

Artículo especial

Utilidad de los marcadores biológicos en el diagnóstico diferencial de la sepsis en el postoperatorio del trasplante hepático

Laura Lladó* y **Emilio Ramos**

Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de diciembre de 2010

Aceptado el 28 de enero de 2011

On-line el 30 de abril de 2011

Palabras clave:

Trasplante

Infección

Marcadores

Rechazo

RESUMEN

El uso de biomarcadores en el contexto del trasplante hepático es un campo en desarrollo. Se están estudiando biomarcadores en diferentes contextos: 1) detección de pacientes tolerantes; 2) recidiva del virus C de la hepatitis; 3) diagnóstico y pronóstico del hepatocarcinoma y 4) diagnóstico de la infección.

La alteración inmunológica propia del paciente transplantado dada su condición de cirrótico previo, la inmunosupresión recibida y los posibles diagnósticos intercurrentes (rechazo, recidiva del VHC...) hacen de principal relevancia el hallazgo de biomarcadores de utilidad en la práctica clínica para el diagnóstico de infección. Tras la revisión de la utilidad de los biomarcadores, quizás deberemos añadir en el algoritmo diagnóstico de infección la determinación seriada de proteína C-reactiva en el postoperatorio inmediato, y de procalcitonina posteriormente. Si bien la determinación de procalcitonina parece ser el biomarcador más fiable en el diagnóstico diferencial de sepsis y rechazo, los estudios realizados hasta la actualidad no permiten establecer conclusiones sobre su utilidad clínica real.

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Use of biological markers in the differential diagnosis of sepsis after liver transplant

ABSTRACT

The use of biological markers is developing in the field of liver transplant. Biomarkers are being studied in different contexts: 1) detection of tolerant patient; 2) recurrence of hepatitis C virus; 3) diagnosis and prognosis of liver cancers, and 4) diagnosis of infection.

The immunological changes occurring in the transplant patient given their previous cirrhotic condition, the immunosuppression received, and possible intercurrent diagnoses (rejection, recurrence of hepatitis C virus...) highlight the importance of finding useful biomarkers in clinical practice to diagnose infection. After a review of the usefulness of biomarkers, we should perhaps add the serial determination of C-reactive protein in the immediate post-operative period, and later on procalcitonin, in the infection diagnosis algorithm. Although the determination of procalcitonin appears to be the most reliable

Keywords:

Transplant

Infection

Markers

Rejection

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 31513llg@comb.cat (L. Lladó).

biomarker in the differential diagnosis of sepsis and rejection, the studies carried out make it difficult to establish conclusions on its real clinical usefulness.

© 2010 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

De forma general un biomarcador es una medida cuantificable de la homeostasis biológica que define la «normalidad», y por tanto permite predecir o detectar la «anormalidad»¹. En muchos ámbitos médicos se está incorporando progresivamente el empleo de diferentes biomarcadores en la práctica clínica habitual. En el contexto del trasplante su uso está en fase de desarrollo.

El desarrollo de biomarcadores se ha basado en el uso de tecnología específica reciente aplicada en diferentes niveles biológicos (aloanticuerpos, marcadores de expresión genómica, marcadores de superficie celular linfocitaria...), utilizando sangre periférica, orina o tejido del injerto². Las aplicaciones potenciales del uso de biomarcadores en el trasplante hepático (TH) son múltiples:

Detección de pacientes tolerantes

El éxito del trasplante depende en gran parte del equilibrio entre el necesario grado de inmunosupresión que protege del rechazo y el suficiente grado de inmunocompetencia que evita las infecciones. A pesar del uso cuidadoso de los inmunosupresores no siempre es fácil mantener este equilibrio de manera permanente ya que no se dispone de marcadores que permitan monitorizar los mecanismos de defensa del huésped. Una de las posibles vías para minimizar el riesgo de infección y otros efectos adversos, al menos en un parte de los pacientes, sería la retirada de la inmunosupresión en aquellos trasplantados que presentan el fenómeno de la tolerancia frente al injerto que han recibido. Después de un largo periodo de estudios experimentales sobre modelos animales^{3,4}, en los últimos años, se ha tratado de extrapolar estas experiencias a la práctica clínica. Actualmente ya se está más cerca de poder caracterizar a los pacientes tolerantes. El instrumento necesario son los biomarcadores de tolerancia. En este sentido se han realizado diferentes trabajos de gran importancia tanto en trasplante renal como hepático^{2,5-7}.

