

La procalcitonina como marcador de infección intraabdominal

RESUMEN

Antecedentes: la procalcitonina es un marcador bastante específico de infección y en los últimos años se ha demostrado su superioridad, con respecto a otros marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, para el diagnóstico y vigilancia de una gran variedad de infecciones.

Objetivo: resumir los datos actualmente existentes y discutir la utilidad de la procalcitonina en diversas infecciones intrabdominales, incluidas las postoperatorias.

Conclusiones: los resultados de estudios hasta ahora publicados son variables, lo que genera controversia en relación con su utilidad.

Palabras clave: procalcitonina, apendicitis, pancreatitis, peritonitis, isquemia intestinal, infección postoperatoria.

Elías Domínguez-Comesaña
Julio Roberto Ballinas-Miranda

Servicio de cirugía
Complejo Hospitalario de Pontevedra
Pontevedra, España

Procalcitonin as a marker of intra-abdominal infection

ABSTRACT

Background: Procalcitonin is a quite specific biomarker of infection and in recent years has shown its superiority to others markers of inflammation, such as C-reactive protein, for the diagnosis and monitoring of a variety of infections. **Aim:** For this reason, several researchers have studied the potential role of procalcitonin for diagnosis and management of these infections.

Discussion: Intra-abdominal infections are a heterogeneous group of infections that, sometimes, pose difficult challenges to physicians. The published studies have produced mixed results, leading to controversy on the utility of this marker in intra-abdominal infections.

Conclusions: This review summarizes these data and discuss the utility of procalcitonin in several intra abdominal infections, including postoperative infections.

Key words: Procalcitonin, apendicitis, pancreatitis, peritonitis, bowel ischemia, postoperative infection.

Recibido: 23 de abril 2013

Aceptado: 8 de agosto 2013

Correspondencia

Dr. Elías Domínguez Comesaña
Dr. Loureiro Crespo 57 2ºB
36004 Pontevedra, España
Tel.: 034986861045
eliasdomcom@gmail.com

ANTECEDENTES

Las infecciones intrabdominales son un grupo de enfermedades frecuentes que, en conjunto, causan una importante morbilidad y mortalidad. Los dos principales factores determinantes del éxito del tratamiento de estas infecciones son: el control del origen de la infección y la rapidez con que se administre el antibiótico empírico efectivo,¹ circunstancias que disminuyen el riesgo de complicaciones y mortalidad. En la mayor parte de las veces la anamnesis, la exploración física, los estudios básicos de laboratorio y de imagen elementales permiten establecer un rápido diagnóstico y, por lo tanto, puede iniciarse el tratamiento adecuado con prontitud. Sin embargo, en algunos casos el diagnóstico no es fácil, aun recurriendo a la tomografía computada con contraste oral e intravenoso, que es el método de elección para evaluar a los pacientes con sospecha de infección intrabdominal que no requieran laparotomía inmediata.² Las infecciones intrabdominales postoperatorias pueden resultar particularmente difíciles de diagnosticar, sobre todo en sus fases más tempranas, cuando realmente el tratamiento puede resultar más eficaz. Por este motivo se ha intentado encontrar un biomarcador que facilite el diagnóstico rápido y temprano de la infección. La procalcitonina es uno de los más investigados hasta el momento, sobre todo en Europa. En Estados Unidos también se ha despertado en los últimos años el interés por este marcador e, incluso, en las guías auspiciadas por el *American College of Critical Care Medicine* y la *Infectious Diseases Society of America*, se establece que la procalcitonina puede utilizarse como una herramienta útil para identificar la infección como causa de fiebre o sepsis en pacientes críticamente enfermos.³ En este trabajo se revisa la evidencia actual acerca de la utilidad de la procalcitonina como marcador de infección intraabdominal.

