

Procalcitonina sérica como factor pronóstico de apendicitis perforada en niños

Dr. Joaquín Antonio Córdova-Ortega,* Dr. José Asz-Sigall,** Dr. Francisco Antonio Medina-Vega**

RESUMEN

El diagnóstico de apendicitis en niños, en ocasiones puede ser muy difícil, hasta el momento no existe ninguna prueba confiable para predecir alguna complicación de la misma.

Los pacientes con apendicitis perforada tienen un curso clínico distinto a los pacientes con apendicitis no complicada: requieren mayor cobertura antibiótica, más días de hospitalización y están expuestos a mucho mayor número de complicaciones. Además, la apendicitis complicada con plastrón o absceso se puede tratar en forma conservadora, lo cual disminuye la frecuencia de complicaciones transoperatorias. La procalcitonina (PCT) es un marcador sérico de inflamación, confiable, utilizado en pacientes con sepsis, procesos inflamatorios y en algunos procedimientos quirúrgicos como trasplante de órganos y cirugía cardiotorácica. Si la procalcitonina sérica fuese confiable para pronosticar apendicitis perforada, se podría utilizar sistemáticamente al momento del diagnóstico para determinar el plan terapéutico más adecuado para el paciente y conocer el pronóstico del padecimiento desde la evaluación inicial.

Palabras clave: Apendicitis, procalcitonina sérica, pronóstico, marcador de inflamación.

ABSTRACT

The diagnosis of appendicitis in children can sometimes be very difficult. There is no reliable test to predict perforation of the appendix. Patients with perforated appendicitis have a very different clinical course than patients with uncomplicated appendicitis, requiring more antibiotic coverage, more days of hospitalization and they have a much higher frequency of complications.

In addition, complicated appendicitis with a phlegmon or abscess can be managed conservatively, decreasing the frequency of intraoperative complications.

Procalcitonin is a reliable serum marker of inflammation used in patients with sepsis, inflammatory processes and in some surgical procedures such as organ transplantation and cardiothoracic surgery. If serum procalcitonin could predict perforation of the appendix, it could be used routinely at the time of diagnosis of appendicitis to determine the most appropriate treatment plan for the patient and to know the prognosis in advance.

Key words: Appendicitis, serum procalcitonin, prognostic, marker of inflammation.

* Residente de Cirugía Pediátrica Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

** Médicos adscritos al Departamento de Cirugía General, Instituto Nacional de Pediatría, México D. F.

Correspondencia: Dr. Joaquín Antonio Córdova-Ortega. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel. 10 84 09 00. Correo electrónico: drjoaquincordova@hotmail.com

Recibido: mayo, 2011. Aceptado: septiembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Ortega JA, Asz-Sigall J, Medina-Vega FA. Procalcitonina sérica como factor pronóstico de apendicitis perforada en niños. Acta Pediatr Mex 2011;32(6):337-343.

www.nietoeditores.com.mx

Un gran número de parámetros de laboratorio están disponibles para el diagnóstico de enfermedades inflamatorias.

Con el advenimiento de la procalcitonina en 1993 se introdujo una nueva herramienta para identificar infecciones bacterianas severas.¹ Se eleva en casos de sepsis, choque séptico, en respuesta inflamatoria sistémica importante, sobre todo de tipo bacteriano.¹⁻³ Desde que Assicot y cols describieron la procalcitonina como un marcador biológico precoz de infección bacteriana, numerosos estudios la han evaluado y han mostrado su interés diagnóstico y pronóstico en diversas patologías infecciosas de la infancia.⁴⁻⁸

Los estímulos principales para el incremento de procalcitonina son los efectos sistémicos de las endotoxinas bacterianas, enfermedades virales, micóticas, enfermedades autoinmunes y neoplasias.⁹⁻¹⁷

Se ha utilizado en el diagnóstico diferencial de enfermedades infecciosas y no infecciosas, para vigilancia de pacientes con riesgo de sepsis y en la detección temprana de complicaciones. Esta aplicación es importante en pacientes inmunosuprimidos y en pacientes quirúrgicos de alto riesgo.¹⁸⁻²⁰

