

بررسی حساسیت و ویژگی تست پروکلسیتونین در تشخیص سپسیس نوزادان بستری

در بیمارستان شهدای تجریش در سال ۱۳۸۶

دکتر مینو فلاهی^{*}، دکتر مریم قدسی^۱، دکتر علی اصغر ملیمی اصل^۲، دکتر مهتا فاطمه بصیر^۳

۱. استادیار، گروه کودکان - بیمارستان شهدای تجریش، و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. دستیار، گروه کودکان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. استادیار، گروه کودکان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: سپسیس یک وضعیت بالینی بحرانی است که در اغلب موارد در اثر عفونت‌های باکتریایی، ایجاد شده و با مرگ و میر بالایی همراه است. پیش‌آگهی این بیماری با درمان به موقع با آنتی‌بیوتیک‌ها ارتباط داشته و شرط درمان سریع آن، تشخیص به موقع می‌باشد. از آنجا که تشخیص قطعی سپسیس با انجام کشت خون صورت می‌گیرد و این تست معمولاً زمان‌بر است، برخی از نشانگرهای بیوشیمیایی برای تشخیص سریع سپسیس مورد بررسی قرار گرفته‌اند که پروکلسیتونین (PCT) یکی از این نشانگرهاست. این تحقیق با هدف تعیین حساسیت و ویژگی PCT در تشخیص سپسیس نوزادی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی در بیمارستان شهدای تجریش، ۷۶ نوزاد مشکوک به سپسیس وارد مطالعه شدند. از آنها نمونه خون برای کشت خون و اندازه‌گیری PCT اخذ گردید و پس از مقایسه مقادیر PCT با نتایج کشت خون، حساسیت و ویژگی PCT در تشخیص سپسیس نوزادی و همچنین میزان توافق آن با کشت خون تعیین شد.

یافته‌ها: در ۸ نوزاد (۱۰/۵٪) کشت خون مثبت بوده و نتیجه تست PCT در ۴۵ نوزاد (۵۹/۲٪) مثبت گزارش شد. حساسیت و ویژگی PCT در تمام نوزادان به ترتیب ۷۵٪ و ۴۲/۶٪، در نوزادان ۴۸ ساعته و کمتر ۱۰۰٪ و ۲۲/۵٪ و در نوزادان با سن بالاتر از ۴۸ ساعت ۷۱/۴٪ و ۷۱/۴٪ بود.

نتیجه‌گیری: مجموع یافته‌های این مطالعه نشان داد که از PCT می‌توان برای تشخیص سپسیس در تعداد قابل توجهی از نوزادان مبتلا استفاده کرد. لیکن ویژگی آن پایین بوده و امکان تشخیص افراد سالم با محدودیت همراه است. محققین این مطالعه، از ارزش PCT به عنوان جزئی از بررسی تشخیص سپسیس حمایت کرده و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه را برای رسیدن به نتایج قطعی‌تر لازم می‌دانند.

واژگان کلیدی: سپسیس، نوزاد، پروکلسیتونین، کشت خون، حساسیت و ویژگی

مقدمه

۲۲/۲۵٪ از کل موارد مرگ نوزادان در سال ۱۳۸۰ را در ایران به خود اختصاص داده‌است که به تنهایی از مجموع مرگ و میر نوزادان ناشی از بیماری‌های دستگاه گوارش، سیستم عصبی مرکزی، کلیه و مجاری ادراری، و سرطان‌ها بیشتر است (۴).

مهم‌ترین عامل در کاهش مرگ و میر نوزادان دچار سپسیس و ناتوانی‌های دوران بعدی، درمان مناسب و سریع است. لیکن تشخیص قطعی سپسیس با کشت باکتریایی انجام می‌شود و این روش تشخیصی با صرف زمان طولانی و حیاتی همراه می‌باشد و به این علت ایجاد مشکل می‌کند (۵).