Fisiología de la procalcitonina

La procalcitonina se descubrió en 1975 por un grupo de investigadores españoles dirigido por Moya.⁴ Es una proteína constituida por 116 aminoácidos, con peso molecular de 13 kDa y constituye la prohormona de la calcitonina producida por las células C del tiroides. Casi toda la procalcitonina producida por estas células es convertida en calcitonina por la acción de determinadas endopeptidasas, por eso sus concentraciones séricas son muy bajas en pacientes sanos, inferiores a 0.05 ng/mL. La producción de procalcitonina es regulada por el gen CALC-1, localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Este gen expresa una proteína de 141 aminoácidos, la preprocalcitonina, a partir de la que se produce la procalcitonina por acción de una endopeptidasa.⁵ Assicot y sus colaboradores⁶ fueron los primeros en describir, en 1993, que en pacientes con infección bacteriana se elevan las concentraciones plasmáticas de procalcitonina. La estructura de la procalcitonina detectada en el plasma de estos pacientes es idéntica a la de las células C del tiroides, como precursora de la calcitonina. Sin embargo, la regulación de la producción de procalcitonina es sustancialmente distinta en las células C del tiroides y en los procesos inflamatorios. Las células C del tiroides producen esta prohormona en respuesta a la elevación de las concentraciones de Ca en el plasma y a determinados estímulos hormonales (glucocorticoides, glucagón, gastrina, somatostatina y otros). En los procesos inflamatorios la procalcitonina no es producida por las células C del tiroides, y su producción no depende de las concentraciones de calcio, sino que está ligada, directamente al estímulo generado por antígenos microbianos, sobre todo endotoxinas, e indirectamente a determinadas citocinas, sobre todo IL-1, IL-6 y TNF α .⁷ En algunos estudios se ha visto que las infecciones causadas por bacterias gramnegativas inducen mayor producción de procalcitonina que las causadas por bacterias

gramospositivas.⁸ En ausencia de infección, la transcripción extratiroidea del gen CALC-1 está suprimida, pero cuando ocurre una infección bacteriana, este gen es expresado por células neuroendocrinas repartidas por todo el cuerpo, localizadas, sobre todo, en: el hígado, intestino, pulmón, riñón y páncreas.^{9,10} Las concentraciones de procalcitonina aumentan a las dos o tres horas de su inducción y van aumentando progresivamente hasta que alcanzan una meseta a las 6-12 horas. Si el estímulo cesa sus concentraciones éstas disminuyen progresivamente y regresan a la concentración basal a los 5 o 7 días.¹¹ El incremento de las concentraciones de procalcitonina en estas situaciones no va seguido de aumento paralelo de las de calcitonina. Se cree que esto se debe a un doble mecanismo; por un lado, las citocinas proinflamatorias y las endotoxinas inhiben la proteólisis de la cadena de procalcitonina y, por otro, fuera de las células C del tiroides no existen los gránulos y enzimas necesarias para su procesamiento.⁹ La procalcitonina tiene una vida media de 24 a 30 horas y puede detectarse por igual en suero y en plasma. En pacientes con insuficiencia renal grave su vida media llega a 35-40 horas. En personas sanas las concentraciones séricas de procalcitonina son muy bajas, casi siempre inferiores a 0.05 ng/mL.⁵ Es una molécula muy estable *in vitro* por lo que no se requieren medidas especiales durante su almacenamiento y manejo preanalítico, lo que facilita su determinación en la práctica clínica habitual.

Utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de infección intrabdominal

Desde que se demostró que las concentraciones séricas de procalcitonina se elevan en infecciones bacterianas se han efectuado numerosos estudios para investigar su potencial papel en el diagnóstico y tratamiento de infecciones de diversos tipos, sistémicas y locales. Hay eviden-

cias de que la procalcitonina es un marcador más específico de infección que otros marcadores, como la proteína C reactiva¹² y en algunos contextos clínicos, como las infecciones respiratorias o los pacientes con sepsis, puede llegar a ser realmente útil.^{3,13} Algunos de estos estudios han demostrado que la procalcitonina puede ser válida para el diagnóstico de determinadas infecciones intrabdominales, incluidas las postoperatorias. Enseguida se analiza la utilidad de este marcador en las infecciones intrabdominales más frecuentes y con mayor trascendencia clínica.

