

A utilidade do biomarcador presepsina no diagnóstico e prognóstico da Sepse e do choque séptico

Usefulness of presepsin biomarker in the diagnosis and prognosis of Sepsis and septic shock

DOI:10.34119/bjhrv6n1-308

Recebimento dos originais: 24/01/2023

Aceitação para publicação: 22/02/2023

Edgar Vinicio Mora Culcay

Graduando em Medicina

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: evimoc181099@gmail.com

Carlos Enrique Flores Montesinos

Doutor em Doenças Infecciosas

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: cflores@ucacue.edu.ec

Doménica Salomé Cárdenas Quito

Graduando em Medicina

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: domenica.cardenas@est.ucacue.edu.ec

RESUMO

Objetivo: Determinar a utilidade do biomarcador pré-seleção no diagnóstico e prognóstico da sepse e do choque séptico. **Método:** O tipo de estudo a ser realizado é uma revisão de literatura, que será composta de artigos em inglês e espanhol contendo informações relevantes para a revisão, a seleção dos artigos será feita através das bases de dados: PubMed, Scindirect, Scopus, Taylor & Francis e Web of Science; a pesquisa será realizada com os termos do Medical Subject Headings (MeSH) da Biblioteca Nacional de Medicina e descritores em ciências da saúde (DeCS) da Bireme; para a escolha dos estudos serão aplicados critérios de inclusão e exclusão, sendo dos mais importantes que estejam dentro do período 2018-2022. **Resultados:** Concluiu-se que a presepsina pode ser usada como um biomarcador capaz de diagnosticar precocemente sepse e choque séptico, pois os valores séricos são mais altos dependendo da gravidade da condição. Além disso, é importante notar que com relação às sensibilidades e especificidades, foram encontradas curvas ROC entre 0,688-1 em adultos, e 0,887-099 em adultos. **Conclusão:** A presepsina é muito útil no diagnóstico e prognóstico de pacientes com sepse e choque séptico, pois seus valores séricos permitiram a diferenciação entre sepse e choque séptico. Também é importante destacar seu valor prognóstico, onde foi possível correlacionar que quanto maiores os níveis de presepsina, maior a porcentagem de não sobreviventes, enquanto que quanto menores os valores de presepsina, maior a taxa de sobrevivência.

Palavras-chave: diagnóstico, presepsina, prognóstico, sepse, choque séptico.

ABSTRACT

Objective: To determine the usefulness of the presepsin biomarker in the diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. **Methodology:** The type of study that will be carried out is a bibliographic review, which will be made up of articles in English and Spanish that contain relevant information for the review, the selection of articles will be through the databases: PubMed, Scindirect, Scopus, Taylor & Francis and Web of Science; the search will be carried out with the terms of the Medical Subject Headings (MeSH) of the National Library of Medicine and descriptors in health sciences (DeCS) of Bireme; For the choice of studies, inclusion and exclusion criteria will be applied, the most important being that they are within the period 2018-2022. **Results:** It was concluded that presepsin can be used as a biomarker capable of early diagnosis of sepsis and septic shock, because serum values are higher depending on the severity of the condition, additionally it is important to note that with respect to the Sensitivities and specificities ROC curves were found between 0.688-1 in adults, and 0.887-0.999 in adults. **Conclusion:** Presepsin is very useful in the diagnosis and prognosis of patients with sepsis and septic shock, because its serum values allowed differentiating between sepsis and septic shock, it is also important to highlight its prognostic value where it was possible to correlate that at higher levels of presepsin, the percentage of non-survivors is higher, while lower presepsin values were related to better survival.

Keywords: diagnostic, presepsin, prognostic, sepsis, septic shock.

1 INTRODUÇÃO

A sepse e o choque séptico são condições de risco de vida devido à desregulação do sistema imunológico e à falência de múltiplos órgãos; portanto, o diagnóstico precoce ajuda a melhorar o prognóstico do paciente, razão pela qual a utilidade da presepsina é avaliada, pois os valores encontrados no sangue dão uma indicação da condição que o paciente está passando, às custas da hemocultura (Salomão et al., 2019).

Neste sentido, constatou-se que a incidência de condições sépticas é altamente variável, onde foi observado que na Alemanha durante 2013, foram encontrados 335 casos por 100.000 casos; na Ásia a incidência foi de cerca de 50 casos por 1.000 pessoas, nos EUA aproximadamente 6 casos por 100 hospitalizados (Candel González et al., 2018; Hung et al., 2020). Além disso, na mesma linha, a OMS estimou que há aproximadamente 30 milhões de casos de sepse, 19,4 milhões de casos de sepse grave e 6 milhões de mortes por ano (Candel González et al., 2018).