Estudio de la recidiva del VHC^{8,9}

Es bien sabido que la principal indicación de TH en la mayor parte de centros es la hepatopatía causada por la infección por el virus C de la hepatitis. Asimismo, la reinfección es universal, y es el diagnóstico precoz del grupo de pacientes con evolución grave de esta recidiva uno de los aspectos de mayor preocupación para todos los equipos a cargo de estos pacientes.

El diagnóstico y gradación de la gravedad se ha basado clásicamente en la biopsia hepática. Sin embargo otros aspectos, como el gradiente de hipertensión portal, han mostrado ser de utilidad en la detección de pacientes con

mal pronóstico. También está evaluándose el papel de tests no invasivos como la elastografía⁹.

Sería de gran importancia poder diagnosticar este grupo de pacientes con evolución grave de la recidiva del VHC para su tratamiento precoz. En este sentido se han publicado diferentes scores así como diferentes biomarcadores y combinaciones de ellos (ácido hialurónico, la proteína MCP-1...) cuyos niveles se correlacionan con los resultados de la biopsia y el gradiente de hipertensión portal un año postrasplante¹⁰. Un reciente estudio muestra que esta correlación existe ya a los 3 y 6 meses postrasplante. Sin embargo, en esos momentos su fiabilidad es baja¹¹. Por otra parte, ninguno de estos tests parece poder discriminar los diferentes grados de fibrosis.

Diagnóstico y pronóstico del hepatocarcinoma¹²

La selección de pacientes con hepatocarcinoma para el TH se basa en criterios radiológicos que han demostrado ser insuficientes. Es un tema de amplio debate actual la búsqueda de factores pronósticos de agresividad tumoral que permitan una mejor selección de dichos pacientes, y probablemente abrir la puerta a la ampliación de los criterios de Milán de forma más segura. Entre los factores pronósticos de agresividad tumoral se encuentran los datos de la histología tumoral, la respuesta a la quimioembolización y finalmente biomarcadores séricos. Entre dichos biomarcadores destacan los estudios sobre el nivel de «vascular endothelial growth factor» (VEGF), la des-gamma-carboxy protrombina y la detección de células con expresión del ARNm de la alfa proteína en sangre periférica. Sin embargo, no parece existir ninguna evidencia sólida que permita recomendar la inclusión de ninguno de los biomarcadores en estudio entre los criterios de selección de los pacientes con hepatocarcinoma para el TH.

Diagnóstico de la infección

En este aspecto que es el objetivo fundamental de este trabajo de revisión se han hecho menos progresos. El desarrollo de la técnica quirúrgica, el manejo anestésico, y sobre todo el desarrollo de los fármacos inmunosupresores han permitido alcanzar los actuales niveles de calidad en el TH, con supervivencias a 1 año superiores al 85%, una mortalidad postoperatoria inferior al 5%, y una incidencia de rechazo que se sitúa entre el 20 y el 30%¹³. Sin embargo, una vez minimizados los problemas inmunológicos y las dificultades técnicas del trasplante, la infección ha adquirido una mayor relevancia.

Incidencia de la infección en el trasplante hepático

La incidencia de infección después del TH se sitúa entre el 50 y el 80% según las series, siendo del 54% en nuestra experiencia¹⁴.

y con una media de episodios de infección por paciente de 0,8 a 2,5. La relevancia de la infección en el TH se debe no sólo a su elevada frecuencia sino también y especialmente a las repercusiones que ocasiona en la evolución global de los pacientes trasplantados hepáticos. La infección es una de las principales causas de mortalidad en los pacientes trasplantados hepáticos, siendo la causa predisponente o final en el 20-30% de los casos^{15,16}. Además sus efectos se manifiestan no sólo en el postrasplante inmediato sino también después de transcurrido más de 1 año después de la intervención, siendo un factor de riesgo independiente de mortalidad en ambos períodos¹⁵.

Los primeros dos meses después del TH representan el periodo de máxima incidencia de las principales complicaciones postrasplante: la disfunción primaria, las complicaciones técnicas, el rechazo y la infección. En este periodo las principales infecciones son las bacterianas, muchas de ellas las propias de un postoperatorio habitual (fig. 1)¹⁷. Todas ellas pueden ser causa de sepsis, especialmente en el contexto de un paciente inmunodeprimido. Por otra parte, el sistema de priorización que se emplea en muchos centros españoles está basado en el sistema de puntuación MELD¹⁸, lo cual implica que se trasplante los pacientes de mayor gravedad, y por tanto más susceptibles a cualquier proceso infeccioso¹⁹.

