno de los más importantes eventos fisiopatológicos necesarios para la colonización es la adhesión de la bacteria a la superficie mucosa mediante la expresión de receptores y diversos factores de adherencia. Si bien la bacteriemia es habitualmente autolimitada ante la presencia de un sistema inmune íntegro, diversos factores tales como la inmadurez inmune, insuficiencia anatómica de la barrera mucosa o alteración de la microbiota pueden aumentar la frecuencia de estos eventos.

Respuesta inflamatoria. La sepsis bacteriana da inicio cuando los componentes microbianos (lipopolíscáridos, glicolípidos, superantígenos, DNA bacteriano, etcétera) son identificados por moléculas de reconocimiento celular o solubles (receptores) tales como CD14 y cuya activación induce transcripción génica y la consecuente respuesta inflamatoria inmune, lo que resulta en liberación de mediadores endógenos (quimiocinas y citocinas), mismos que se asocian con el desarrollo de disfunción orgánica. Sabemos que muchas citocinas son las responsables de regular una variedad amplia de procesos inflamatorios y pueden causar en concentraciones elevadas daño tisular directo. A lo anterior, se adiciona la propiedad denominada «redundancia funcional», que permite que ante la pérdida de función o ausencia de ellas, sean reemplazadas por alguna otra con similares o iguales propiedades biológicas. Dos de las citocinas más importantes en la sepsis son el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1); ambas son sinérgicas y comparten efectos biológicos, estimulan la producción de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-8 e interferón) y antiinflamatorias (receptor soluble de TNF, antagonista del receptor de IL-1, IL-4 e IL-10); promueven la producción de óxido nítrico (NO), lo que contribuye a la vasodilatación; aumentan la expresión de moléculas de adhesión derivadas del endotelio intercelular y vascular, lo que facilita la adhesión y la diapédesis leucocitaria hacia el sitio de infección, e inducen estados protrombótico y antifibrinolítico, propio de la sepsis.¹⁰ En el choque séptico, esta respuesta es excesiva, lo que resulta en daño endotelial y aumento de permeabilidad vascular, depresión miocárdica y colapso cardiovascular, lo que finalmente puede culminar en falla orgánica múltiple y muerte.¹¹

Choque e hipoxia celular. El choque es una condición de naturaleza aguda donde existe una insuficiente entrega

de oxígeno para cumplir los requerimientos metabólicos tisulares, lo que ocasiona un desbalance entre aporte y demanda (disoxia); su principal característica patogénica es el shunt en el transporte de oxígeno a los tejidos ocasionado por la existencia de unidades microcirculatorias débiles que desencadenan disoxia regional. Actualmente, se identifican tres mecanismos como causantes de la hipoxia celular: a) falla macrocirculatoria, b) falla microcirculatoria y c) falla mitocondrial o hipoxia citopática, siendo esta última reconocida como la alteración central en el desarrollo de disfunción orgánica.¹²

Disfunción mitocondrial. Se conoce que en los pacientes con sepsis en ausencia de muerte celular, a pesar de incrementar la pO₂ a los tejidos, el consumo de oxígeno persiste bajo, lo que sugiere que en sepsis, el oxígeno permanece disponible, pero sin utilizarse. Numerosos mecanismos están involucrados en esta disfunción (mitocondrial), entre los que se incluyen inhibición o daño directo de las mitocondrias por mediadores inflamatorios como el óxido nítrico y sus metabolitos, depleción de los sistemas de defensa antioxidantes como el glutatión, cambios hormonales, regulación de los genes que codifican proteínas mitocondriales; todo ello lleva a una disminución en la producción de energía.¹³

Hibernación celular como causa de falla orgánica múltiple. El aporte insuficiente de oxígeno causa hipoxia tisular, y su utilización alterada, disoxia tisular; ambos mecanismos provocan reducción en la producción de ATP intracelular, originando pérdida de la integridad celular y falla orgánica específica, que puede dar lugar finalmente a muerte celular. La célula, para disminuir el gasto total de ATP, sólo lo utiliza en procesos esenciales, manteniendo un balance de ATP positivo; éste es un estado de hibernación. Así, la falla multiorgánica puede ser vista potencialmente como una respuesta protectora-adaptativa que previene la muerte celular; por ello, una vez controlada la infección, se restauraría la homeostasis y la producción de ATP.

FISIOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DE LA PROCALCITONINA

La procalcitonina fue descrita por vez primera como una proteína presente en el suero de pacientes con sepsis. Si bien actualmente se concibe como un marcador útil en SRIS, sepsis y otras infecciones, también tiende a encontrarse elevada en otras condiciones fisiológicas y clínicas de origen no infeccioso; incluso, puede encontrarse disminuida en algunos procesos infecciosos, por lo que conserva el carácter de marcador inespecífico de infección. A continuación, resumimos algunas características

fisiológicas y bioquímicas propias de este marcador para su mejor comprensión.

