

ORIGINAL

Niveles de neopterinina y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes críticos pediátricos[☆]



Raquel Gil-Gómez^a, Javier Blasco-Alonso^{b,c,*}, Pilar Sánchez-Yáñez^a,
Vanessa Rosa-Camacho^a y Guillermo Milano Manso^{a,c}

^a UGC de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^b Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, UGC de Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^c Grupo IBIMA Multidisciplinar Pediátrico de Investigación, Universidad de Málaga, Málaga, España

Recibido el 19 de septiembre de 2016; aceptado el 26 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 22 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Neopterinina;
Síndrome de
respuesta
inflamatoria
sistémica;
Enfermedad crítica;
Pediatría

Resumen

Introducción: La neopterinina y biopterina, subproductos de reacciones redox, son cofactores en la producción de óxido nítrico. **Hipótesis:** La neopterinina y biopterina plasmáticas sufren evolución diferente durante los primeros días de una enfermedad crítica en pediatría.

Métodos: Estudio prospectivo observacional monocéntrico en pacientes de 7 días-14 años ingresados en UCIP con criterios de SRIS. Se recogieron, al ingreso y a las 24 h, los niveles de neopterinina y biopterina, otros reactantes de fase aguda y datos clínicos.

Resultados: Se analizó a 28 pacientes, el 78,9% varones, de 5,04 años (RIQ 1,47-10,26), con PRISM II 2,0% (RIQ 1,1-5,0), ventilación mecánica (VM) en 90% (36,8% >24 h), duración de VM de 6,0 h (RIQ 3,7-102,0), ingreso en UCIP de 5,0 días (RIQ 2,7-18,7), media de VIS máximo de 0 (RIQ 0-14). La neopterinina inicial fue de $2,3 \pm 1,2$ nmol/l y a las 24 h de $2,3 \pm 1,4$ nmol/l. La biopterina basal fue $1,3 \pm 0,5$ nmol/l y a las 24 h $1,4 \pm 0,4$ nmol/l. La neopterinina fue significativamente mayor en estancia >6 días ($p = 0,02$), VM > 24 h ($p = 0,023$) y con complicaciones ($p = 0,05$). La neopterinina se correlaciona de forma directa con la duración de VM ($\rho = 0,6$; $p = 0,011$), la estancia en UCIP ($\rho = 0,75$; $p < 0,0001$) y el VIS ($\rho = 0,73$; $p = 0,001$). Adicionalmente, la biopterina se correlaciona directamente con el PRISM ($\rho = 0,61$; $p = 0,008$) y la cifra de leucocitos ($\rho = 0,88$; $p = 0,002$).

[☆] El manuscrito se presentó parcialmente en la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos en Pamplona en mayo de 2016.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierblascoalonso@yahoo.es (J. Blasco-Alonso).

KEYWORDS

Neopterin;
Systemic
inflammatory
response syndrome;
Critical illness;
Paediatrics

Discusión: Existe un ascenso de neopterin con mayor estancia, mayor VIS, VM más duradera y aparición de complicaciones, lo que refleja una activación del sistema inmune celular en los más graves.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neopterin levels and systemic inflammatory response syndrome in pediatric critically ill patients

Abstract

Introduction: Neopterin and biopterin are sub-products of redox reactions, which act as cofactors of enzymes responsible for nitric oxide production. The hypothesis is presented that plasma neopterin and biopterin evolve differently during the first days in a critically ill child.

Methods: A single-centre prospective observational study was conducted on patients 7 days to 14 years admitted to our Paediatric Intensive Care Unit (PICU) and that met Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria. Neopterin and biopterin levels, as well as other acute phase reactants, were collected at admission and at 24 h.

Results: A total of 28 patients were included, of which 78.9% were male, The median age was 5.04 years (interquartile range [IQR] 1.47-10.26), and PRISM II 2.0% (IQR 1.1-5.0). Mechanical ventilation (MV) was used in 90% of patients, with a median duration of 6.0 hrs (IQR 3.7-102.0). The median length of stay in PICU was 5.0 days (IQR 2.7-18.7), maximum VIS mean of 0 (IQR 0-14). Baseline neopterin level was 2.3 ± 1.2 nmol/l and at 24 h it was 2.3 ± 1.4 nmol/l. Baseline biopterin was 1.3 ± 0.5 nmol/l and 1.4 ± 0.4 nmol/l at 24 h. Neopterin levels were significantly higher in patients with PICU length of stay > 6 days ($P=.02$), patients who needed MV >24 h ($P=.023$), and those who developed complications ($P=.05$). Neopterin correlates directly and is statistically significant with the duration of MV ($\rho=.6$, $P=.011$), PICU length of stay ($\rho=.75$, $P<.0001$), and VIS ($\rho=.73$, $P=.001$). Additionally, biopterin directly correlates with the PRISM ($\rho=.61$, $P=.008$).