Apendicitis aguda

Es la urgencia quirúrgica más común, su diagnóstico es generalmente fácil y no es necesario recurrir a costosos medios de imagen. Sin embargo, hay una tasa de apendicectomías innecesarias de 10% y, lo que es peor, en algunos pacientes el diagnóstico puede retrasarse, lo que a veces conduce a complicaciones sépticas sistémicas. Por este motivo, algunos autores han investigado el papel que podrían tener algunos marcadores, como la proteína C reactiva y la procalcitonina, en estos pacientes. En un reciente metanálisis, que incluyó 1,011 pacientes,¹⁴ se concluyó que la procalcitonina tiene poco valor para el diagnóstico de apendicitis aguda, con menor fiabilidad diagnóstica que la proteína C reactiva y el recuento leucocitario. Además de baja sensibilidad, la proteína C reactiva y la procalcitonina también tienen un bajo cociente de probabilidades de negativo, por lo que tampoco son útiles para excluir el diagnóstico de apendicitis aguda. Sin embargo, la procalcitonina parece más segura para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada, con sensibilidad de 62% y especificidad de 94%, aunque quizás esto no tenga una gran utilidad clínica. En resumen, la procalcitonina no tiene utilidad en el diagnóstico de la apendicitis aguda.

Cuadro 1. Aplicaciones de la procalcitonina en pacientes quirúrgicos

Escenario clínico	Diagnóstico	Pronóstico
Apendicitis aguda	No útil	No hay estudios
Infección biliar	No hay estudios	No hay estudios
Pancreatitis aguda	No útil	Predictor de gravedad Predictor de infección de la necrosis pancreática
Diverticulitis	No hay estudios	No hay estudios
Oclusión intestinal	Ayuda a diferenciar íleo obstructivo del no obstructivo	Predictor de isquemia-necrosis
Peritonitis secundaria	No útil	Predictor de gravedad Valoración de la efectividad del tratamiento quirúrgico
Infección postoperatoria	Poco útil	Prevé tempranamente la ausencia de complicaciones infecciosas postoperatorias

Infecciones biliares y pancreáticas

Se carece de estudios que analicen el valor de la procalcitonina en pacientes con colecistitis aguda y colangitis.

En el tratamiento de los pacientes con pancreatitis aguda hay dos aspectos fundamentales, en primer lugar, la detección temprana de los pacientes con una forma grave de la enfermedad y, en segundo lugar, el diagnóstico temprano de la infección de la necrosis pancreática, que es la principal indicación de la cirugía. Diversos estudios han encontrado que la determinación de procalcitonina en las primeras 24-72 horas es útil para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda, con una sensibilidad de 67 a 94% y especificidad de 73 a 89%.^{15,16} En un estudio multicéntrico publicado en 2007 por Rau y colaboradores¹⁷ se reportó que un valor de procalcitonina mayor o igual a 3.5 ng/mL en el tercer día desde el comienzo de los síntomas identificaba a los pacientes que no supervivirían, con sensibilidad de 100%, especificidad de 82%, valor predictivo positivo de 32% y valor predictivo negativo de 100%. En 2007 se publicó un metanálisis con 1001 pacientes;¹⁸ de ellos

826 fueron válidos para analizar la utilidad de la procalcitonina para valorar la gravedad de la pancreatitis y 326 para analizar la predicción de infección de la necrosis pancreática. En ese estudio se concluyó que la determinación de procalcitonina en las primeras 24 horas es razonablemente útil para identificar pacientes con pancreatitis grave, con sensibilidad de 72%, especificidad de 86% y razón de momios de 14.9 (IC 95%: 5.6-39.8).