Do exposto acima, pode-se deduzir que esta patologia está envolvida em uma alta taxa de mortalidade. Portanto, é muito mais importante diagnosticar a sepse e o choque séptico precocemente, a fim de poder aplicar o tratamento o mais rápido possível e assim melhorar o prognóstico dos pacientes; por esta razão, o uso de biomarcadores está ganhando força, pois

permitem o diagnóstico precoce e ajudam a definir como será realizado o manejo de um paciente (Azim, 2021; Kondo et al., 2019).

Os biomarcadores utilizados são procalcitonina e CRP, porém, estes têm a desvantagem de poderem ser elevados em várias condições inflamatórias (Azim, 2021), por este motivo, buscou-se um novo biomarcador com maior sensibilidade e especificidade, neste sentido, observou-se que a presepsina (P-SEP) apresenta níveis elevados que refletem o efeito dos patógenos e a resposta do organismo; além disso, os valores obtidos permitiram avaliar a gravidade da condição e o prognóstico de mortalidade (Drăgoescu et al., 2021; Lu et al., 2018; Memar & Baghi, 2019), e vários estudos mostraram que os valores de presepsina sérica são menores na sepse do que em condições mais complicadas como o choque séptico (Aliu-Bejta et al., 2020).

Em nosso meio ambiente é muito útil descrever o papel da pré-epsina, uma vez que as condições sépticas e o choque séptico são um cenário que não é elusivo para o Equador, sendo evidente tanto em recém-nascidos como em adultos, sendo assim, que no ano de 2021 7937 casos de sepse foram identificados, Destes, 5232 foram casos de sepse neonatal e 2705 de outros tipos de sepse. É importante saber que uma das províncias com mais casos é Guayas, onde foram registrados casos de 1992 (Camas y Egresos Hospitalarios |, n.d.).

Com isto em mente, é importante responder à seguinte pergunta: Qual é a utilidade da pré-epsina no diagnóstico e prognóstico da sepse e do choque séptico?

2 MÉTODO

O tipo de estudo a ser realizado é uma revisão de literatura, que é composta de artigos em inglês e espanhol que contêm informações relevantes para a revisão, portanto, os artigos a serem considerados devem atender a critérios de inclusão, tais como estudos originais de retrospectiva, prospectivos, estudos de caso-controle, revisões sistemáticas, meta-análises, revisões narrativas e com um período de tempo em que os artigos devem ter sido publicados entre 2018-2022; Por outro lado, a seletividade dos artigos também dependia de critérios de exclusão onde se destacam artigos duplicados, cartas ao editor, relatórios de casos e teses de graduação.

Os bancos de dados usados para coletar os dados para esta pesquisa foram Pubmed, Scindirect, Scopus, Taylor & Francis e Web of Science.

A pesquisa foi realizada usando termos do Medical Subject Headings (MeSH) da Biblioteca Nacional de Medicina e descritores em ciências da saúde (DeCS) da Bireme; assim,

as palavras-chave usadas para a pesquisa foram "Diagnosis", "Presepsin", "Prognosis", "Sepsis", "Septic shock" junto com os operadores booleanos "AND" e "OR".

2.1 DEFINIÇÃO

A sepse é uma síndrome clínica na qual a disfunção orgânica é observada antes da infecção, na qual há uma desregulação do sistema imunológico, colocando a vida do paciente em risco. Esta condição pode evoluir para choque séptico quando não há resposta à administração de terapia com fluidos, e há evidência de anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas que aumentam consideravelmente as taxas de mortalidade (Salomão et al., 2019; Yamamoto et al., 2019).

2.2 EPIDEMIOLOGIA NO EQUADOR

No Equador, segundo dados do INEC, foram registrados 7937 casos de sepse em 2021, dos quais 65,9% eram casos de sepse neonatal e 34,1% de outros tipos de sepse. Neste sentido, é importante reconhecer as províncias onde foram observados mais casos de sepse neonatal e diferentes tipos de sepse, Assim, a maioria dos casos de sepse neonatal foi observada em várias províncias, incluindo Guayas, Pichincha, El Oro, Santo Domingo de los Tsáchilas e Santa Elena com 1254 casos, 740 casos, 327 casos, 291 casos e 267 casos respectivamente; Em termos de outros tipos de sepse, as principais províncias são Guayas com 738 casos, Pichincha com 512 casos, Manabí com 270 casos, Santo Domingo de los Tsáchilas com 160 casos e Los Ríos com 119 casos; não são registrados dados de choque séptico (Camas y Egresos Hospitalarios |, n.d.).

