

Utilidad de la procalcitonina en niños con infección sistémica (segunda de dos partes)

(Procalcitonin utility in children with systemic infections. Second of two parts)

Ramiro Valdez Costeira,* José Fernando Huerta Romano**

En la primera parte de esta revisión se mencionó que al comparar los resultados de la medición con la procalcitonina (PCT) con respecto a la prueba semicuantitativa de PCT-Q, los autores^{22,23} encontraron mediciones mayores de 0.5 ng/mL de PCT que fueron calificadas correctamente al estar de acuerdo con los resultados obtenidos con el test rápido semicuantitativo PCT-Q: con sólo tres casos de falsos positivos/dudosos, en los niños con cistitis.

A este respecto, la PCT en el periodo postoperatorio es útil para reconocer precozmente complicaciones infecciosas en el lapso postoperatorio,²⁴ pues su concentración perdura dentro de los límites de referencia o ligeramente más alta, en enfermos sometidos a una cirugía menor y sin infección. Su concentración también está ligeramente elevada en los pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica.²⁵

En casos sometidos a cirugía abdominal hay también aumento de la PCT, pero rara vez supera 2 ng/L y en pacientes intervenidos por peritonitis la concentración de PCT disminuye 48 horas después de la cirugía siempre que su evolución sea favorable. Cuando la concentración de PCT aumenta o permanece alta 48 horas después, la evolución es desfavorable para el paciente y obliga a replantear su manejo terapéutico.²⁶

El valor pronóstico de la PCT, después de una intervención quirúrgica, debe ser visto desde diferentes perspectivas:²⁷ una concentración inicialmente elevada no indica mal pronóstico ya que el pronóstico se debe basar en cambios en la concentración de PCT antes y en los días siguientes a la intervención. Es por eso que se recomienda medir la concentración de PCT cada 24

horas en los tres días siguientes a la cirugía, para conocer su evolución postoperatoria del paciente dentro de los límites con sensibilidad (84%) y especificidad 91% positivos), aunque la disminución en su concentración indica que no existe infección sistémica, antes de suspender el tratamiento antibiótico se debe considerar que si hay algunos focos bacterianos locales, éstos no elevan la concentración de PCT.^{28,29}

En enfermos con un curso clínico prolongado se llega a observar la disminución gradual de PCT y ésta tiene relación con el agotamiento del sistema inmune más que con una evolución satisfactoria, por lo que el manejo debe ser orientado por la clínica.²³

Las infecciones suelen ser complicaciones frecuentes en los niños con trasplante de órganos debido a inmunosupresión farmacológica inducida para evitar rechazo del órgano transplantado y la PCT es útil en el diagnóstico oportuno de estas complicaciones, pues su concentración sanguínea, aumenta pocas horas después de iniciada una infección sistémica, de tal manera que una concentración de PCT mayor a 10 ng/mL indica que el paciente tiene una infección severa: bacteriana o micótica, lo que no acontece en las infecciones víricas o en el rechazo del trasplante.³⁰ Pero a un lado de esta particular, se deben tener en cuenta que en algunos casos puede ocurrir un incremento inespecífico de PCT en niños con trasplante de hígado, que no limita la utilidad de la concentración de la PCT, ya que su concentración no alcanza las cifras indicativas de infección.

UTILIDAD DE LA PCT EN LAS NEUMONÍAS

Varios autores señalan que la PCT no tiene la sensibilidad y especificidad suficiente para poder distinguir entre las neumonías virales y las de origen bacteriano³¹⁻³³ por lo que es difícil el manejo de los pacientes,³⁴⁻³⁶ sin embargo, la PCT ha mostrado ser el mejor marcador de infección pulmonar bacteriana y es particularmente útil en casos de neumonía neumocócica, confirmada por

* Médico Residente de tercer año de Pediatría.

** Pediatra Infectólogo, adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica.

Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» del ISSSTE.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rmp>

hemocultivo con sensibilidad de 86% y especificidad de 87.5% para las neumonías bacterianas, con punto de corte de 0.5 ng/mL; infelizmente el estudio de los autores citados tiene sesgos de selección y comentan dificultades en cuanto a la identificación etiológica de los agentes causales que no permiten probar la utilidad de la PCT al tratar de diferenciar entre neumonías bacterianas y víricas; no obstante, en los trabajos citados la concentración de PCT correlaciona con las formas clínicas más severas, con mayor afectación radiológica y con una alta posibilidad de ser de etiología neumocócica.

