

Procalcitonina como marcador en el diagnóstico de sepsis neonatal

Juan M. Ramírez-Valdivia,¹
J. Jesús Pérez-Molina,²
Mariko Locheo-González,³
Rogelio Troyo-Sanromán,⁴
Gustavo Pérez-Cortez⁵

RESUMEN

Introducción: el diagnóstico por laboratorio para sepsis neonatal es inespecífico. La procalcitonina se ha propuesto como un marcador rápido para identificación de infección sistémica. El objetivo de esta investigación fue evaluar la sensibilidad y especificidad de la procalcitonina comparada con el hemocultivo como marcador de infección sistémica en recién nacidos con sospecha de sepsis.

Material y métodos: se estudiaron 21 recién nacidos con sospecha de sepsis, a la edad posnatal de 8.3 ± 5.2 días, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara entre octubre de 2003 y enero de 2004. Se determinó procalcitonina semicuantitativa al diagnóstico, 24 y 48 horas después y se efectuó doble hemocultivo.

Resultados: fueron positivos siete hemocultivos; de 21 determinaciones de procalcitonina, 17 fueron positivas. La medición inicial mostró sensibilidad de 85.7 %, especificidad de 21.7 % (RM = 1.63, IC 95 % = 0.14-19.4); a las 24 horas, sensibilidad de 85.7 %, especificidad de 28.5 % (RM = 2.4, IC 95 % = 0.22-26.6); y a las 48 horas, sensibilidad de 100 % y especificidad de 42.8 % (RM = 1.75, IC 95 % = 1.11-2.75).

Conclusiones: después de 48 horas de la sospecha clínica de sepsis, la procalcitonina mostró excelente sensibilidad y la especificidad se duplicó; sin embargo, esta última tuvo un valor moderado.

SUMMARY

Background: laboratory test used in the diagnosis of neonatal sepsis have a low specificity. Recently, procalcitonin has been proposed as a marker to identify the presence of systemic infections. The objective of the study was to evaluate the sensibility and specificity of procalcitonin as a marker of systemic infection in newborn with a suspicion of neonatal sepsis using a blood culture as a gold standard. **Methods:** 21 newborn with a suspicion of neonatal sepsis were included in the study, postnatal age 8.3 ± 5.2 days in a period from October 2003 to a January 2004. Procalcitonin, were measured at the moment of clinical diagnosis and after 24 and 48 hours and twice blood culture were done.

Results: seven blood cultures were positive at the moment of diagnosis as well as 21 determinations of procalcitonin, sensibility 85.7 %, specificity 21.7 %; (OR = 1.63, 95 % CI = 0.14-19.4); determinations after 24 hours showed procalcitonin sensibility and specificity of 85.7 % and 28.5 % (OR = 2.4, 95 % CI = 0.22-26.6) and after 48 hours 100 % of sensibility and 42.8 % of specificity (OR = 1.75, 95 % CI = 1.11-2.75).

Conclusions: positive procalcitonin has a good sensibility and moderate specificity 48 hours after clinical diagnosis of neonatal sepsis.

¹Servicio de Neonatología

²Servicio de Enseñanza

³Egresada

⁴Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

⁵División de Pediatría OPD

Autores 1, 2, 3 y 5, División de Pediatría OPD, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Juan Ramírez-Valdivia. Tel. y fax: (33) 3618 8738.

Correo electrónico: jramirez_valdivia@hotmail.com

Recibido: 14 de junio de 2007

Aceptado: 22 de enero de 2008

Introducción

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. Existen

factores de riesgo para su presentación clasificados en maternos, neonatales y ambientales.^{1,2}

La detección oportuna de la sepsis neonatal constituye un gran reto para el pediatra y el neonatólogo, debido a que el recién nacido presenta pocas manifestaciones clínicas y todas son inespecíficas, lo cual condiciona con frecuencia que el tratamiento se realice en forma tardía

Palabras clave

- ✓ procalcitonina
- ✓ sepsis
- ✓ peso muy bajo al nacimiento

Key words

- ✓ procalcitonin
- ✓ sepsis
- ✓ very low birth weight infant

contribuyendo así a que las complicaciones, secuelas y mortalidad sean más altas que en otras edades pediátricas. Las complicaciones y la mortalidad por sepsis son mayores cuando se trata de neonatos prematuros con peso muy bajo al nacer (< 1500 g) y extremadamente bajo al nacer (< 1000 g).^{1,2}