BIOQUÍMICA DE LA PROCALCITONINA

La procalcitonina es una proteína de 13 KDa y 116 aminoácidos, regulada por el gen CALC-I localizado en el cromosoma 11p15.4.²¹ Es una prohormona que tiene incluida una secuencia idéntica a la calcitonina. Esta prohormona es dividida intracelularmente originando tres moléculas: calcitonina, calcitina y aminoprocalcitonina.²² La totalidad de la procalcitonina es convertida en calcitonina, cuya concentración plasmática normal es menor de 0.5 ng/mL.^{23,24} En condiciones metabólicas normales la procalcitonina hormonalmente activa es producida y secretada en las células C de la glándula tiroides. En caso de infecciones y respuesta inflamatoria, otras células parenquimatosas activadas por los macrófagos y monocitos de varios órganos sintetizan y liberan procalcitonina.²³⁻²⁵ La calcitonina y sus péptidos precursores, calcitina, aminoprocalcitonina y amilina, se sintetizan por leucocitos y células neuroendocrinas del pulmón e intestino y por otros tipos de células.^{21-23,25,26} La somatostatina y la vitamina D suprimen la liberación de calcitonina, mientras que los niveles elevados de calcio, péptido relacionado con la calcitonina (CGRP), gastrina, glucagon, glucocorticoides y la acción de los receptores beta-adrenérgicos, estimulan su liberación a la circulación. Como otras proteínas plasmáticas, la procalcitonina es degradada por proteólisis.²¹

Durante la inflamación, la producción de procalcitonina es causada por endotoxinas, exotoxinas e interleuquinas (FNT, IL 1, 2 y 6) que inducen procesos de fosforilación, inhibiendo la proteólisis de la procalcitonina por lo que no se elevan los niveles de calcitonina. Después de este estímulo aparece en la sangre tres a seis horas después con un máximo de ocho horas y una meseta de 24 a 30 horas, que se mantiene hasta por 72 horas. La procalcitonina tiene una vida media de 20 a 24 horas y una alta estabilidad en

suero o plasma con una disminución de aproximadamente 12% a temperatura ambiente y 6% a 4°C en las primeras 24 horas después de recolectada la muestra.^{23,25}

USOS DE LA PROCALCITONINA

La procalcitonina se ha utilizado para el diagnóstico y diferenciación de infecciones bacterianas, virales y micóticas.^{15,16}

También se ha usado para diagnóstico diferencial entre enfermedades infecciosas y no infecciosas; para vigilancia de pacientes con riesgo de sepsis y para realizar una detección temprana de complicaciones posquirúrgicas.⁴⁻⁶ Esta aplicación es importante en pacientes inmunosuprimidos y en pacientes operados de alto riesgo. La utilidad de la procalcitonina en el área quirúrgica se ha evidenciado en la medicina de trasplante para diferenciar el rechazo agudo de infecciones virales o bacterianas²⁷; en cirugía general sirve como indicador diagnóstico en infecciones bacterianas o en procesos sépticos^{28,29}; para la vigilancia de peritonitis, fuga de anastomosis intestinales o síntomas abdominales inespecíficos³⁰. La procalcitonina es un parámetro práctico que puede usarse para el diagnóstico de pancreatitis aguda grave.^{31,32}

APENDICITIS

La apendicitis aguda es la causa más frecuente de abdomen agudo que requiere tratamiento quirúrgico. Se estima que un 6 a 7% de la población desarrollará apendicitis.³³

La apendicitis aguda es una inflamación del espesor de la pared apendicular. El dolor abdominal y la fiebre, que son los principales signos clínicos, pueden corresponder en niños a diversas patologías infecciosas o virales más que a las apendiculares.^{34,35} La inflamación del apéndice generalmente es de origen bacteriano, un proceso infeccioso localizado inicialmente. Si no se diagnostica oportunamente evoluciona a formas complicadas con una agravación de lesiones asociadas y alteración de los signos biológicos de inflamación.³⁶ El examen clínico tiene excelente sensibilidad para su diagnóstico; en caso de duda, la hiperleucocitosis con predominio de neutrófilos y la elevación de la proteína C reactiva (PCR) pueden ayudar al diagnóstico.³⁷

