

USO DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN O INFECCIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS, EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE SANTA MARTA, COLOMBIA

Yolima Pertuz M.¹
Gisela González R.²
Shirley Acosta M.³

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la capacidad diagnóstica de los biomarcadores presepsina, procalcitonina y proteína C reactiva (PCR), en pacientes sépticos de las unidades de cuidado intensivo de Santa Marta, Colombia. **Materiales y métodos:** Estudio de casos y controles, la determinación de biomarcadores se hizo mediante métodos analíticos. Se valoró la capacidad discriminante de los diferentes marcadores mediante el área bajo la curva ROC. **Resultados:** de los pacientes con diagnóstico de sepsis, 55% presentaron hemocultivos negativos y 45% positivos. En este estudio el área bajo la curva (AUC) para la presepsina fue de 0,996, para la procalcitonina de 0,709 y para la PCR de 0,607. Con un nivel de significancia de 0,05, la presepsina dio un valor p de 0,006; la procalcitonina de 0,084 y la PCR de 0,23. **Conclusiones:** Se determinó que la presepsina es el mejor biomarcador para el diagnóstico temprano de sepsis.

Palabras clave: sepsis, biomarcadores, presepsina, diagnóstico, pronóstico.

USE OF INFLAMMATION OR INFECTION BIOMARKERS IN SEPSIS DIAGNOSIS IN INTENSIVE CARE UNITS IN SANTA MARTA, COLOMBIA

ABSTRACT

Objective: To evaluate the diagnostic ability of presepsin, procalcitonin and C-reactive protein (CRP) biomarkers in septic patients in intensive care units in Santa Marta (Colombia). **Materials and Methods:** Case-control studies, biomarker determination, was made by analytical methods. The discriminant ability of different markers was valued by using the area under the ROC curve. **Results:** Of the patients diagnosed with sepsis, 55% had negative blood cultures, and 45% were positive. In this study the area under the curve (AUC) for presepsin was 0.996; for procalcitonin was 0.709, and for CPR was 0.607. With a significance level of 0.05, presepsin showed a p-value of 0.006; procalcitonin showed a value of 0.084 and C-reactive protein showed a value of 0.23. **Conclusions:** It was determined that presepsin is the best biomarker for early diagnosis of sepsis.

Key words: sepsis, biomarkers, presepsin, diagnosis, and prognosis (Source: MeSH).

¹ Msc Microbiología Molecular. Docente, Facultad de Enfermería, Universidad Cooperativa de Colombia. Correo: yolima.pertuz@campusucc.edu.co

² Enfermera, Docente, Facultad de enfermería, Universidad Cooperativa de Colombia. Correo: gisela.gonzalezr@campusucc.edu.co

³ Bacteriologa, Labintox SAS, shyraco5@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La sepsis es reconocida como una respuesta sistémica del huésped ante un agente infeccioso, a través de mecanismos inmunológicos y metabólicos que determinan el proceso de disfunción celular (1). La sepsis continúa siendo una afección frecuente que afecta a un 12-34% de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) (2).

La incidencia en Estados Unidos ha causado 215.000 muertes por año, en España la incidencia de sepsis grave es de 104 por 100.000 habitantes/año, en América Latina la situación de la sepsis puede ser aún peor que en países desarrollados, ya que se reportan tasas más altas de mortalidad (3, 4, 5).

En la actualidad, el diagnóstico de sepsis se hace por las alteraciones fisiológicas inespecíficas y por la positividad de los hemocultivos y no por los procesos celulares específicos, se debe

considerar usar los biomarcadores de manera rutinaria en la práctica clínica en los pacientes sospechosos de padecer sepsis (6).

Se define como biomarcador a aquella molécula medible en una muestra biológica cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico. Los biomarcadores tienen un lugar importante en el diagnóstico, ya que pueden indicar la presencia, ausencia o gravedad de la sepsis, como también aportaciones en el pronóstico, la evaluación de la respuesta al tratamiento y la recuperación por sepsis (7, 6, 8) (Tabla 1).

La proteína C reactiva (PCR) se ha utilizado durante muchos años, pero su especificidad ha sido cuestionada, pues sigue siendo difícil el diagnóstico de sepsis y otras causas no infecciosas. La procalcitonina es un marcador sensible y muy específico en infección bacteriana sistémica; su liberación puede incrementarse tanto por vía directa o por toxinas microbianas (9).

