

La neopterina y procalcitonina como predictor de sepsis en adultos.

Carmen Lucia Sigüencia Zambrano¹

carlydi@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-1907-7933>

Médico ocupacional,
Hospital Aida León Rodríguez Lara
Ecuador

Gabriela Carolina Lara Pérez

Gabriela.lara290794@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1248-9125>

Médico Independiente
Ecuador

Grace Mishell Llanga Urquiza

gracellanga@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-1482-5881>

Médico, Hospital Público Escobar
Ecuador

Dennisse Katherine Mosquera Torres

dennisse.k19@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-0385-6136>

Médico, Ministerio de Salud Pública
Ecuador

Efrén Alexander Cueva Torres

eacueva92@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-5135-8760>

Médico Independiente
Ecuador

RESUMEN

Introducción: la neopterina y la procalcitonina son marcadores inmunoquímicos que pueden ser útiles para el seguimiento de las enfermedades inflamatorias. Se ha identificado en el contenido sérico en situaciones en las que el sistema inmunitario está siendo activado por células. **Objetivo:** describir la neopterina y procalcitonina como predictor de sepsis. **Materiales y métodos:** es un estudio de revisión bibliográfica con uso de los descriptores de la salud que permitió localizar las palabras claves, con el objetivo de buscar específicamente literatura basada en la evidencia en las diferentes bases de datos como: Google Scholar, Scielo, Scopus, Pubmed. **Resultados:** se encontró que ambos biomarcadores tienen una sensibilidad y especificidad parecida en patologías como: sepsis y la infección de la inflamación sistémica. **Conclusión:** tanto la neopterina como la procalcitonina son indicadores inespecíficos de inflamación, que pueden ser útiles para el seguimiento de un proceso infeccioso.

Palabras clave: procalcitonina; neopterina; sepsis.

¹ Autor Principal

Neopterin and procalcitonin as a predictor of sepsis in adults

ABSTRACT

Introduction: neopterin and procalcitonin are immunochemical markers that can be useful for monitoring inflammatory diseases. They have been identified in serum content in situations where the immune system is being activated by cells. Objective: to describe neopterin and procalcitonin as a predictor of sepsis. **Materials and methods:** it is a literature review study with the use of health descriptors that allowed locating the keywords, with the aim of specifically searching for evidence-based literature in different databases such as: Google Scholar, Scielo, Scopus, Pubmed. **Results:** it was found that both biomarkers have similar sensitivity and specificity in pathologies such as: sepsis and systemic inflammation infection. **Conclusion:** both neopterin and procalcitonin are non-specific indicators of inflammation, which can be useful for the follow-up of an infectious process.

Keywords: *procalcitonin; neopterin; sepsis.*

Artículo recibido 10 marzo 2023

Aceptado para publicación: 28 marzo 2023

INTRODUCCIÓN

Se denomina síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) a una reacción fisiopatológica compleja ante una agresión como una infección, un traumatismo, quemaduras, pancreatitis u otras lesiones. El American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine organizó una reunión de consenso sobre las definiciones de sepsis en agosto de 1991 en Chicago, Illinois. [Balk 2014] Hace 23 años se describieron por primera vez los criterios del síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SRIS) como manifestación clínica de la reacción del huésped a la inflamación. Se consideraba que la sepsis grave progresaba de infección a sepsis, sepsis grave y shock séptico, en orden de gravedad creciente, en esta situación y la presencia de síntomas coincidentes con dos o más criterios del SIRS. [Kaukonen et al.,2015]. Además, se han desarrollado definiciones de disfunción orgánica que definen el síndrome de sepsis grave y proporcionan valor pronóstico. Sin embargo, se ha cuestionado la utilidad del SRIS, y la mayoría de los argumentos se centran en la baja especificidad de los criterios [Churpek et al., 2015]. El SIRS puede estar causado por muchos procesos clínicos no infecciosos, como traumatismos graves, quemaduras, pancreatitis y eventos isquémicos de reperfusión [Vincent et al.,2013].

