

Precisión diagnóstica de presepsina y proteína C-reactiva en estadios iniciales de sepsis neonatal: estudio prospectivo

Carolina Giudice¹ , María F. Galletti¹ , Graciela B. Jiménez², Gonzalo L. Mariani¹ 

RESUMEN

Introducción. La sepsis neonatal es una complicación frecuente en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Los biomarcadores tienen ciertas limitaciones y estudios recientes sugieren que la presepsina (PSEP) podría utilizarse en el diagnóstico precoz.

Objetivo. Determinar la precisión diagnóstica temprana de PSEP en neonatos con sospecha de sepsis y compararla con la proteína C-reactiva (PCR).

Población y métodos. Estudio prospectivo, de corte transversal, en neonatos con sospecha de sepsis precoz o tardía. Definimos sepsis confirmada con hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo positivos y se excluyeron pacientes con anomalías congénitas, tratamiento antibiótico en curso y falta de consentimiento informado de los padres. Se realizaron curvas ROC para la PSEP y PCR.

Resultados. Se incluyeron 150 eventos de sospecha de sepsis en 122 neonatos. La mediana de edad gestacional fue de 32 semanas (RIC 29-37) y de peso al nacer, 1530 gramos (RIC 990-2705). La incidencia de sepsis confirmada fue del 12 % (IC95% 7,3-18,3) y la mediana de PSEP fue de 511 pg/ml (RIC 392-785) sin diferencia estadísticamente significativa entre sepsis confirmada, sepsis clínica y sin sepsis. La curva ROC de PSEP en sepsis confirmada fue de 0,62 (IC95% 0,48-0,76) y de 0,77 (IC95% 0,68-0,86) para la PCR. El mejor punto de corte de PSEP fue de 447 pg/ml y 14,8 mg/dl de PCR.

Conclusión. La precisión diagnóstica de PSEP es baja en el estadio inicial de sepsis.

Palabras clave: presepsina; proteína C-reactiva; sepsis neonatal; recién nacido prematuro; biomarcadores.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10961>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10961.eng>

Cómo citar: Giudice C, Galletti MF, Jiménez GB, Mariani GL. Precisión diagnóstica de presepsina y proteína C-reactiva en estadios iniciales de sepsis neonatal: estudio prospectivo. Arch Argent Pediatr. 2026;e202510961. Primero en Internet 23-JUL-2026.

¹ Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría; ² Laboratorio Central; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Carolina Giudice: carolina.giudice@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: El estudio fue financiado en parte con un subsidio de la Agencia Nacional Promoción Científica y Tecnológica (Disposición 665/15 del 19 de noviembre de 2015).

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-11-2025

Aceptado: 15-5-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una de las principales causas de muerte y deterioro neurológico en los recién nacidos ingresados en la UCIN, especialmente en los de muy bajo peso al nacer (MBPN).^{1,2} El diagnóstico precoz es desafiante porque los signos y síntomas son inespecíficos, y provocan el uso inadecuado de antibióticos.³ El patrón de oro para el diagnóstico es el hemocultivo, aun con sus factores limitantes como son el tiempo transcurrido hasta su positividad, el volumen de la muestra y la contaminación. En la actualidad, la proteína C-reactiva (PCR) es el biomarcador más utilizado a pesar de su baja sensibilidad (S) en estadios iniciales de sepsis, la variación con la edad gestacional (EG) y su incremento en enfermedades no infecciosas (asfixia neonatal, hemorragia intraventricular y estados postoperatorios).⁴ La respuesta inflamatoria sistémica que se genera en los neonatos desencadena un desequilibrio de la homeostasis con un efecto sistémico potencialmente desmedido, por lo que la búsqueda de un marcador sensible y específico de sepsis continúa siendo un desafío.

La presepsina (PSEP) es un péptido de bajo peso molecular (subtipo CD14 soluble) liberado por desprendimiento de la membrana de monocitos y macrófagos tras su estimulación por bacterias. Estudios en adultos demostraron una S y una especificidad (E) elevadas y mejor área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) que la PCR, sugiriendo que podría ser un biomarcador precoz y fiable de sepsis.^{5,6} Algunos estudios definen la PSEP como un biomarcador preciso en neonatos, independiente de la EG, y en su mayoría compararon neonatos sanos con enfermos.⁷⁻⁹ En la última década, algunos artículos encuentran cierto poder discriminatorio, así como también mayor precisión para la identificación de neonatos sépticos con mayor riesgo de rápido empeoramiento clínico.¹⁰⁻¹²

Un estudio multicéntrico publicado en 2025 comparó los valores de PSEP basales (al nacimiento sin signos de sepsis) con valores posteriores de eventos de sepsis en recién nacidos entre 35-39 semanas; se encontraron también diferencias estadísticamente significativas.¹³

El objetivo primario de este trabajo fue determinar la precisión diagnóstica temprana de PSEP en recién nacidos a término y pretérmino con sospecha de sepsis temprana o tardía. El objetivo secundario fue compararla con la PCR.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal de un solo centro en el que se incluyeron prospectivamente todos los recién nacidos a término y pretérmino internados en la UCIN en quienes se sospechó sepsis desde septiembre del 2016 hasta completar el número calculado en agosto del 2018.