Tabla 1. Comparación de algunos autores con respecto a los biomarcadores estudiados

Medidas estadísticas	PRESEPSINA	PCT	PCR	APACHE II
AUC (95% IC) ^{a1}	0,87	0,66	0,85	0,81
Valor p ¹	<0,0001	0,0556	0,0315	<0,0001
Sensibilidad % (95 % IC) ¹	93,3	60,0	NR**	66,7
Especificidad % (95 % IC) ¹	72,5	80,2	NR**	80,3
AUC (95% IC) ²	0,69	0,56	NO R*	NR*
Valor p ²	0,0001	0,88	NO R*	NR*
Sensibilidad % (95 % IC) ²	66,7	60,4	NO R*	NR*
Especificidad % (95 % IC) ²	74	58	NO R*	NR*
AUC (95% IC) ³	0,84	0,65	0,81	NR*
Valor p ³	<0,0001	NR*	NR*	<0,0001
Sensibilidad % (95 % IC) ³	80,1	NR*	NR*	NR*
Especificidad % (95 % IC) ³	81,0	NR*	NR*	NR*

¹E. Spanuth et al. (14)²Masson S et al. (13)³Shozushima T (12)

*NO R No realizado** NR No registrado

^a Intervalo de confianza de 95%

Otro nuevo marcador es la presepsina, la molécula soluble de la glicoproteína CD14, que se expresa en la membrana de los macrófagos; los estudios clínicos han demostrado concentraciones elevadas de sCD14 en pacientes con sepsis (10).

Con este estudio se pretende medir la eficacia de los biomarcadores más utilizados en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis, así como comparar los métodos tradicionales como el hemocultivo y el diagnóstico clínico. En la ciudad de Santa Marta, es el primero realizado y sería de gran importancia para la comunidad científica saber cuál es el marcador más preciso. En consecuencia permitiría utilizar mejor los recursos disponibles, ahorrar tiempo y gastos innecesarios, al ahorrar en exámenes complementarios, disminuir ingresos y estancias hospitalarias y reducir la utilización injustificada de antibióticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en las unidades de cuidados intensivos de Santa Marta, correspondiente a 8 en total. El tamaño de la muestra fue de 120 pacientes, atendidos entre enero de 2014 y febrero de 2015; se definió como grupo de casos a aquellos pacientes diagnosticados con sepsis (75), según las definiciones de la Conferencia Internacional de Sepsis de 2001 (1). Los pacientes del grupo control se escogieron al azar (45), utilizando una tabla de números aleatorios entre los pacientes que estaban hospitalizados en UCI y con diagnósticos diferentes a sepsis. Para el caso de los pacientes con hemocultivos negativos, el diagnóstico de sepsis se realizó con la clínica y foco infeccioso confirmado.

A cada paciente se le extrajo una toma de sangre venosa heparinizada (4 ml) en las primeras 24 horas de ingreso a UCI. Las muestras de plasma sanguíneo fueron analizadas mediante los siguientes métodos: proteína C reactiva

(PCR), mediante el método de aglutinación por látex, la aglutinación de las partículas de látex es proporcional a la concentración de PCR y cuantificada por turbidimetría; valor de referencia: menor de 5 mg/l. La presepsina se cuantificó en el analizador Pathfast, es una prueba de quimioluminiscencia cuyo valor de referencia es menor de 300 pg/ml y la procalcitonina por el método de electroquimioluminiscencia en el inmunoanalizador Elecsys (técnica sandwich), con valor de referencia: menor de 0,5 ng/ml.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de sepsis y pacientes escogidos al azar con otro tipo de patología para completar el grupo control. Edad: mayor de 18 años

Criterios de exclusión: decisión del alta hospitalaria para tratamiento ambulatorio o en otra institución, en las primeras 24 horas posteriores al ingreso del estudio.

Análisis de datos

Se obtuvo la frecuencia de los hemocultivos positivos en los pacientes sépticos, se valoró la capacidad discriminante de los diferentes marcadores para clasificar los pacientes entre infectados y no infectados, mediante el área bajo la curva ROC, denominada así por su nombre en inglés, *Receiver Operating Characteristic Curve*, que se traduce como curva de características operacionales del receptor, se construye al representar en dos ejes de coordenadas los puntos (x, y) dados por (1-E, S) para cada punto de corte y se valoró su capacidad discriminante por el mismo método, utilizando un intervalo de confianza de 95% para determinar cuál de las pruebas es más eficaz. En los diferentes análisis, todos los valores de $p < 0,05$ fueron considerados como significativos. Los datos se analizaron con el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences 20.0 (SPSS)*.