از سوی دیگر علایم بالینی نوزادان مبتلا شامل کاهش رفلکس‌های نوزادی، برادی‌کاردی، هیپو یا هیپرترمی،

سپسیس یک وضعیت بالینی بحرانی است که در اثر عفونت‌های باکتریال ایجاد شده و موجب اختلال حاد در عملکرد ارگان‌های حیاتی می‌گردد (۱). این وضعیت از علل اساسی تهدیدکننده حیات در تمام گروه‌های سنی به خصوص دوره نوزادی است (۲) که با درمان به موقع و مناسب با آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توان نتایج درمانی بهتری را انتظار داشت (۳). آمارهای رسمی نشان می‌دهند که سپسیس نوزادی،

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مینو فلاهی؛ تهران، میدان تجریش، ابتدای خیابان شهرداری، بیمارستان شهدای تجریش، بخش نوزادان؛ پست الکترونیک: minou_fallahi@sbm.ac.ir

از علایم خوب شیرنخوردن (poor feeding)، کاهش رفلکس‌های نوزادی، ضعف و بی‌حالی، هیپوتونی، دیسترس تنفسی، هیپو یا هیپرترمی، آپنه، تشنج، زردی مستقیم، اسهال و استفراغ، کاهش سطح هوشیاری، برادی‌کاردی، علایم عفونت‌های موضعی، اتساع شکم. در نوزادان مشکوک به سپسیس، علاوه بر آزمایش‌های روتین، پروکلسیتونین (با استفاده از کیت‌های BRAHMS Diagnostica) نیز اندازه‌گیری شد و نتایج آن با نتایج کشت خون (با استفاده از محیط کشت BACTEC) مقایسه و مورد ارزیابی قرار گرفت. بر این اساس، جواب PCT در یکی از چهار گروه $0.5 \text{ ng/mL} < \text{PCT} < 2 \text{ ng/mL}$ (منفی)، $0.5 \text{ ng/mL} < \text{PCT} < 2 \text{ ng/mL}$ ، $2 \text{ ng/mL} \leq \text{PCT} < 10 \text{ ng/mL}$ و $\text{PCT} \geq 10 \text{ ng/mL}$ قرار گرفت. پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

۷۶ نوزاد واجد شرایط ورود به مطالعه، تحت بررسی قرار گرفتند که ۴۱ نوزاد (۵۳/۹٪) دختر و ۳۵ نوزاد (۴۶/۱٪) پسر بودند. میانگین سن نوزادان هنگام انجام آزمایش‌ها، ۵/۵۵ روز، و انحراف معیار ۶/۹ روز و دامنه آن ۱ الی ۲۸ روز بود. میانگین سن حاملگی مادران این نوزادان، ۳۵/۹ هفته و انحراف معیار ۳/۱۶ هفته با دامنه ۲۶ الی ۴۰ هفته بود. میانگین وزن هنگام تولد نوزادان، ۲۶۵۷ گرم و انحراف معیار آن ۸۵۲ گرم بود. ۲۵ نوزاد (۳۲/۹٪) کم‌وزن و ۲۶ نوزاد (۳۴/۲٪) نارس بودند. سن بستری در ۵۶ مورد (۷۳/۶٪) کمتر از ۷ روز و در ۲۰ مورد (۲۶/۳٪) ۷ و بیشتر از ۷ روز بود.

شایع‌ترین علامت اصلی در بدو بستری عبارت بود از دیسترس تنفسی (۱۴ مورد، ۱۸/۴٪) و پس از آن خوب شیرنخوردن (۹ مورد، ۱۱/۸٪)، آپنه (۹ مورد، ۱۱/۸٪) و هیپوترمی (۸ مورد، ۱۰/۵٪) بوده است.

در ۸ نوزاد (۱۰/۵٪) نتیجه کشت خون مثبت بود. در ۵ مورد از ۸ مورد (۶۲/۵٪) استافیلوکوک کواگولاز منفی، در یک مورد اشریشیا کلی (۱۲/۵٪)، در یک مورد (۱۲/۵٪) موراکسلا و در یک مورد (۱۲/۵٪) سودومونا آئروژینوزا، در محیط کشت رشد کرده بود.

در ۴۵ نوزاد (۵۹/۲٪) نتیجه آزمایش پروکلسیتونین مثبت و در ۳۱ نوزاد (۴۰/۸٪) نتیجه آن منفی بود (جدول ۱). تست پروکلسیتونین در ۲ مورد از ۸ مورد کشت خون مثبت، منفی بود (جدول ۲). در این دو مورد، نوع جرم استافیلوکوک کواگولاز منفی گزارش شده بود و یکی از نوزادان ۱۳ روزه و

دیسترس تنفسی، تشنج، ضعف و بی‌حالی، آپنه و اتساع شکم، برای تشخیص قطعی سپسیس حساسیت کافی ندارند و همچنین یافته‌های آزمایشگاهی شامل شمارش سلول‌های خونی و تست‌های ایمونولوژی نیز در مقایسه با کشت خون، حساسیت و ویژگی کمتری دارند (۶). به همین دلیل محققین و پزشکان تعداد دیگری از نشانگرهای بیوشیمیایی خون را مورد آزمایش قرار داده‌اند تا امکان تشخیص دقیق سپسیس را در کوتاه‌ترین زمان ممکن، مورد بررسی قرار دهند. در این میان پروکلسیتونین جایگاه قابل‌توجهی را به خود اختصاص داده است. نتایج تحقیقات انجام شده در طی سال‌های اخیر نتایج بحث‌برانگیزی را در این خصوص همراه داشته و تحقیقات در این زمینه ادامه دارند (۷).