En el diagnóstico de las neumonías bacterianas por la PCT, tomando como punto de corte la PCT sérica de 0.5 ng/mL y considerando positivos una cifra igual o superior a ésta y negativos a los que están debajo de este punto de corte, se calculó la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Con punto de corte de 0.5 ng/mL, se obtiene S 80% y E 58%, mientras que para 2 ng/mL, la S aumenta hasta 60% y la E a 89%. Fue así que se definió que el punto de corte mayor o igual a 0.5 ng/mL fue de 73 y 67%; con un punto de corte mayor o igual a 2 ng/mL fue de 68 y 86%, respectivamente. Es así como una concentración de PCT sérica mayor de 2 ng/mL se asocia a procesos bacterianos, con una elevada posibilidad (VPP) y especificidad, en tanto que una concentración de PCT < 0.5 ng/mL orienta hacia una etiología no bacteriana. La limitación de estos estudios es que se hicieron en series pequeñas de casos, con criterios de diagnóstico clínico subjetivo y no se compararon con otros marcadores de diagnóstico.^{23,37}

NEUTROPENIA Y FIEBRE

La neutropenia acompañada de fiebre en niños con cáncer es frecuente y común que se asocie con la quimioterapia, pero puede ser una manifestación de infección que puede ser letal; es por eso que su diagnóstico temprano y su tratamiento adecuado son cruciales para su supervivencia.

Es así como la medición de PCT se ha usado como indicador de procesos infecciosos bacterianos, en el contexto clínico de una neutropenia en estos pacientes ya que, comparado con la PCR, es un mejor marcador en el diagnóstico precoz de las infecciones bacterianas graves, independientemente del riesgo, considerando como variables: el sexo, el diagnóstico clínico, la cuenta de granulocitos, plaquetas y la concentración de hemoglobina, donde ha sido altamente sensible en todos.³⁸ En estos pacientes la PCR tiene una sensibilidad de 77.7% y la especificidad de 77.2%, en contraste con el PCT, que tiene mayor E (80.5%) y menos S (72.2%), tomando

como punto de corte 0.67 ng/mL, para distinguir entre una infección localizada y sistémica.

Si bien, es difícil identificar los agentes responsables de una infección pues los cultivos de sangre suelen ser positivos en 20% (uno de cada cinco pacientes) y en la mayoría de los casos con doble antibiótico desde su inicio, o bien en caso de una terapia de segunda línea (alrededor de 30% de pacientes), en tales circunstancias, en los pacientes se limita el crecimiento de las bacterias y consecuentemente la elevación de la PCT. A pesar de esto, en estos enfermos más tarde se observa que presentan manifestaciones clínicas de una infección diseminada y que las concentraciones más altas de PCT se asocian con una mala evolución e incluso la muerte de los pacientes, particularmente en aquellos pacientes de alto riesgo. La PCR tiene el inconveniente de que se eleva de manera inespecífica, ante cualquier causa de inflamación, por lo que se piensa que la PCT puede ser un marcador útil, tanto en el diagnóstico, como para conocer la severidad de su padecimiento y su pronóstico. Es pertinente mencionar que la PCT tiene el inconveniente de ser relativamente más costosa, por lo que no está disponible en muchos hospitales.^{39,40}

PANCREATITIS

En la pancreatitis severa es importante el diagnóstico diferencial de necrosis estéril o infectada. La concentración de PCT plasmática está elevada en necrosis infectadas y dentro de los valores de referencia en necrosis estériles y pancreatitis intersticiales edematosas. Se pueden observar valores de PCT de hasta 6.9 ng/mL en pacientes con pancreatitis crónica. Pacientes con pancreatitis biliar presentan valores muy altos (hasta 60 ng/mL) mientras que en pancreatitis tóxica la concentración de PCT es < 1 ng/mL. Por lo tanto, valores de PCT mayores de 1 ng/mL serían sugerentes de obstrucción del sistema biliar. Esta observación es válida si no existen otro tipo de complicaciones o infecciones bacterianas agregadas con pancreatitis aguda.