La sepsis se vincula con alta prevalencia de morbi-mortalidad, sobre todo cuando se retrasa el tratamiento inicial. [Sridharan & Chamberlain 2013]. Los criterios de SIRS han sido criticados por su escasa especificidad, ya que el 90% de los pacientes de la unidad de terapia intensiva y el 50% de los pacientes de la sala general cumplen los criterios en algún momento de su hospitalización [Churpek et al., 2017]. La sepsis grave involucra la disfunción de múltiples órganos, causando lesión pulmonar aguda; anomalías de la coagulación; trombocitopenia; estado mental alterado; insuficiencia renal, hepática o cardíaca; o hipoperfusión con acidosis láctica [Bavunoglu et al.,2016] [Fry et al., 2012]. Se han postulado muchos factores desencadenantes del SRIS, incluidos productos liberados por bacterias [como el ácido lipoteicoico y el lipopolisacárido bacteriano (LPS)], así como productos de células dañadas liberados tras isquemia-reperfusión o tras traumatismo contuso), en los que no interviene ningún agente infeccioso [Kaukonen et al.,2015].

La prevalencia en las unidades de cuidados intensivos de América Latina varía entre el 16% y el 29%, mientras que la incidencia en Estados Unidos es de 750.000 casos al año [Escobar et al., 2021]. Con una tasa de mortalidad que varía del 30% al 50%, la sepsis es responsable de hasta el 50% de todas las muertes hospitalarias y tiene un impacto económico anual de más de 24 mil millones de dólares en los Estados Unidos. [Bosmann & Ward 2013]. En Ecuador un estudio que fue retrospectivo y transversal realizado en un hospital del seguro social, en 2835 pacientes, encontraron que se produjo sepsis el 15.1 % de las veces, sepsis grave el 10 % de las veces y shock séptico el 64 % de las veces. La mortalidad global fue del 42.4% a los 28 días y del 47.4% a los 90 días [Vélez 2020].

Para detectar el grado de inflamación y seguir el pronóstico clínico, se miden los niveles plasmáticos de varios mediadores inflamatorios. En la fase temprana de las defensas del huésped, los macrófagos distantes activados por el linfocito T reconocen el antígeno. Los monocitos y los macrófagos son componentes importantes de las defensas del huésped [Fisgin et al.,2010]. Actualmente, se ha manifestado que la procalcitonina (PCT) es un nuevo biomarcador que puede ser útil para orientar la toma de decisiones terapéuticas en el tratamiento de la sepsis [Sridharan & Chamberlain 2013]. En traumatismos, sepsis y shock, contribuyen al proceso de eliminación de los microorganismos mediante la liberación de mediadores [Fisgin et al.,2010]. Las concentraciones de neopterin en fluidos corporales como la orina, el suero/plasma o la ascitis son paralelas al curso de la enfermedad, y una mayor concentración de neopterin en los pacientes es un predictor independiente de un periodo de supervivencia más corto. La neopterin se establece en pacientes con una respuesta inmunitaria celular activada, incluido el rechazo de aloinjertos, la infección vírica y los trastornos autoinmunitarios, así como diversas neoplasias malignas.[Sucher et al.,2015]

MATERIALES Y METODOS

La siguiente investigación fue un estudio de revisión sistemática de tipo bibliográfica basada en el tema neopterin y procalcitonina como predictor de sepsis, para lo cual se indagaron usando los descriptores de la salud basados en las palabras claves en inglés y español: Neopterin and procalcitonina, predictor of sepsis. Se buscaron en bases de datos de Pubmed, Scielo, Scopus, Elsevier, Google scholar alrededor de 40 artículos sobre la temática, de los cuales fueron elegidos 23 citas bibliográficas que cumplían con los

criterios de inclusión, mientras tanto fueron excluidos todos aquellos que son artículos incompletos, artículos publicados sin indexación en bases de datos. El desarrollo de esta investigación fue posible debido a que se contaron con los medios materiales, económicos y académicos.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Antecedentes

La neopterina se detectó en los años setenta por métodos de cromatografía de gases y masfragmentografía que permitían su medición en la orina. Posteriormente se logró la detección y cuantificación de la neopterina en suero, orina y otros fluidos corporales utilizando métodos estándar de alta presión y mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa con fluorescencia, con detección de fluorescencia. Más tarde posteriormente se desarrollaron radio inmuno ensayos más sencillos y, más recientemente, ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas que son adecuados para un gran número de muestras adecuados para un gran número de muestras. Medición semicuantitativa con un sistema de tiras reactivas que utiliza anticuerpos policlonales contra la antineopterina en los países en desarrollo [Eisenhut 2013]. Mientras tanto las concentraciones séricas altas de procalcitonina fueron descritas por primera vez en niños con infecciones bacterianas graves por Assicot et al, y se sugirieron como un marcador específico de infección bacteriana [Jin et al., 2014].

