

Biomarcador de respuesta inmune en sepsis bacteriana y neurosepsis

Biomarker of Immune Response in Bacterial Sepsis and Neurosepsis

Recibido: 20/08/2024

Aceptado: 30/05/2025

Engelbert Sidrac Peña Merlano¹

¹ Docente, Universidad Simón Bolívar. MSc Ciencias Básicas Biomédicas y MSc Human Immunology. <https://orcid.org/0000-0002-9456-7301>. engelbert.pena@unisimon.edu.co.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.13139>

Resumen

Introducción: La sepsis bacteriana es una condición en la que los pacientes afectados pueden progresar a formas más graves, como la neuro sepsis, con incremento de la mortalidad, en el que es importante establecer formas de diagnóstico más oportunas y eficaces. El objetivo de este trabajo de investigación es establecer la asociación entre los niveles séricos del biomarcador CD14 soluble (sCD14) en la sepsis con etiología bacteriana Gram negativa, con y sin progreso, a neuro sepsis. **Metodología:** Se hizo un estudio analítico empleando una cohorte de 125 pacientes diagnosticados con sepsis, a través de la escala SOFA y qSOFA, con etiología bacteriana Gram negativa, a quienes se les midieron los niveles séricos del biomarcador sCD14 mediante inmunoanálisis ligado por enzima (ELISA). **Resultados:** El estudio concluye que las concentraciones séricas del sCD14 en los pacientes con neuro sepsis (n = 14) tienen una media \pm DE: $48,73 \pm 8,06$ ng/mL; en tanto que para los sépticos sin progreso a neuro sepsis (n = 111), resultaron $17,33 \pm 9,75$ ng/mL, obteniendo $p < 0,0001$. **Conclusiones:** La concentración sérica del biomarcador sCD14 se asocia con la sepsis bacteriana con etiología Gram negativa, el cual puede ser de utilidad en la caracterización temprana del progreso a neuro sepsis.

Palabras clave: sepsis, neuro sepsis, biomarcador, sensibilidad, especificidad.

Abstract

Introduction: Bacterial sepsis is a condition in which affected patients may progress to severe forms, such as neurosepsis, with increased mortality, making it important to establish more timely and effective forms of diagnosis. To establish the association between serum levels of the soluble CD14 biomarker (sCD14) in sepsis with Gram-negative bacterial etiology with and without progression to neurosepsis. **Methodology:** An analytical study was carried out, in which a cohort of 125 patients diagnosed with sepsis, through the SOFA and qSOFA scale, with Gram-negative bacterial etiology, were used, in whom serum levels of the biomarker sCD14 were measured by Enzyme-linked Immunoassay (ELISA). **Results:** The serum concentrations of sCD14 in patients with neuro sepsis (n = 14) were, mean \pm SD: 48.73 ± 8.06 ng/mL; while for the septic patients without progression to neuro sepsis (n = 111), the results were 17.33 ± 9.75 ng/mL; $p < 0.0001$ was obtained. **Conclusions:** the serum concentration of the biomarker sCD14 is associated with bacterial sepsis with Gram-negative etiology and this biomarker may be useful in the early characterization of the progression to neurosepsis.

Keywords: sepsis, neurosepsis, biomarker, sensitivity, specificity.

Open Access



Introducción

La sepsis se considera como el síndrome de respuesta sistémica contra un agente infeccioso, de comportamiento severo o con disfunción orgánica. Por su parte, el shock séptico es un estado de hipotensión persistente, muy a pesar de la reposición de líquidos intravenosos. La sepsis incluye cambios orgánicos representativos que coadyuvan con el desequilibrio en la respuesta inmune, influenciada por actividad fagocítica e inflamatoria inicial contra los patógenos bacterianos Gram negativos, con alteración del metabolismo lipídico e incremento del riesgo cardiovascular (1). La incidencia estandarizada por sexo y edad por cada 100.000 habitantes se incrementó de 357 durante 2015 a 403 en 2019, siendo más alta en hombres que en mujeres (2). Durante la sepsis se activa la inmunidad innata y la hemostasia, incrementando la disfunción endotelial (3), generando complicaciones como la encefalopatía séptica, vinculada con ruptura de la barrera hematoencefálica e inflamación cerebral. Así mismo, se genera disfunción neurológica, inducida por activación del sistema del complemento, incremento de citoquinas pro inflamatorias y proteína C reactiva (4). También se ha evidenciado que la neuro inflamación descontrolada puede conducir a lesiones isquémicas, apoptosis y deterioro cognitivo (5), lo cual puede incidir en el dimorfismo sexual asociado a la sepsis (6). Estudios realizados en modelos murinos dan cuenta de que las microglías sobre activadas también pueden ser determinantes durante la encefalopatía asociada a sepsis (7).