Discussion: There is a higher neopterin level when there is a longer PICU stay, higher VIS score, longer time on MV, and occurrence of complications, indicating the involvement of an activation of the cellular immune system.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Se ha demostrado que en situaciones de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) hay un aumento en la actividad de la NOS inducible calcio-independiente^{1,2}. En las 2 últimas décadas, varias revisiones sistemáticas han presentado datos convincentes sobre el papel de marcadores de inflamación sistémica bien conocidos³⁻⁶, tales como la proteína C reactiva (PCR), el amiloide sérico A, la interleucina-6 (IL-6) y las metaloproteinasas de matriz, entre otras, como marcadores de SRIS.

La activación macrófagica es un marcador de inflamación crónica latente en las paredes arteriales que muy probablemente resulta de la interacción entre los macrófagos y las lipoproteínas oxidadas. Los macrófagos activados son la fuente más importante de citocinas proinflamatorias como la IL-1- β y el TNF- α , y contribuyen a la progresión e inestabilidad de las placas ateroscleróticas. La activación de macrófagos por el interferón- γ liberado por células T activadas va acompañada de la liberación de 2-amino-4-oxo-6 (D-eritro-1',2',3'-trihidroxipropil)-dihidropteridina (D-eritro-neopterin).

Por consiguiente, la producción de neopterin estaría estrechamente relacionada con la activación de la inmunidad celular⁷. La función biológica de la neopterin no ha sido totalmente esclarecida: está asociada a la síntesis de óxido nítrico y a la formación de metabolitos reactivos de oxígeno, y podría ser tóxica para los microorganismos⁸. La elevación de la neopterin se ha asociado al daño endotelial, enfermedades neoplásicas e inflamatorias y al riesgo de complicaciones sépticas.

La monitorización de la neopterin ha demostrado ser útil en el seguimiento de condiciones patológicas asociadas a la activación de la inmunidad celular⁹, como neoplasias, enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos, inmunodeficiencias congénitas y sida¹⁰. En algunas publicaciones su elevación se asocia a la presencia de infecciones virales y bacterianas. La mayoría de esos estudios se realizaron en un número reducido de individuos.

La neopterin también se considera un biomarcador de la inestabilidad de la placa aterosclerótica en las arterias coronarias y carótidas¹¹. Este producto biológico liberado por macrófagos activados actúa como un prooxidante. Por tanto, la neopterin juega un papel fundamental en

el proceso inflamatorio y la fisiopatología del proceso aterogénico, así como en la muerte celular¹².

El objetivo de este trabajo es determinar la correlación entre los niveles plasmáticos de neopterin y biopterina y la gravedad y el grado de SRIS.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo observacional monocéntrico en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP) entre noviembre de 2014 y febrero de 2015 que cumplían los criterios de admisión: edad de 7 días a 14 años, criterios de SRIS y consentimiento informado firmado. Los criterios de exclusión fueron: resección intestinal, radioterapia abdominal, inflamación o necrosis intestinal (enterocolitis, mucositis...), desarrollo de hipertensión pulmonar y edad inferior a 7 días. Los niveles plasmáticos de neopterin y biopterina se midieron en el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM, Universidad Autónoma de Madrid), utilizando como referencia de normalidad los niveles de niños sanos no ingresados, sin enfermedad conocida y sin infección activa en el mes previo, según los datos del CEDEM.

Se consideró la presencia de SRIS si se cumplían 2 o más de las siguientes condiciones¹³:

- Temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Taquicardia:
 - Niños <5 años: frecuencia cardiaca (FC) $> 180/\text{min}$.
 - Niños > 5 años: FC $> 150/\text{min}$.
- Taquipnea:
 - Lactantes: frecuencia respiratoria (FR) $> 60/\text{min}$.
 - Niños: FR $> 50/\text{min}$.
- $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$.
- Leucocitos: $>12.000/\text{cm}^3$, $<4.000/\text{cm}^3$ o $>10\%$ de formas inmaduras.

Se revisaron los datos clínicos (duración de estancia en la UCIP, duración de ventilación mecánica, soporte vasoactivo evaluado por medio del índice inotrópico-vasoactivo [*vasoactive-inotropic score* –VIS–]) y valores analíticos [leucocitos, ácido úrico, PCR, procalcitonina –PCT–, albúmina, lactato, neopterin y biopterina]. Para la determinación de neopterin y biopterina, se recogieron muestras de sangre en papel de filtro Sys 903, que se analizaron en el momento por medio de cromatografía líquida de alta resolución, y se realizaron 2 determinaciones por muestra para evaluar la variabilidad del test. Las muestras de sangre en papel se conservaron congeladas a -20°C , en ambiente seco y protegidas de la luz. Las muestras para la determinación de otros reactantes de fase aguda se recogieron al ingreso, a las 24 h y a los 3 días.