Síntesis. La procalcitonina es un péptido de 116 aminoácidos que posee un peso molecular aproximado de 14.5 kDa y pertenece a la superfamilia de péptidos de la calcitonina. Deriva directamente de la preprocalcitonina y se encuentra constituida por tres regiones: aminoterminal, media y carboxiterminal. En condiciones fisiológicas, el gen CALC-1, gen localizado en el cromosoma 11, codifica el mRNA de la calcitonina y se expresa en las células neuroendocrinas localizadas principalmente en las células C de la tiroides y en el pulmón. Sólo una débil transcripción extratiroidea del gen CALC-1 ocurre en ausencia de infección, por lo que en individuos sanos, a excepción de los primeros días de vida, las concentraciones séricas de procalcitonina en suero son muy bajas, menores de 0.1 ng/mL o, incluso, indetectables.¹⁴ En los recién nacidos, con o sin proceso infeccioso, se presentan concentraciones de procalcitonina que aumentan fisiológicamente durante las primeras horas de vida, alcanzan un pico máximo entre las 18 y 30 horas, y adquieren una concentración similar a la del adulto aproximadamente al segundo o tercer día de nacimiento (*cuadro II*).¹⁵

La síntesis de procalcitonina puede ser inducida por una gran variedad de estímulos como las endotoxinas bacterianas, citocinas proinflamatorias, situaciones clínicas no infecciosas, etcétera, pero son las endotoxinas bacterianas, principalmente los lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas, el mayor estímulo para su producción. Diversos estudios han demostrado que la concentración sérica de procalcitonina aumenta en la inflamación sistémica grave de origen bacteriano, así como en las infecciones parasitarias cuando presentan una respuesta generalizada. Respecto a las infecciones fúngicas, los datos

son controvertidos; por el contrario, la concentración de procalcitonina es baja cuando la infección es de origen vírico, está localizada o no conduce a una respuesta inflamatoria sistémica. La cinética de elevación de procalcitonina es muy rápida, detectándose en suero a las 2-3 horas tras un estímulo infeccioso. El pico máximo se presenta entre las 6 y 12 horas, y se mantiene en meseta después de 24 horas. En ausencia de estímulos posteriores, los valores de procalcitonina volverán a la normalidad hacia el tercer día, pero permanecerán elevados mientras no se resuelva el proceso infeccioso.¹⁶ La procalcitonina tiene vida media de 24-30 horas y posee alta estabilidad sérica, lo que es fundamental para la monitorización en sepsis.

Eliminación. Su vía específica de eliminación no ha sido establecida, aunque el mecanismo establecido y aceptado es la proteólisis. Según algunos estudios, la excreción renal de la procalcitonina es minoritaria, aproximadamente de un tercio de la concentración plasmática, y no se ve afectada como consecuencia de una insuficiencia renal.

Funciones biológicas. Son amplias aunque poco conocidas. Estudios experimentales apoyan la hipótesis de un rol inmunomodulador de la procalcitonina en la infección bacteriana. También se han documentado propiedades relacionadas con la quimiotaxis de los monocitos, estimulación en la producción de cAMP en los monocitos e inducción de su migración, reducción del estrés oxidativo vía modulación de la emisión de óxido nítrico, roles en la actividad citotóxica de los macrófagos, entre otros.

USO DE LA PROCALCITONINA EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL

La procalcitonina ha sido utilizada en pacientes adultos críticamente enfermos para diferenciar entre SRIS no infecciosa y sepsis, así como para determinar la progresión hacia síndrome séptico, como marcador de evaluación al tratamiento implementado y estimar el pronóstico. No obstante, en pediatría —y, en particular, en los neonatos—, dado lo heterogéneo de los estudios del empleo de este marcador, ya sea en neonatos a término o con algún grado de prematuridad, los valores óptimos de corte y su utilidad siguen siendo controversiales (*cuadro III*).¹⁷

Es una realidad que el valor de corte ideal para la procalcitonina en pacientes pediátricos es variado: abarca desde 0.5 hasta 2.4 ng/mL dependiendo del estudio, tipo de paciente, situación clínica (urgencias versus unidad de cuidados intensivos), grado de madurez (término versus pretérmino), etcétera. En 2007, López-Sartré y colaboradores,¹⁹ al realizar un estudio

Cuadro II. Valores de referencia de la concentración de procalcitonina en las primeras horas de vida
(adaptado de Chiesa y colaboradores).