La PCR es un buen marcador inflamatorio, pero carece de especificidad para diferenciar entre una infección viral

o bacteriana.³⁸⁻⁴⁰ La asociación de hiperleucocitosis con PCR elevada, según un estudio reciente, no tiene buena sensibilidad y contribuye poco al diagnóstico de apendicitis aguda.⁴¹ Una historia cuidadosamente detallada y una exploración física correcta permiten el diagnóstico adecuado en la mayoría de los casos. Algunos autores sugieren realizar una laparoscopia electiva en caso de duda diagnóstica. Sin embargo, esta propuesta está sujeta a controversia debido a que este estudio puede provocar formación de adherencias y complicar el curso de la enfermedad.⁴²

Se ha demostrado que existe un promedio de 12 microorganismos distintos por espécimen de pacientes con apendicitis perforada.⁴³ Hay una gran diferencia en el número y tipo de bacterias cultivadas de la pared apendicular en pacientes con apendicitis aguda (2.3 bacterias; 0.6 aerobias y 1.7 anaerobias) comparado con pacientes que tienen apendicitis perforada o necrosada (9.9 bacterias por espécimen; 2.6 aerobias y 7.3 anaerobias).⁴⁴

En más del 70% de los casos está presente *Bacteroides fragilis*. La bacteria aeróbica gram-negativa más común es la *Escherichia coli* que también se encuentra presente en el 70% de los casos.⁴⁴ Estas bacterias causan elevación de la procalcitonina sérica, lo que puede servir para diagnosticar apendicitis perforada en caso de dolor abdominal de otra etiología.

Los porcentajes de perforación y peritonitis son inversamente proporcionales a la edad del niño, debido a que la pared apendicular delgada de los pacientes es un factor que predispone a la perforación temprana aunada a la incapacidad del paciente para comunicar sus síntomas. La dificultad para establecer el diagnóstico induce a realizar laparotomías innecesarias o a retrasar la intervención necesaria.^{45,46}

En un tercio de los casos de apendicitis por lo menos, el curso es atípico, con síntomas que difieren del cuadro clínico habitual, especialmente en pacientes obesos, lactantes y preescolares.⁴⁷⁻⁵¹ El diagnóstico en estos casos es difícil, su sintomatología clínica varía en función del tiempo de evolución, que en promedio es de 1.7 ± 3 días para apendicitis no complicada y de 2.3 ± 3.3 días para apendicitis complicadas.⁵² A pesar de la excelente sensibilidad del examen físico (97%) para diagnosticar apendicitis aguda, puede haber retraso en realizarlo, hasta en 9.5% de los casos según los trabajos de Neilson y cols⁵³, lo que eleva la morbilidad y la mortalidad, aumenta el porcentaje de

perforación (18 a 20%), infección de la pared abdominal (11%), abscesos pélvicos (1.5 a 5%), prolonga el tiempo de hospitalización, retrasa la recuperación e incrementa el riesgo de oclusión intestinal por adherencias.⁵⁴

Las manifestaciones abdominales de ciertas patologías del niño causan reacciones peritoneales difíciles de diferenciar de peritonitis apendiculares, como la adenitis mesentérica, enteritis, pancreatitis, neumonía, divertículo de Meckel y ruptura de quistes de ovario, entre otras. Todas estas enfermedades han dado origen a 3% de las apendicectomías y por consiguiente de una laparotomía innecesaria.⁵⁵

ANÁLISIS

La presentación clásica de apendicitis aguda con dolor periumbilical, seguida de náusea, vómito, dolor en fosa iliaca derecha y fiebre, ocurre hasta en 50% de pacientes adultos; en niños preescolares y en lactantes es menos frecuente.^{56,57} El porcentaje de apendicitis mal diagnosticada va de 70 a 100% en lactantes, 19 a 57% en preescolares, 12 a 28% en escolares y 15% en adolescentes.⁵⁷ Por esta razón el apoyo de elementos de diagnóstico de gabinete y laboratorio son de gran utilidad.