Los criterios de exclusión fueron las anomalías congénitas mayores, infecciones congénitas TORCH, *hydrops* fetal, síndromes genéticos, tratamiento antibiótico en curso, extravío de muestra y la falta o rechazo de consentimiento informado de ambos padres.

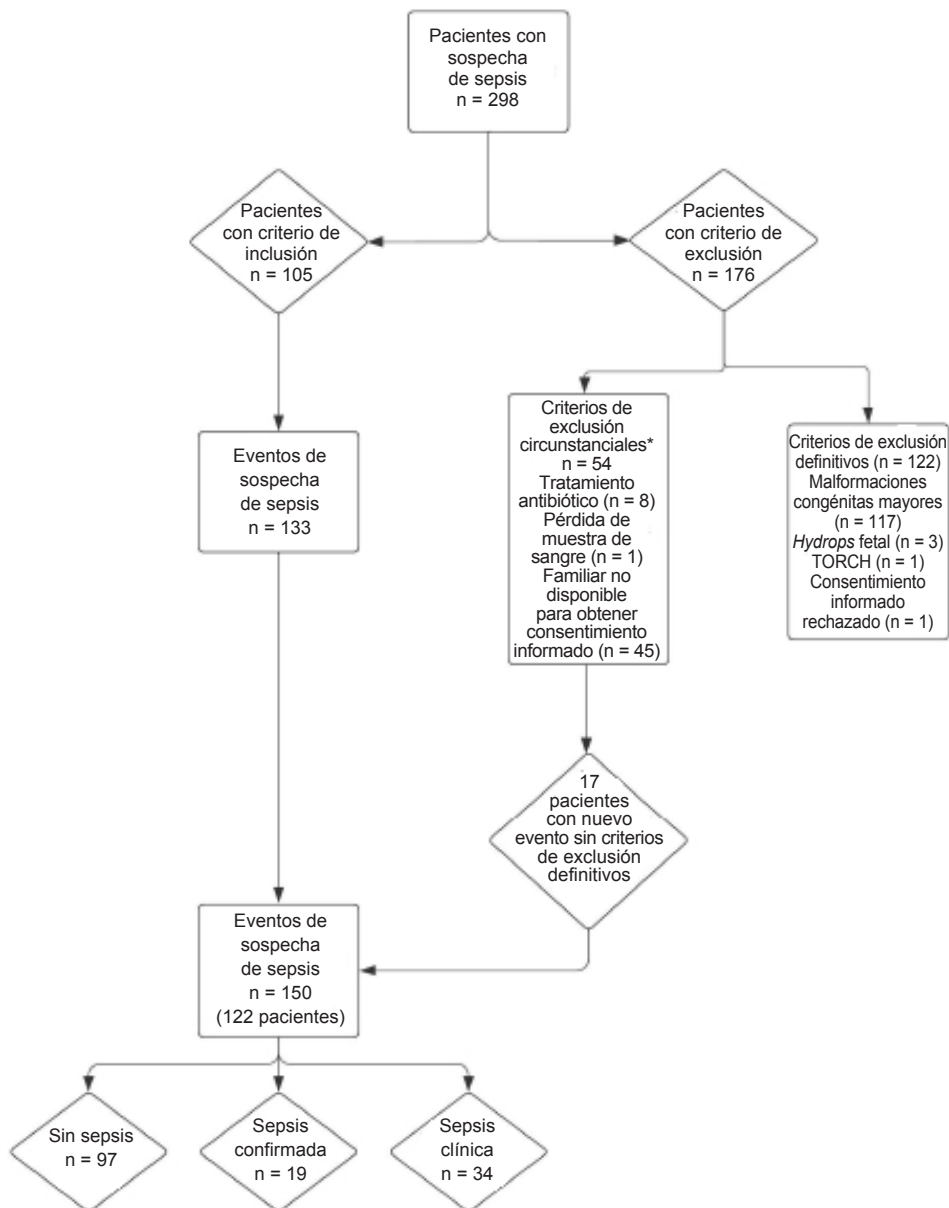
Se definió infección sistémica a la presencia de 1 o más de los siguientes signos y síntomas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): hipo- o hipertermia ($<36,5^{\circ}\text{C}$ o $>38^{\circ}\text{C}$), episodios frecuentes de apnea o bradicardia (>3 episodios/hora), empeoramiento de los síntomas respiratorios, taquicardia sostenida e inexplicable (>160 latidos por minuto), hipotensión, letargia, intolerancia a la alimentación, acidosis metabólica ($\text{pH} <7,20$), hiper- o hipoglucemia, aspecto moteado. La sepsis confirmada se definió como SIRS y un cultivo positivo de sangre y/o líquido cefalorraquídeo; y la sepsis clínica, como estado clínico de infección sistémica, laboratorio compatible y cultivos negativos con tratamiento antibiótico durante 7 días.