Diagnóstico de la infección postrasplante hepático

En el contexto del TH intervienen diversos factores que pueden influir en la evolución y dificultar el diagnóstico de la infección haciendo más complejo el diagnóstico diferencial. En primer lugar, la existencia de una respuesta inflamatoria sistémica, y en segundo lugar la circunstancia de compartir los mismos factores de riesgo que otras complicaciones habituales²⁰. En todas ellas pueden solaparse en mayor o menor medida el síndrome febril y la alteración de pruebas hepáticas (tabla 1).

Muchos de los parámetros clínicos que se consideran en el diagnóstico de sepsis, según la conferencia internacional de definición de sepsis²¹, pueden alterarse como consecuencia de diferentes complicaciones del TH. Así por ejemplo, la oliguria, la insuficiencia renal o la trombocitopenia son eventos relativamente frecuentes en el postoperatorio normal de un paciente trasplantado hepático. Además, la confirmación microbiológica necesaria según el mismo consenso para establecer el diagnóstico de infección, no siempre es posible pues en 1/3 de los pacientes con sepsis no llega a identificarse el germen. Por ello, y por la gran relevancia del diagnóstico precoz y consecuente tratamiento de la infección, es fundamental la búsqueda de otros métodos que permitan mejorar el diagnóstico.

Biomarcadores y sepsis

Con la finalidad de mejorar el diagnóstico clínico de diferentes complicaciones en la práctica habitual, se han estudiado numerosos biomarcadores²². Estos estudios están centrados en el diagnóstico de infección bacteriana y presentan una metodología heterogénea, con diferentes procedimientos de determinación de los biomarcadores, y con dos escenarios principales: el paciente crítico en cuidados intensivos, y el paciente estable en el que se plantea el diagnóstico diferencial con el rechazo.

La posible utilidad de los biomarcadores abarca diversos aspectos: screening, diagnóstico, estratificación de riesgo, o como monitorización de respuesta a un tratamiento.

En el caso de la sepsis se han propuesto más de 100. Sin embargo, no se conoce aún cuál de ellos es realmente útil. Los biomarcadores más estudiados han sido la proteína C-reactiva, y la procalcitonina. Por sus características de cinética, coste y disponibilidad de tests diagnósticos, ambos biomarcadores podrían llegar a ser útiles en la práctica diaria.

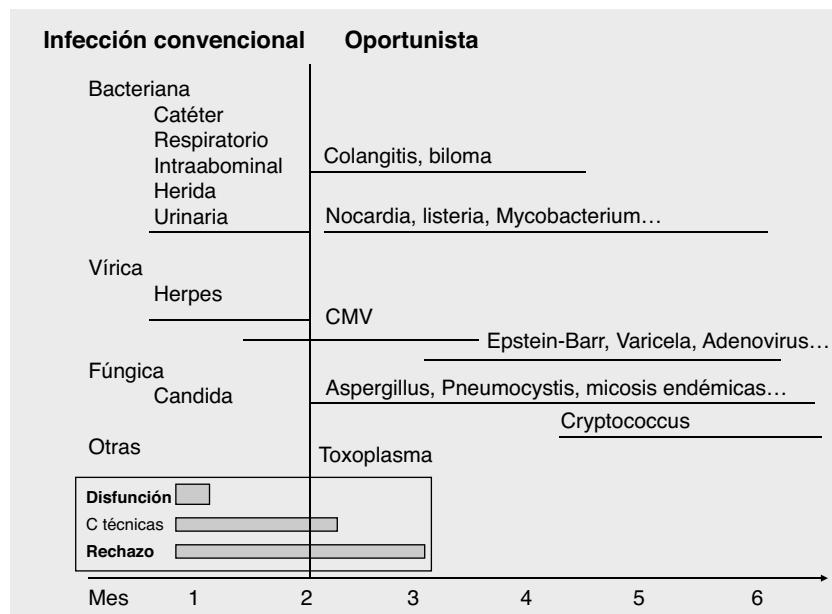


Figura 1 – Cronología de las infecciones del paciente con TH.

Tabla 1 - Diagnóstico diferencial de las complicaciones postrasplante hepático

Factores de riesgo	Técnicas	Disfunción	Rechazo	Diagnóstico de infección
MELD	+	++	+	+++
Donante (edad...)	++	+++	+	++
T° Isquemia	++	+++	+	++
Reth/transfusión	++	+	+	+++
Diagnóstico				
Alt p hepáticas	+++	+++	+++	+++
Alt coagulación	++	+++	+	++
Fiebre	++	+	++	++
Alt flujos vasculares	+++	+	+	+

T°: tiempo, Reth: retrasplante, Alt: alteración, p hepáticas: pruebas hepáticas.