Un buen número de biomarcadores propuestos en sepsis y neuro sepsis no presentan sensibilidad y especificidad adecuadas, debido a desregulación endotelial y trastornos de coagulación en el paciente séptico, así como sesgos en la implementación de métodos diagnósticos que evidencien rutas inflamatorias. Por tanto, los biomarcadores que evalúen fenómenos inmunotrombóticos coadyuvarían con la prevención de formas graves de sepsis, sobre todo cuando el paciente con sospecha es ingresado por urgencias (8). Los biomarcadores inmunológicos se consideran pieza clave en predicción y con poca demanda en diagnóstico y manejo clínico del progreso séptico (9, 10). El CD14 soluble (sCD14) es un polipéptido resultante de la escisión proteolítica del clúster de diferenciación 14 (CD14) presente en la mayoría de células inmunes, cartílagos, cerebro, hígado e intestino, el cual transduce señales inflamatorias durante la sepsis bacteriana con etiología Gram negativa, pudiéndose valorar como un biomarcador pronóstico de sepsis grave (11). Los niveles de sCD14 exhiben alta sensibilidad y especificidad, con significancia mayor en pacientes con foco infeccioso bacteriano asociado con sepsis (12). En recientes actualizaciones de sepsis al sCD14 se le atribuye un alto valor predictivo para el shock séptico, lo que significa un factor de riesgo independiente de mortalidad a 30 días en estos pacientes. En diversos estudios, la condición socio económica, la edad y el sexo se han vinculado como definitivos en la sepsis (13-15). A pesar de las limitaciones en el acceso a la atención especializada y diagnóstico oportuno de sepsis en países no desarrollados, los niveles séricos del sCD14 podrían resultar

de mucha utilidad al asociarlos con el proceso inflamatorio; por esta razón, el presente estudio establece su factibilidad en la sepsis y la neuro sepsis.

Metodología

Se hizo un estudio analítico con historias clínicas electrónicas y suero sanguíneo de 125 pacientes sépticos adultos, hombres y mujeres de todos los estratos sociales, diagnosticados por personal médico especializado de una clínica ubicada en Barranquilla (Colombia), entre febrero de 2017 y enero de 2021. Las muestras sanguíneas se procesaron y almacenaron en el laboratorio de inmunología de una institución de educación superior y se midieron los niveles del biomarcador sCD14, mediante el método inmunoanálisis ligado por enzima (ELISA). En todos los pacientes se tuvo en cuenta la mayoría de edad y la etiología bacteriana Gram negativa, que se definió mediante hemocultivo. Además, se tuvieron en cuenta los criterios de la evaluación de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis (SOFA) y SOFA rápida (qSOFA), los cuales fueron aplicados y definidos por personal médico especializado.

Procedimientos

La muestra sanguínea se obtuvo por venopunción aplicando los protocolos establecidos, por personal especializado de la clínica. El suero necesario para la medición del sCD14 se obtuvo mediante método de centrifugación, empleando centrifugadora marca Boeco, referencia 1800-12, serie 0000130-03, fabricada por Boeco (Andreas Hettich GmbH y Co. KG, 78532 Tuttingen, Germany). Este suero se mantuvo congelado hasta su procesamiento. La medición de los niveles séricos del sCD14 se realizó mediante ELISA directo, heterogéneo y de unión competitiva, empleando un kit marca Human, cumpliendo las instrucciones del fabricante. Los volúmenes de sueros y reactivos se midieron empleando micro pipetas marca Boeco, rango 10-100 μ L, serial No QE413607 y 100-1000 μ L, serial No QG458515. La densidad óptica (DO) de cada reacción se determinó mediante Microplate Reader, marca Biobase, modelo EL10A, fabricado por Biobase Biodustry (No 51 South Gongye Road, Jinan, Shandong, China), serial SNEL10A38182088E. Las mediciones se estandarizaron mediante curva por cada serie de determinaciones, utilizando tablas en Excel para tabular los resultados. Se establecieron los niveles del sCD14 como normal y elevado, según el fabricante.