La sepsis temprana se definió en las primeras 72 horas de vida y la tardía, posteriormente. En la sospecha de sepsis temprana, se consideraron los antecedentes de rotura prematura y prolongada (>18 horas) de membranas (RPM), la corioamnionitis e inicio espontáneo del trabajo de parto pretérmino. La sepsis confirmada por estafilococos coagulasa negativos (ECN) se definió conjuntamente con el Comité de Infectología, evaluando a cada paciente, teniendo en cuenta que este microorganismo sigue siendo el más prevalente en nuestra unidad. La infección del tracto urinario (ITU) se definió con un urocultivo positivo de un microorganismo con recuento $>100\,000$ unidades formadoras de colonias/ml (UFC/ml) obtenido por sondaje uretral.

Procedimientos

Se recogieron muestras de sangre en el momento de la evaluación médica (tiempo 0) antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Se tomó muestra de sangre venosa o arterial para

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE PACIENTES



*Los criterios de exclusión circunstanciales corresponden a un evento de sospecha de sepsis en la que no pudieron ser incluidos, pero en otro evento sí, dada la ausencia de criterios de exclusión definitivos.

hemocultivos (1 ml), recuento de glóbulos blancos, plaquetas (0,5 ml en tubo de EDTA) y PCR (0,5 ml de jeringa heparinizada). Las muestras para la determinación de PSEP se separaron del tubo de EDTA (0,2 ml), se centrifugaron y se almacenaron refrigeradas a -70 °C hasta que se analizaron con PATHFAST Presepsin (LSI Medience Corporation, Japón. Mitsubishi Chemical Europe GmbH. Willstätterstr 30, 40549 Düsseldorf, Alemania).

Quienes realizaron los análisis permanecieron

ciegos a los resultados, que no estuvieron a disposición de los neonatólogos.

Análisis estadístico

Para estimar una S del 95 % con una precisión del 5 %, un nivel de confianza del 95 % y una prevalencia estimada del 50 % de sepsis clínica y confirmada, se calculó un tamaño muestral de 146 eventos. Esta prevalencia procede del registro de nuestra base de datos. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango

intercuartílico (RIC) y las variables categóricas, como proporción y frecuencia absoluta. Para la comparación de variables continuas, se utilizaron las pruebas de Wilcoxon y Kruskal Wallis. El índice de Youden se utilizó para definir el mejor punto de corte. Para ambos biomarcadores se determinaron la S, la E, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN) y la curva ROC. Se utilizó la prueba de DeLongest para comparar ambas curvas AUC. Los datos se analizaron con STATA 13.0 y un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el CEPI (Comité de Ética de Protocolos de Investigación) con fecha de aprobación 9/6/2016 y número de dictamen 2739. Se solicitó el consentimiento informado prospectivo por escrito de los padres.

RESULTADOS

En los dos años de estudio, se incluyeron un total de 150 eventos de sospecha de sepsis en 122 neonatos. La mediana de la EG en el momento del ingreso al estudio fue de

32 semanas (RIC 29-37); el peso al nacer (PN), de 1530 gramos (RIC 990-2705); y la edad al ingreso al estudio, de 7 días (RIC 0-15). Se excluyeron pacientes con malformaciones congénitas mayores, infecciones TORCH, *hydrops* fetal, y aquellos cuyos padres rechazaron la solicitud del consentimiento informado. También se excluyeron aquellos cuyas muestras se extraviaron (Figura 1).

La frecuencia de sospechas de sepsis temprana (43 %) y tardía (57 %) fue similar y las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron taquicardia sostenida (25 %), hipo- o hipertermia (20 %) y el empeoramiento del patrón respiratorio basal (15 %). Las características demográficas y clínicas de los pacientes se encuentran en la Tabla 1.

La incidencia de sepsis confirmada fue del 12 % (IC95% 7,3-18,3; $n = 19$) y de sepsis clínica, del 22 % (IC95% 16-30; $n = 34$). La mayoría fueron tardías, causadas por bacterias grampositivas (80 %), a excepción de un paciente de 27 semanas con meningitis por *Enterococcus faecalis*. Fallecieron 4 neonatos (3,2 %) de *shock* séptico por bacilos gramnegativos con una mediana de EG de 24 semanas (RIC 23-25,5).