Horas de vida	Concentración de procalcitonina (ng/mL)
0-6	2.0
6-12	8.0
12-18	15.0
18-30	21.0
30-36	15.0
36-42	8.0
42-48	2.0

Cuadro III. Comparativo de estudios realizados para evaluar la utilidad de la procalcitonina en sepsis.

Año de publicación	Autor(es)	Núm. pacientes (Muestra)	Procalcitonina, punto de corte empleado	Sensibilidad diagnóstica (%)	Especificidad diagnóstica (%)	Observaciones (tipo de población)
2012	Bustos R et al. ¹⁷	53	0.9 ng/mL	88	72	RNMBP (UCIN)
2012	Auriti et al. ¹⁸		2.4 ng/mL	68	84	RNMBP
2009	Julián-Jiménez A et al. ⁶	430	2 ng/mL	--	--	Mayores de 14 años (urgencias)
2008	Ramírez-Valdivia JM et al. ⁷	21	0.5 ng/mL	86	22	RN 34.2 SDG ± 3.6 (UCIN)
2007	López-Sastre JB et al. ¹⁹	100	0.59 ng/mL	81.4	80.6	Neonatos (UCIN)
2005	Vazzalwar et al. ²⁰	67	0.5 ng/mL	91	73	RNMBP
2001	Harbarth S et al. ²¹	78	1.1 ng/mL	97	78	Adultos (UCI)
2000	Müller B et al. ²²	101	1 ng/mL	89	94	Adultos (urgencias)

RNMBP = recién nacido de muy bajo peso; UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales; UCI = unidad de cuidados intensivos.

en 100 neonatos, concluyeron que la concentración sérica de procalcitonina mostró una moderada capacidad diagnóstica para sepsis neonatal, principalmente, aquella de origen nosocomial desde el momento de la sospecha clínica; no obstante, resaltaron la importancia de realizar trabajos comparativos con otros marcadores de infección. Desde mediados de la década de 1990, se identificó a la procalcitonina como un marcador de infección bacteriana cuya vida media corta y virtual ausencia en individuos sanos le proporcionan ventaja como marcador de infección respecto a otros marcadores inespecíficos utilizados en la práctica médica.²³

RECOMENDACIONES POR EL LABORATORIO EN LA DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA Y OTROS MARCADORES DE UTILIDAD EN LA SEPSIS

Debido a que los resultados de un test de procalcitonina están disponibles en un periodo más breve que otros marcadores y a que su valor puede ser monitoreado de forma prospectiva, así como a la pequeña cantidad de suero requerida para su determinación, la procalcitonina resulta un marcador muy útil en el diagnóstico de sepsis neonatal.²⁴

Como podemos observar en el cuadro IV, algunos estudios^{21,22,25} han comparado la utilidad de la procalcitonina en relación con su desempeño con otros marcadores usados en el diagnóstico de sepsis y en su utilidad pronóstica; no obstante, los resultados son controversiales, lo que indica que es el uso en conjunto de estos marcadores y no la determinación aislada de uno de ellos lo que debe utilizarse en la atención del paciente con sospecha o diagnóstico de sepsis.

Las investigaciones de otros biomarcadores diagnósticos y pronósticos de sepsis incluyen la eosinopenia, en la que Abidi y su equipo²⁶ encontraron como punto de corte a utilizar un conteo menor a 50 células/mm³ para diferenciar un individuo con sepsis de uno no infectado al momento de la admisión. Rintala y sus colegas,²⁷ en un estudio a 29 sujetos, encontraron que la combinación de fosfolipasa A2 y procalcitonina fue superior en desempeño a la proteína C reactiva como marcador temprano de bacteriemia en personas con infección.

Otros biomarcadores incluyen el tiempo parcial de tromboplastina activado, copeptina, pro-ADM, endotelina 1, pro-ANP, péptido natriurético cerebral, IL-10, IL-12.²⁸ La capacidad técnica instalada, costo, accesibilidad y conocimiento son factores a considerar en la selección de biomarcadores en sepsis y, en particular, en sepsis neonatal.

Cuadro IV. Comparativo de estudios para evaluar la eficacia de la procalcitonina versus otros marcadores en la evaluación de sepsis.