A sepse neonatal, assim como os diferentes tipos de sepse que podem ocorrer e suas complicações, representam um grave problema de saúde no qual um diagnóstico precoce é de suma importância para melhorar o prognóstico do paciente; portanto, os métodos de diagnóstico são de maior relevância, sendo a escala SOFA, as hemoculturas e os biomarcadores mais amplamente utilizados (Mierzchała-Pasierb & Lipinska-Gediga, 2019; Mwesigye et al., 2021).

2.3 BIOMARCADOR CD14 SOLÚVEL

O biomarcador CD14 solúvel, também conhecido como presepsina, surgiu como uma opção para demonstrar sinais de infecção e inflamação sistêmica, razão pela qual os estudos aumentaram para avaliar a utilidade deste biomarcador para diagnosticar a sepse (Hung et al., 2020).

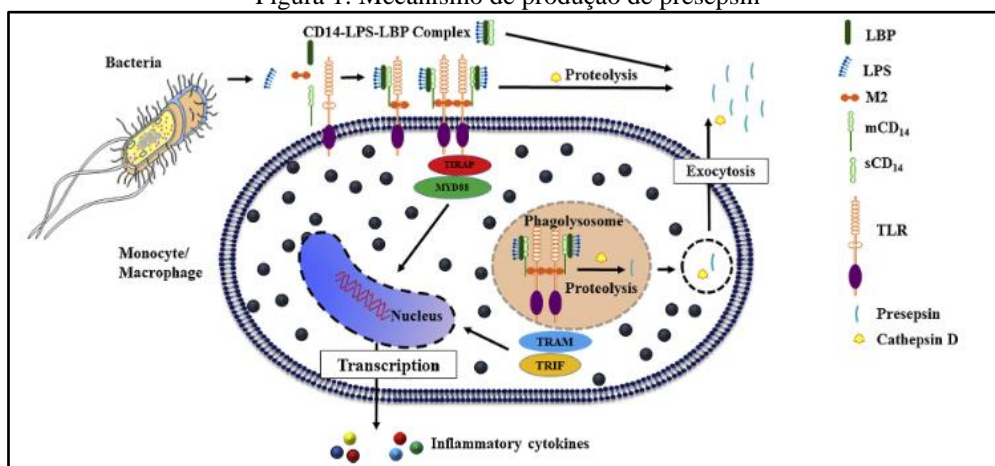
Algo importante a destacar sobre o presepsina é que, ao contrário de outros biomarcadores e do método utilizado para a medição final, que pode ser ELISA ou ECLIA, foi

observada uma redução considerável no tempo que leva para obter os resultados, com o método ELISA levando uma hora e meia e o método ECLIA obtendo resultados em 17 minutos quando 6 amostras são avaliadas simultaneamente (Galliera et al., 2019; Hung et al., 2020; Maddaloni et al., 2021).

Com relação ao mecanismo de produção da presepsina, é importante saber de onde ela se origina, já que a presepsina é uma das formas em que o CD14 é expresso. O CD14 é uma glicoproteína pertencente à família Toll-like receptor (TLR) que é expressa na superfície de monócitos e macrófagos; O CD14 tem duas formas de expressão, uma de membrana (mCD14) e a solúvel CD14 (sCD14), sendo esta última a que será observada no plasma devido ao aumento da secreção celular pelo hepatócito ou diminuição do mCD14 (Koh et al., 2021; Maddaloni et al., 2021; Mwesigye et al., 2021).

O CD14 se liga principalmente a um complexo formado por bactérias lipopolissacarídeo (LPS) e proteína de ligação de lipoproteínas (LBP). Quando estes três componentes se juntam, inicia-se a cascata de sinalização pró-inflamatória do TLR4, que estará a cargo das bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, detectando principalmente o LPS para posteriormente iniciar a liberação de citocinas; Uma vez ativado o complexo LPS-LBP-CD14, ele sofre fagocitose por várias proteases encontradas no plasma ou fagolisossomas, como resultado desta fagocitose cada molécula CD14 solúvel é clivada, resultando na liberação de 13kDa N-terminal fragmentos ou também chamada de presepsina (P-SEP) (Hincu et al., 2020; Maddaloni et al., 2021; Memar & Baghi, 2019; Mierzchała-Pasierb & Lipinska-Gediga, 2019; Velissaris et al., 2021).