El diagnóstico de infección pancreática podemos sospecharlo en un paciente con colecciones o necrosis que presenta deterioro clínico; respecto a PCR y PCT, la primera determina la inflamación desde las primeras horas de la evolución y la segunda, orienta hacia una probable infección agregada, la cual en la mayoría de los casos resulta ser sumamente grave, empobreciendo el pronóstico del cuadro.⁴¹ Lamentablemente las series más grandes se realizan en adultos, lo que crea una diferencia importante con poblaciones pediátricas, ya que los factores de riesgo como edad o enfermedades concomitantes podrían determinar la sobreinfección, en todo

caso la PCT elevada sugeriría infección, la cual debería considerarse desde el principio como severa para enfocar correctamente el tratamiento integral.^{23,42,43}

MARCADOR DE INFECCIÓN NEONATAL

La sepsis es una de las mayores preocupaciones en las Unidades de Neonatología, dada la inespecificidad de sus síntomas son necesarias pruebas complementarias muy fiables para orientar el diagnóstico.⁴⁴ La alta incidencia asociada obliga a tratar empíricamente a muchos neonatos con antibióticos intravenosos. Además, la flora hospitalaria multirresistente complica la elección del antibiótico. Se requieren pruebas suficientemente sensibles y específicas para ayudar al clínico en la toma de decisiones.⁴⁵⁻⁵⁵

Tanto PCT como PCR muestran capacidad diagnóstica para sepsis neonatal de origen nosocomial, aunque existen pocas referencias en la literatura especializada con las cuales poder comparar resultados.⁵⁵

Están publicados los resultados de un estudio que incluyó un subgrupo de infección nosocomial (3-30 días de vida) en el cual PCT discriminó todos los casos de sepsis con sensibilidad y especificidad de 100%. Todos los casos de sepsis tenían concentraciones de PCT > 2 ng/mL y todos los controles < 0.65 ng/mL.

En otra evaluación la PCT para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos de 3-30 días de vida ingresados en una UCIN, mostró S 98.6% y E 88.9% para concentraciones de PCT > 8.05 ng/mL, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a PCR. En sepsis de transmisión vertical la utilización de PCT está muy influenciada por la elevación fisiológica que se produce en las primeras 48 h de vida, la aparición más tardía de sepsis nosocomial permite obviar este fenómeno.^{55,56}

La principal limitación de estas series reside en su pequeño tamaño muestral, lo que supone amplios intervalos de confianza en indicadores de rendimiento diagnóstico. Esta limitación es común con todos los estudios sobre PCT en sepsis neonatal nosocomial revisados, lo que puede explicar las amplias variaciones en los puntos de corte seleccionados (0.65-8.05 ng/mL). Tampoco es posible valorar las diferencias de la eficacia de los distintos marcadores de infección, dado que para alcanzar la potencia estadística necesaria se necesitan estudios en poblaciones más grandes. Una reciente conferencia internacional de consenso sobre sepsis pediátrica ha adaptado los criterios aceptados en adultos a los distintos grupos de edad pediátricos, incluidos RN, lo que facilitará la comparación de futuras investigaciones. No obstante, al haber sido realizado desde la perspectiva

de Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, el consenso no incluye a RN sin factores de riesgo asociados como son los prematuros, principales protagonistas de las infecciones nosocomiales.

PCT tiene capacidad discriminativa para sepsis neonatal de origen nosocomial, por lo que puede ser útil como herramienta diagnóstica en la práctica clínica. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y una adecuada definición de los grupos para establecer con precisión su verdadera utilidad y poder realizar comparaciones con otros marcadores como PCR.^{55,56}

PCT COMO FACTOR PRONÓSTICO Y RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, publicada en 2009, se evaluaron las ventajas de la terapia orientada mediante medición seriada de PCT. Se encuentran siete estudios controlados, aleatorizados con calidad metodológica respecto a los niveles de evidencia alta o muy alta según las recomendaciones del grupo *Cochrane* y las guías de *Quality of Reporting of Meta-analyses* (QUORUM).