El riesgo pediátrico de mortalidad (PRISM) es una escala de predicción desarrollada para establecer los parámetros fisiológicos requeridos para evaluar el riesgo de mortalidad en la UCIP y para obtener una ponderación objetiva de las variables analizadas. Los resultados se ajustaron por edad (meses) y se expresaron como porcentaje (riesgo de mortalidad). La gravedad de la disfunción respiratoria se evaluó por medio de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Se recogieron la dosis y tiempos de administración de dopamina, dobutamina,

adrenalina, noradrenalina, milrinona y vasopresina durante las primeras 48 h. En nuestro análisis, el VIS se calculó según lo descrito por Gaies et al.¹⁴.

$$\begin{aligned} \text{VIS} = & \text{dopamina (mg/kg/ min)} + \text{dobutamina (mg/kg/min)} \\ & + 100 \times \text{adrenalina (mg/kg/ min)} \\ & + 10 \times \text{milrinona (mg/kg/ min)} \\ & + 10.000 \times \text{vasopresina (U/kg/ min)} \\ & + 100 \times \text{noradrenalina (mg/kg/ min)} \end{aligned}$$

Consideramos que había disfunción neurológica al encontrar lesiones cerebrovasculares (prueba de imagen) o si la saturación cerebral de oxígeno descendía un 20% o más de la saturación basal durante 15 s (desaturación cerebral). Se estableció la necesidad de una estancia de una semana o más en cuidados intensivos como un marcador de morbilidad. Se definió la disfunción pulmonar como un coeficiente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 300 y la disfunción renal como un nivel plasmático de creatinina elevado más de un 20% con respecto al basal. La evolución se consideró desfavorable cuando el paciente desarrolló disfunción pulmonar, renal, hemodinámica (que requería tratamiento con 2 o más agentes vasoactivos) o neurológica (epilepsia o accidente cerebrovascular) o acabó falleciendo. Así, los pacientes se dividieron en 2 grupos (evolución favorable y evolución desfavorable).

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los sujetos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Centro Provincial de Málaga. Se llevó a cabo un análisis descriptivo, expresando las variables continuas como mediana y rango intercuartílico (RIQ) y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. La comparación entre grupos de variables con distribución normal y varianza homogénea se realizó mediante la *t* de Student para muestras independientes. Para variables que no pasaron las pruebas de normalidad y de homogeneidad de varianzas, la comparación se hizo mediante la prueba U de Mann-Whitney. La comparación de las medias de los pacientes de los grupos favorable, desfavorable y de control se realizó por medio de ANOVA. La correlación entre variables se evaluó mediante la ρ de Spearman. Se estableció un nivel de significación estadística para 2 colas de $p < 0,05$.

Resultados

La selección inicial incluyó a 108 pacientes; 37 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión; quedaron un total de 71, de los que finalmente se incluyó a 28 en el estudio (fig. 1).

Se acabó incluyendo a 28 pacientes: el 78,9% eran varones, el 25% menores de un año de edad, y la edad mediana era de 5,04 meses (RIQ: 1,47-10,26). El PRISM II en las primeras 24 h de ingreso fue 2,0% (RIQ: 1,1-5,0), la duración promedio de la estancia en la UCIP fue de 5,0 días (RIQ: 2,7-18,7), con 10 pacientes ingresados más de 6 días. La ventilación mecánica se utilizó en el 90,2% de los pacientes ingresados, con una duración mediana de 6,0 h (RIQ: 3,7-102,0), superando las 24 h en tan solo 9 pacientes (32%); se administraron agentes vasoactivos en el 33,3%, con un

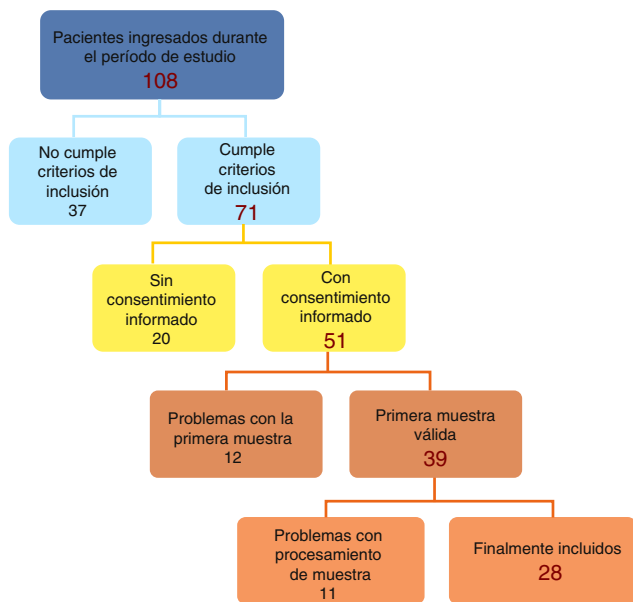


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección.