La procalcitonina (PCT), fue identificada por primera vez en 1975 por Moya et al. Aunque Assicot et al. informaron por primera vez de niveles elevados de PCT en pacientes pediátricos con infección bacteriana en 1993, la estructura exacta de la PCT se conoce desde 1981. Para identificar y diferenciar los estados inflamatorios, la PCT es una proteína necesaria. [Abril et al.,2019].

Neopterina

La neopterina o 2-amino-4-hidroxi-6-(D-eritro-trihidroxipropil)-pteridina se produce a partir de la guanosina trifosfato a través de la guanosina trifosfato ciclohidrolasa

(GTPCH I) por monocitos, macrófagos, células dendríticas dendríticas y endoteliales y, en menor medida, en células epiteliales epiteliales renales, fibroblastos y células musculares lisas vasculares principalmente por interferón gamma y, en menor medida, por interferón alfa y beta, siendo su liberación potenciada por el factor de factor de necrosis tumoral. La expresión del ARNm de la GTPCH I es

inducida de forma sinérgica e independiente por el interferón gamma a través de la vía Jak2/Stat de regulación de la transcripción nuclear y por el TNF a través de la vía NF-kappaB. Liberación en respuesta a citoquinas liberadas por los linfocitos T y las células asesinas naturales hacen de la neopterina un indicador de la activación de la inmunidad mediada por células, incluida la liberación por infecciones asociadas a la activación de los linfocitos T y las células asesinas naturales, neoplasias malignas enfermedades autoinmunes, rechazo de órganos trasplantados y aterosclerosis [Eisenhut 2013] [Xiong et al.,2018].

Hay un aumento en las concentraciones de neopterina en todo tipo de inflamación viral y bacteriana. [Leng et al.,2011]. La concentración de neopterina en plasma es en realidad un indicador de monocitos activos y activación de macrófagos en la circulación. Un cambio en la concentración plasmática de neopterina puede considerarse un reflejo directo de la activación de monocitos y macrófagos contra [Akyüz et al., 2022]. La neopterina puede medirse en suero/plasma, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido sinovial, saliva, líquido ascítico, bilis, jugo pancreático, jugo gástrico, heces, humor acuoso de la cámara anterior del ojo, líquido de lavado bronco alveolar. [Plata & Jankowska 2011],

Usos clínicos

La neopterina encuentra uso en enfermedades del sistema respiratorio, condiciones inflamatorias, diferentes tipos de cáncer, evaluación de la gravedad y pronóstico de enfermedades, sepsis y enfermedades del sistema urinario, en las personas infectados por el HIV no sólo durante la fase aguda, sino también durante la fase terminal [Ashfaq et al.,2017], en el envejecimiento se asocia con una mayor producción y concentración sérica de neopterina. [Leng et al.,2011].

Valores de referencia

No existe un consenso ya que varía de acuerdo a la edad y el sexo. Los datos disponibles actualmente implican que en el 97,2% de la población sana (tanto niños como adultos) la concentración de neopterina en el suero es inferior a 10 nmol/L. Por lo tanto, generalmente se estima que el valor de 10 nmol/L es el valor de referencia para la concentración de neopterina en el suero de individuos sanos. Las concentraciones de neopterina en otros fluidos humanos como en la saliva, los valores oscilaron entre 0,2 y 3,4 nmol/L , en el líquido sinovial entre 1 y 9 nmol/L, mientras que en el líquido ascítico oscilaron

entre 5,3 y 26,3 nmol/L, y en el líquido de lavado broncoalveolar entre 45,4 nmol/L y 85,6 nmol/L [Plata & Jankowska 2011].