La procalcitonina sérica se ha usado como prueba para diferenciar episodios de fiebre familiar del mediterráneo de apendicitis aguda.⁵⁹

Kafetzis et al. estudiaron la utilidad de la procalcitonina como predictor de severidad en apendicitis en 212 niños y se comparó con los estudios diagnósticos estándar como PCR, cuenta leucocitaria, hallazgos ultrasonográficos. Concluyeron que un valor de procalcitonina $>0.5\text{ng/mL}$ es indicador de perforación o gangrena con una sensibilidad del 73.4% y una especificidad del 94.6%. Los niveles de PCR $>50\text{mg/L}$ y una cuenta leucocitaria $>10^4/\text{mm}^3$ se usaron como marcadores de perforación. El ultrasonido abdominal tuvo una sensibilidad de 82.8%, una especificidad de 91.2%; valor predictivo positivo de 28% y valor predictivo negativo de 54% para diagnosticar apendicitis. Por lo menos un tercio de los pacientes se operó sin que tuviera apendicitis; otro tercio tuvo apendicitis complicada.⁶⁰ Este porcentaje de laparotomías innecesarias es muy alto, como los de otros informes (5 a 10%). El valor predictivo positivo de la procalcitonina en este estudio fue 85% y el valor predictivo negativo, 89%. La PCR tuvo sensibilidad de (46%) y especificidad de (90%) y valor

predictivo positivo 69% y valor predictivo negativo de 79%, los niveles de PCR muestran que la procalcitonina es mejor predictor de apendicitis complicada.⁶⁰

En un meta-análisis sobre el valor diagnóstico de la PCR en apendicitis, se concluyó que es una prueba de certeza diagnóstica media y un poco inferior que la cuenta de leucocitos.⁶¹

Anielski et al. realizaron un estudio prospectivo de 132 pacientes admitidos en un servicio de urgencias. Se tomaron muestras de sangre para medir proteína C reactiva, Interleucina-6, procalcitonina y cuenta de células blancas. Se diagnosticó apendicitis en 89 pacientes. Demostraron que el diagnóstico de apendicitis aguda basado sólo en datos clínicos eleva el número de falsos positivos. Observaron que aplicando métodos diagnósticos adicionales como determinación de interleucina-6 se reducía el número de falsos positivos. Los exámenes de laboratorio reunidos, como la proteína C reactiva, interleucina-6 y procalcitonina son mucho más útiles para medir el riesgo de complicaciones en la apendicitis aguda.⁶²

Chandel et al. estudiaron los niveles de procalcitonina en 28 pacientes con apendicitis aguda; hallaron que la mayoría de los casos tenía niveles $>0.5\text{ng/mL}$, lo que daba una sensibilidad de 95.65% y especificidad de 100%.⁶³

Sand et al. realizaron un estudio prospectivo de 103 pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis quienes fueron sometidos a una apendicectomía, en dos centros hospitalarios. Noventa y ocho pacientes tuvieron apendicitis; 14 de ellos tuvieron elevación de la procalcitonina. En el preoperatorio, se midieron proteína C reactiva, procalcitonina y cuenta leucocitaria. Observaron que la procalcitonina se elevó considerablemente en casos severos de inflamación y sobre todo después de perforación apendicular o apendicitis gangrenosa. Sin embargo, fue llamativa su baja sensibilidad como marcador sistemático en el diagnóstico de apendicitis. Concluyeron que la procalcitonina se eleva en apendicitis por aumento de lipopolisacáridos, que ocurre frecuentemente en casos de translocación bacteriana sistémica.⁶⁴