VIS máximo medio de $7,33 \pm 11,5$ (mediana: 0; RIQ: 0-14). Las principales causas de ingreso fueron cirugía cardíaca (39%), neurocirugía (18%), insuficiencia respiratoria (14%), sepsis (4%) y otras (25%). Hubo 6 pacientes que desarrollaron complicaciones. La inestabilidad hemodinámica fue la complicación más frecuente (21%), seguida de la dificultad respiratoria (18%), disfunción renal (11%) y disfunción neurológica (3,5%). Dos pacientes fallecieron durante el seguimiento.

El análisis de la PCR en muestras recogidas a las 0 h, 24 h y al tercer día (fig. 2) mostró un aumento estadísticamente

significativo de la PCR durante los 3 primeros días. En cuanto a la PCT, su elevación alcanzó el nivel máximo a las 24 h. Los resultados del lactato y el ácido úrico se muestran en la figura 3, sin encontrar una diferencia significativa entre las muestras.

La neopterinina (fig. 4) en las primeras horas del ingreso fue de $2,3 \pm 1,2$ y de $2,3 \pm 1,4$ nmol/l a las 24 h, ambas dentro del rango normal ($0,7-3,8$ nmol/l). La biopterina basal fue de $1,3 \pm 0,5$ y de $1,4 \pm 0,4$ nmol/l a las 24 h (rango normal: $0,6-1,5$ nmol/l).

El nivel de neopterinina fue significativamente mayor en pacientes con estancias > 6 días ($p=0,02$), que recibieron ventilación mecánica durante más de 24 h ($p=0,023$) y con complicaciones ($p=0,05$). La neopterinina se correlacionaba directamente (fig. 5) con la duración de la ventilación mecánica ($\rho=0,6$; $p=0,011$), la estancia en la UCIP ($\rho=0,75$; $p<0,0001$) y el VIS máximo ($\rho=0,73$; $p=0,001$). Asimismo, la biopterina se correlacionaba directamente con la puntuación PRISM ($\rho=0,61$; $p=0,008$) y la cifra de leucocitos ($\rho=0,88$; $p=0,002$). No se encontró correlación con los niveles observados de PCR, PCT, lactato ni ácido úrico.

En la comparación de pacientes con evolución favorable y desfavorable, los niveles basales de neopterinina fueron similares ($2,21 \pm 1,22$ vs. $2,8 \pm 1,25$), no obstante, con una diferencia significativa a las 24 h ($2,0 \pm 0,98$ vs. $3,83 \pm 2,77$; $p=0,049$).

Hubo una clara diferencia entre los pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular (niveles más altos de neopterinina y biopterina tanto basales como de 24 h) y el resto de los ingresos (tabla 1).

Con una neopterinina basal de $2,3$ nmol/l, la *odds ratio* para una estancia prolongada fue de $13,3$ ($1,05-26,6$); con una neopterinina basal de $2,8$ nmol/l la *odds ratio* para complicaciones fue de 8 ($2,1-23,2$) y con una neopterinina de 24 h de $2,35$ nmol/l fue de 13 ($1,9-28,7$).