Figura 1: Mecanismo de produção de presepsin



Fonte: Memar, M. Y., & Baghi, H. B. (2019). Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 111, 649–656.

3 RESULTADOS

A fim de ter homogeneidade nos resultados, todos os valores foram convertidos na mesma unidade.

Tabela 1. Valor diagnóstico da presepsina na sepse e do choque séptico em adultos

Autor	Sensibilidade	Especificidade	Valores de soro	Curva ROC
(Kondo et al., 2019).	84%	73%	-	0,84
(Camargo Rubio et al., 2018).	80%	25%-30%	500 pg/ml- >1000 pg/ml	1
(Abdelshafey et al., 2021)	73,08%	92,86%	> 640 pg/ml	0,848
(Jereb et al., 2019).	94,4%-84,6%	83,3%-96,2%	379,50 pg/ml – 751,50 pg/ml	0,839
(Drăgoescu et al., 2021)	79%	63%	1476 pg/ml - 2403 pg/ml	0,726
(Alper Tahmaz et al., 2021)	100%	57,1%-69,4%	439 pg/ml – 864 pg/ml	0,72-0,856
(J. Lee et al., 2021)	50%	94,7%	1203 pg/ml- 1766,5 pg/ml	0,736
(S. Lee et al., 2022).	70,1%-50,4%	89,4% 76,6%	582 pg/ml-1285 pg/ml	0,877-0,618
(Venugopalan et al., 2019)	46,2%	100%	93,71 pg/ml	0,688
(Chen & Zhu, 2020).	85%	83%	1025 pg/ml	0,910
(Yoon et al., 2019).	94%	71%	-	0,925

Fonte: Preparado pelos autores

Tabela 2. Utilidade da presepsina no diagnóstico de sepse e choque séptico em recém-nascidos

Autor	Sensibilidade	Especificidade	Valores de soro	Curva ROC
(Hashem et al., 2020).	82,7%	95,5%	686 pg/ml	0,887
(Parri et al., 2019)	93%-87%	81%-97%	> o igual 600 pg/ml	0,976
(Ruan et al., 2018).	94,4%-84,6%	83,3%-96,2%	379,50 pg/ml – 751,50 pg/ml	0,99
(van Maldeghem et al., 2019).	81%	86%-100%	305-672 pg/ml 801-885 pg/ml	0,9412
(Pietrasanta et al., 2021)	84%-92%	88%-86%	1013 pg/ml – 975,5 pg/ml	0,90-0,94
(Değirmencioğlu et al., 2019)	88,9%	88,9%	823 pg/ml	0-939

Fonte: Preparado pelos autores

Tabela 3: Papel da presepsina no prognóstico da sepse e do choque séptico em adultos

Autor	Sobreviventes	Não Sobreviventes	População
(Drăgoescu et al., 2021)	1258 pg/ml	2975 pg/ml	Adultos
(S. Lee et al., 2022).	< 821 pg/ml	≥821 pg/ml	Adultos
(el Said et al., 2020).	1828 pg/ml	3303 pg/ml	Adultos
(Hassan et al., 2019)	269 pg/ml	1965,5 pg/ml	Adultos
(Zhu et al., 2019)	556-957,5 pg/ml	1622-2000 pg/ml	Adultos

Fonte: Preparado pelos autores

4 DISCUSSÃO

A presepsina demonstrou ser útil no diagnóstico, pois seus valores aumentam na presença de uma condição séptica e cedo, com valores que aumentam após 2 horas, atingindo seu pico máximo em 3 horas após o início da infecção, neste sentido há vários estudos nos quais esta utilidade foi avaliada na sepse e no choque séptico (Mierzchała-Pasierb & Lipinska-Gediga, 2019).

Em um estudo (Alper Tahmaz et al., 2021), eles descobriram que os níveis de pré-seleção são mais altos em sepse e choque séptico, com valores de corte entre 439 pg/ml - 864 pg/ml permitindo diferenciação entre casos de sepse e choque séptico e casos de SIRS, com sensibilidades de 100% em ambos os casos, especificidade de 57,1% e 69,4% respectivamente e uma curva ROC de 0,856, da mesma forma, outro estudo (Jereb et al., 2019), encontrou resultados semelhantes, com a diferença de que neste estudo os valores de corte para identificação da sepse foram encontrados diferentes, de modo que em casos de sepse foram encontrados valores de corte entre 379,50 pg/ml - 751,50 pg/ml com sensibilidades e especificidades de 94,4% - 83,3% e 84,6% - 96,2% respectivamente, além de uma curva ROC de 0,839.