La secreción de procalcitonina se inicia a las 4 horas del estímulo, llegando a su pico a las 8 horas, y aclarándose tras el control del estímulo. La proteína C-reactiva por su parte, inicia su excreción a las 4-6 horas del estímulo, llegando al pico a las 36 horas.

En un metaanálisis inicial publicado en 2004²³, se evaluaron 12 artículos publicados hasta ese momento en relación con la utilidad de la proteína C-reactiva y la procalcitonina en el diagnóstico de infección bacteriana. Según este metaanálisis la procalcitonina es el biomarcador más preciso en el diagnóstico diferencial de la infección bacteriana frente a las infecciones víricas y frente a otros procesos, en el contexto global de paciente hospitalizado. La mayor precisión de la procalcitonina podría deberse a que su secreción no sólo depende de los leucocitos, y por tanto sus niveles son independientes del recuento leucocitario²⁴. La mayor ubicuidad de la secreción de la procalcitonina podría favorecer su mayor utilidad en el campo del trasplante. Sin embargo, otro metaanálisis realizado posteriormente concluyó que la procalcitonina no permite diferenciar al paciente con sepsis del paciente de otros pacientes otras causas no infecciosas de SIRS²⁵.

Como ya hemos mencionado, en el contexto del TH diferentes situaciones pueden influir en la eficacia de cualquier biomarcador. En primer lugar, la respuesta inflamatoria «normal» del trasplante ocasiona variaciones en los marcadores serológicos de inflamación y parámetros de coagulación²⁶. En el postoperatorio inmediato puede ser difícil diferenciar entre la respuesta inflamatoria normal y la presencia de complicaciones. En segundo lugar, las alteraciones inmunológicas pueden variar según la etiología de la hepatopatía previa, con alteraciones propias de los pacientes con recidiva de la infección por hepatitis C²⁷. Por otra parte, es evidente que el uso de inmunosupresores puede modificar la respuesta inmunológica. Finalmente es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras complicaciones como el rechazo, cuya propia reacción inflamatoria pueden modificar la fiabilidad de cualquier marcador. En este sentido, un estudio realizado en receptores de donante vivo adulto mostró como la proteína C-reactiva es sensible para el diagnóstico de complicaciones, pero no es específica de infección²⁸.

En cuanto a la procalcitonina hay evidencias que sugieren que la procalcitonina es un buen indicador de infección viral en el contexto del trasplante de órgano sólido²⁹, y específicamente en el TH^{30,31}. Dos estudios han demostrado su poder discriminante entre infección y rechazo^{32,33}. Ambos trabajos^{32,33} muestran la evolución de la procalcitonina en el

postoperatorio normal del TH; tras el TH hay un pico de procalcitonina a las 24-48 horas, que se suele normalizar al séptimo día, si el postoperatorio discurre sin incidencias. En ambos trabajos, hay una nueva elevación de procalcitonina en caso de infección, y no en caso de rechazo. Dicho incremento es menos acusado en caso de neumonía, y más importante en casos de infección grave intraabdominal³². Sin embargo a pesar de estos dos estudios hay que tener en cuenta otros factores. Así por ejemplo, estudios realizados en trasplantados de médula ósea han reflejado que factores como el tratamiento con timoglobulinas pueden influir en los resultados³⁴. Por otra parte, un estudio reciente, el más amplio en la literatura respecto la utilidad de la procalcitonina en el TH, muestra que si bien el nivel de procalcitonina es mayor en los pacientes con infección clínicamente significativa que en los pacientes sin infección, la determinación de procalcitonina no añade valor diagnóstico. Así, en los pacientes con infección no se muestran diferencias entre el valor de procalcitonina antes o después de presentar la infección. Sin embargo en dicho estudio, sí que se concluye que el valor máximo de proteína C-reactiva es un factor independiente de infección³⁵. Estos resultados concuerdan con el metaanálisis realizado en paciente crítico comentado previamente²⁵.

Un factor importante entre este último estudio³⁵ y los comentados anteriormente^{32,33} es que este último se basa en pacientes en cuidados intensivos, mientras que en los anteriores en paciente no es un paciente crítico. En este periodo inicial, otros factores pueden influir. En este sentido, se ha sugerido la influencia del donante en la evolución inicial de la procalcitonina^{36,37}.