Chakhunashvili y cols. estudiaron 43 niños con diagnóstico clínico de apendicitis y los compararon con 12 niños sanos (PCT $0.11 \pm 0.05\text{ng/mL}$). Siete de los niños con diagnóstico de apendicitis no la tuvieron, de acuerdo con un estudio histopatológico (PCT $0.17 \pm 0.04\text{ng/mL}$); 22 tuvieron apendicitis aguda (PCT $0.62 \pm 0.17\text{ng/mL}$) y 14, apendicitis complicada (PCT $0.90 \pm 0.28\text{ng/mL}$). La

diferencia entre el grupo control y el grupo con apendicitis simple fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), al igual que con el grupo de apendicitis complicada ($p < 0.001$). La diferencia entre los grupos de apendicitis simple y complicada también fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Los autores concluyeron que la procalcitonina es útil para diagnosticar apendicitis en niños y para pronosticar su gravedad.⁶⁵

Kouame y cols. refieren que la procalcitonina no tiene buen valor diagnóstico en apendicitis aguda, pero sí es un buen indicador de gravedad. Estos autores estudiaron 101 niños hospitalizados con síndrome doloroso abdominal. Setenta fueron operados con diagnóstico de apendicitis aguda y peritonitis apendicular. Midieron la procalcitonina en todos, y el umbral de positividad fue de 0.5ng/L . De los 70 apéndices examinados histológicamente, 68 (97%) estaban enfermos y dos (3%) sanos. De los 68 apéndices enfermos 19 pacientes tenían procalcitonina superior a 0.5ng/L y de los 33 pacientes en quienes no se confirmó apendicitis por patología, cuatro tenían procalcitonina superior a 0.5ng/L .⁶⁶

La elevación de la PCR indica la severidad de la inflamación del apéndice; sin embargo, solo es una proteína que se eleva en la fase aguda de inflamación y a diferencia de la procalcitonina, sus niveles se elevan también en el curso de otras enfermedades inflamatorias.

La procalcitonina es una proteína específica de infección bacteriana, de ahí el interés en la diferenciación de infecciones bacterianas y virales demostradas en diversos estudios. Su elevación sérica es inducida por el desarrollo sistémico de una toxina bacteriana o por una bacteriemia. Actualmente es muy utilizada en diversos casos de hipotermia para detectar síndromes sépticos tanto en adultos como en niños.⁶⁶

Las variaciones de los niveles sanguíneos de la procalcitonina no han sido aun estudiadas en el contexto de apendicitis y sus complicaciones en el niño.⁶⁶

Según Kouame et al. la cuantificación de procalcitonina tiene una sensibilidad de 28%, especificidad de 88%, valor predictivo positivo de 83% y valor predictivo negativo de 37% lo cual no permite distinguir entre un apéndice enfermo y uno sano en un niño con dolor abdominal.⁶⁶

Esta baja sensibilidad no permite determinar un valor umbral en el curso de la inflamación del apéndice. Aunque, ciertos estudios en niños han mostrado la excelente sensibilidad de la procalcitonina con la definición de un

umbral de decisión que permitiría diferenciar las afecciones bacterianas de las virales.⁶⁶

Los resultados de Kouame y cols. prueban que la procalcitonina puede ser utilizada con una correlación positiva en el curso de la apendicitis complicada (gangrena, flegmón y perforación) y también en la peritonitis apendicular. Los niveles séricos estuvieron positivamente elevados en 27% de los niños. Esta baja sensibilidad se puede explicar por la cinética de la procalcitonina. Sus niveles séricos aumentan con un máximo hacia la octava hora seguida de una fase plana hasta 24 h antes de disminuir. La peritonitis apendicular causa elevación de la procalcitonina en la mitad de los casos. También observaron que los niveles séricos de procalcitonina fueron significativamente diferentes según la severidad de las lesiones inflamatorias del apéndice.⁶⁶