Según la Resolución N° 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993), de Normas Científicas,

Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud, del Ministerio de Salud, el presente estudio es considerado de riesgo mínimo. Los pacientes firmaron consentimiento informado y la investigación fue aprobada por el respectivo comité de ética de las diferentes unidades de cuidados intensivos (11).

Los autores declaramos no tener conflicto de interés

Hipótesis

La falta de diagnóstico temprano de esta enfermedad está aumentando la mortalidad de los pacientes. La utilización de la metodología de los hemocultivos, a veces no es suficiente para dar un diagnóstico temprano de sepsis y así evitar que aumente la mortalidad. En este tiempo se dispone de nuevos marcadores para el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad, los cuales deben ser estudiados con el fin de definir cuál es el mejor, con el fin de lograr un diagnóstico y pronóstico certero para definir tratamientos o procedimientos que le pueden salvar la vida al paciente. Los biomarcadores presepsina, procalcitonina y PCR son el mejor método para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis en unidades de cuidados intensivos.

RESULTADOS

La edad promedio de los casos fue de 63 años, con una desviación estándar de 21,0. Edad mínima 18 años y edad máxima 99 años. La distribución por grupos de edad fue: 18-30 años (12%), 31-40 (7%), 41-50 (9%), 51-60 (6%), 61-70 (22%), 71-80 (24%), 81-90 (17%), 91-100 (3%). La mayoría de los pacientes sépticos entran en el grupo mayor de 61 años. En cuanto al sexo femenino se obtuvo un 51% y el masculino un 49%. La media del APACHE II en los pacientes sépticos fue de 27,2 y en los controles 21,3.

De los pacientes con diagnóstico de sepsis, el 55% tenían hemocultivos negativos, y el 45% presentó hemocultivos positivos. En los pacientes sépticos, el principal foco primario de infección fue el de origen abdominal con una frecuencia del 30%, en segundo lugar está el foco del tracto urinario con frecuencia del 22%, en tercer lugar está el foco de origen de piel y tejidos blandos con frecuencia de 18%, en cuarto lugar está el foco de origen pulmonar con frecuencia de 16% y con menor frecuencia están los focos de origen por catéter, sistema nervioso central e indeterminado.

La mediana de los resultados de los biomarcadores fue presepsina 2289 pg/ml en los pacientes sépticos y 351 pg/ml en los controles, procalcitonina 3,6 ng/ml vs 1,1 ng/ml en los controles, proteína C reactiva 163 mg/l vs 133 mg/l en los controles.

Con un intervalo de confianza de 95%, la presepsina mostró un límite inferior de 577 y superior de 3298 (p 0,006); la procalcitonina presentó un límite inferior de 0,95 y superior de 3,98 (p 0,084) y la proteína C reactiva límite inferior de 0,8 y superior de 77 (p 0,23), en los pacientes sépticos (Tabla 2).

Al confrontar los valores de PCR, presepsina y procalcitonina con diferentes puntos de corte, se encontró que la AUC de presepsina dio un valor de 0,996, de procalcitonina 0,709 y de proteína C reactiva 0,607 (Figura 2)

Cuando se compararon los biomarcadores con el *score* APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) del paciente para saber la gravedad de la enfermedad y conocer la predicción de la mortalidad a 30 días, el resultado de cruzar los valores de *score* APACHE II, presepsina, procalcitonina y proteína C reactiva en la curva ROC; el *score* APACHE II obtuvo un AUC de 0,784 (Figura 3).