Debido a que las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal son inespecíficas, para poder establecer un diagnóstico precoz, se han realizado esfuerzos para su detección, estableciendo parámetros paraclínicos como la cuenta leucocitaria, la proteína C reactiva elevada (PCR), el incremento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y otros más; sin embargo, éstos son inespecíficos y de poca ayuda.³⁻⁵

Existen otros marcadores de la respuesta inflamatoria que se elevan durante los procesos infecciosos, como el factor de necrosis tumoral, las interleucinas 1, 6 y 8, que a pesar de ser confiables difícilmente se encuentran al alcance de todos los hospitales debido a su elevado costo.^{5,6}

La procalcitonina (PCT) es un marcador para identificar infección sistémica, la cual no se modifica si existe un proceso inflamatorio no infeccioso, sin embargo, se incrementa en forma importante en pacientes con datos de choque o falla orgánica múltiple.^{7,8}

La PCT es un polipéptido desprovisto de actividad hormonal integrado por 116 aminoácidos con un peso molecular de 12 kD, que bajo circunstancias normales es producida en las células C de la tiroides y tiene una vida media de 25 a 30 horas en suero. En personas sanas los niveles de PCT son indetectables (< 0.1 ng/mL), sin embargo, en infecciones severas con manifestaciones sistémicas puede alcanzar 100 ng/mL debido a su producción por células extratiroides; existen informes acerca de pacientes tiroidectomizados que desarrollan sepsis y presentan de igual manera incremento en los niveles de PCT, por lo que el sitio exacto de producción durante la sepsis es aún desconocido.⁷⁻¹⁷

Los niveles de PCT posterior al nacimiento son de 0.7 ng/mL, los cuales disminuyen rápidamente en las primeras 24 horas hasta 0.2 ng/mL, encontrándose a las 48 horas los mismos niveles que las personas sanas; cuando el recién nacido presenta sepsis bacteriana el incremento de la PCT es significativo.¹⁸⁻²¹

El hemocultivo sigue siendo el estándar de oro para diagnosticar sepsis, aunque tiene el inconveniente de que el resultado no es rápido, con una sensibilidad de 70 %.^{1,2}

La sospecha de sepsis en los recién nacidos es importante ya que está en riesgo la vida del paciente; la necesidad de un diagnóstico oportuno obliga a buscar marcadores de infección que se realicen en forma rápida con alta sensibilidad y especificidad, por lo que el propósito de esta investigación fue determinar la sensibilidad y especificidad de la procalcitonina en suero de recién nacidos con sospecha de sepsis comparada con el hemocultivo.

Material y métodos

El estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", entre el 1 de octubre de 2003 y el 31 de enero de 2004. Se incluyeron los recién nacidos de cualquier edad gestacional, menores de 30 días de vida extrauterina, sin importar su sexo, con ingreso reciente a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, por sospecha de sepsis clínica o laboratorio, sin que hubieran recibido tratamiento antimicrobiano. La sospecha fue determinada por la presencia de palidez, piel marmórea, hipotermia, hipertermia, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, polipnea, apnea, quejido, o alteraciones en la biometría hemática (leucocitosis, leucopenia, neutrofilia, neutropenia y plaquetopenia). Una vez obtenidas las muestras para los exámenes de laboratorio y hemocultivos, los pacientes recibieron antimicrobianos como parte del manejo de protocolo de sepsis de la unidad.

No se incluyeron recién nacidos con fetopatía diabética o madres con patología inmunológica. Se excluyeron quienes no contaron con historia clínica completa, quienes murieron antes de 24 horas de formulado el diagnóstico clínico de sospecha de sepsis, en quienes no se dispuso de alguna de las pruebas de procalcitonina o hemocultivo, que tuvieron hemoglobina menor de 5 g/dL, anemia hemolítica y no se dispuso de carta de consentimiento informado.

El muestreo no fue probabilístico y la muestra se formó con los recién nacidos con sospecha de sepsis clínica que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en forma consecutiva hasta completar 21 sujetos.

A todos los recién nacidos se les practicó biometría hemática, doble hemocultivo y la prueba semicuantitativa de procalcitonina al momento del diagnóstico clínico o laboratorio de sospecha de sepsis, a las 24 y 48 horas.