Procalcitonina

La PCT es un precursor de la hormona calcitonina, que es producida y secretada por las células C parafoliculares del tiroides para regular la homeostasis del calcio y está codificada por el gen CALC-I del cromosoma 11. Dado que la PCT se libera sistémicamente a partir de una variedad de tipos celulares fuera de la tiroides en reacción a la infección bacteriana, se ha demostrado que la PCT es un marcador de infección bacteriana y sepsis. Los niveles de PCT se multiplican por mil en cuestión de horas en circunstancias de infección bacteriana sistémica o cuando es estimulada por endotoxina o citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF)-, la interleucina (IL)-6 y la IL-1. Otra característica que puede utilizarse como biomarcador de infección bacteriana es la semivida de la PCT, que es de aproximadamente 22 h. [Jin et al., 2014]. Las concentraciones elevadas de procalcitonina durante las infecciones bacterianas graves se observan comúnmente en pacientes que ya se han sometido a una tiroidectomía total. En pacientes con sepsis, las células parenquimatosas no neuroendocrinas son estimuladas para producir y secretar grandes cantidades de procalcitonina. Sin embargo, estos carecen de la capacidad postraducciona de las células neuroendocrinas para biosintetizar la hormona calcitonina madura a partir de la procalcitonina. Por lo tanto, rara vez ocurre un aumento significativo de calcitonina durante la sepsis. Aunque los hepatocitos pueden producir procalcitonina, todavía se debate si el hígado y el área esplácnica producen procalcitonina durante las infecciones. La procalcitonina se puede detectar después de 3 a 4 horas en respuesta a las endotoxinas bacterianas y alcanza su punto máximo a las 6 a 8 horas con una vida media de aproximadamente 24 a 30 horas [Palmieri, & Augsburger 2014].

Usos clínicos

Infecciones bacterianas, diversas situaciones de daño tisular en pacientes no infectados, como shock cardiogénico prolongado, cirugía mayor, traumatismo grave o quemaduras, pueden inducir aumentos en las concentraciones de procalcitonina en sangre, sin embargo, no presentan valores altos como otros pacientes con sepsis grave o shock séptico. Las infecciones virales locales no inducen niveles elevados

de procalcitonina, mientras que las infecciones virales sistémicas pueden determinar niveles tan altos como los observados en las infecciones bacterianas. Las infecciones fúngicas sistémicas pueden caracterizarse por un aumento de los niveles de procalcitonina, aunque las concentraciones tienden a ser más bajas que las de los pacientes con infecciones bacterianas. Por el contrario, las infecciones por el parásito de la malaria a menudo conducen a niveles muy altos de procalcitonina sérica [Palmieri, & Augsburger 2014] [Sen et al.,2018].

Valores de referencia

En individuos sanos, toda la procalcitonina producida en las células C se convierte en calcitonina, por lo que las concentraciones de procalcitonina circulante están por debajo de los niveles de detección de 0,1 ng/mL (0,1 µg/L). En personas con sepsis, la concentración de procalcitonina puede aumentar hasta 5000 a 10 000 veces con la calcitonina todavía en el rango de referencia. [Palmieri, & Augsburger 2014].

DISCUSIÓN

Las infecciones bacterianas son las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes críticos. El diagnóstico oportuno y preciso y el tratamiento antimicrobiano son obligatorios para mejorar la supervivencia en la sepsis. La positividad del hemocultivo se ha determinado como el estándar de oro, sin embargo, los microorganismos pueden detectarse en el 30% de los hemocultivos y suele tardar entre 48 y 72 horas. Los métodos moleculares dan resultados más rápidos y precisos, pero son caros y no se pueden conseguir en todos los centros. Los biomarcadores tienen un papel importante en la detección de infección bacteriana. Aunque se han evaluado varios biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis, aún no se ha encontrado el marcador biológico estándar de oro. [Sen et al.,2018].

Se afirma que la neopterina y pro-ADM son útiles para detectar infección y gravedad de la enfermedad. El límite superior del nivel de neopterina sérica se mostró como 10 nmol/L en individuos sanos y se informó que la neopterina podría ser un útil marcador en la predicción de infección y sepsis por gramnegativos. En pacientes con sepsis, el nivel medio de neopterina fue de 75,7 nmol/l y demostró ser un predictor significativo de bacteriemia. El valor de corte de pro-ADM se calculó como 1 nmol/l para distinguir pacientes de individuos sanos. En particular, los pacientes con bacteriemia por grampositivos

y fungemia presentaban niveles séricos de pro-ADM sustancialmente más elevados. Los indicadores más utilizados para las infecciones bacterianas son la PCR y la procalcitonina. En un estudio realizado en China se determinó que los niveles de PCR y procalcitonina aumentaban significativamente en enfermedades infecciosas [Sen et al.,2018].