El hallazgo más importante de este estudio era la terapia guiada en función de la curva en los niveles de PCT, que permite determinar de manera juiciosa la administración de antibióticos, disminuyendo la duración de los esquemas, la exposición a los mismos y la mortalidad. Se demostró que los tratamientos orientados por este medio son más efectivos, evitan la tardanza en cambios de esquema, son más seguros, limitan la duración y toxicidad de los fármacos y mejoran el pronóstico de los pacientes, además de otras ventajas circunstanciales, como el hecho de limitar las resistencias cruzadas por el uso de antibióticos de amplio espectro, disminuyendo costos hasta 50% en infecciones severas que, sin embargo, pueden verse aumentados en pacientes con infección localizada, donde los niveles de PCT se mantienen bajos y donde serían infructuosas las mediciones seriadas.⁵⁶ Se concluye que la PCT se perfila como un biomarcador temprano de infección sistémica en niños, que permite tomar decisiones prontas y adecuadas; que la persistencia de niveles altos indica una respuesta inflamatoria mantenida, con alto riesgo de disfunción orgánica. Se necesitan estudios con mayor número de pacientes bien seleccionados, estructurados y altamente homogéneos, para decidir en definitiva la propuesta de utilización habitual. Se han hecho esfuerzos comparando diversos marcadores, para establecer los valores de corte como marcador temprano y definitivo de sepsis, con resultados confiables.^{57,58}

OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS EN PEDIATRÍA

La elección de un marcador biológico en pediatría, depende de la calidad de su determinación, precisión, volumen de muestra, facilidad, rapidez de ejecución, costo, sensibilidad y especificidad. Los marcadores son complemento de la clínica y deben ayudar a distinguir entre infecciones bacterianas y virales, a valorar la gravedad inicial de la infección, a prevenirla y a seguir su evolución. Los disponibles en la práctica cotidiana incluyen las variaciones de los leucocitos y el aumento de las proteínas de la inflamación. Trabajos recientes han propuesto nuevos marcadores como citocinas y por supuesto el motivo de esta revisión: PCT.^{59,60}

Leucocitos: En respuesta a una infección bacteriana y principalmente bajo la influencia de interleucina 8, se observa neutropenia, luego mielemia y finalmente neutrófilia. La neutropenia es precoz y transitoria. Hay que distinguirla de la neutropenia atribuida a infecciones virales. La mielemia es un fenómeno fugaz y difícil de interpretar. En el niño, un número de neutrófilos superior a 15,000/mm³ es un marcador de infección bacteriana de buena sensibilidad, pero de débil especificidad. En etapa neonatal, la S de este marcador se encuentra entre 29 y 61% y su E entre 44 y el 63%.⁶¹

Un estudio basado en el aumento de la agregación leucocitaria, (LAAT por sus siglas *Leukocyte Adhesiveness/Aggregation Test*) durante infecciones bacterianas, ha propuesto una prueba simple y rápida en portaobjetos que permite diferenciar las infecciones bacterianas de las virales en el niño con S de 92% y E de 96%. Sin embargo, la realización práctica de la prueba necesita personal adiestrado.⁶²

En este estudio, el recuento total de leucocitos mostró S 56% y E 78%. La misma prueba aplicada a leucocitos del líquido cefalorraquídeo (LCR), permitió distinguir meningitis bacterianas de las virales con S 92.5 a 98.5% y E 64.3 a 88.1%. El poder discriminante de la prueba no fue significativamente mejor que el de una simple determinación de proteínas totales en LCR. El número de leucocitos de sangre periférica no tuvo poder discriminante alguno, entre infecciones bacterianas y virales.

Proteínas de la fase aguda: Bajo la principal influencia del aumento de IL-6, aumenta mucho la síntesis hepática de proteínas llamadas proteínas de la fase aguda o *Acute Phase Proteins* (APP). Al mismo tiempo, otras proteínas como albúmina o transferrina, ven disminuir su concentración: son las APP negativas.

Una APP se define por una variación de más del 25% de su concentración plasmática en los 7 días siguientes al principio de un proceso inflamatorio agudo.

De estas proteínas (más de 30 identificadas actualmente) menos de diez pueden ser utilizadas en la práctica clínica cotidiana: la PCR, cuya concentración aumenta de 300 a 1,000 veces de modo muy precoz (en 2 a 4 horas), la alfa-1-glicoproteína ácida, la haptoglobina, la alfa-1-antitripsina y el fibrinógeno, cuya concentración aumenta de 2 a 4 veces en un lapso de 2 a 4 días.

Velocidad de sedimentación globular (VSG): Es una medida indirecta de la variación de las APP (las de mayor concentración) y, en particular, el fibrinógeno. Este parámetro está muy influenciado por el número, el tamaño y la forma de los hematies y por otros constituyentes del plasma como las inmunoglobulinas.