Em outra investigação (Abdelshafey et al., 2021), constatou-se que com um valor de pré-seleção > 640 pg/ml tinha uma sensibilidade de 73,08% e uma especificidade de 92,86% com uma curva ROC de 0,848; no mesmo sentido, em outro estudo (Drăgoescu et al., 2021), constatou-se que com valores de pré-seleção entre 1476-2403 pg/ml foi obtida uma sensibilidade de 79%, especificidade de 63% e uma curva ROC de 0,726.

Por outro lado, vários autores (Camargo Rubio et al., 2018), (Kondo et al., 2019), (Chen & Zhu, 2020), em suas investigações encontraram resultados semelhantes, sendo assim, que pré-selecionados com valores séricos entre 500 -1025 pg/ml, apresentaram sensibilidades de 80%, 84% e 85% respectivamente; a maior diferença entre os autores reside na especificidade, já que foram obtidos resultados de 30%, 73% e 83% respectivamente, finalmente, as curvas ROC foram determinadas em uma faixa de 0,84 e 1.

Da mesma forma, outros estudos (Venugopalan et al., 2019), (J. Lee et al., 2021), (S. Lee et al., 2022), encontraram valores de presepsina de soro entre 582- 1766,5 pg/ml, onde as sensibilidades e especificidades estavam entre 46,2%-70,1% e 76,6%-100% respectivamente, além das curvas ROC de 0,618-0,877.

Em um estudo de caso-controle (Hashem et al., 2020), constatou-se que a presepsina mostrou um aumento significativo em pacientes com sepse com um ponto de corte de 686 pg/ml, com sensibilidade e especificidade de 82,7% e 95,5% respectivamente, além de uma

curva ROC de 0,887; da mesma forma, em uma meta-análise e revisão sistemática (Ruan et al., 2018), foram encontradas constatações semelhantes, onde, a diferença estava nisso, esta última constatou que com valores entre 379,50 - 751,50 pg/ml de sensibilidades entre 94,4%-84,6%, foram obtidas especificidades entre 83,3%-96,2% e uma curva ROC de 0,99.

Na mesma linha, vários autores (van Maldeghem et al., 2019), , (Pietrasanta et al., 2021), (Değirmencioğlu et al., 2019), (Parri et al., 2019), encontrou resultados semelhantes, onde a sensibilidade foi de 81%, 84%-92%, 88,9%, 93%-87% respectivamente, quanto à especificidade, estes foram 86%-100%, 88%-86%, 88,9%, 81%-97% respectivamente, sendo importante notar que as curvas ROC estavam entre 0,90-0,976.

Com relação à determinação da gravidade das condições patológicas, em um estudo observacional prospectivo (Camargo Rubio et al., 2018) , foi constatado que a presepsina permitiu diferenciação de acordo com a gravidade da sepse, choque séptico e CKD acompanhado de sepse/ choque séptico, A este respeito, verificou-se que pacientes com CKD/sepsia ou CKD/ choque séptico tinham valores de corte de pré-sepsina de 1000 pg/ml e 2000 pg/ml respectivamente, que eram superiores aos da sepse e do choque séptico, que eram de 546 pg/ml e 992 pg/ml respectivamente; no mesmo sentido que este último, outro estudo (S. Lee et al., 2022) , encontrou resultados semelhantes, 2022), encontrou resultados semelhantes, com a diferença de que, neste caso, os valores de corte de pré-seleção permitiram diferenciar uma condição séptica de uma condição não infecciosa, sendo o ponto de corte de 582 pg/ml, enquanto um ponto de corte de 1285 pg/ml foi estabelecido para diferenciar a sepse do choque séptico.

Por outro lado, outro estudo (Alper Tahmaz et al., 2021), encontrou resultados similares a outro estudo (S. Lee et al., 2022) , onde a diferença estava nos pontos de corte para diferenciar as imagens, onde um valor de pré-seleção de 439 pg/ml foi usado para diferenciar a sepse da SIRS, enquanto um valor de corte de 864 pg/ml foi usado para separar o choque séptico da sepse.

Resultados semelhantes foram encontrados por vários autores (Chen & Zhu, 2020), (Jereb et al., 2019), (Aliu-Bejta et al., 2020), onde todos concluíram que quanto mais grave for a condição, quanto mais altos forem os níveis de presepsina, esses resultados podem ser extrapolados para outras pesquisas (van Maldeghem et al., 2019) , onde descobriram que na população neonatal a presepsina também permitia a diferenciação entre duas condições patológicas, sendo os níveis de presepsina mais altos na sepse tardia do que na sepse precoce.