Otros posibles biomarcadores de infección bacteriana pueden ser los perfiles proteómicos³⁸. En dicho estudio se realiza un estudio de proteínas plasmáticas, proteína-C reactiva y procalcitonina aparte de otros datos clínicos. Se comparan 31 pacientes con infección respecto a 30 sin infección. En el grupo con infección se detectan 23 proteínas con diferente expresión en los pacientes con infección. La combinación de las 5 proteínas que muestran mayor expresión de forma significativa en los pacientes con sepsis tiene mayor fiabilidad que la proteína-C reactiva y la procalcitonina. Sin embargo, las proteínas detectadas están pendientes de identificar. Cabe destacar una vez más que este estudio está realizado durante la primera semana tras el trasplante, estando los pacientes en una unidad de cuidados intensivos.

El estudio de biomarcadores en el contexto de infección viral está pues aún menos desarrollado y sólo se dispone de algunos estudios relacionados con la infección por citomegalo-

lovirus. En uno de ellos se resalta el valor de la mieloperoxidasa³⁹, mientras que en otro se establece que la expresión de moléculas CD38 en los linfocitos T CD8(+) permite la detección precoz de la infección e incluso la monitorización de la respuesta al tratamiento⁴⁰.

Así pues, en general, el uso de biomarcadores para el diagnóstico diferencial de la infección en el posttrasplante parece que no puede aún generalizarse en la práctica clínica habitual. Nuevos estudios en este sentido pueden permitir en el futuro identificar biomarcadores más sensibles y específicos para permitir el diagnóstico precoz de la infección, y con ello mejorar la morbilidad. A la espera de nuevos estudios el diagnóstico diferencial de la infección posttrasplante hepático sigue basándose en una buena historia clínica, conocimiento de las características del donante y el receptor, la exploración clínica y radiológica habitual, y en el inicio de antibioticoterapia empírica de forma precoz en caso de sospecha clínica fundamentada¹⁷. Tras la revisión de la utilidad de los biomarcadores, quizás deberemos añadir en el algoritmo diagnóstico la determinación seriada de proteína C-reactiva en el postoperatorio inmediato en cuidados intensivos, y posteriormente de procalcitonina.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Therap.* 2001;69:89-95.
2. Bastard O, Cruzado JM, La Franquesa M, Grinyó JM. Biomarkers in renal transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2010;15:467-73.
3. Burns AM, Ma L, Li Y, Yin D, Shen J, Xu J, et al. Memory alloreactive B cells and alloantibodies prevent anti-CD 154-mediated allograft acceptance. *J Immunol.* 2009;182:1314-24.
4. Sawitzki B, Bushell A, Steger U, Jones N, Risch K, Siepert A, et al. Identification of gene markers for the prediction of allograft rejection or permanent acceptance. *Am J Transpl.* 2007;7:1091-110.
5. Goldman M, Wood K. Translating transplantation tolerance in the clinic: where are we, where do we go? *Clin Exp Immunol.* 2009;156:186-8.
6. Martínez-Llordera M, Puig-Pey I, Orlando G, Ramoni M, Tisone G, Rimola A, et al. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:309-19.
7. Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunological basis of graft rejection and tolerance following transplantation and other solid organs. *Gastroenterology.* 2010;140:51-64.
8. Maluf DG, Archer KJ, Villamil F, Stravitz RT, Mas V. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: biomarkers of disease and fibrosis progression. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:445-58.
9. Micheloud D, Salcedo M, Bañares R, Rincón D, Lorente R, Muñoz-Fernández MA, et al. Serum levels of fibrosis biomarkers measured early after liver transplantation are associated with severe hepatitis C recurrence. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:183-8.
10. Cholangitas E, Tsochatzis E, Gouli J, Burroughs AK. Noninvasive tests for evaluation of fibrosis in HCV recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2010;23:861-70.
11. Carrión JA, Fernández-Varo G, Brugera M, García-Pagan JC, García-Valdecasas JC, Pérez-del-Pulgar S, et al. Serum fibrosis markers identify patients with mild and progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2010;138:147-58.
12. Ramos E, Lladó L. Utilidad de la biopsia preoperaoria en la selección de pacientes con hepatocarcinoma para el trasplante hepático. *Cir Esp.* 2010;87:133-8.
13. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la sociedad española de trasplante hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización en lista de espera e indicadores de calidad. *Cir Esp.* 2008;83(6):290-300.
14. Lladó L, Xirola X, Figueras J, Ramos E, Memba R, Serrano T, et al., and the THOSIN study group. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection metabolic complications. Results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol.* 2006;44:710-6.
15. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet.* 2006;367:225-32.
16. Lama C, Ramos E, Figueras J, Rafecas A, Fabregat J, Torras J, et al. Causes of mortality after liver transplantation: period of main incidence. *Transplant Proc.* 2002;34:287-9.
17. Lladó L, Peña C. Infecciones en los pacientes con trasplante hepático. En: *Infecciones Quirúrgicas. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos.* Madrid: Ed Panamericana; 2006.
18. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim WR, Kamath PS, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91-6.
19. Nemes B, Gelley F, Zádori G, Piros L, Perneczky J, Kóbori L, et al. Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant Proc.* 2010;42:2327-30.
20. Pahissa A, Gavaldà J. Factores de riesgo y cronología de la infección en el trasplante de órgano sólido. En Aguado JM, editor. *Infecciones en pacientes trasplantados.* Madrid: Ediciones Harcourt S.A; 2000. p. 79-96.
21. Levy MM, Fink MP, Marshal JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definition conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
22. Marshal JC, Reinhart K, for the International sepsis forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:2290-8.
23. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17.
24. Müller B, Christ-Crain M, Nylen ES, Snider R, Becker KL. Limits to the use of the procalcitonin level as diagnostic marker. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1867-8.
25. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:210-7.
26. Levitsky J, Freifeld A, Lyden E, Stoner J, Florescu D, Langnas A, et al. Evaluation of the coagulation and inflammatory responses in solid organ transplant recipients and donors. *Clin Transp.* 2009;23:943-50.
27. Micheloud D, Salcedo M, Bañares R, Rincón D, Jensen J, Rodríguez JJ, et al. High rate of infection and immune