Tabla N°2 Pruebas estadísticas de muestras independientes en los pacientes sépticos

Diagnóstico de sepsis	n	Mediana	Desviación estándar	95% IC			Valor p
				AUC	Inferior	Superior	
Presepsina (pg/ml)	SI 75	2289,00	3062,512	0,996	0,989	1,000	0,006
Proteína C reactiva (mg/l)	SI 75	163,243	96,0224	0,607	0,452	0,761	0,23
Procalcitonina (ng/ml)	SI 75	3,6467	6,26190	0,709	0,579	0,839	0,084

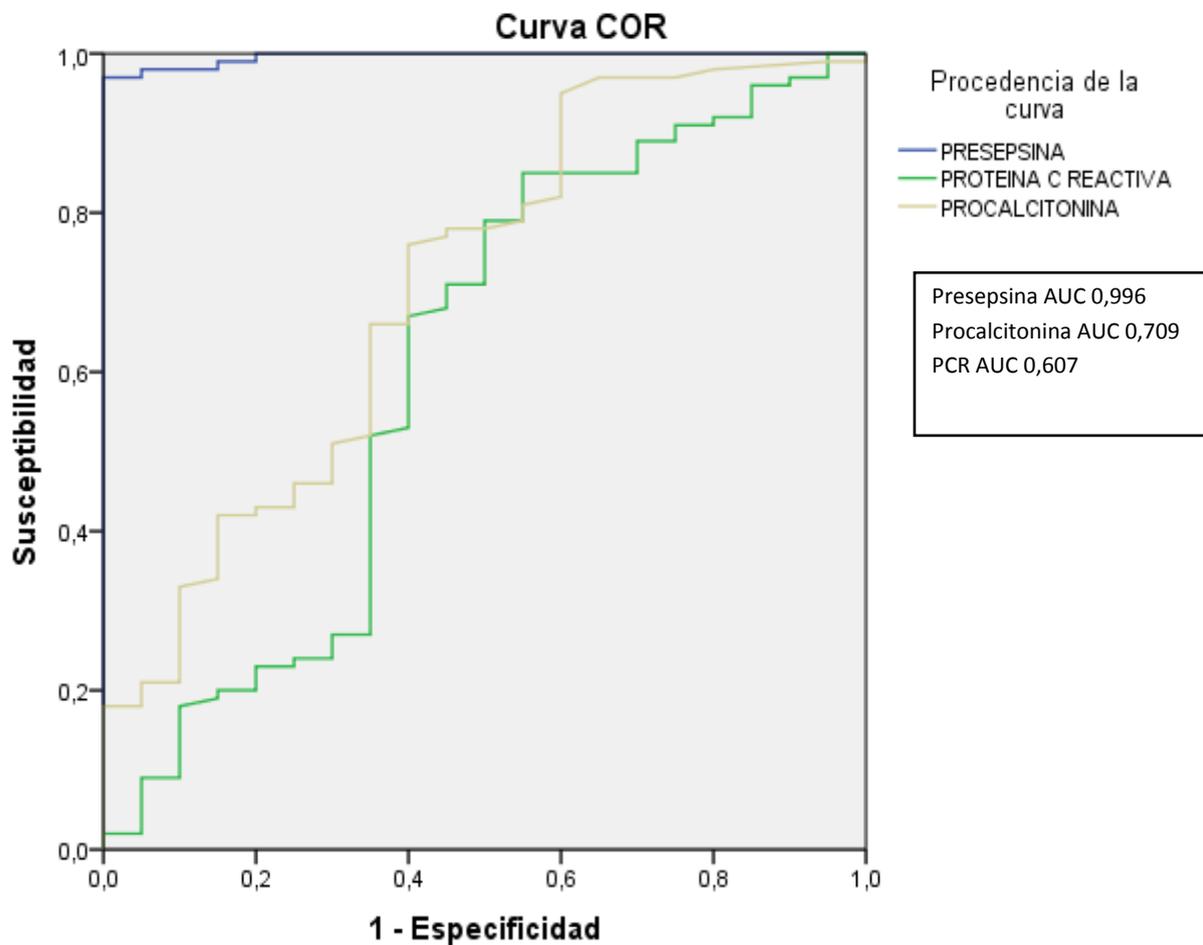


Figura. 2. Curvas ROC para presepsina, procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) para la discriminación entre pacientes sépticos y no sépticos.