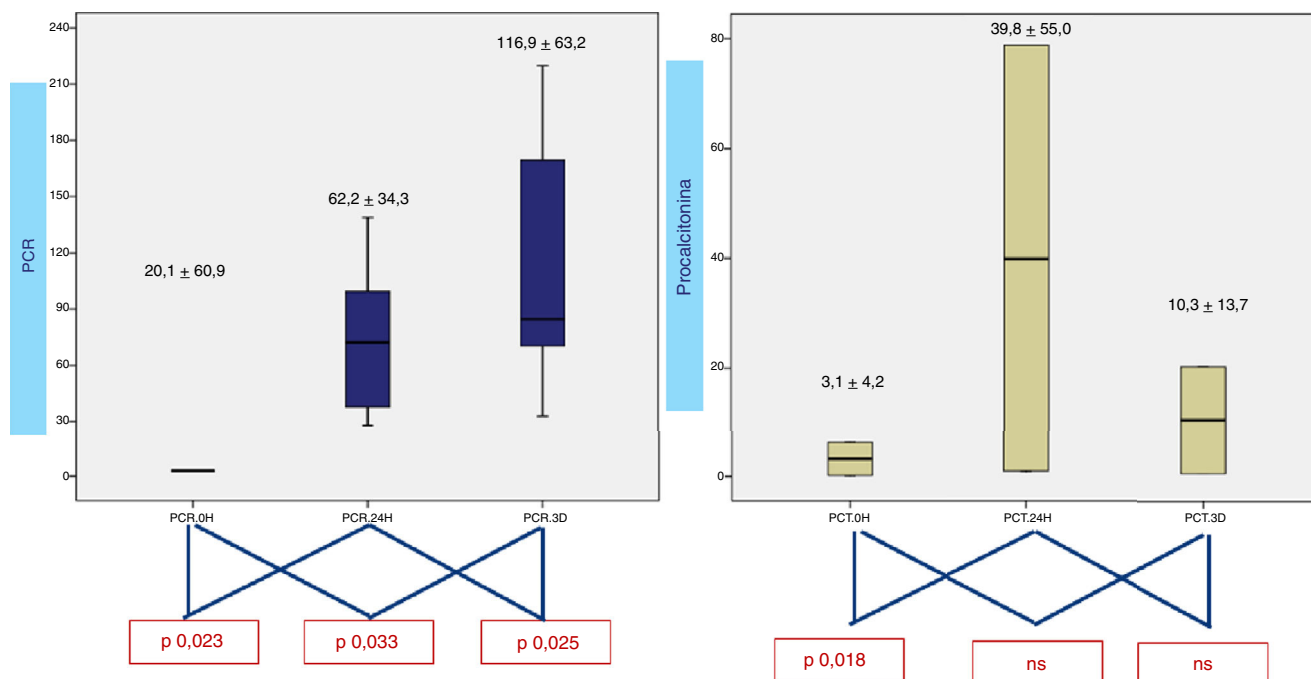


Figura 2 Cinética de la PCR y la PCT plasmáticas.

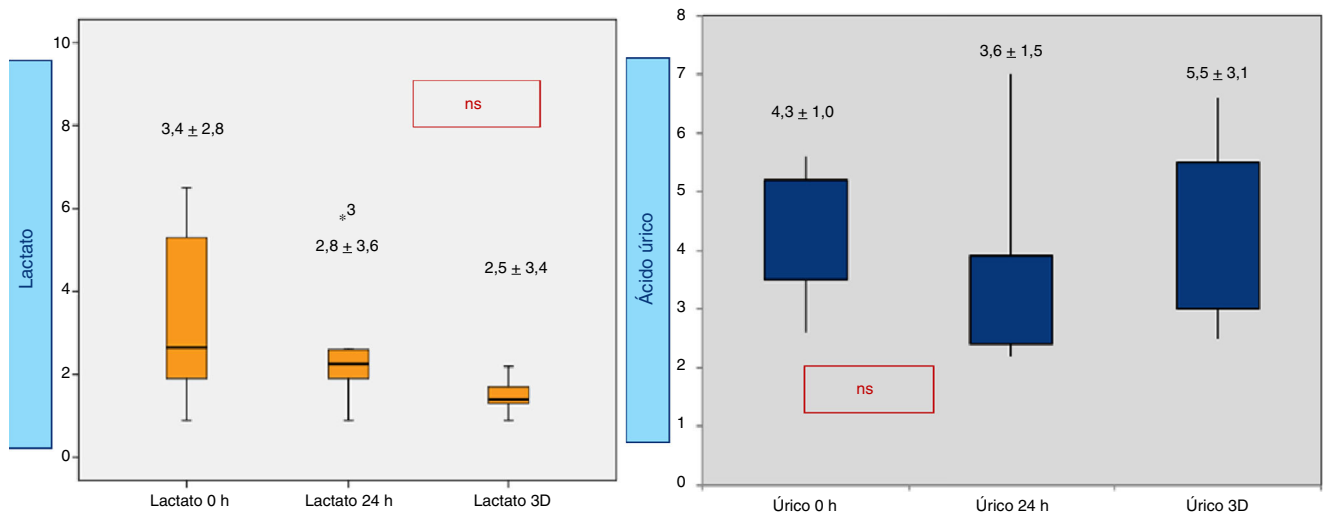


Figura 3 Cinética del ácido láctico y ácido úrico plasmáticos.