El estudio de Blab et al. tuvo como objetivo mejorar el diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda en niños y adolescentes con dolor abdominal. Todos los parámetros diagnósticos de la historia médica de los pacientes, los de laboratorio, los clínicos y los de ultrasonido repetidos se documentaron prospectivamente y fueron reevaluadas desde el punto de vista del diagnóstico. Como parámetro adicional se determinó la procalcitonina.⁶⁶ Se revisaron 1156 pacientes con edad entre 2.3 y 15 años; media de 9.51 ± 1.2 años. Tenían apendicitis 233 pacientes (20.1%). Basados en la historia clínica, la exploración física, los datos de laboratorio, y la ultrasonografía se diagnosticaron con certeza 173 pacientes (74.3% de los 233 operados). En 60 casos (25.7%) el diagnóstico permaneció incierto. Estos recibieron un enema con solución fisiológica y fueron sometidos a una nueva investigación clínica y ultrasonográfica tras cuatro horas de sustitución hídrica parenteral con solución Hartmann 4 mL/kg/h. Basados en el procedimiento de pasos progresivos, la proporción de apendicitis correctamente diagnosticada se elevó a 97.4%. La cifra de procalcitonina no fue valiosa en el diagnóstico de apendicitis.⁶⁷

CONCLUSIONES

El diagnóstico de apendicitis sigue siendo un reto para el médico, ya sea especializado en áreas clínicas o con adiestramiento quirúrgico, principalmente en pacientes obesos, lactantes y preescolares en quienes el cuadro clínico puede ser atípico lo que dificulta aún más el diagnóstico. A pesar de que los estudios de gabinete son de

utilidad para hacer el diagnóstico, no son suficientes para tener una certeza diagnóstica. Algunos estudios muestran que una combinación de historia clínica, estudios de gabinete y laboratorio ayudan a diferenciar los casos de dolor causado por apendicitis aguda y dolor abdominal por otras causas, otros estudios muestran que no es de utilidad para realizar el diagnóstico.

Aunque existe controversia de su aplicación para el diagnóstico de la apendicitis aguda; en el caso de apendicitis complicada, la procalcitonina sérica es útil como marcador pronóstico, ya que se eleva en bacteriemias, en apendicitis supurada, con microperforación, perforación o colección abdominal. Hasta el momento no existen estudios en la literatura mundial que indiquen los niveles de procalcitonina sérica para diferenciar apendicitis aguda de la complicada. Sería importante para establecer el tratamiento más adecuado. Se evaluaría practicar una apendicectomía o emplear tratamiento antibiótico por unas semanas y posteriormente realizar la apendicectomía, procedimiento conocido como apendicectomía de intervalo, de acuerdo a los niveles elevados de procalcitonina, con lo que se disminuiría la morbilidad y mortalidad, el tiempo de hospitalización y los costos de atención a la institución y al paciente por complicaciones.⁶²

En unos estudios emplearon el método cuantitativo y en otros el cualitativo para medir el nivel de procalcitonina; esto explicaría los diferentes resultados en uno u otro estudio. Sería recomendable realizar más estudios prospectivos, emplearla en hospitales públicos con niños mexicanos para evaluar su eficacia y costo-beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-18.
2. Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G, et al. Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab* 1998;44:659-70.
3. Zeni F, Viallon A, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y, et al. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intens Care* 1994;5(suppl 2):89-98.
4. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critical ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2006;97:503-8.
5. Jensen J, Heslet L, Jensen T, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critical ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006;34:2596-602.