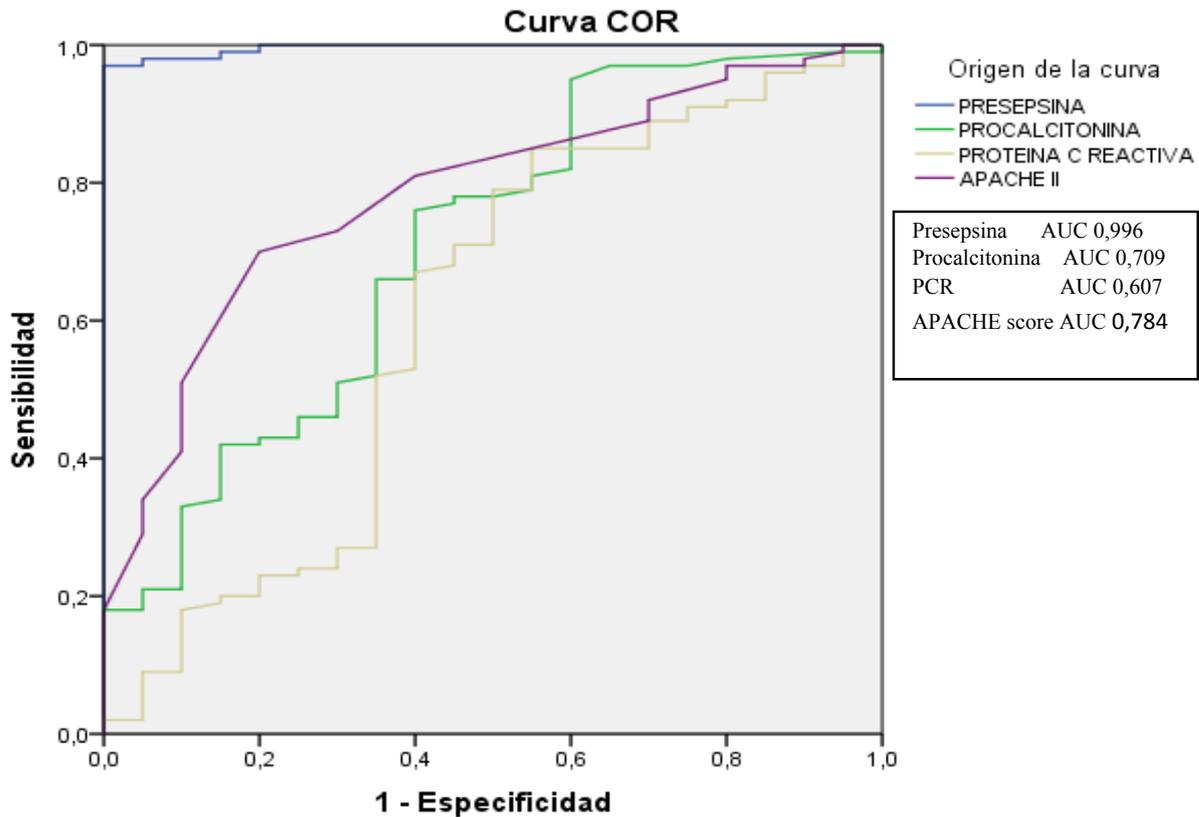


Figura 3: Comparación de las curvas ROC para la predicción de riesgo de mortalidad a 30 días entre la PCR (proteína C reactiva), procalcitonina, presepsina y APACHE II en pacientes sépticos

DISCUSIÓN

En la práctica clínica, guiarse por los cambios fisiológicos del paciente o por el resultado de los hemocultivos para el diagnóstico de sepsis puede ser desconcertante, hoy el uso de biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis puede resolver en un gran porcentaje el manejo de esta patología.

En nuestro estudio de casos y controles, la presepsina tuvo un AUC mayor que la procalcitonina y la proteína C reactiva; así mismo, al comparar los biomarcadores con el score APACHE II, la presepsina resultó tener mejor valor pronóstico del estado de gravedad

del paciente. Con respecto a los hemocultivos, estos dieron resultados negativos en la mayoría de los pacientes sépticos.

En el presente estudio cuando se realizó una comparación entre presepsina, procalcitonina y PCR, la concordancia de la positividad frente al diagnóstico clínico de sepsis fue mayor con presepsina. De igual manera, en el estudio de Shozushima T et al., (12) el área bajo la curva (AUC) de presepsina fue mayor que el AUC de la procalcitonina (PCT) y proteína C-reactiva (PCR), lo que sugiere que el uso de presepsina daría la certeza del diagnóstico al médico tratante.