- disorders in patients with hepatitis C virus alter liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009;11:367-72.
28. Song GW, Lee SG, Park KM, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, et al. Clinical usefulness of serum C-reactive protein in living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:164-8.
29. Hammer S, Fraunberger 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;4:5-9.
30. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külmann WR. Procalcitonin- a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intens Care Med.* 2000;26:S187-92.
31. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med.* 2000;28:555-9.
32. Coelho MC, Tannuri U, Reingenheim C, Troster EJ. Is procalcitonin useful to differentiate rejection from bacterial infection in the early post-operative period of liver transplantation in children? *Pediatr Transpl.* 2009;13:1004-6.
33. Prieto B, Llorente E, González-Pinto I, Álvarez FV. Plasma procalcitonin measured by time-resolved amplified cryptate emisión (TRACE) in liver transplant patients. A prognosis marker of early infectious and non-infectious postoperative complications. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:660-6.
34. Broska H, Drabek T, Malickova K, Kazda A, Vitek A, Zima T, et al. Marked increase of procalcitonin after the administration of anti-thymocyte globulin in patients before hematopoietic stem cell transplantation does not indicate sepsis: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13:R37.
35. Van der Broek MA, Olde Damink SW, Winkens B, Broelsch CE, Malagó M, Paul A, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for infectious complications in liver transplant recipients in an intensive care unit. *Liver Transpl.* 2010;16:402-10.
36. Fazakas J, Gondos T, Varga M, Sarvary E, Horovitz P, Perner F. Analysis of systemic and regional procalcitonin serum levels during liver transplantation. *Transpl Int.* 2003;16: 465-70.
37. Eyrraud D, Ben Ayed S, Tanguy ML, Vézinet G, Siksek JM, Fratéa S, et al. Procalcitonin in liver transplantation: are high levels due to donors or recipients? *Crit Care.* 2008;12:R85.
38. Paugam-Burtz C, Alburquerque M, Baron G, Bert F, Voitot H, Delefosse D, et al. Plasma proteome to look for diagnostic biomarkers of early bacterial sepsis after liver transplantation. *Anesthesiology.* 2010;112:926-35.
39. Zelzer S, Stiegler P, Kapitan M, Schaffellner S, Schweiger M, Stettin M, et al. Myeloperoxidase as serum marker for detection of CMV infections and rejection in patients after liver and heart transplantation. *Transpl Immunol.* 2009;20:121-6.
40. Wang Y, Liu Y, Han R, Li Q, Yao Z, Niu W, et al. Monitoring of CD95 and CD38 expression in peripheral blood T lymphocytes during active human cytomegalovirus infection after orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:138-42.