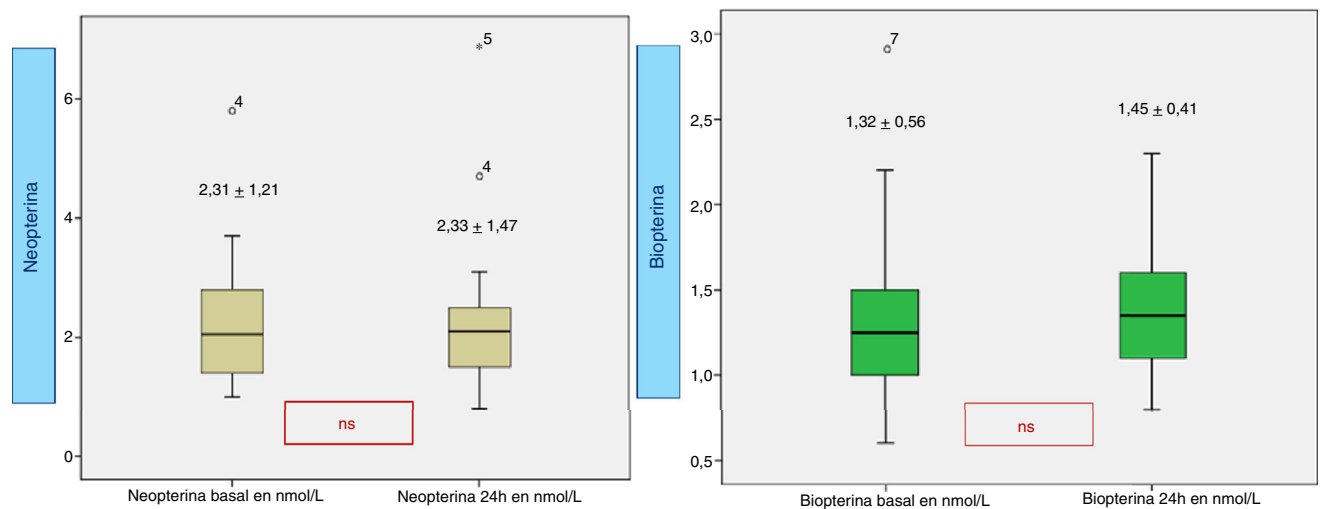


Figura 4 Cinética de la neopterin y la biopterina (nmol/l).

Tabla 1 Neopterin y biopterina por motivo de ingreso

	No cardiovascular n = 17	Cardiovascular n = 11	p
Neopterin basal (nmol/l)	1,69 ± 0,64	3,25 ± 1,35	0,022
Neopterin 24 h (nmol/l)	1,67 ± 0,61	3,30 ± 1,93	0,024
Biopterina basal (nmol/l)	1,09 ± 0,34	1,65 ± 0,70	0,043
Biopterina 24 h (nmol/l)	1,31 ± 0,30	1,65 ± 0,51	NS

Discusión

En el presente estudio, las concentraciones de PCR y PCT cambiaron durante los 3 primeros días de ingreso. No obstante, las concentraciones empezaron a subir en las primeras 6 h de postoperatorio, alcanzaron el máximo a las 24 h para la PCT y a los 3 días para la PCR, tal y como se ha descrito en otros estudios^{5,6,15}.

El estudio se centró en el papel que desempeña la neopterin en el SRIS en pacientes pediátricos. Al contrario

que en otros estudios, nuestros resultados mostraron concentraciones plasmáticas similares de este marcador en comparación con los niveles normales proporcionados por el laboratorio^{11,16}; aun así, los niveles fueron más altos en pacientes con estancias más largas en la UCIP, ventilación mecánica más prolongada y mayor necesidad de agentes inotrópicos. Estos resultados sirven para resaltar el proceso de activación macrofágica en pacientes ingresados en la UCIP.

Encontramos diferencias altamente significativas entre pacientes cardiovasculares y no cardiovasculares en cada día