Em relação ao prognóstico do presepsina, um estudo de coorte de sobreviventes (Hassan et al., 2019) , observaram que, no terceiro dia, os valores medianos de presepsina diminuíram

de 588 pg/ml para 269 pg/ml, enquanto em não sobreviventes tais valores aumentaram consideravelmente de 710 pg/ml para 1969.5 pg/ml; assim, os autores concluíram que a presepsina foi um preditor precoce de mortalidade, da mesma forma, uma revisão sistemática e uma meta-análise (Yang et al., 2018), descobriram que os níveis de presepsina nas primeiras 24h eram mais altos naqueles pacientes que não sobreviveram do que naqueles que sobreviveram.

Na mesma linha, vários autores (el Said et al., 2020), (Zhu et al., 2019), (S. Lee et al., 2022), descobriram que os níveis de presepsina nos sobreviventes são inferiores aos dos não sobreviventes, sendo que os sobreviventes foram encontrados valores de 1828 pg/ml, 556-957,5 pg/ml, < 821 respectivamente, enquanto nós não sobreviventes os valores encontrados foram 3303 pg/ml, 1622-2000 pg/ml, ≥ 821 pg/ml; da mesma forma, outros autores (Wen et al., 2019), (Khashaba et al., 2022), encontraram achados semelhantes, assim, embora as populações estudadas fossem diferentes, o resultado foi semelhante, ou seja, os níveis de presepsina foram mais altos naqueles pacientes que não sobreviveram, enquanto naqueles que sobreviveram os valores de presepsina foram mais baixos; portanto, a presepsina mostra grande valor em fornecer um prognóstico de mortalidade.

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos na pesquisa são encorajadores e promissores para o futuro, pois nos permitem concluir que a presepsina tem a capacidade de servir como ferramenta de diagnóstico para sepse e choque séptico, sendo um dos pilares mais importantes sua reprodutibilidade tanto em populações adultas quanto neonatais, pois embora seja verdade que os pontos de corte para a presepsina sérica variarão muito dependendo do tipo de estudo realizado, é uma observação constante que a presepsina será evidente com valores muito altos, o que por sua vez nos permite não apenas diagnosticar, mas também utilizar esses valores séricos para classificar a gravidade do quadro, ou seja, nos dá a correlação de que quanto maior a presepsina, mais grave será o quadro do paciente, o que nos permite diferenciar sepse e choque séptico de outros quadros inflamatórios.

Importante, as curvas ROC refletiram uma descoberta interessante: na população adulta, as curvas foram observadas como estando na faixa de 0,688-1, enquanto que nos neonatos, as curvas mostraram uma faixa de 0,887-099.

Finalmente, não há dúvida de que a presepsina também demonstrou ter um valor prognóstico, pois foi constatado que a população que não sobreviveu tinha valores altos, indicando que a condição era muito grave e que o tratamento não estava melhorando a condição

do paciente, enquanto, pelo contrário, os pacientes que sobreviveram mostraram valores mais baixos de presepsina.