En una investigación previo valor diagnóstico de la neopterina y la procalcitonina en la sepsis, se observó que la neopterina tenía un menor poder diagnóstico que la PCT, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. En otro estudio cuyo objetivo era determinar el valor diagnóstico de la PCT y la neopterina en la diferenciación de la sepsis y la infección de la inflamación sistémica, se observó que ambos biomarcadores casi igual de eficaces. Ese estudio diagnóstico (66,9%), especificidad (78,3%) y sensibilidad (62,7%) para la neopterina. [Karaşahin et al.,2015].

CONCLUSIONES

La neopterina es un indicador inespecífico de la producción de interferón gamma durante la activación de la inmunidad mediada por células, puede ser un marcador útil para una evaluación más precisa de la propagación de la enfermedad y, en consecuencia, del pronóstico. Cuando se sabe que un paciente padece una enfermedad infecciosa concreta, los problemas de especificidad reducida pueden superarse mediante el conocimiento de todas las posibles causas de su elevación. En situaciones en las que las infecciones parasitarias (paludismo) o bacterianas (tuberculosis) crónicas pueden elevar el nivel de neopterina basal, las mediciones longitudinales seriadas en la misma persona pueden superar los problemas de interpretación. También pueden permitir el seguimiento de la respuesta al tratamiento con antirretrovirales, antituberculosos y antiparasitarios en ausencia de pruebas de resistencia y proporcionar una forma de realizar un seguimiento del cumplimiento en el ámbito ambulatorio. Mientras tanto la procalcitonina es útil sobre todo en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis de origen bacteriano. Se concluye que los 2 biomarcadores son importantes para determinar el potencial infeccioso de un proceso patológico de sepsis o shock séptico, en conjunto con la valoración clínica, escalas diagnósticas, exámenes imagenológicos, otros marcadores infecciosos, brindaran el pronóstico de estas patologías.

REFERENCIAS

- Akyüz, E., Merhan, O., Aydın, U., Sezer, M., Kuru, M., Karakurt, E., ... & Gökce, G. (2022). Neopterin, procalcitonin, total sialic acid, paraoxonase-1 and selected haematological indices in calves with aspiration pneumonia. *Acta Veterinaria Brno*, 91(2), 115-124. [Revised 3/3/23]. Available in: https://actavet.vfu.cz/media/pdf/actavet_2022091020115.pdf
- Ashfaq, A., Ejaz, A., & Abbas, G. (2017). Serum neopterin: a potential marker for screening blood donors. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 27(1), 30-33. [Revisado 2/3/23]. Disponible en:
- Balk, R. A. (2014). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*, 5(1), 20-26. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://doi.org/10.4161/viru.27135>
- Bavunoglu, I., Genc, H., Konukoglu, D., Cicekci, H., Sozer, V., Gelisgen, R., & Uzun, H. (2016). Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 10(10), 1045-1052. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/27801365/1590>
- Bosmann, M., & Ward, P. A. (2013). The inflammatory response in sepsis. *Trends in immunology*, 34(3), 129-136. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.09.004>
- Churpek, M. M., Zdravetz, F. J., Winslow, C., Howell, M. D., & Edelson, D. P. (2015). Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(8), 958-964. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0275OC>
- Churpek, M. M., Zdravetz, F. J., Winslow, C., Howell, M. D., & Edelson, D. P. (2015). Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(7), 906-911.[Revised 3/3/23]. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0854OC>

Eisenhut, M. (2013). Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. Journal of biomarkers, 2013. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://downloads.hindawi.com/archive/2013/196432.pdf>

Escobar-Salinas, J. S., Ortíz-Torres, S. E., & Villalba-Viana, R. M. (2021). Factores asociados a la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico de la unidad de cuidados intensivos de adultos de un hospital de Paraguay. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna, 8(2), 44-56. [Revisado 2/3/23]. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2312-38932021000200044&script=sci_arttext

Fisgin, N. Aliyazicioglu, Y., Tanyel, E., Coban, A. Y., Ulger, F., Zivalioglu, M., ... & Leblebicioglu, H. (2010). The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. South Med J, 103(3), 216-219.