Análisis estadístico

Se obtuvieron los valores de la media y desviación estándar, así como los de sensibilidad y especificidad. Para el contraste de hipótesis se usó el estadístico Mann-Whitney-Wilcoxon, corregido con el método de Bonferroni. El chi cuadrado se empleó para analizar los resultados del progreso a neuro sepsis y para este estudio el valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Consideraciones éticas

Para esta investigación se tuvieron en cuenta las normas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1975 y la Resolución 8430 de 1993 que definen las reglas en investigación con humanos y el Habeas Data en la protección de datos personales. El proyecto tuvo la aprobación de los comités éticos de las universidades Simón Bolívar de Colombia e Internacional Iberoamericana de México, mediante las resoluciones 046 PRO-CEI-USB0106-00 (00075) y CR-128, respectivamente. Los pacientes incluidos en el estudio firmaron un acta de consentimiento informado de manera voluntaria y comedida.

Resultados

De los 125 pacientes sépticos estudiados, 14 progresaron a neuro sepsis, 10 mujeres (13,5 %) y 4 hombres (7,8 %), mientras que 111 no progresaron, 64 mujeres (86,5 %) y 47 hombres (92,2 %) (tabla 1).

Tabla 1. Población sujeta de estudio

		Total	%	Progreso a neurosepsis			
				Si	%	No	%
Sexos	Masculino	74	59,2	10	13,5	64	86,5
	Femenino	51	40,8	4	7,8	47	92,2
Total		125	100	14	11,2	111	88,8

Fuente: Elaboración propia.

De los 14 pacientes con progreso a neuro sepsis, 10 mujeres (13,3 %) y 4 hombres (5,3 %) resultaron con niveles séricos elevados del sCD14. El progreso a neuro sepsis versus niveles elevados del sCD14 fue del 13,3 % en género femenino y 5,3 % para el masculino (tabla 2).

Tabla 2. Niveles séricos del sCD14 en sepsis y neuro sepsis en el total de la población

Nivel sérico de sCD14		f	%	m	%
Elevado (n=75)	PSSN (n=61)	33	44,0	28	37,3
	PSNS (n=14)	10	13,3	4	5,3
Normal (n=50)	PSSN (n=50)	31	62	19	38,0
	PSNS (n=0)	0	0,0	0	0,0

Fuente: Elaboración propia.

Nota. f: femenino, m: masculino, PSNS: paciente séptico con progreso a neuro sepsis, PSSN: paciente séptico sin progreso a neurosepsis.

La sensibilidad obtenida del sCD14 fue del 100 %, mientras la especificidad alcanzó el 45 %, es decir, los absolutos de pacientes sépticos que progresaron a neuro sepsis evidenciaron niveles séricos elevados del sCD14, en tanto 45 de cada 100 pacientes sin progreso a neuro sepsis resultaron con niveles séricos del sCD14 normales. Por otra parte, con los valores predictivos positivos del 18,7 % y negativos del 100 % se confirma que la población estudiada debía presentar niveles séricos normales del sCD14, a menos que evolucionaran a neuro sepsis, lo que corroboró este estudio (tabla 3).

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del sCD14 en progreso de sepsis a neuro sepsis

Parámetros	PSNS	PSSN	Total	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valor p
CSE	14	61	75	100	45	18,7	100	<0,0001
CSN	0	50	50					
Total	14	111	125					

Fuente: elaboración propia.

Nota. PSNS: paciente séptico con progreso a neuro sepsis, PSSN: paciente séptico sin progreso a neuro sepsis, CSE: concentración sérica elevada, CSN: concentración sérica normal, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Las concentraciones séricas del sCD14 encontradas en los pacientes con neuro sepsis (n = 14) fueron media \pm DE: 48,73 \pm 8,06 ng/mL, mientras que para los pacientes sépticos sin progreso a neuro sepsis (n = 111) resultaron 17,33 \pm 9,75 ng/mL, con p < 0,0001. Mediante chi cuadrado no resultó significativo el total de pacientes con progreso a neuro sepsis, con valor de 0,489 y p=0,484; en tanto que para el progreso a neuro sepsis el valor fue 115,14, con p < 0,000. El chi cuadrado de los niveles séricos elevados del sCD14 en neuro sepsis fue 8,717, con valor de p=0,003 (tabla 4).