پروکلسیتونین (PCT) نوعی پروهورمون کلسیتونین است که به طور طبیعی توسط سلول‌های C غده تیروئید تولید می‌شود (۸). PCT یک پپتید با ۱۱۶ اسید آمینه است که فعالیت هورمونی شناخته‌شده‌ای ندارد (۹). در افراد سالم و بالغ، PCT سرم کمتر از حدی است که بتوان آن را سنجید (۱۰)؛ هر چند که نتایج بحث‌برانگیزی در خصوص مقادیر PCT در نوزادان پره‌ترم و ترم، و همچنین ارتباط مقادیر PCT با سن گزارش شده است (۱۱). در مطالعات متعددی گزارش شده است که در موارد عفونت باکتریال و سپسیس، PCT در خون بیماران قابل سنجش بوده و با شدت سپسیس رابطه دارد (۱۲ و ۱۳). بدین لحاظ PCT را به عنوان یکی از نشانگرهای باکتری می و سپسیس نظیر سیتوکاین‌ها، اینترلوکین‌ها و پروتئین واکنش‌گر C (CRP) می‌دانند (۱۴ و ۱۵).

این مطالعه با هدف تعیین حساسیت و ویژگی پروکلسیتونین در تشخیص زودرس سپسیس نوزادان انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعات مشاهده‌ای و آینده‌نگر است که در قالب یک مطالعه مقطعی انجام شد. داده‌های مورد نیاز از بیمارستان جمع‌آوری شدند. زمان اجرای مطالعه، سال ۱۳۸۶ و مکان آن، بخش نوزادان بیمارستان شهدای تجریش تهران، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بود.

جامعه مورد مطالعه عبارت بودند از نوزادانی که با شک به سپسیس از اول تیرماه ۱۳۸۶ در بخش نوزادان بیمارستان شهدای تجریش بستری شده بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از نوزادان با سن ۱ الی ۲۸ روز، بستری‌بودن در بخش نوزادان بیمارستان شهدای تجریش، داشتن حداقل یکی

جدول ۲- نتایج تست پروکلسیتونین و کشت خون نوزادان

| مشکوک به سپسیس | | | |
|----------------|--------------|------|-----|
| کشت خون | پروکلسیتونین | | |
| | مثبت | منفی | جمع |
| مثبت | ۶ | ۳۹ | ۴۵ |
| منفی | ۲ | ۲۹ | ۳۱ |
| جمع | ۸ | ۶۸ | ۷۶ |

جدول ۳- نتایج تست پروکلسیتونین و کشت خون در نوزادان

| مشکوک به سپسیس ۴۸ ساعته و کمتر | | | |
|--------------------------------|--------------|------|-----|
| کشت خون | پروکلسیتونین | | |
| | مثبت | منفی | جمع |
| مثبت | ۱ | ۳۱ | ۳۲ |
| منفی | ۰ | ۹ | ۹ |
| جمع | ۱ | ۴۰ | ۴۱ |

جدول ۴- نتایج تست پروکلسیتونین و کشت خون در نوزادان

| مشکوک به سپسیس با سن بیش از ۴۸ ساعت | | | |
|-------------------------------------|--------------|------|-----|
| کشت خون | پروکلسیتونین | | |
| | مثبت | منفی | جمع |
| مثبت | ۵ | ۸ | ۱۳ |
| منفی | ۲ | ۲۰ | ۲۲ |
| جمع | ۷ | ۲۸ | ۳۵ |

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، میانگین وزن نوزادان تحت مطالعه ۲۶۵۷ گرم می‌باشد که نسبت به جمعیت نرمال نوزادان، پایین‌تر است. با توجه به اینکه نوزادان با وزن بدو تولد پایین یا بسیار پایین، بیشتر در معرض سپسیس بوده و علایم بالینی سپسیس را بیشتر از جمعیت نوزادان با وزن طبیعی نشان می‌دهند، می‌توان نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه را انتظار داشت. ملاحظه نسبت نوزادان کم‌وزن (۳۲/۹٪) و نارس (۳۴/۲٪) تأییدکننده نتایج به‌دست‌آمده در رابطه با وزن و آپگار جمعیت تحت بررسی است.