En los estudios incluidos en este metanálisis no hay consenso acerca de cuál es el punto de corte óptimo y éste es heterogéneo; sin embargo, un análisis de sensibilidad sugiere que un valor mayor de 0.5 ng/mL parece ser un predictor seguro de gravedad, sin heterogeneidad significativa entre los estudios que utilizaron este punto de corte.¹⁸ La determinación de las concentraciones de procalcitonina permite detectar la infección de la necrosis pancreática, con seguridad similar a la de la aspiración con aguja fina, pero en fases iniciales de la enfermedad, cuando la infección aún no está bien establecida.^{19,20} En el metanálisis previo se concluyó que la procalcitonina es útil como predictor de infección de la necrosis pancreática, con sensibilidad de 80%, especi-

ficidad de 91% y razón de momios de 28.3 (IC 95%: 13.8-58.3), con menor heterogeneidad que para la predicción de gravedad. La mayor parte de los trabajos que estudian la procalcitonina como predictor de infección de la necrosis pancreática tienen en cuenta su valor más alto en las dos primeras semanas de evolución de la pancreatitis aguda. En los estudios en los que se analizó diariamente la procalcitonina se observó que en los pacientes con infección de la necrosis pancreática se incrementan progresivamente las concentraciones de procalcitonina.¹⁷

Diverticulitis aguda

Se carece de estudios que analicen la utilidad de la procalcitonina en pacientes con diverticulitis aguda.

Oclusión intestinal

La oclusión intestinal es una de las urgencias quirúrgicas más comunes. La mayoría son secundarias a adherencias postoperatorias, hernias de la pared abdominal o cáncer de colon. Las debidas a adherencias postoperatorias constituyen el grupo más frecuente y el que más dificultades tiene a la hora de decidir si es necesaria o no la cirugía y en qué momento debe ser operado el paciente. La mayor parte de las veces, el cuadro se resuelve sin necesidad de cirugía, pero si el tiempo de espera es prolongado puede aumentar el número de pacientes que necesiten resección intestinal y, por lo tanto, la morbilidad y mortalidad. Hay dos estudios en los que se analiza el papel que puede tener la procalcitonina en este grupo de pacientes. En el primero de ellos, publicado en 2008,²⁰ se observó que la procalcitonina estaba significativamente elevada en pacientes con íleo obstructivo, respecto a los pacientes que tenían íleo paralítico, con una media de $0.75 \text{ ng/mL} \pm 0.26$ vs $0.17 \pm 0.07 \text{ ng/mL}$. Además, se vio que los pacientes con isquemia eran los que tenían un valor de procalcitonina

más alto, con una media de $2.09 \pm 1.15 \text{ ng/mL}$. En el segundo estudio, publicado en 2011,²¹ con 242 pacientes con oclusión intestinal de diversas etiologías, se observó que las concentraciones de procalcitonina, en el momento del diagnóstico, estaban significativamente más elevadas en los pacientes con isquemia respecto a los que no tenían isquemia (9.62 vs 0.30 ng/mL). La elevación era más significativa en los pacientes que ya tenían necrosis intestinal (14.53 ng/mL). La procalcitonina resultó ser un factor predictor independiente de isquemia y necrosis y los autores concluyeron que para la detección de isquemia intestinal un valor de procalcitonina inferior a 0.25 ng/mL tenía un valor predictivo negativo de 83% y un valor superior a 1 ng/mL tenía un valor predictivo positivo de 95%. Todo indica que la procalcitonina permite identificar, al inicio del cuadro, a los pacientes que quizá evolucionarán bien sin necesidad de cirugía y a los pacientes que probablemente ya tienen isquemia intestinal; no obstante, hacen falta más estudios para poder recomendar la utilización rutinaria de la procalcitonina en este contexto clínico.