Tabla 4. Estadístico chi cuadrado de los niveles séricos del sCD14 en el progreso a neuro sepsis

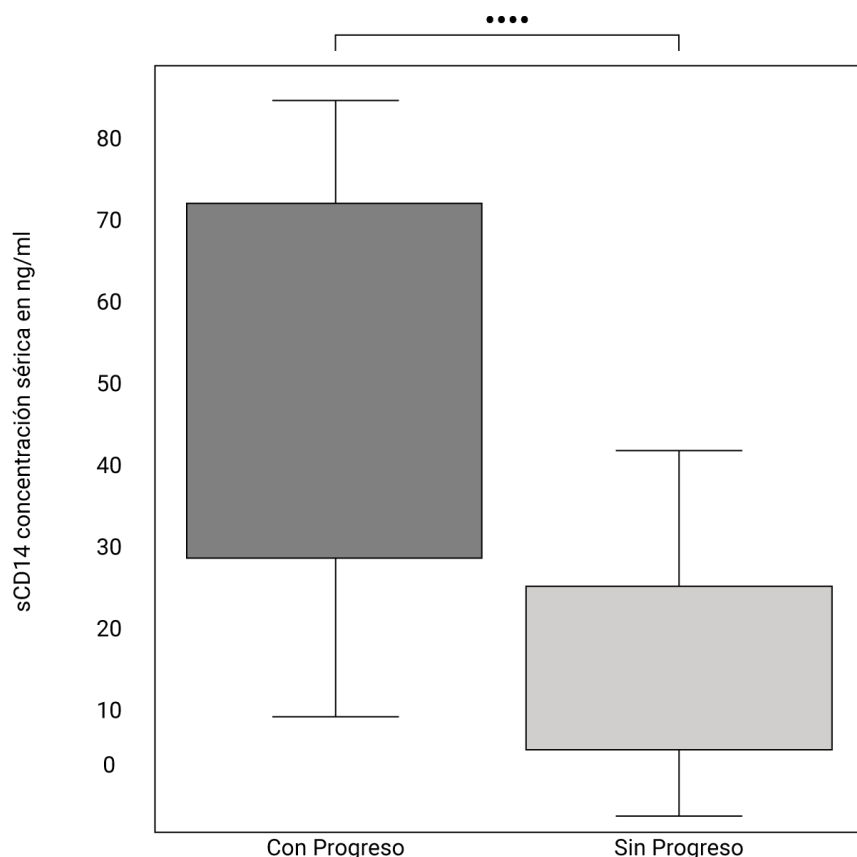
Parámetro	Chi cuadrado	valor p
TP	0,489195404	0,484286436
PSNS	115,1474963	<0,0001
PSSN	115,1474963	<0,0001
CSE	8,71742278	0,003151833
CSN	8,71742278	0,003151833

Fuente: elaboración propia.

Nota. TP: Total de pacientes, PSNS: paciente séptico con progreso a neuro sepsis, PSSN: paciente séptico sin progreso a neuro sepsis, CSE: concentración sérica elevada, CSN: concentración sérica normal.

Mediante el estadístico Mann-Whitney-Wilcoxon, con corrección de Bonferroni, se halló una alta significancia estadística, con valor de $p < 0,0001$ (****) en neuro sepsis, lo cual demuestra que los niveles séricos elevados de sCD14 en pacientes con sepsis pueden vincularse con progreso a neuro sepsis (figura 1).

Figura 1. Relación entre las concentraciones séricas de sCD14 en el progreso a neuro sepsis



Fuente: la figura se hizo empleando el paquete de Python SciPy 1.0 (Pauli Virtanen, 2020).

Nota. Prueba Mann-Whitney-Wilcoxon, con corrección de Bonferroni que muestra la relación estadística significativa entre los niveles séricos del sCD14 con la sepsis y progreso a neuro sepsis. Los valores de $p < 0,0001$ obtenidos se muestran como ****. sCD14: clúster de diferenciación soluble 14.

Discusión

Estos resultados muestran la asociación entre los niveles séricos del biomarcador sCD14 con la sepsis y la neuro sepsis. De igual manera, la diferencia entre los niveles de este biomarcador durante el progreso a neuro sepsis reviste relevancia, en el sentido de que como existe una

reducida probabilidad de que el paciente séptico con progreso a neuro sepsis exhiba niveles séricos elevados del sCD14, precisamente por ello se deben considerar los niveles séricos elevados de este biomarcador como factibles del progreso a dicha condición.