https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/88282555/SMJ.0b013e3181cf11a120220705-1-1atbrbp-libre.pdf?1657038607=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DThe_Value_of_Neopterin_and_Procalcitonin.pdf&Expires=1678892817&Signature=VqDf1Qf8NxLqzK9iZkPNsiS9xxpTPmon9LG240p-C3Dlf~h8PnxZgQoBI7pPCBx5DR420o2g9r1VtduHMrHbWv3EsQul3r2pUYoTonA-14j6rNLYjgAcqNYT-6NV50k~LH6ZFtHjcYa4bTyx-ci11A4dnXNDq1UgaG~4Hgubra5AD31~CcFk~FBKy3bUcG8HVtAGjIcbLw6RWJ-tby-enWwhj8vW4Yn6Vp-YN13egwTTL3j3zP~ewreTxnSooYbF8b5moqjYBMUdFRKECxoqGSMk43NGwtoz3OKUCTBtmDdAoGUmLEv~FOeEYBmUPRS9idrXcDvFrWJ76~1w2z2Syw__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

Fry, D. E. (2012). Article Commentary: Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The Mystery Continues. *The American Surgeon*, 78(1), 1-8. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000313481207800102?journalCode=asua>

<https://www.jcpsp.pk/archive/2017/Jan2017/09.pdf>

- Karaşahin, Ö., Hızıl, K., Aybay, C., Aydoğdu, M., & Karaşahin, E. F. (2015). Diagnostic and Prognostic Value of Neopterin Levels in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid in Sepsis. [Revised 3/3/23]. Available in: https://jag.journalagent.com/vtd/pdfs/VTD-49765-CLINICAL_RESEARCH-KARASAHIN.pdf
- Kaukonen, K. M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1629-1638. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1415236>
- Leng, S. X., Tian, X., Matteini, A., Li, H., Hughes, J., Jain, A., ... & Fedarko, N. S. (2011). IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults. *Age and ageing*, 40(4), 475-481. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://doi.org/10.1093/ageing/afr047>
- Manrique Abril, F., Mendez Fandiño, Y., Herrera-Amaya, G., Rodriguez, J., & Manrique-Abril, R. (2019). Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio*, 23(2), 133-142. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922019000200133
- Palmiere, C., & Augsburg, M. (2014). Markers for sepsis diagnosis in the forensic setting: state of the art. *Croatian medical journal*, 55(2), 103–114. <https://doi.org/10.3325/cmj.2014.55.103>
- Plata-Nazar, K., & Jankowska, A. (2011). Clinical usefulness of determining the concentration of neopterin. *Pteridines*, 22(1), 77-89. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/pteridines.2011.22.1.77/html>
- Sen, P., Demirdal, T., Nemli, S. A., Vardar, I., Kizilkaya, M., Sencan, A., & Yilmaz, H. E. (2018). Infection markers as predictors of Bacteremia in an Intensive Care Unit: A prospective study. *Pakistan journal of medical sciences*, 34(6), 1517 [Revised 3/3/23]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290214/>

- Sridharan, P., & Chamberlain, R. S. (2013). The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills?. *Surgical infections*, 14(6), 489-511.[Revised 3/3/23]. Available in: <https://doi.org/10.1089/sur.2012.028>
- Sridharan, P., & Chamberlain, R. S. (2013). The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills?. *Surgical infections*, 14(6), 489-511. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://doi.org/10.1089/sur.2012.028>
- Sucher, R., Schroecksadel, K., Weiss, G., Margreiter, R., Fuchs, D., & Brandacher, G. (2010). Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer letters*, 287(1), 13-22. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.05.008>
- Vélez, J. W. (2020). Epidemiología de la sepsis en cuidados intensivos del Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo). [Revisado 2/3/23]. Disponible en: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17144/tde-02122020-104811/publico/JorgeWashingtonVelez.pdf>
- Vincent, J. L., Opal, S. M., Marshall, J. C., & Tracey, K. J. (2013). Sepsis definitions: time for change. *Lancet* (London, England), 381(9868), 774. [Revised 3/3/23]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535310/>
- Xiong, W., Ouyang, J., Ci, H., Jiang, W., Han, W., Fu, Y., & Tian, P. (2018). The predictive value of serum neopterin for multiple organ dysfunction syndrome in severe burn patients. *Pteridines*, 29(1), 196-200. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/pteridines-2018-0019/html>