Peritonitis secundaria

En el año 2000, Reith y sus colaboradores publicaron un trabajo²² que incluía 246 pacientes con peritonitis secundaria de diversas etiologías en el que se observó que la procalcitonina era un marcador sensible para la predicción de complicaciones sépticas graves y que tenía un buen valor pronóstico, porque discriminaba supervivientes de no supervivientes con sensibilidad de 84% y especificidad de 91%. Los no supervivientes tenían un valor medio inicial de procalcitonina de 4.2 ng/mL , con aumento a un valor medio de 13 ng/mL hasta el momento del exitus o fallecimiento. Los supervivientes, por el contrario, tenían una concentración inicial media de procalcitonina de 2.1 ng/mL , con un pico de 4.9 ng/mL en el primer día de postoperatorio y con progre-

siva disminución hasta la normalización. En otro estudio, publicado por Rau y sus colaboradores, en 2007,²³ observaron que una concentración de procalcitonina mayor de 1 ng/mL después de la tercera semana desde el comienzo de los síntomas correlaciona con la mortalidad, con sensibilidad de 97%, especificidad de 80%, valor predictivo positivo de 48% y valor predictivo negativo de 99%. Algunos investigadores encontraron correlación entre la procalcitonina e índices pronósticos validados, como el índice de Mannheim, de manera que con un índice mayor de 29, todos los pacientes tenían procalcitonina preoperatoria superior a 10 ng/mL, mientras que con un índice menor de 21, la concentración de procalcitonina era menor de 0.5 en 82% de los pacientes.²⁴ En otro estudio se vio que la utilización conjunta de los valores de procalcitonina y APACHE II en el primer día permite una puntuación que identifica a los pacientes que no supervivirán con sensibilidad de 71% y los supervivientes con especificidad de 77%.²⁵ Por último, la procalcitonina también es útil para valorar la efectividad del procedimiento quirúrgico en la eliminación del foco infeccioso abdominal, al evidenciarse, en este caso, la disminución progresiva de sus concentraciones.²⁶ En resumen, en pacientes con peritonitis, la procalcitonina es, sobre todo, útil para evaluar el pronóstico y la respuesta al tratamiento quirúrgico.

Infecciones posoperatorias

La cirugía induce elevación de las concentraciones de procalcitonina en el postoperatorio inmediato, aunque este incremento no es igual para todos los tipos de cirugía. Así, se eleva en 21 a 32% de los pacientes con cirugía menor o aséptica, en 47% de los pacientes con cirugía torácica, en 27% con cirugía vascular mayor y en 95% con cirugía gastrointestinal.²⁷⁻²⁹ Sin embargo, entre los pacientes con cirugía digestiva no hay diferencias en función del tipo de patología.³⁰ En casi todos los estudios hasta ahora

efectuados se observó que el máximo valor de procalcitonina se alcanza a las 24 horas de la cirugía, con normalización progresiva, que suele alcanzarse a los 5-7 días.²⁹⁻³¹

En varios estudios se ha investigado la relación entre valores postoperatorios de procalcitonina y la aparición de infección postoperatoria, incluida la intrabdominal, que es la más frecuente tras cirugía gastrointestinal. Los resultados obtenidos en estos estudios son muy variables en cuanto a los valores de procalcitonina obtenidos, pero en casi todos se observa que los pacientes con infección postoperatoria tienen valores de procalcitonina significativamente más elevados que los que no la tienen. Esta diferencia puede apreciarse en los primeros días de postoperatorio, antes de que la infección sea clínicamente evidente.^{27,30,32-38} Por lo tanto, parece haber relación clara entre infección postoperatoria y concentraciones de procalcitonina en los primeros días de postoperatorio. Sin embargo, en los estudios en los que se investigó la fiabilidad de la procalcitonina para diagnosticar infecciones postoperatorias se observa que la sensibilidad y especificidad son del orden de 70 y 90%. Desafortunadamente, el valor predictivo positivo de la procalcitonina es bajo, no supera 60%, y, por lo tanto, la procalcitonina no parece ser útil para el diagnóstico de estas infecciones. No obstante, el valor predictivo negativo es alto, superior a 95% en casi todos los estudios publicados, para un valor situado en torno a 1 ng/mL, lo que confiere a este marcador buena capacidad para identificar tempranamente a los pacientes que no tendrán complicaciones infecciosas, lo que sin duda podría ser de utilidad en la clínica, por ejemplo, para facilitar la decisión de alta temprana.