Los hemocultivos se hicieron en sangre de vena periférica y de dos sitios diferentes; el volumen de sangre obtenido fue de 0.5 a 1 mL. Los medios en los cuales se inocularon las muestras de sangre fueron caldos enriquecidos (Bact/Alert). La estrategia para reducir el riesgo de contaminación del hemocultivo fue mediante una cuidadosa preparación de la piel. El procedimiento para la extracción de sangre para hemocultivo fue la siguiente:

- Se eligió la vena palpando la piel antes de desinfectarla.
- Con alcohol a 70 % se limpió la piel alrededor del lugar donde se hizo la punción, en un círculo de 5 cm de diámetro, frotando vigorosamente.
- Se aplicó yodo a 2 % (o povidona yodo) con círculos crecientes comenzando por el centro hasta cubrir con yodo toda la superficie anterior. Se dejó actuar el yodo durante un minuto, tomando el tiempo con un reloj o cronómetro.
- Se insertó la aguja en la vena y se extrajo la sangre.
- Una vez extraída la aguja, se limpió el área nuevamente con alcohol a 70 %, ya que muchos pacientes son sensibles al yodo.
- Antes de colocar la sangre en el frasco de hemocultivo se cambió la aguja.

La medición de PCT en suero se realizó con reactivos específicos de PCT-Q con método semicuantitativo (Brahms Alemania); se utilizó un nuevo reactivo para cada determinación. La prueba se realizó de la siguiente manera:

- Al cumplir el paciente los criterios de inclusión se procedió a la toma de muestras de sangre en forma inmediata sin dejar pasar cuatro horas.
- La muestra se centrifugó a 3000 revoluciones por minuto a temperatura ambiente y por 45 minutos.
- El suero se separó y se colocó en el reactivo para incubarlo por 30 minutos a temperatura ambiente por 45 minutos.

- Se realizó la lectura de la coloración de la banda, determinándose los resultados de la siguiente forma: *a)* no válido, cuando no se observó banda de color o cuando se coloreó la banda inferior al reactivo; *b)* válido negativo, cuando se observó coloración de la banda superior, que indicó que había concentraciones menores de 0.5 ng/dL; *c)* válido positivo, cuando se colorearon las bandas del reactivo, lo cual indica concentraciones mayores de 0.5 ng/dL; de acuerdo a la intensidad del color se pudo determinar si es mayor de 2 ng/dL o mayor de 10 ng/dL.

Los puntos de corte positivos en las variables cuantitativas de PCT fueron < 2 ng/dL o < 10 ng/dL.

La determinación de PCT semicuantitativa no se realizó en pacientes que tuvieron hemoglobina menor de 5 g/dL o anemia hemolítica, ya que pueden alterar los resultados.

La recolección de la información se realizó con un formulario especial que constó de 40 reactivos. Se utilizaron medidas de resumen para caracterizar la muestra, se determinó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de la prueba de PCT semicuantitativa. También se realizó prueba de χ^2 para comparar datos clínicos con presencia de hemocultivos positivos y negativos; la asociación con razón de momios (RM) con intervalo de confianza (IC) de 95 %. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS versión 10.

La investigación fue aprobada por los comités de investigación y ética del hospital donde se llevó a cabo, con registro 402/03.

Resultados

Se estudiaron 21 pacientes, 11 del sexo masculino (52 %) y 10 del femenino (47 %), con una relación masculino: femenino de 1.1:1.

La media de la edad gestacional fue de 34.2 $\pm$ 3.6 semanas, la edad mínima fue de 25 semanas y la máxima de 40 semanas.

La edad posnatal al ingreso del estudio fue de 8.3 $\pm$ 5.2 días.

Al momento del diagnóstico de sospecha clínica o laboratorio de sepsis, 17 pacientes (81 %) presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica.

El hemocultivo se practicó doble a los 21 sujetos, de éstos siete fueron positivos (33 %) y 14 negativos (67 %). Los gérmenes aislados se presentan en el cuadro I.

Al momento del diagnóstico de sospecha clínica o laboratorial de sepsis, la PCT fue positiva en 17 pacientes (81 %) y en cuatro negativa (19 %); la PCT tomada 24 horas después fue positiva en 16 pacientes (76 %) y negativa en cinco (24 %); a las 48 horas fue positiva en 15 pacientes (71 %) y negativa en seis (28 %) (cuadro II).