Así, la VSG aumenta tarde y refleja con retraso las variaciones del estado del paciente. Mantiene su interés como indicador grueso de una modificación plasmática o eritrocitaria, pero la determinación de las APP es más específica.

Teniendo en cuenta la vida media plasmática de las diferentes APP, la determinación conjunta de la PCR, de la alfa-1-glicoproteína ácida y de la haptoglobina, es la asociación más interesante para explorar precozmente la aparición de un síndrome inflamatorio, para seguir su evolución bajo terapia y eventualmente evidenciar otros fenómenos adjuntos como hemólisis intravascular.

Interleucinas (IL): TNF alfa, IL-6 e IL-8, se han considerado marcadores de procesos inflamatorios y de infecciones neonatales. La vida *in vivo* del TNF alfa y su estabilidad *in vitro* son breves para usarlos en la práctica cotidiana.

La asociación IL-6 y PCR, a causa de la precocidad del aumento de IL-6 (con un pico a las 2-3 h), debería permitir un diagnóstico precoz y duradero en el RN. Sin embargo, los valores usuales de las concentraciones de IL-6 parecen ser superiores en RN prematuros con respecto a RN a término. IL-8 es un buen marcador de infección bacteriana neonatal, en particular cuando la PCR aún no ha aumentado (< 10 mg/L) en una primera determinación (96% de sensibilidad).⁶²

PCR: La concentración de APP es la más usada entre los marcadores de infección bacteriana en la etapa neonatal, tiene la particularidad de no pasar la placenta y de que su concentración en los recién nacidos no contribuye su madre. El retraso en el aumento de la síntesis hepática de PCR, inducida por IL-6, explica que el hecho de que al principio de toda infección se halle una concentración normal de PCR. Por otra parte su valor predictivo aumenta con el tiempo para llegar a su cifra máxima entre las 24 y 48 horas de iniciada la infección, es por eso que se recomienda hacer en los niños determinaciones repetidas. En las infecciones bacterianas sistémicas, las concentraciones de PCR se encuentran

muy elevadas y pueden llegar concentraciones mayores de 300 mg/L.

La concentración «umbral» de PCR varían con la edad: en los niños entre dos y 12 años tienen una concentración de 22 mg/L y la eficacia diagnóstica de ésta se considera en 90%, en cambio en los recién nacidos el valor umbral es de 10 mg/L. En estos neonatos recién nacidos sanos el PCR entre las 24 y 48 horas de vida el percentil 95 corresponde, respectivamente, 5.0 mg/L, 14.0 mg/L y 9.7 mg/L. Y la sensibilidad para el diagnóstico de infección neonatal varía entre 43 y 100% y la especificidad es de 41 a 92%. Pero la sensibilidad aumenta en la segunda determinación (24 a 48 horas después de una medición negativa); aunque trabajos recientes confirman la importancia de la medición de PCR al evaluar la eficacia de la antibioticoterapia y por otra parte, la concentración inicial de PCR se relaciona con la duración del tratamiento y la medición de PCR, también informa el diagnóstico probable de meningitis bacteriana en el niño, aunque no mucho más que la medición de proteínas en el LCR, pero con un umbral de 40 mg/L, la PCR presenta buena especificidad para diferenciar entre meningitis bacterianas de las virales, pero la sensibilidad es baja (cerca de 80%). En las infecciones urinarias la PCR permite distinguir entre las pielonefritis y las infecciones de vías urinarias bajas, en sólo 44 a 83% de los casos. Pero a pesar de su utilidad carece de especificidad, pues aumenta en procesos infecciosos, traumatismos, quemaduras, infartos tisulares y neoplasias.

Es un marcador muy sensible de inflamación y lesión tisular, ya que puede ascender en variedad de procesos inflamatorios agudos o crónicos, generalmente infecciosos, hasta > 500 mg/L. Durante décadas la PCR se ha empleado para detectar inflamación (asociada o no a infecciones).⁶³

Se conoce desde hace más de 75 años, su valor como marcador de infección sigue siendo importante, aunque muy disputado con otros. Es todavía un buen marcador estable, debido a su vida media larga, barato, fácil de realizar, está a disposición de muchos laboratorios modestos, dispone de análisis de alta sensibilidad, no requiere muestras en ayunas y además se tiene gran experiencia en su uso.^{62,64}