REFERÊNCIAS

- Abdelshafey, E. E., Nasa, P., Elgohary, A. E., Khalil, M. F., Rashwan, M. A., Ghezala, H. B., & Tayar, A. A. (2021). Role of Presepsin for the Diagnosis of Sepsis and ICU Mortality: A Prospective Controlled Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(2), 153–157. <https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10071-23715>
- Aliu-Bejta, A., Atelj, A., Kurshumliu, M., Dreshaj, S., & Baršić, B. (2020). Presepsin values as markers of severity of sepsis. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 95, 1–7. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.03.057>
- Alper Tahmaz, Filiz Kizilates, & Nefise Oztoprak. (2021). Investigation of Plasma Presepsin (sCD14-ST) Levels in Sepsis. *Revista Mediterránea de Microbios Infecciosos y Antimicrobianos*. https://mjima.org/uploads/pdf/pdf_308.pdf
- Azim, A. (2021). Presepsin: A Promising Biomarker for Sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(2), 117–118. <https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10071-23741>
- Camargo Rubio, R. D., Fernández Chica, D., Thomae, R., Alcocer Olaciregui, A., & Vargas Moranth, R. (2018). Diagnóstico y pronóstico de sepsis con presepsina en el Departamento de Urgencias. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 18(2), 92–99. <https://doi.org/10.1016/J.ACCL.2018.02.005>
- Camas y Egresos Hospitalarios* /. (n.d.). Retrieved September 25, 2022, from <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
- Candel González, F. J., Borges Sá, M., Belda, S., Bou, G., del Pozo, J. L., Estrada, O., Ferrer, R., del Castillo, J. G., Julián-Jiménez, A., Martín-Loeches, I., Maseda, E., Matesanz, M., Ramírez, P., Ramos, J. T., Rello, J., Suberviola, B., de la Rica, A. S., & Vidal, P. (2018). Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Revista Española de Quimioterapia*, 31(4), 298. [/pmc/articles/PMC6172679/](https://pmc/articles/PMC6172679/)
- Chen, M., & Zhu, Y. (2020). Utility of sTREM-1 and presepsin (sCD14-ST) as diagnostic and prognostic markers of sepsis. *Clinical Laboratory*, 66(4), 495–501. <https://doi.org/10.7754/CLIN.LAB.2019.190508>
- Değirmencioğlu, H., Ozer Bekmez, B., Derme, T., Öncel, M. Y., Canpolat, F. E., & Tayman, C. (2019). Presepsin and fetuin-A dyad for the diagnosis of proven sepsis in preterm neonates. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12879-019-4316-5>
- Drăgoescu, A. N., Pădureanu, V., Stănculescu, A. D., Chiuțu, L. C., Florescu, D. N., Gheonea, I. A., Pădureanu, R., Stepan, A., Streba, C. T., Drocaș, A. I., Ciocâlțeu-Ionescu, A. M., Șurlin, V. M., & Drăgoescu, O. P. (2021). Presepsin as a Potential Prognostic Marker for Sepsis According to Actual Practice Guidelines. *Journal of Personalized Medicine*, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.3390/JPM11010002>
- el Said, A. M., Fayed, A. M., & El-Reweny, E. M. (2020). Comparative study between complete blood picture indices and presepsin as early prognostic markers in septic shock patients.

<https://Doi-Org.Vpn.Ucacue.Edu.Ec/10.1080/11101849.2020.1789403>, 36(1), 118–125.
<https://doi.org/10.1080/11101849.2020.1789403>

Galliera, E., Massaccesi, L., de Vecchi, E., Banfi, G., & Romanelli, M. M. C. (2019). Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: overview and updates. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(1). <https://doi.org/10.1515/CCLM-2019-0643>

Hashem, H. E., Abdel Halim, R. M., el Masry, S. A., Mokhtar, A. M., & Abdelaal, N. M. (2020). The Utility of Neutrophil CD64 and Presepsin as Diagnostic, Prognostic, and Monitoring Biomarkers in Neonatal Sepsis. *International Journal of Microbiology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8814892>

Hassan, E. A., Rehim, A. S. A., Ahmed, A. O., Abdullahtif, H., & Attia, A. (2019). Clinical Value of Presepsin in Comparison to hsCRP as a Monitoring and Early Prognostic Marker for Sepsis in Critically Ill Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(2). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA55020036>

Hincu, M. A., Zonda, G. I., Stanciu, G. D., Nemescu, D., & Paduraru, L. (2020). Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children*, 7(12). <https://doi.org/10.3390/CHILDREN7120309>

Hung, S. K., Lan, H. M., Han, S. T., Wu, C. C., & Chen, K. F. (2020). Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection. *Biomedicines*, 8(11), 1–15. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES8110494>

Jereb, M., Mavric, M., Skvarc, M., Drobnic, A., Dolenc, S., Strunjas, N. P., Luksic, B., & Kmet, N. G. (2019). Usefulness of presepsin as diagnostic and prognostic marker of sepsis in daily clinical practice. *Journal of Infection in Developing Countries*, 13(11), 1038–1044. <https://doi.org/10.3855/JIDC.11764>

Khashaba, M. A., Abdelal, I. F., Abd El Rahman, S. M., & Abdel Rahman, M. H. (2022). Sequential estimation of the national early warning score-2 and SERUM PRESEPSIN might discriminate sepsis patients who were vulnerable to death in surgical ICU. <https://Doi-Org.Vpn.Ucacue.Edu.Ec/10.1080/11101849.2022.2125249>, 38(1), 535–541. <https://doi.org/10.1080/11101849.2022.2125249>

Koh, J. S., Kim, Y. J., Kang, D. H., Lee, J. E., & Lee, S.-I. (2021). Usefulness of presepsin in predicting the prognosis of patients with sepsis or septic shock: a retrospective cohort study. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 38(4), 318–325. <https://doi.org/10.12701/YUJM.2021.01018>