Se pudo evidenciar que en los pacientes que fallecieron, la presepsina mostró niveles muy por encima del punto de corte mientras que la procalcitonina en muchos pacientes fallecidos reveló niveles dentro de lo normal, dato que coincide con el estudio de Masson et al. (13) en el que se demuestra el poder predictivo de mortalidad de la presepsina frente a la procalcitonina. De igual manera, en el estudio de Spanuth et al. (14) y Zhang et al. (15), la presepsina demostró una fuerte relación con la gravedad de la enfermedad. Así mismo, en el estudio de Carpio et al. (16), cuando se compararon los biomarcadores con el *score* APACHE II, la presepsina mostró ser mejor predictora de riesgo de mortalidad a 30 días con un AUC superior al *score* APACHE II.

Al comparar la presepsina con la proteína C reactiva se obtuvo una mayor sensibilidad en la presepsina y una especificidad más alta en la proteína C reactiva; los valores obtenidos evidenciaron que, en este estudio, la PCR, combinada con la presepsina, pueden ser buenos marcadores para definir un estado de sepsis. Sin embargo, arrojó un valor predictivo negativo (VPN) muy bajo, lo que significa que individuos con una prueba negativa pueden tener la enfermedad. Lo anterior concuerda con el estudio de Manti et al. (17). La PCR parece ser sensible pero poco específica para el diagnóstico de enfermedades que generen respuesta inflamatoria. A diferencia de la PCT y la presepsina, la PCR puede aumentarse en estados inflamatorios no infecciosos, infecciones bacterianas leves o infecciones víricas, de manera que aunque es sensible, no es específica para procesos infecciosos.

En los pacientes con diagnóstico de sepsis, el mayor porcentaje tenían hemocultivos negativos, lo que significa que el cultivo de la sangre tiene un bajo rendimiento para diagnosticar sepsis. Según el estudio de Sánchez et al. (18), el rendimiento de los hemocultivos es bajo en pacientes sospechosos y diagnosticados con sepsis. El uso previo de antibióticos en los

pacientes disminuye el índice de recuperación de microorganismos; por lo tanto, los hemocultivos tienen una baja sensibilidad.

Es importante mencionar con respecto a la presepsina lo evaluado en un metanálisis realizado por Tong X et al. (19), del cual se puede resaltar que la AUC encontrada en general fue considerada un indicador de buen desempeño. La conclusión de este metanálisis es que para aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de sepsis se debe hacer la medición no solo de la presepsina, sino también de la PCT y PCR. Adicionalmente, la presepsina está aumentada en pacientes ancianos y con daño renal; por lo tanto, se sugiere que estos datos deben ser interpretados cuidadosamente con base en la historia clínica, el examen físico y la evaluación microbiológica.

En este estudio la mayoría de los pacientes tenían más de 70 años; para Chenevier-Gobeaux et al. (20), la presepsina fue significativamente mayor en los pacientes mayores de 70 años y en pacientes con disfunción renal, por lo tanto, la interpretación de las concentraciones de presepsina podrían estar alteradas en los ancianos o en pacientes con función renal alterada; por tal razón, se necesitan umbrales adaptados para poblaciones específicas. En cuanto al sexo de los pacientes, no hay una gran diferencia entre ambos sexos.

Endo et al. (21) demostró que el nivel de presepsina en dos pacientes con enfermedad renal crónica sin sepsis mostró resultados muy elevados, mientras que la PCT mostró resultados dentro de los parámetros normales. La sensibilidad del hemocultivo fue mucho menor en comparación con la presepsina. De igual manera en este estudio, la presepsina confirmó la sepsis en la mayoría de los pacientes. En consecuencia, la presepsina es útil para el diagnóstico de sepsis, y es superior a los marcadores convencionales y al hemocultivo.

En conclusión, el estudio evidencia que los hemocultivos por sí solos no son la mejor

opción para el diagnóstico temprano de sepsis, ya sea por fallas en la toma de la muestra, uso inadecuado de las botellas o usar botellas que no contienen inhibidores de los antibióticos en caso de que el paciente los esté usando; por lo cual, los biomarcadores representan una alternativa para el diagnóstico. No obstante, la determinación del microorganismo y su susceptibilidad, es importante para efectos epidemiológicos y para acertar en el tratamiento que podría salvarle la vida al paciente. Muchos biomarcadores se usan en la actualidad pero ninguno es perfecto. En este estudio la presepsina mostró tener un alto desempeño, que se pudo reflejar en el diagnóstico temprano y pronóstico en el paciente séptico.