مطالعه ما نشان می‌دهد که شایع‌ترین علامت بیماران، دیسترس تنفسی، خوب شیرنخوردن و آپنه است. چنانچه نوزادان تحت بررسی را دچار یکی از انواع عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی در نظر بگیریم، شایع‌ترین عفونت این دوران، عفونت تنفسی بوده و شکایات شایع نوزادان در این رابطه مربوط به عفونت‌های تنفسی نوزادان شامل دیسترس تنفسی و آپنه می‌باشد؛ به همین دلیل می‌توان انتظار داشت که شایع‌ترین علامت نوزادان مشکوک به سپسیس مربوط به عفونت‌های تنفسی باشد.

دیگری ۶ روزه بود. در ۴ مورد از ۸ مورد ثابت‌شده سپسیس (۵۰٪)، مقدار پروکلسیتونین در محدوده $10 \text{ ng/mL} < \text{PCT} \leq 2$ قرار داشت که یک مورد سودومونا، یک مورد اشریشیا کلی، یک مورد موراکسلا و یک مورد استافیلوکوک کوآگولاز منفی بوده‌اند. در یک مورد $\text{PCT} \geq 10 \text{ ng/mL}$ و جرم استافیلوکوک کوآگولاز منفی و نوزاد ۱۳ روزه بود. در یک مورد $\text{PCT} < 2 \text{ ng/mL} \leq \text{PCT} < 10 \text{ ng/mL}$ ، جرم استافیلوکوک و نوزاد ۴ روزه بود.

حساسیت تست پروکلسیتونین در تشخیص سپسیس نوزادی، ۷۵٪ و ویژگی آن، ۴۲/۶٪ محاسبه شد. ارزش اخباری مثبت پروکلسیتونین، ۱۳/۳٪ و ارزش اخباری منفی آن، ۹۳/۵٪ بود. میزان توافق پروکلسیتونین و کشت خون با استفاده از آماره کاپا، ۰/۵۸ و مقدار p در حد معنی‌دار نبود ($p=0/337$).

حساسیت تست پروکلسیتونین در تشخیص سپسیس نوزادان با سن بیش از ۴۸ ساعت، ۷۱/۴٪ و ویژگی آن ۷۱/۴٪، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی آن به ترتیب ۹/۱٪ و ۹۰/۱٪ محاسبه شد. توافق این دو روش در این نوزادان با استفاده از آماره کاپا، ۰/۳۲۴ و در حد معنی‌دار نبود ($p=0/036$).

حساسیت تست پروکلسیتونین در تشخیص سپسیس نوزادان کمتر از ۴۸ ساعت، ۱۰۰٪ و ویژگی آن ۲۲/۵٪، ارزش اخباری مثبت این آزمون ۳/۱٪ و ارزش اخباری منفی آن ۱۰۰٪ محاسبه شد. توافق این دو روش تشخیصی بر اساس آماره کاپا، ۰/۱۴ و مقدار p آن، معنی‌دار نبود ($p=0/591$).

در جدول ۳، نتایج تست پروکلسیتونین و کشت خون در نوزادانی که هنگام آزمایش، ۴۸ ساعت یا کمتر از عمر آنها می‌گذشت، ارایه شده است.

در جدول ۴، نتایج تست پروکلسیتونین و کشت خون در نوزادانی که هنگام آزمایش بیش از ۴۸ ساعت از عمر آنها می‌گذشت، ارایه شده است.

جدول ۱- توزیع نوزادان مشکوک به سپسیس بر اساس مقادیر

| پروکلسیتونین | | | |
|--------------------------------|---------|------|------------|
| نتیجه تست پروکلسیتونین (ng/mL) | فراوانی | درصد | درصد تجمعی |
| <0/5 | ۳۱ | ۴۰/۸ | ۴۰/۸ |
| 0/5-1/99 | ۱۵ | ۱۹/۷ | ۶۰/۵ |
| 2-9/99 | ۲۰ | ۲۶/۳ | ۸۶/۸ |
| ≥ 10 | ۱۰ | ۱۳/۲ | ۱۰۰ |
| جمع | ۷۶ | ۱۰۰ | — |

این تست در نوزادان کمتر از ۴۸ ساعت، حساسیت بالاتر و ویژگی پایین‌تری داشت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که عامل سن در میزان ارزش تشخیصی PCT تأثیرگذار است و بخش دیگری از تفاوت نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعات دیگران در تفاوت در گروه سنی جمعیت تحت بررسی است