Kondo, Y., Umemura, Y., Hayashida, K., Hara, Y., Aihara, M., & Yamakawa, K. (2019). Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S40560-019-0374-4>

Lee, J., Kim, S., Kim, K. H., Jeong, N. R., Kim, S. C., & Oh, E. J. (2021). The Association between Dynamic Changes in Serum Presepsin Levels and Mortality in Immunocompromised Patients with Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11010060>

- Lee, S., Song, J., Park, D. W., Seok, H., Ahn, S., Kim, J., Park, J., Cho, H. jin, & Moon, S. (2022). Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-07012-8/TABLES/5>
- Lu, B., Zhang, Y., Li, C., Liu, C., Yao, Y., Su, M., & Shou, S. (2018). The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(8), 1341–1345. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2017.12.038>
- Maddaloni, C., de Rose, D. U., Santisi, A., Martini, L., Caoci, S., Bersani, I., Ronchetti, M. P., & Auriti, C. (2021). The Emerging Role of Presepsin (P-SEP) in the Diagnosis of Sepsis in the Critically Ill Infant: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22). <https://doi.org/10.3390/IJMS222212154>
- Memar, M. Y., & Baghi, H. B. (2019). Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 111, 649–656. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2018.12.124>
- Mierzczała-Pasierb, M., & Lipinska-Gediga, M. (2019). Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 51(4), 299–305. <https://doi.org/10.5114/AIT.2019.88104>
- Mwesigye, P., Rizwan, F., Alassaf, N., & Khan, R. (2021). The Role and Validity of Diagnostic Biomarkers in Late-Onset Neonatal Sepsis. *Cureus*, 13(8). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.17065>
- Parri, N., Trippella, G., Lisi, C., de Martino, M., Galli, L., & Chiappini, E. (2019). Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 17(4), 223–232. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1584037>
- Pietrasanta, C., Ronchi, A., Vener, C., Poggi, C., Ballerini, C., Testa, L., Colombo, R. M., Spada, E., Dani, C., Mosca, F., & Pugni, L. (2021). Presepsin (Soluble cd14 subtype) as an early marker of neonatal sepsis and septic shock: A prospective diagnostic trial. *Antibiotics*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10050580/S1>
- Ruan, L., Chen, G. Y., Liu, Z., Zhao, Y., Xu, G. Y., Li, S. F., Li, C. N., Chen, L. S., & Tao, Z. (2018). The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: A meta-analysis and systematic review. *Critical Care*, 22(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13054-018-2236-1/FIGURES/5>
- Salomão, R., Ferreira, B. L., Salomão, M. C., Santos, S. S., Azevedo, L. C. P., & Brunialti, M. K. C. (2019). Sepsis: evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(4). <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198595>
- van Maldeghem, I., Nusman, C. M., & Visser, D. H. (2019). Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Immunology*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12865-019-0298-8/FIGURES/7>

Velissaris, D., Zareifopoulos, N., Karamouzou, V., Karanikolas, E., Pierrakos, C., Koniari, I., & Karanikolas, M. (2021). Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*, *13*(5). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.15019>

Venugopalan, D. P., Pillai, G., & Krishnan, S. (2019). Diagnostic Value and Prognostic Use of Presepsin Versus Procalcitonin in Sepsis. *Cureus*, *11*(7). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.5151>

Wen, M. Y., Huang, L. Q., Yang, F., Ye, J. K., Cai, G. X., Li, X. S., Ding, H. G., & Zeng, H. K. (2019). Presepsin level in predicting patients' in-hospital mortality from sepsis under sepsis-3 criteria. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *15*, 733–739. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S209710>

Yamamoto, T., Nishimura, T., Kaga, S., Uchida, K., Tachibana, Y., Esaki, M., Fukushima, W., Kondo, K., & Mizobata, Y. (2019). Diagnostic accuracy of presepsin for sepsis by the new Sepsis-3 definitions. *The American Journal of Emergency Medicine*, *37*(10), 1936–1941. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2019.01.025>

Yang, H. S., Hur, M., Yi, A., Kim, H., Lee, S., & Kim, S. N. (2018). Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *13*(1), e0191486. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0191486>

Yoon, S. H., Kim, E. H., Kim, H. Y., & Ahn, J. G. (2019). Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: A systemic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12879-019-4397-1/TABLES/3>

Zhu, Y., Li, X., Guo, P., Chen, Y., Li, J., & Tao, T. (2019). The accuracy assessment of presepsin (sCD14-ST) for mortality prediction in adult patients with sepsis and a head-to-head comparison to PCT: a meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *15*, 741. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S198735>