Estos resultados son similares en metodología y en las concentraciones séricas a los que se encontraron en otra investigación (16), en la que estudiaron pacientes con daño cerebral asociado con sepsis, empleando el método de ELISA para la medición de las concentraciones séricas de sCD14. La medición de este biomarcador al ingreso del paciente por urgencias reviste gran relevancia, porque pone de manifiesto el progreso de la sepsis, dada su alta sensibilidad y relación significativa, en concomitancia con la aplicación de la escala SOFA frente a sospecha de sepsis (17). Esto coincide con los resultados de este estudio, puesto que en algunos pacientes seleccionados sus niveles séricos del biomarcador sCD14 se determinaron durante su estancia en urgencias.

Cuando se contrasta al sCD14 con otros biomarcadores de inflamación aguda, como la proteína C reactiva, la cual tiene mayor sensibilidad, debido a que su elevación es más persistente por la activación de microglías y astrocitos en el sistema nervioso del paciente con neurosepsis y recluido en una unidad de cuidado intensivo (18). En el presente estudio esto fue coincidente, porque no se consideró la proteína C reactiva, debido, entre otras razones, a que suele incrementarse en muchos procesos inflamatorios agudos distintos a la sepsis.

Cuando se hace un mal manejo de los focos infecciosos, la probabilidad de sepsis y neuro sepsis aumenta. Esto se pudo constatar en esta investigación, debido a que la mayoría de pacientes presentaron focos de infección renal, pulmonar y digestiva, lo cual incide en la elevación temprana de los niveles séricos del sCD14, como sostiene Arakawa et al (15), que dichos focos infecciosos están mayormente relacionados con formas graves de sepsis (19).

Aunque algunos estudios coinciden en señalar que la medición del sCD14, en concomitancia con otros biomarcadores de inflamación aguda, le otorga mayor sensibilidad y especificidad, esto no soslaya con la alta relación estadística de este biomarcador, demostrada en el presente estudio y afianzadas con las altas tasas de mortalidad vinculadas con sus niveles séricos elevados, en población similar a la de esta investigación (20). Dada la gran actividad que tiene el CD14 durante el proceso inflamatorio en la sepsis con etiología Gram negativa y el progreso a shock séptico, es necesario medir su concentración sérica. Cabe tener en cuenta que la elevación y no resolución del proceso inflamatorio en estos pacientes puede llevar al consumo excesivo de las reservas energéticas, lo cual agrava aún más la condición séptica y el progreso a shock séptico. Por lo tanto, la medición de los niveles séricos del biomarcador sCD14 puede contribuir a prevenir formas graves de sepsis, incidiendo en la disminución de la mortalidad y los costos de atención en esta población.

Conclusiones

Los niveles séricos elevados del sCD14 en la sepsis con etiología bacteriana Gram negativa se asocian con el progreso a neuro sepsis en la población estudiada.

Por su alta sensibilidad, el sCD14 se puede emplear cuando es necesario evidenciar el progreso y la reversión de la condición de neuro sepsis.

Los niveles séricos del sCD14 se deben valorar como factibles en el progreso de neuro sepsis en pacientes sépticos con etiología bacteriana Gram negativa.

Referencias

1. Tanaka S, Couret D, Tran-Dinh A et al. High-density Lipoproteins During Sepsis: from Bench to Bedside. *Crit Care*. 2020;24(1):134. Published 2020 Apr 7. doi:10.1186/s13054-020-02860-3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140566/>.
2. Pandolfi F, Guillemot D, Watier L, Brun-Buisson C. Trends in Bacterial Sepsis Incidence and Mortality in France between 2015 and 2019 Based on National Health Data System (Système National des données de Santé (SNDS)): A Retrospective Observational Study. *BMJ Open*. 2022;12(5): e058205. Published 2022 May 24. doi:10.1136/bmjopen-2021-058205 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613798/>.
3. Maneta E, Aivalioti E, Tual-Chalot S et al. Endothelial Dysfunction and Immunothrombosis in Sepsis. *Front Immunol*. 2023; 14:1144229. Published 2023 Apr 4. doi:10.3389/fimmu.2023.1144229 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10110956/>.
4. Zou L, He J, Gu L et al. Brain Innate Immune Response via miRNA-TLR7 Sensing in Polymicrobial Sepsis. *Brain Behav Immun*. 2022; 100:10-24. doi: 10.1016/j.bbi.2021.11.007 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8766937/>.
5. Gao YL, Liu YC, Zhang X, Shou ST, Chai YF. Information on Regulatory T Cells in Sepsis-associated Encephalopathy. *Frontiers in Neurology*, 2022;13:830784. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.830784> <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.830784/full>.
6. Polcz VE, Barrios EL, Chapin B et al. Sex, Sepsis and The Brain: Defining The Role of Sexual Dimorphism on Neurocognitive Outcomes after Infection. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(12): 963-978. doi:10.1042/CS20220555 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10285043/>.