6. Seligman R, Meisner M, Lisboa T, Hertz F, Filippin T, Fachel JM, Teixeira PJ. Decreases in procalcitonina and C-reactive protein area strong predictor of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125.
7. Boussekey N, LeRoy O, Georges H, Devos P, D'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admisión procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in a intensive care unit. *Infection* 2005;33:257-63.
8. Müller B, Harbath S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J. et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10.
9. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Liem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonina for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40:1250-6.
10. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonina. *Infection* 1998;26:274-6.
11. Becker KL, Snider R, Silva OL, Moore CF. Calcitonin heterogeneity in lung cancer and medullary thyroid cancer. *Acta Endocrinol* 1978;89:89-99.
12. Ham J, Ellison ML, Lymoden J. Tumor Calcitonin. Interaction with specific calcitonina receptors. *Biochem J* 1980;190:545-50.
13. Becker KL, Gazdar AF, Carney DN, Snider RH, Moore CF, Silva OL. Calcitonin secretion by continuous cultures of small cell carcinoma of the lung: Incidence and immunoheterogeneity Studies. *Cancer Lett* 1983;18:179-85.
14. Kaczka K, Mikosinski, Fendler W, Jalocho-Kaczka A, Pomorski L. Can procalcitonina be useful for medullary thyroid cancer? *Enkrynol Pol* 2010;61(5):430-6.
15. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin f, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonina levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
16. Gerard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, et al. High serum procalcitonina level in a 4-year old liver transplant recipiente with disseminated candidiasis. *Infection (letter)* 1995;23:310-11.
17. Jemli B, Aouni Z, Lebben I, Mazigh C, Ferjani M, Machgoul M, Gargouri S. Procalcitonin in invasive candidosis. *Ann Biol Clin* 2007;65 (2):169-73.
18. Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitoninemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998;89:93-104.
19. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer M, Grünert A, Beger HG. The role of procalcitonina and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-40.
20. Brunkhorst FM, Forycky ZF, Wagner J. Discrimination of infectious and non-infectious etiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonina immunoreactivity. *Clin Intens Care* 1995;6:3.
21. Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Es-structure, molecular biology and actions. En: Bilezikian J, Raisz L, Rodan G. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press; 1996. p. 471-94.
22. Steinbach G, Bölke E, Grüntert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:849-53.
23. Maruna P, Nedelníková R, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonina. *Physiol Res* 2000;49:S57-61.
24. Russwurm S, Reinhart K. Procalcitonin mode of action: new pieces in a complex puzzle. *Crit Care Med* 2004;32:1801-2.
25. Linscheid P, Seboek D, Shaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonina and calcitonina gene-related peptide by adherente monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004;32:1715-21.
26. Becker KL, O'Neil WJ, Snider RH, Nysten E, Moore CF, Jeng J, et al. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993;236:136-8.
27. Meisner M, Tschaikowsky K, Schmidt J, Schüttler J. Procalcitonin (PCT)- Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. *Cardiovasc Engineering* 1996;1:1-10.
28. Meisner M, Hutzler A, Tschaikowsky K, Harig F, Von Der Emde J. Postoperative plasma concentration of procalcitonina and C – reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Engineering* 1998;3:174-8.
29. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonina alter different types of surgery. *Intens Care Med* 1998;24:680-4.
30. Marnitz R, Zimmermann J, Gram H-J. Plasma procalcitonina elevation is parto f the inflammatory response to major surgery. *Shock* 1997;7:124.
31. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonina in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intens Care Med* 2000;26 (2):159-64.
32. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer M, Grünert A, Beger HG. The role of procalcitonina and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-40.
33. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Current problems in surgery. Appendicitis. *Curr Probl Surg* 2005;42:688-742.
34. Siegel MJ. Appendicitis in childhood: usefulness of ultrasound in diagnosis. *J Pediatr Surg* 1995;10:62-7.
35. Folkman J, Lund DP. Appendicitis. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. p. 691-7.
36. Barge J. Qu'est ce que l'appendicite? Notions anatomopatologiques. *Rev Prat (Paris)* 1992;42:673-7.
37. Madan S. Pediatric apendicitis score. *J Ped Surg* 2002;6:877-81.
38. Gendrel D, Bohuon C. La procalcitonine, un marqueur de l'infection bactérienne. *Med Mal Infect* 2000;30:497-509.
39. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C – reactive proteins in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-47.
40. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Kliem V, Schilit H, et al. Procalcitonin in early phase alter renal transplantation. Will it add to diagnostic accuracy? *Clin transplant* 1998;12:206-11.