Año de publicación	Autor(es)	Marcadores comparados y hallazgos					
2008	Del Castillo-Martín F et al. ²⁵	Proteína C reactiva (PCR)			Procalcitonina (PCT)		
		Valor (mg/L)	Sensibilidad	Especificidad	Valor (mg/L)	Sensibilidad	Especificidad
		10	96	23	0.1	97	31
		80	83	54	2.0	81	77
		120	84	81	5.0	58	81
		270	35	92	16	22	96
2001	Harbarth S et al. ²¹	Procalcitonina		Interleucina 6		Interleucina 8	
		Punto de corte	1.1 ng/mL		200 ng/mL		30 ng/mL
		Sensibilidad %	97		67		63
		Especificidad %	78		72		78
		VPN %	94		89		90
		VPP %	88		39		39
2000	Müller B et al. ²²	Calcitonina		Interleucina 6		PCR	Lactato
		Valor de corte	1 ng/mL		50 pg/mL	100 mg/L	1 mmol/L
		Sensibilidad	89		65	71	40
		Especificidad	94		79	78	77
		VPN	90		71	74	58
		VPP	94		74	75	61

VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; PCR = proteína C reactiva.

REFRENCIAS

- Jalilie EA, Florenzano VM, Núñez CG, Ugarte US, Lártiga MC, Villegas R. Niveles de procalcitonina en sepsis: ¿marcador discriminante? Rev Chil Med Inten. 2003; 18 (4): 215-219.
- Remolina-Schlig M. Procalcitonina, marcador de inflamación sistémica. Med Sur. 2005; 12 (4): 188-190.
- Arriagada SD, Díaz RF, Donoso FA, Cruces RP. Clasificación PIRO en sepsis grave y shock séptico pediátrico: Nuevo modelo de estratificación y su utilidad en pronóstico. Rev Chil Infectol. 2010; 27 (1): 17-23.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A et al. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6 (1): 2-8.
- Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. Med Intensiva. 2012; 36 (8): 556-562.
- Julián-Jiménez A, Palomo-De los Reyes MJ, Ortíz Díaz-Miguel R, Pedrosa-Guerrero A, Parejo-Miguel R, Salcedo-Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. Emergencias. 2009; 21 (1): 23-27.
- Ramírez-Valdivia JM, Pérez-Molina JJ, Locheo-González M, Troyo-Sanromán R, Pérez-Cortez G. Procalcitonina como marcador en el diagnóstico de sepsis neonatal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2008; 46 (6): 597-602.
- Zahedpasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Hajiahmadi M, Haghshenas M. Procalcitonin as a marker of neonatal sepsis. Iran J Pediatr. 2009; 19 (2): 117-122.
- Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. Rev Chil Pediatr. 2013; 84 (5): 484-498.
- Carcillo J. Pediatric septic shock and multiple organ failure. Crit Care Clin. 2003; 19 (3): 413-440.
- Kirsch EA, Giroir BP. Improving the outcome of septic shock in children. Curr Opin Infect Dis. 2000; 13 (3): 253-258.
- Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. Crit Care. 2004; 8 (6): 462-468.
- Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. Clin Chest Med. 2008; 29 (4): 655-660.
- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta. 2002; 323 (1-2): 17-29.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis. 1998; 26 (3): 664-672.

16. Díaz-García R, Oujo-Izcue E, Guevara-Ramírez P, Guillén-Campuzano E, Soria-Marín JL, Muñoz-Pérez M et al. Procalcitonina: utilidad y recomendaciones para su medición en el laboratorio. Documentos de la SEQC. 2011; 14-19.
17. Bustos BR, Araneda CH. Procalcitonina para el diagnóstico de la sepsis tardía en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. Rev Chil Infectol. 2012; 29 (5): 511-516.
18. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, Argentieri M, Marrocco G, Quondamcarlo A et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97 (5): F368-F370.
19. López-Sastre JB, Pérez-Solís D, Roqués-Serradilla V, Fernández-Colomer B, Coto-Cotallo GD, Krauel-Vidal X et al. Limitaciones de la procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de origen nosocomial. Bol Pediatr. 2007; 47: 284-291.
20. Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala LB, Angst DB, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late onset sepsis in preterm very low birth weight infants. J Perinatol. 2005; 25 (6): 397-402.
21. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164 (6): 396-402.
22. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med. 2000; 28 (4): 977-983.
23. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. Lab Medicine. 2010; 41 (3): 173-177.
24. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. Am J Clin Pathol. 2011; 135 (2): 182-189.
25. Del Castillo-Martín F, Duque-Alcorta M, Madero-Jarabo R, García-Miguel MJ, De José-Gómez MI, Baquero-Artigao F et al. Proteína C reactiva y procalcitonina en la neumonía por neumococo adquirida en la comunidad. Pediatr Integral. 2008; 12 (9): 909-912.
26. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. Crit Care. 2008; 12 (2): R59.
27. Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, Nevalainen TJ, Nikoskelainen J. Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation. Scand J Clin Lab Invest 2001; 61 (7): 523-530.
28. Kibe S, Adamas K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 2: ii33-ii40.