En relación con la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo se documentó lo siguiente: en el momento de la sospecha clínica o laboratorial de sepsis, la PCT inicial mostró una sensibilidad de 86 %, especificidad de 22 %, valor predictivo positivo de 35 % y valor predictivo negativo de 75 % (RM = 1.63, IC 95 % = 0.14-19.4); 24 horas después, tuvo una sensibilidad de 86 %, especificidad de 28 %, valor predictivo positivo de 37 % y valor

predictivo negativo de 80 % (RM = 2.4, IC 95 % = 0.22-26.6); a las 48 horas reportó una sensibilidad de 100 %, especificidad de 43 %, valor predictivo positivo de 46 % y valor predictivo negativo de 100 % (RM = 1.75, IC 95 % = 1.11-2.75).

No se realizó la curva de características operantes del receptor (ROC) para determinar el punto de corte más confiable de sensibilidad y especificidad, por tratarse de variables cualitativas.

Discusión

La detección oportuna de la sepsis neonatal representa una problemática importante para el pediatra y el neonatólogo, debido a que el recién nacido presenta pocas manifestaciones clínicas, esto condiciona con frecuencia el abuso de antimicrobianos o que el tratamiento se realice en forma tardía, lo cual contribuye a que las complicaciones, secuelas y mortalidad sean más altas que en otras edades pediátricas.^{1,2}

La distribución por sexo masculino como factor de riesgo en nuestro estudio (52 %) fue similar a 57 % informado por López Sastre²² y a 53.7 % indicado por Asumma¹⁹ y menor a 65 % señalado por Pérez Solís.²³

La edad gestacional (34.2 ± 3.6) encontrada fue similar a la identificada por Ballot²³ en Sudáfrica (34.6 ± 4.3), ligeramente mayor a la registrada por López Sastre²² en España (30.6 ± 2.9), por Chiesa¹⁵ en Italia (31.5 ± 4.5) y menor a la informada por Assuma¹⁹ en Roma (39.2 ± 1.2).

En la literatura especializada no existen referencias con las cuales comparar nuestros re-

Cuadro I
Distribución de los microorganismos aislados en los recién nacidos con sepsis neonatal

Microorganismo	n = 7	%
Gram positivos	4	57.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
Gram negativos	3	42.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	
<i>Enterobacter intermedium</i>	1	

Cuadro II
Sensibilidad y especificidad de la procalcitonina: inicial, a las 24 y 48 horas

Procalcitonina	Total pacientes	Hemocultivos positivos	Sensibilidad	Especificidad	p
Positiva inicial	17 (81 %)	6	85.7 %	21.7 %	RM = 1.63 (IC 95 % = 0.14-19.4)
Positiva a las 24 horas	16 (76 %)	6	85.7 %	28.5 %	RM = 2.4 (IC 95 % = 0.22-26.6)
Positiva a las 48 horas	15 (71.5 %)	7	100 %	42.8 %	RM = 1.75* (IC 95 % = 1.11-2.75)

RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza

*p < 0.05

sultados relativos a la sensibilidad y especificidad de la procalcitonina, así como los valores predictivos positivo y negativo en esta investigación, calculados en forma inicial, a las 24 y 48 horas y comparados con los del estándar de oro (hemocultivo).

En relación con la determinación de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la PCT valorada en el momento de la sospecha diagnóstica de sepsis y a las 24 y 48 horas comparadas con el hemocultivo, López Sastre,²² en España, también realizó tres determinaciones de PCT: al momento de los síntomas, a las 12-24 horas y a las 36-48 horas. Encontró en la primera determinación una sensibilidad menor a la de nuestro estudio (81.4 % *versus* 86 %), una especificidad mayor (80.6 % *versus* 22 %), un valor predictivo positivo mayor (87.3 % *versus* 35 %) y un valor predictivo negativo similar (72.5 % *versus* 75 %); en la segunda determinación a las 24 horas, la sensibilidad fue menor a la de la presente investigación (73.7 % *versus* 86 %), la especificidad fue mayor (80.6 % *versus* 28 %), el valor predictivo positivo mayor (85.7 % *versus* 37 %) y el valor predictivo negativo menor (65.9 *versus* 80); en la última determinación realizada a las 48 horas, la sensibilidad fue menor que la reportada en nuestro estudio (86.5 *versus* 100), la especificidad mayor (72.7 *versus* 43), el valor predictivo positivo mayor (83.3 *versus* 46) y el valor predictivo negativo menor (72.4 *versus* 100).

Chiesa y colaboradores,¹⁵ en Italia, con un estudio de casos y controles en neonatos de tres a 30 días de vida, encontraron una sensibilidad de 92 % y una especificidad de 97 %; estos resultados solo pueden ser comparados con la determinación de PCT a las 48 horas de la presente investigación.