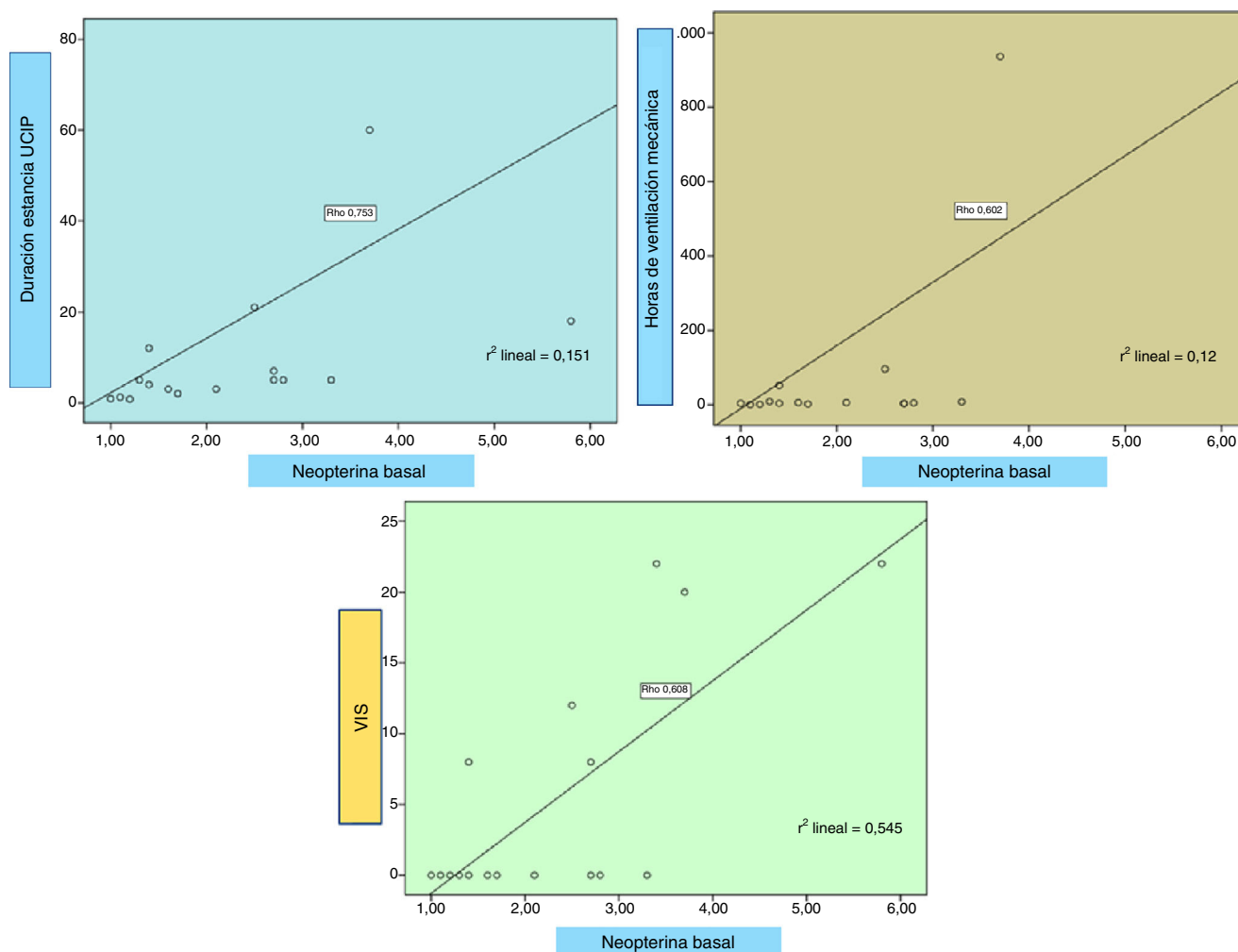


Figura 5 Correlación de la neopterina basal y la duración de estancia en la UCIP, horas de VM y VIS.

evaluado durante el período de observación, de forma similar a lo publicado previamente¹⁷. Este hallazgo podría estar relacionado con un aumento del estrés oxidativo causado por una baja perfusión crónica⁶. Por otro lado, pacientes con la misma presentación clínica de base pero con niveles de neopterina inferiores medidos en el mismo momento tuvieron un VIS menor. Además de un aumento sostenido, los pacientes con peor evolución mostraron niveles de neopterina significativamente mayores a las 24 h. Hace años que se sabe que el *bypass* cardiopulmonar se asocia a una respuesta inflamatoria generalizada. Se cree que la exposición de células sanguíneas y plasma a membranas artificiales y la activación de distintos tipos de células en contexto de isquemia-reperusión tienen un papel importante en el desarrollo de esta respuesta inflamatoria generalizada¹⁴. Las moléculas de adhesión solubles liberadas en la sangre se consideran marcadores de la activación celular y reflejan la extensión de la inflamación y el daño endotelial.

No se pudo establecer una asociación con los parámetros diagnósticos de SRIS: PCR, PCT, ácido úrico o lactato. La inducción de estos parámetros también es multifactorial, y puede producirse a causa de infección, inflamación

sistémica grave, disfunción de órganos, daño tisular y muchas otras etiologías. Algunos estudios han encontrado un valor diagnóstico limitado en la identificación de etiologías infecciosas en pacientes críticos tanto para la PCT como para la PCR¹⁸. Varias publicaciones indican que, de hecho, la PCT y la PCR en particular son parámetros inducidos con mayor potencia en pacientes en quienes la respuesta inflamatoria sistémica se complica con infección, o viceversa. Los niveles de PCR ya se encuentran elevados en fases menos graves de disfunción de órganos e inflamación sistémica, pero no aumentan excesivamente en las fases más graves de la enfermedad^{19,20}.

Dentro de la perspectiva relativamente nueva que atribuye a la inflamación un papel importante en la fisiopatología del fallo multiorgánico, la posibilidad de que la neopterina tenga un papel activo en los mecanismos responsables del SRIS no deja de tener su interés^{11,15,17}.

Nuestros hallazgos ofrecen una manera alternativa de detectar la respuesta inflamatoria en pacientes críticamente enfermos y señalan que la neopterina podría servir como marcador pronóstico.

Proponemos la existencia de una conexión entre niveles elevados de neopterina y un perfil menos favorable de

SRIS, apuntando a un uso potencial de la neopterina en el ámbito clínico como marcador de actividad de enfermedad en pacientes con enfermedad cardiovascular. Su uso podría ayudar a identificar a pacientes con mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares, que podrían beneficiarse del uso urgente de estrategias preventivas o de investigaciones diagnósticas exhaustivas así como de tratamiento, dependiendo de sus comorbilidades.