Adicionalmente, también se pudo evidenciar una buena concordancia entre los niveles altos de presepsina encontrados al momento del diagnóstico y el fallecimiento de los pacientes, dando una idea de su poder pronóstico.

La presepsina sería una opción o alternativa en el mercado entre los biomarcadores actuales para el diagnóstico de sepsis, porque se considera de diagnóstico, pronóstico y estratificación del riesgo.

Se necesitan estudios adicionales en pacientes con daño renal, pacientes de edad avanzada, pacientes neonatos, que aporten mayor evidencia del comportamiento de la presepsina en este grupo de pacientes.

Debido a posibles alteraciones de los biomarcadores en el caso de pacientes con edad avanzada, con insuficiencia renal, y dependiendo del origen de la sepsis, entre otros; se hace necesario generar protocolos en los cuales incluyan dos o más biomarcadores que ayuden a aumentar la sensibilidad para el diagnóstico de la sepsis y así contribuir en la disminución de la morbilidad y mortalidad al realizar un diagnóstico oportuno para elegir el tratamiento adecuado.

Después de estudiar el uso de biomarcadores en sepsis, es lógico pensar que aún queda mucho por analizar, con este estudio vemos que moléculas como la presepsina podrían ser de utilidad en el diagnóstico temprano de sepsis, lo que contribuiría a empezar terapias adecuadas e intentar salvar la vida del paciente.

Como limitaciones, cabe resaltar las largas esperas para obtener la información, a pesar de que todas las unidades de cuidados intensivos estuvieron atentas a colaborar. Para posteriores estudios se debería tener en cuenta el estado clínico del paciente por las alteraciones que pudieran darse en los resultados de los biomarcadores.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio Clínico General del Norte, por permitir la realización de las pruebas analíticas.
Financiación: Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Magdalena-Colombia

REFERENCIAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESCIM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.
2. Pallas L. Interleukina 6. Valor pronóstico de mortalidad y fracaso multiorgánico en el paciente crítico. [Tesis para la obtención del grado de doctor en Medicina y Cirugía]. Valencia: Universidad de Valencia. 2013
3. Siqueira R, Gomes A, Calixto L, Vitorino R, Castro M, Gomes E, et al. Sepsis: una actualización. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23:207-216
4. Azkárate L, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. Registro observacional choque severa sepsis / séptico prospectivo en un hospital de tercer nivel en la provincia de Guipúzcoa. España. *Med Intensiva*. 2012; 36:250-256
5. Valverde Y. Fundamentos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la sepsis en la población infantil. *MEDISAN* 2011; 15:1156-1165
6. León C, Loza A. Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:137-139
7. Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? España. *Emergencias* 2012; 24:343-345
8. Londoño J, Niño C, Hoyos N, Jaimes F. Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis. *IATREIA*. 2013; 26: 457-466
9. Bayarri M, Casanoves E, Pallás E, Sancho S, Martín L, Tormo C et al. Valor pronóstico de los biomarcadores, procalcitonina interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med intensiva* 2012; 36: 556-562.
10. Vélez Lab. Presepsin, biomarcador ideal en el diagnóstico de sepsis, Identificación rápida y fiable de los pacientes en riesgo. Perú. Monografía. 2011.
11. Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 1993. Colombia. Disponible en http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-_Salud.pdf Consultado Marzo de 2016]
12. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17:764-9
13. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, et al. "Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial." *Critical Care* 2014, 18:2-9
14. Spanuth E, Ebelt H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC-WorldLab – EuroMedLab p. 15-19 May 2011
15. Zhang X, Liu D, Liu Y, Wang R, Xie L. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Critical Care* 2015; 19: 323
16. Carpio R, Zapata J, Spanuth E, Hess G. Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta* 2015; 450:169-75.
17. Manti, A. Biomarcadores en neumonías. *Rev Am Med Resp* 2010; 10:21-35.
18. Sánchez R, Becerra G, Grajales L, Canseco L. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos en un hospital de tercer nivel en el estado de Chiapas. *Enf Inf Microbiol* 2010; 30: 53-58
19. Tong X, Cao Y, Yu M, Han Ch. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1027-1033.
20. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta* 2014; 427:34-6.
21. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18:891-7