Utilidad de la procalcitonina como guía del tratamiento antibiótico

En los últimos años se han publicado diversos estudios con asignación al azar en los que se



investiga la utilidad de la procalcitonina como guía del tratamiento con antibióticos en infecciones bacterianas de diversas etiologías. La mayor parte de estos estudios se refieren a pacientes con infecciones respiratorias inferiores y con sepsis ingresados en unidades de cuidados intensivos. Los resultados obtenidos parecen sustentar la idea de que el desarrollo de protocolos basados en determinaciones seriadas de procalcitonina permitirían reducir la sobreutilización de antibióticos en ambos grupos de pacientes, seleccionando a los que deben ser tratados con antibióticos y limitando la duración del tratamiento,^{13,39-42} sin que ello suponga incremento en la mortalidad o en la recidiva de la infección.^{13,39-42} En pacientes quirúrgicos se han hecho pocos estudios con asignación al azar con escaso número de pacientes. Dos de ellos incluyen pacientes con sepsis o sepsis grave y los efectuó el mismo grupo. El primero incluyó 110 pacientes⁴³ y el segundo 27.⁴⁴ En ambos estudios un grupo se trató de forma convencional y en el otro el tratamiento antibiótico se interrumpió cuando no había signos de infección y la procalcitonina era inferior a 1 ng/mL o bien había disminuido a menos de 35% de su valor inicial. Los autores concluyeron que en el grupo con tratamiento antibiótico guiado por procalcitonina se redujo el costo en antibióticos en 17.8% y la duración del tratamiento en una media de dos días. En otro estudio, publicado en 2005,³³ con asignación al azar de 20 pacientes con cirugía colorrectal que tenían la procalcitonina superior a 1.5 ng/ml en al menos dos de los tres primeros días de postoperatorio. Diez pacientes fueron tratados con 2 gr de ceftriaxona cada 24 horas y los otros 10 recibieron el mismo tratamiento antibiótico sólo cuando presentaron síntomas de infección. El primer grupo tuvo una incidencia y gravedad de infecciones postoperatorias significativamente menor que el segundo. El número de pacientes incluidos en estos estudios es escaso y por ello no se pueden extraer conclusiones definitivas; sin embargo, parece que la procalcitonina puede

facilitar el uso más racional de los antibióticos en pacientes quirúrgicos.

CONCLUSIONES

La procalcitonina es útil para identificar a los pacientes con pancreatitis aguda grave y puede permitir el diagnóstico temprano de la infección de la necrosis pancreática. La procalcitonina parece ser de utilidad en pacientes con oclusión intestinal, y permite identificar a los que quizás evolucionarán bien sin cirugía y a los pacientes con isquemia intestinal. En pacientes con peritonitis, la procalcitonina es útil para valorar el pronóstico y la efectividad del tratamiento quirúrgico. En el postoperatorio, esta proteína permite identificar pacientes con muy bajo riesgo de complicaciones infecciosas graves. La procalcitonina es útil para guiar la duración del tratamiento antibiótico en pacientes quirúrgicos con infección.

REFERENCIAS

- Marshall JC. Principles of source control in the early management of sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:345-353.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EL, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-164.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from The American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1349.
- Moya F, Nieto A, Candela JLR. Calcitonin Byosynthesis: Evidence for a Precursor. *Eur J Biochem* 1975;55:407-413.
- Maruna P, Nedělníková K, Gürlich R. Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49(Suppl. 1):S57-S61.
- Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-518.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-1608.

8. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteraemia caused either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infect Dis* 2008;8:38-45. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/38>
9. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396-404.
10. Matwiyoff GN, Prahl JD, Miller RJ, Carmichael JJ, Amundson DE, Seda G, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection. *Inflamm Res* 2012; 61:401-409.
11. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin - Influence of Temperature, Storage, Anticoagulation and Arterial or Venous Asservation of Blood Samples on Procalcitonin Concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:597-601.
12. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-217.
13. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107-115. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/107>.
14. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg* 2013;100:322-329.
15. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nylen ES, White JC, et al. Calcitonin Precursors: Early Markers of Gut Barrier Dysfunction in Patients With Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:239-243.
16. Kyllämpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:222-227.
17. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early Assessment of Pancreatic Infections and Overall Prognosis in Severe Acute Pancreatitis by Procalcitonin (PCT). A Prospective International Multicenter Study. *Ann Surg* 2007;245:745-754.
18. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998;85:179-184.
19. Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003;133:257-262.
20. Maruna P, Fraško R, Gürlich R. Plasma Procalcitonin in Patients with Ileus. Relations to Other Inflammatory Parameters. *Physiol Res* 2008;57:481-486.
21. Markogiannakis H, Memos N, Messaris E, Dardamanis D, Larentzakis A, Papanikolaou D, et al. Predictive value of procalcitonin for bowel ischemia and necrosis in bowel obstruction. *Surgery* 2011;149:394-403.
22. Reith HB, Mittelkötter U, Wagner R, Thiede A. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 2):S165-S169.
23. Rau BM, Frigerio I, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, et al. Evaluation of Procalcitonin for Predicting Septic Multiorgan Failure and Overall Prognosis in Secondary Peritonitis. *Arch Surg* 2007;142:134-142.
24. Viñas Trullen X, Rodríguez López R, Porta Pi S, Salazar Terceros D, Macarulla Sanz E, Besora Canal P, et al. Estudio prospectivo de la procalcitonina como marcador diagnóstico de gravedad en la peritonitis secundaria. *Cir Esp* 2009;86:24-28.
25. Novotny A, Emmanuel K, Matevossiam E, Kriner M, Ulm K, Bartels H, et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg* 2007;194:35-39.
26. Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, Knebel C, Kriner M, Ulm K, et al. Procalcitonin ratio indicates successful of surgical treatment of abdominal sepsis. *Surgery* 2009;145:20-26.
27. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-684.
28. Lindberg M, Åberg A, Myrvold HE, Hole A, Rydning A, Bjerreve KS. Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. *Scand J Clin Invest* 2002;62:189-194.
29. Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomom M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesia* 2003;52:210-217.
30. Di Filippo A, Lombardi A, Ognibene A, Messeri G, Tonelli F. Procalcitonin as an early marker of postoperative infectious complications. *Minerva Chir* 2002;57:59-62.
31. Sarbinowski R, Arvidsson S, Tylman M, Öresland T, Bengtsson A. Plasma concentration of procalcitonin and systemic inflammatory response syndrome after colorectal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:191-196.
32. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A. Procalcitonin in Early Detection of Postoperative Complications. *Dig Surg* 1998;15:260-265.
33. Chromik AM, Endter F, Uhl W, Thiede A, Reith HB, Mittelkötter U. Pre-emptive antibiotic treatment vs 'standard' treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:187-194.
34. Bianchi RA, Haedo AS, Romero MC. Papel de la determinación de procalcitonina plasmática en el seguimiento



- postoperatorio de la duodenopancreatectomía cefálica. *Cir Esp* 2006;79:356-360.
35. Siassi M, Riese J, Steffensen R, Meissner M, Thiel S, Hohenberger W, et al. Mannan-binding lectin and procalcitonin measurement for prediction of postoperative infection. *Crit Care* 2005;9:R483-489.
36. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:767-773.
37. Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, et al. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:1074-1078.
38. Jebali MA, Hausfater P, Abbes Z, Aouni Z, Riou B, Ferjani M. Assesment of the Accuracy of Procalcitonin to Diagnose Postoperative Infection after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2007;107:232-238.
39. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respir Med* 2011;105:1939-1945.
40. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.
41. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322-1331.
42. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:221-227.
43. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009;13:R83. Disponible en <http://ccforum.com/content/13/3/R83>
44. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:221-226.