Infecciones bacterianas, virales, micóticas y parasitarias y su relación con niveles de PCT

A diferencia de las infecciones parasitarias, micóticas y bacterianas, en las infecciones virales graves o cuando ocurre inflamación sistémica grave sin infección, no ocurre aumento de PCT o si aumenta ocurre en forma moderada y sin relación con la magnitud de la respuesta general del organismo. La PCT no es sólo un marcador

de infección sino que es un marcador de infección grave y usualmente generalizada que puede reconocerse desde el primer día de vida, pues está en relación directa con la concentración de la PCT e incluso permite dar un seguimiento evolutivo a los pacientes graves ya que los pacientes con menor concentración de PCR suelen sobrevivir en tanto que los que mueren son aquéllos que mantienen la PCR sostenidamente alta.

Cuando la concentración de PCR está elevada en dos grupos y es consistente con la correspondiente a la de FNT e IL-6 la evolución clínica muestra que las mediciones de éstas varían de un día a día otro: independientemente del compromiso hemodinámico del paciente y la concentración de PCT, según el tipo de choque de que se trate. Así, en el choque cardiogénico su concentración es de 1.4 ng/mL y si es séptico su concentración varía entre 72 y 135 ng/mL.⁶⁵

Respecto a la eliminación de la PCT la información aún no se ha definido, aunque es probable, como ocurre con otras proteínas plasmáticas, que sea degradada por proteólisis y excreción de sus metabolitos por vía renal, como en los casos con insuficiencia renal severa. En cuanto a la concentración de PCT detectable en la orina, se estima que es aproximadamente de 25% de la plasmática. Por otro lado, la PCT no se incrementa en otros líquidos orgánicos como el LCR o la ascitis.

En este último contexto parece que la concentración de PCT es una respuesta orgánica ante los procesos infecciosos bacterianos donde podría emplearse como indicador de una respuesta inflamatoria secundaria a la infección por bacterias. Es así como la PCT, el PCR y la IL-6, entre otros, se han propuesto como marcadores de respuesta proceso-séptico asociado claramente con un mal pronóstico para la vida.^{65,66}

Como conclusión se puede decir que aún es difícil hablar con certeza en muchas facetas relacionadas con este tema, dada la heterogeneidad de los pacientes estudiados citados, los objetivos planteados por los autores y los diseños de las investigaciones realizadas por ellos; sin embargo, a pesar de estas objeciones que pueda haber, se puede afirmar que la mayoría estudios hechos en los pacientes hospitalizados, muestran la posibilidad de que se trata de un estudio rápido que puede orientar a los clínicos acerca de su enfermedad y de la gravedad de ésta, además de ser una excelente estrategia de apoyo de diagnóstico en niños con septicemia donde es posible conocer su evolución mediante el seguimiento de la PCR. Se puede decir que se trata de un indicador confiable ante infecciones severas, sobre todo por bacterias, sin olvidar otras causas no infecciosas pueden dar lugar al incremento de la PCT, por lo que es necesario considerar en todo momento la información clínica.