Aunque queda mucho por hacer, nuestro trabajo ha generado hallazgos importantes en el campo de la respuesta inmunitaria a la enfermedad crítica. Reconociendo las limitaciones del proceso de datos, constatamos que el estudio presenta limitaciones, y si bien este trabajo ha dado lugar a algunos hallazgos preliminares, su diseño no está exento de deficiencias. Las limitaciones principales del estudio fueron su reducido tamaño muestral y el alto número de pérdidas relacionadas con la obtención y el procesamiento de muestras.

Conclusiones

En conclusión, la neopterina puede considerarse un reflejo del proceso de activación de los macrófagos. Con base en nuestros hallazgos, nuestra hipótesis es que el nivel plasmático de neopterina serviría para inferir la implicación de los macrófagos activados que, a su vez, pueden promover el estrés oxidativo. El nivel plasmático de neopterina también puede considerarse una diana nueva y versátil para procedimientos médicos y quirúrgicos en pacientes ingresados en la UCIP. En consecuencia, se requieren protocolos médicos nuevos y originales para abordar esta cuestión en la protección contra el proceso inflamatorio, con la neopterina como marcador novel para monitorizar su eficacia.

Autoría/colaboradores

R. Gil-Gómez fue el principal responsable del desarrollo del protocolo, el reclutamiento de pacientes, la evaluación de los resultados, el análisis preliminar de datos y la redacción del manuscrito.

J. Blasco-Alonso contribuyó a desarrollar el protocolo y el marco analítico del estudio, fue responsable del reclutamiento de pacientes y contribuyó a la redacción del manuscrito.

P. Sánchez y V. Rosa contribuyeron al marco analítico y la redacción del manuscrito.

G. Milano supervisó el diseño y la ejecución del estudio, y contribuyó a la revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kissoon N, Uyeki TM. Sepsis and the global burden of disease in children. *JAMA Pediatr.* 2016;170:107–8.
- Piton G, Belon F, Cypriani B, Regnard J, Puyraveau M, Manzon C, et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med.* 2013;41:2169–76.
- Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, Marx G, Russwurm S, Bauer M, et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth.* 2007 Jun;98:775–84.
- Blasco-Alonso J, Sánchez Yáñez P, Rosa Camacho V, Camacho Alonso JM, Yahyaoui Macías R, Gil-Gómez R, et al. Citrulline and arginine kinetics and its value as a prognostic factor in pediatric critically ill patients. *An Pediatr (Barc).* 2015;83:257–63.
- Gil-Gómez R, Blasco-Alonso J, Castillo-Martín R, Milano-Manso G. Prognostic indicators after cardiac surgery in children and their relationship with the oxidative stress response. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2016;63:3–12.
- Gil-Gómez R, Blasco-Alonso J, Castillo Martín R, González-Correa JA, de la Cruz-Cortés JP, Milano-Manso G. Oxidative stress response after cardiac surgery in children. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68:256–7.
- Nageswara Rao GS, Gurumurthy PE, Cherian KM. The clinical and biochemical parameters in relation to the serum neopterin levels in Indian children and adolescents. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:618–21.
- De Rosa S, Cirillo P, Pacileo M, Petrillo G, D'Ascoli GL, Maresca F, et al. Neopterin: From forgotten biomarker to leading actor in cardiovascular pathophysiology. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9:188–99.
- Signorelli SS, Anzaldi M, Fiore V, Candido S, Di Marco R, Mangano K, et al. Neopterin: A potential marker in chronic peripheral arterial disease. *Mol Med Rep.* 2013;7:1855–8.
- Panero A, Nogales A. Neopterin como marcador de la activación inmune en infecciones víricas y bacterianas. *An Esp Pediatr.* 1996;45:597–602.
- Baydar T, Yuksel O, Sahin TT, Dikmen K, Girgin G, Sipahi H, et al. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2009;24:318–21.
- Sugioka K, Naruko T, Hozumi T, Nakagawa M, Kitabayashi C, Ikura Y, et al. Elevated levels of neopterin are associated with carotid plaques with complex morphology in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2010;208:524–30.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2–8.
- Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:234–8.
- Ayaz L, Unlu A, Sucu N, Tamer L, Atik U, Sungur MA. Role of neopterin, C-reactive protein and myeloperoxidase in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Med Princ Pract.* 2010;19:479–84.
- Karu I, Taal G, Zilmer K, Pruunsild C, Starkopf J, Zilmer M. Inflammatoroxidative stress during the first week after different types of cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J.* 2010;44:119–24.
- Skrak P, Kovacicova L, Kunovsky P. Procalcitonin, neopterin and C-reactive protein after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Bratisl Lek Listy.* 2007;108:501–5.
- Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4:195–9.
- Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martínez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intens Care Med.* 2007;33:477–84.
- Ma L, Zhang H, Yin YL, Guo WZ, Ma YQ, Wang YB, et al. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine.* 2016;88:126–35.