7. Moriyama N, Saito M, Ono Y, Yamashita K, Aoi T, Kotani J. Increased Interleukin-17-Producing $\gamma\delta$ T Cells in the Brain Exacerbate the Pathogenesis of Sepsis-Associated Encephalopathy and Sepsis-Induced Anxiety in Mice. *J Clin Med*. 2023;12(13):4309. Published 2023 Jun 27. doi:10.3390/jcm12134309 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10342653/>.
8. Arora J, Mendelson AA, Fox-Robichaud A. Sepsis: Network Pathophysiology and Implications for Early Diagnosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023;324(5): R613-R624. doi:10.1152/ajpregu.00003.2023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36878489/>.
9. Trzeciak A, Pietropaoli AP, Kim M. Biomarkers and Associated Immune Mechanisms for Early Detection and Therapeutic Management of Sepsis. *Immune Netw*. 2020;20(3): e23. Published 2020 Jun 22. doi:10.4110/in.2020.20. e23 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327151/>.
10. Kuye I, Anand V, Klompas M, Chan C, Kadri SS, Rhee C. Prevalence and Clinical Characteristics of Patients with Sepsis Discharge Diagnosis Codes and Short Lengths of Stay in U.S. Hospitals. *Crit Care Explor*. 2021;3(3): e0373. Published 2021 Mar 16. doi:10.1097/CCE.0000000000000373 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994044/>.
11. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD et al. Presepsin as a Potential Prognostic Marker for Sepsis According to Actual Practice Guidelines. *J Pers Med*. 2020;11(1):2. Published 2020 Dec 22. doi:10.3390/jpm11010002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7821919/>.
12. Azim A. Presepsin: A Promising Biomarker for Sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(2):117-118. doi:10.5005/jp-journals-10071-23741 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7922456/>.
13. Sheikh F, Douglas W, Catenacci V, Machon C, Fox-Robichaud AE. Social Determinants of Health Associated with the Development of Sepsis in Adults: A Scoping Review. *Crit Care Explor*. 2022;4(7):e0731. Published 2022 Jul 15. doi:10.1097/CCE.0000000000000731 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9937691/>.
14. Rose N, Matthäus-Krämer C, Schwarzkopf D, Scherag A, Born S, Reinhart K, Fleischmann-Struzek C. Association between Sepsis Incidence and Regional Socioeconomic Deprivation and Health Care Capacity in Germany: An Ecological Study. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 1636. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11629-4> <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-11629-4>.
15. Estenssoro E, Loudet CI, Edul VSK et al. Health Inequities in the Diagnosis and Outcome of Sepsis in Argentina: A Prospective Cohort Study. *Crit Care*. 2019;23(1):250. Published 2019 Jul 9. doi:10.1186/s13054-019-2522-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288865/>.

16. Olson NC, Koh I, Reiner AP et al. Soluble CD14, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease Risk in a Prospective Study: The REGARDS Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(6):e014241. doi:10.1161/JAHA.119.014241 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157955/>.
17. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus.* 2021;13(5):e15019. Published 2021 May 13. doi:10.7759/cureus.15019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150378/>.
18. Hassan EA, Abdel Rehim AS, Ahmed AO, Abdullahtif H, Attia A. Clinical Value of Presepsin in Comparison to hsCRP as a Monitoring and Early Prognostic Marker for Sepsis in Critically Ill Patients. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(2):36. Published 2019 Feb 2. doi:10.3390/medicina55020036 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409617/>.
19. Arakawa K, Saeki A, Ide R, Matsushita Y. Presepsin Cut-off Value for Diagnosis of Sepsis in Patients with Renal Dysfunction. *PloS one.* 2022; 17(9): e0273930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273930> <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0273930>.
20. Park J, Yoon JH, Ki HK, Ko JH, Moon HW. Performance of Presepsin and Procalcitonin Predicting Culture-proven Bacterial Infection and 28-day Mortality: A Cross Sectional Study. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9:954114. Published 2022 Aug 22. doi: 10.3389/fmed.2022.954114 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36072944/>.