41. Kim-Choy N, Shih-Wei L. Clinical análisis of the related factors in acute appendicitis. *Yale J Biol Med* 2000;75:41-5.
42. Reissman P, Durst AL, Rivkind A, Szold A, Ben-Chetrit E. Elective laparoscopic appendectomy in patients with familial mediterranean fever. *World J Surg* 1994;18:139-41.
43. Bennion RS, Thompson JE, Baron EJ, Finegold SM. Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: treatment and bacteriology. *Clin Ther* 1990;12 (Suppl C):31-44.
44. Baron EJ, Bennion RS, Thompson JE, Strong C, Summanen P, McTeague M. A microbiological comparison between acute and complicated appendicitis. *Clin Infect Dis* 1992;14:227-31.
45. Gamal R, Moore TC. Appendicitis in children aged 13 years and younger. *Am J Surg* 1990;159:589-92.
46. Rappaport WD, Peterson M, Stanton C. Factors responsible for the high perforation rate seen in early childhood appendicitis. *Am Surg* 1989;55:602-5.
47. Bachoo P, Mahomed AA, Ninan GK, et al. Acute appendicitis the continuing role for active observation. *J Pediatr Surg Int* 2001;17:125-8.
48. Dado G, Anania G, Baccarani U, et al. Application of a clinical score for the diagnosis of acute appendicitis in childhood: a retrospective análisis of 197 patients. *J Pediatr Surg* 2000;35:1320-2.
49. Rothrock SG, Skeoch G, Rush JJ, et al. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med* 1990;20:24-50.
50. Surana R, O'Donnell B, Puri B. Appendicitis diagnosed following active observation does not increase morbidity in children. *J Pediatr Surg Int* 1995;10:76-8.
51. Surana R, Quinn F, Puri B. Appendicitis in preschool children. *J Pediatr Surg Int* 1995;10:68-70.
52. Eldar S, Nash E, Sabo E, Matter I, Kunin J, et al. Delay of surgery in acute appendicitis. *Amer J Surg* 1997;173:194-200.
53. Neilson IR, Laberge JM, Nguyen LT, Moir C, Doody D, Sonnino Re, et al. Appendicitis in children: current therapeutic recommendations. *J Pediatr Surg* 1990;25:1113-6.
54. Curran TJ, Muenchow SK. The treatment of complicated appendicitis in children using peritoneal drainage: result from a public hospital. *J Pediatr Surg* 1993;28:204-8.
55. Madan S. Pediatric appendicitis score. *J Ped Surg* 2002;6:877-81.
56. Rothrock SG. Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med* 1991;20:45-50.
57. Andersson RE, Hugander AP, Ghazi SH, et al. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis. *World J Surg* 1999;23:133-40.
58. Rothrock SG. Acute appendicitis in children. *Emerg Dep Diagn Manage* 2000;36:39-51.
59. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, Karadag O, Yildiz M, Akdogan A, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonina? *Clin Rheumatol* 2007;26:2059-62.
60. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:484-7.
61. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis – a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(5):373-80.
62. Anielski R, Kusnierz-Cabala B, Szafranec K. An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(8):1061-8.
63. Chandel V, Batt SH, Bhat MY, Kawoosa NU, Yousuf A, Zargar R. Procalcitonin as the biomarker of inflammation in diagnosis of appendicitis in pediatric patients and prevention of unnecessary appendectomies. *Indian J Surg* 2011;73 (2):136-41.
64. Sand M, Trullen XV, Brechara FG, Pala XF, Sand D, Landgrafe G et al. Prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonina in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res* 2009;43:291-7.
65. Chakhunashvili L, Inasaridze A, Svanidze S, Samkharadze J, Chkhaidze I. Procalcitonin as the biomarker of inflammation in diagnostics of pediatric appendicular peritonitis, and for the prognosis of early postoperative complications. *Gregorian Med News* 2005;129:78-81.
66. Kouame DB, Garrigue MA, Lardy H, Machet MC, Giraudeau B, Robert M. Is procalcitonina able to help in pediatric appendicitis diagnosis? *Ann Chir* 2005;130:169-74.
67. Blab E, Kohlhuber U, Tillawi S, Schweitzer M, Stangl G, Ogris E, et al. Advancements in the diagnosis of acute appendicitis in children and adolescents. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:404-9.