Referencias

22. Bamonde RL, Caamaño SB, Alonso MMR. La procalcitonina como marcador de infección. Una revisión desde atención primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2002; 16(4): 619-30.
23. Acquarolo A, Faletti A, Colombrini D, Tosca D, Bassani L. Procalcitonina e proteína C reactiva in traumatizzati gravi: nuovi e vecchi indicatori di risposta sistemica alle infezioni. *BLM* 2003; 9(1): 12-17.
24. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998; 15: 260-5.
25. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastein O, Chiari P et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83(4): 602-7.
26. Christ-Crain M, Stoltz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
27. Svoboda P, Kantorova I, Scheer P, Radovanova J, Radvan M. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepato-Gastroenterology* 2007; 54: 359-63.
28. 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: 680-4.
29. Mimo O, Benoit JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 185-8.
30. Hammer S, Frauberger P, Meiser B, Stangl M, Seidel D, Hammer C. Procalcitonin, a new indicator for non-viral infections in heart, lung or liver transplant patients. *Ann Transplant* 1999; 4(2): 5-9.
31. Beovic B, Kreft S, Osredkar J, Kese D, Bonac-Tuma B. Serum procalcitonin levels in patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 1050-1.
32. Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 2001; 17: 623-7.
33. Zarka V, Valat C, Lemarié E, Boissinot E, Carré P, Besnard JC, et al. Serum procalcitonin and respiratory tract infections. *Rev Pneumol Clin* 1999; 55: 365-9.
34. Toikka P, Irljala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598-602.
35. Moulin F, Raymond J, Lorrot R, Marc E, Coste J, Iniguez JL et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84: 332-6.
36. Ebelt M. Procalcitonin-guided treatment of respiratory tract infections. *Am Fam Physician* 2008; 78: 756-7.
37. García-Zarza M, Ramos AJT, Rubio GE, Corrales del Río E, Zeballos SG, Herrera MJ. Utilidad de la procalcitonina sérica en la orientación etiológica de los niños con neumonía adquirida en la comunidad. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60(3): 279-81.
38. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode C. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000; 111: 1093-102.
39. Martínez AM, Pérez MJ, Gallegos CS, Sánchez ZF, Del Toro AS, Troyo SR et al. Procalcitonin and C-Reactive protein serum levels as markers of infection in a pediatric population with febrile neutropenia and cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 414-25.
40. Semeraro M, Thomée C, Rolland C, Le Deley MC, Rossolini D, Troalen F et al. A predictor of unfavourable outcome in neutropenic paediatric patients presenting with fever of unknown origin. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 284-90.
41. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-40.
42. Alarcón OC, Ávila BML, Tajmuchi V. Pancreatitis aguda. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79(5): 516-21.
43. Martínez J, Pérez-Mateo M. Evaluación de la gravedad en pancreatitis aguda. *Rev Mex Gastro* 2004; 69(3): 133-37.
44. Magny JF, Rigourd V, Mitanech D, Kieffer F, Voyer M. Marqueurs biologiques de l'infection néonatale. *J Pédiatr Pédiatrie* 2000; 13(Suppl 1): 29-34.
45. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, Mariani KP, Marie F et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: Value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 130-5.
46. 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: 664-72.
47. Chiesa C, Pacifico I, Rossi N, Panero A, Matrunota M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: S175-7.
48. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Baudoual J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-3.
49. Resch B, Guseleinleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003; 92: 243-5.
50. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351: 1211-2.
51. 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: 60-8.
52. Maire F, Héraud MC, Lorette Y, Normand B, Bègue RJ, Labbé A. Intérêt de la procalcitonine dans les infections néonatales. *Arch Pédiatr* 1999; 6: 503-9.
53. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-12.
54. Engui A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27: 211-5.
55. Pérez SD, López SJ, Coto CG, Diéguez JM, Deschamps MEM, Crespo HM. Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(4): 349-53.
56. Spada S, Cuccu A, Mussap M, Pussu M, Pisu C, Burrati P et al. Reliability of procalcitonin in neonatology. Experience in 59 preterm newborns. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2009; 22(Suppl 3): 96-101.
57. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun J, Delpero J. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 767-73.
58. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2009; 37: 497-507.

59. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; 28: 2793-8.
60. 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: 396-402.
61. Urbach J, Lebenthal Y, Levy S, Berliner S, Leibovitz E, Aronson M et al. Leukocyte adhesiveness/aggregation test (LAAT) to discriminate between viral and bacterial infection in children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 519-22.
62. Couderc R, Mary R, Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004; 38(4): 513-7.
63. Philip A, Mills PC. Use of PCR in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well baby nursery. *Pediatrics* 2000; 106(1): E4.
64. Torrabadella RP, Pérez MH. La proteína C reactiva en los tiempos de la medicina molecular. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 775-7.
65. Morales MG, Ruiz AM, Aguirre SJ, Elizalde GJ, Poblano MM, Martínez SJ. Procalcitonina en el diagnóstico temprano de sepsis de origen bacteriano. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2006; 20(2): 57-64.
66. Julián JA, Palomo RM, Ortiz DM, Pedrosa GAR, Parejo MR, Salcedo MR. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias* 2009; 21: 23-27.

Correspondencia:

Dr. José Fernando Huerta Romano
Servicio de Infectología Pediátrica del CMN
«20 de Noviembre»,
Avenida Coyoacán y Félix Cuevas, 5º Piso, 4^a
Sección; Col. Del Valle, Deleg. Benito Juárez
03100, México D.F. México.
Tel. 52 00 50 03, ext. 14328 y 14607;
Cel. 044 55 27 27 86 18
E-mail: jhuerta_romano@hotmail.com