Pérez Solís,²³ en España, en un estudio de casos y controles en neonatos de cuatro a 30 días de vida, reportaron una sensibilidad de 85 %, igual a la de nuestro estudio; sin embargo, la especificidad de 80 %, el valor predictivo positivo de 81 % y el valor predictivo negativo de 84 %, fueron mayores a los identificados en nuestra investigación.

Ballot y colaboradores,²⁴ en Sudáfrica, registraron una sensibilidad de 76.9 %, menor a la encontrada en este estudio; especificidad de 50 %, mayor a la nuestra; valor predictivo positivo de

14 %, menor al identificado en nuestro estudio y valor predictivo negativo igual al documentado aquí.

La sensibilidad y especificidad de la prueba en nuestro estudio se vio afectada por la baja sensibilidad del hemocultivo para el diagnóstico de sepsis, en comparación con los estudios mencionados en forma previa, los cuales compararon la procalcitonina con otros marcadores de sepsis o factores de riesgo y no directamente con el hemocultivo.

Se realizó prueba de Mantel-Haenszel comparando hemocultivo, procalcitonina de 48 horas y signos clínicos, para determinar asociación de los tres factores; no fue significativa.

Conclusiones

La sensibilidad de la determinación cualitativa de la procalcitonina al momento del diagnóstico de la sospecha de sepsis y a las 24 horas fue buena, sin embargo, la especificidad es baja comparada con el hemocultivo.

Después de 48 horas del diagnóstico de la sospecha clínica de sepsis, la procalcitonina mostró una excelente sensibilidad y el valor de la especificidad se duplicó, sin embargo esta última tuvo un valor moderado.

Los resultados de esta investigación sugieren que la determinación de PCT es una herramienta útil para apoyar el diagnóstico de sepsis antes del resultado del hemocultivo, su moderada especificidad puede subsanarse con el resultado propio del hemocultivo que por lo general se informa a las 72 horas; sin embargo, el uso de un solo marcador como la procalcitonina no es suficiente para la detección completa de la sepsis neonatal, por lo que la evaluación diagnóstica integral de cada neonato sigue siendo la forma más recomendable para enfrentar este grave problema.

Referencias

1. Peter G, Cashore WJ. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. En: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Fifth edition. Philadelphia: Saunders; 2001: p. 1264-1283.

2. Rangel-Frausto, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wensel R. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273(2):117-123.
3. Hatherill M, Tibby S, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81(5):417-421.
4. Monneret G, Labaune J.M, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997;86(2):209-212.
5. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin 6 and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications and infection. *Clin Chem* 2003;49(1):60-68.
6. Franz A, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C reactive protein and differential with blood cell count for early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(8):666-671.
7. Kevin TW, Paul MS, Jon CW, Eric SN, Richard HS, Gary LS, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3296-3301.
8. Casado F, Blanco Q. Procalcitonina: un nuevo predictor de infección bacteriana. *An Esp Pediatr* 2001;54(1):69-73.
9. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26:S153-S158.
10. Braithwaite S. Procalcitonin-market or mediator? *Crit Care Med* 1998;26(6):977-978.
11. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care* 2000;26:S146-S147.
12. Rossum VA, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children Review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(10):620-630.
13. Grendel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis* 2000;19(8):679-688.
14. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Obsborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis in critically ill newborns. *Clin Infect Dis* 1998;26 (3):664-672.
15. Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matruncola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000;26: S175-S177.
16. Assicot M, Grendel D, Carsin H, Raymond J, Guibaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341(8844):515-518.
17. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, et al. Procalcitonin as a marker for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128(4):570-573.
18. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med* 2000;26:S178-S181.
19. Assuma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem* 2000;46(10):1583-1587.
20. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis , severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:S148-S152.
21. Janota J, Stranak Z, Belohlavkova S, Mudra K, Simak J. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Eur J Clin Invest* 2001;31(11):978-983.
22. López SJ, Pérez SD, Roques SV, Fernández CB, Coto CG, Krauel VX, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006; 6:16.
23. Pérez SD, López SJ, Coto CG, Diéguez JM, Deschamps ME, Crespo HM. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis de origen nosocomial. *An Pediatr* 2006;64(4):349-353.
24. Ballot DE, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J* 2004; 94 (10):851-854. 