نتیجه‌گیری

مجموع یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تست پروکلسیتونین می‌تواند بخش قابل‌توجهی از بیماران دچار سپسیس (۷۵٪) را تشخیص دهد و با توجه به این که سپسیس از جمله وضعیت‌های حاد تهدیدکننده حیات است، تست‌های تشخیصی این بیماری باید حساسیت بالاتری داشته باشند و از PCT نمی‌توان به عنوان تنها نشانگر تشخیص سپسیس استفاده نمود؛ ولی با توجه به سهولت و سرعت انجام آزمایش، می‌توان از آن به عنوان جزئی از ابزارهای بررسی سپسیس استفاده کرد. با توجه به این یافته‌ها محققین این مطالعه از ارزش نسبی PCT برای تشخیص سپسیس حمایت کرده و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه را برای رسیدن به نتایج قطعی‌تر پیشنهاد می‌کنند.

محققین این مطالعه انجام تست PCT در نوزادان مشکوک به سپسیس و درمان موارد PCT مثبت تا هنگام آماده‌شدن نتایج کشت خون و انجام مطالعات بیشتر در گروه‌های بیماران مختلف و با تفکیک نوع عفونت برای رسیدن به نتایج قطعی‌تر در خصوص PCT را پیشنهاد می‌نمایند.

نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که کشت خون نوزادان مشکوک به سپسیس در ۸ مورد مثبت بوده است و حاکی از آن است که در ۱۰/۵٪ موارد دچار علائم عفونت، باکتری می‌مشاهده شده است؛ ولی تست پروکلسیتونین در ۵۹/۲٪ نوزادان مثبت بوده است. بر این اساس و با توجه به نتایج مندرج در جدول ۲، حساسیت PCT برای تشخیص سپسیس نوزادی، ۷۵٪ و ویژگی آن، ۴۲/۶٪ بوده است. این نتایج در مقایسه با نتایج بعضی از مطالعات از جمله مطالعه Lopez (۱۶) نشان‌دهنده حساسیت و ویژگی پایین‌تر است. بخشی از این تفاوت مربوط به تفاوت در بیماران تحت بررسی است. از آنجا که در مطالعه Lopez بیماران دچار عفونت باکتریال حاد شناسایی شده و در این گروه تست PCT انجام شده است، حساسیت و ویژگی بالاتری گزارش شده است؛ در حالی که جمعیت مطالعه‌شده در این پژوهش، بیماران مشکوک به سپسیس بوده و سپسیس ایشان از قبل تشخیص داده نشده بود. همین حالت را در مطالعه Gendrel (۱۷) و Pers (۱۸) نیز می‌توان دید و پایین بودن حساسیت و ویژگی نتایج مطالعه PCT در تحقیق ما مربوط به معیارهای ورود به مطالعه بوده است.

نتایج این مطالعه نشان داد که حساسیت PCT برای تشخیص سپسیس نوزادان در نوزادان ۴۸ ساعت و کمتر، ۱۰۰٪ و ویژگی آن، ۲۲/۵٪ بوده است. در نوزادان با سن بیش از ۴۸ ساعت، حساسیت و ویژگی، ۷۱/۴٪ بود. این یافته‌ها در کنار یافته‌های مندرج در جدول ۴ حاکی از تفاوت مقادیر PCT در نوزادان زیر ۴۸ ساعت و بالاتر از ۴۸ ساعت و تفاوت در ارزش این تست برای تشخیص سپسیس نوزادی است؛ به نحوی که

REFERENCES

1. American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-74.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-10.
3. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-74.
4. Naghavi M. Mortality in 18 Provinces in Islamic Republic of Iran, 1380. Iran, Tehran: Deputy of Health, Ministry of Health and Medical Education; 1382.
5. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993;123(4):497-508.
6. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004;8(1):R12-20.
7. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):190-5.
8. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49 Suppl 1:S57-61.

9. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett* 1984;167(1):93-7.
10. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341(8844):515-8.
11. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998;351(9110):1211-2.
12. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(4):977-83.
13. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioleró R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 1997;25(4):607-13.
14. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160(2):95 -100
15. Enguix 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(1):211-215.
16. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J; Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):895-903.
17. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr infect Dis J* 1999;18(10):875-81.
18. Pérez Solís D, López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Diéguez Junquera MA, Deschamps Mosquera EM, Crespo Hernández M. Procalcitonin for the diagnosis of nosocomial neonatal sepsis. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(4):349-53.