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes (n = 122)

EG <28 semanas, n (%)	28 (23)
EG 29-32 semanas, n (%)	43 (36)
EG 33-36 semanas, n (%)	20 (16)
EG >37 semanas, n (%)	31 (25)
Cesárea, n (%)	106 (87,6)
Apgar 1 minuto, mediana (RIC)	7 (5-8)
Apgar 5 minutos, mediana (RIC)	8 (7-9)
Sospecha de sepsis temprana, n (%)	64 (43)
Sospecha de sepsis tardía, n (%)	86 (57)
Edad posnatal al momento del ingreso, días, mediana (RIC)	7 (0-15)

EG: edad gestacional, RIC: rango intercuartílico.

TABLA 2. Características basales y biomarcadores según los resultados de los cultivos (n = 150 eventos de sospecha sepsis)

	Sepsis confirmada (n = 19)	Sepsis clínica (n = 34)	Sin sepsis (n = 97)	p valor
EG, semanas; mediana (RIC)	28 (26-30)	30 (26-35)	32 (29-35)	0,0004*
PN, gramos; mediana (RIC)	955 (710-1080)	1217 (850-2230)	1410 (1000-2645)	0,0005*
Cesárea, n (%)	15 (79)	28 (84)	87 (89)	0,39**
Apgar 1 minuto, mediana (RIC)	6 (1-7)	5 (4-8)	7 (5-8)	0,036*
Apgar 5 minutos, mediana (RIC)	8 (5-9)	8 (7-8)	8 (7-9)	0,14*
Días de vida al ingreso al estudio, mediana (RIC)	9 (7-25)	11,5 (0-30)	3 (0-10)	0,0017*
PSEP pg/ml (mediana, RIC)	559 (418-1233)	563 (418-782)	469 (363-750)	0,13*
PCR mg/dl (mediana, RIC)	14,8 (2,4-39)	3,3 (0,3-15,8)	0,6 (0,2-4,4)	0,0001*

*Prueba de Kruskal-Wallis, **chi-cuadrado; PN: peso al nacer; PSEP: presepsina; PCR: proteína C-reactiva.

La mediana de PSEP fue de 511 pg/ml (RIC 392-785), y no hubo diferencia estadística entre sepsis confirmada, clínica y sin sepsis (*Tabla 2*). Se realizó una prueba de Mann Whitney para comparar la PSEP entre sepsis confirmada y sin sepsis ($p = 0,06$), y entre sepsis confirmada y sepsis clínica ($p = 0,28$) sin encontrar significancia estadística. En los eventos de sepsis confirmada, se observó que la población era de menor EG al nacer ($p = 0,0004$), menor PN ($p = 0,0005$) y puntuación de Apgar al minuto 1 ($p = 0,036$). Asimismo, tenían PCR más elevada con una mediana de 14,8 mg/dl ($p = 0,0001$) (*Tabla 2*).

En el análisis *post hoc* de las sospechas de sepsis tardías ($n = 86$), la mediana de PSEP sí fue estadísticamente diferente entre los grupos ($p = 0,02$), al igual que la PCR (*Figura 2* y *Tabla 3*).

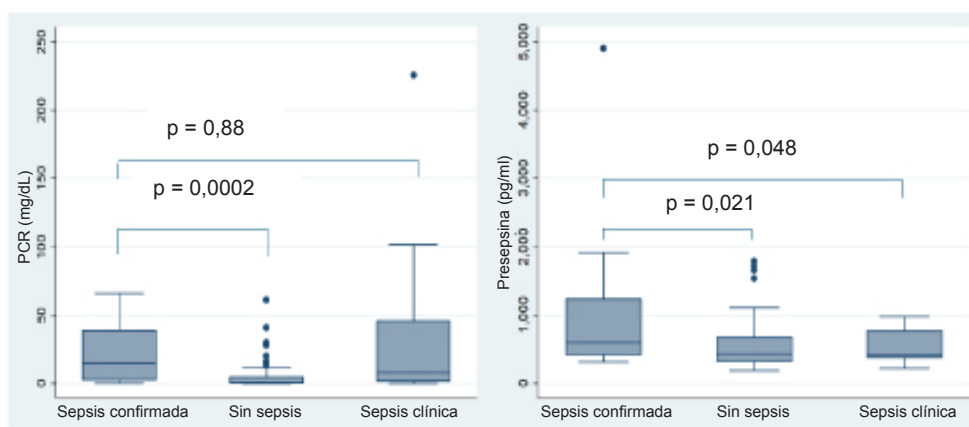
El AUC para PSEP en sepsis confirmada fue de 0,62 (IC95% 0,48-0,76) y de 0,77 (IC95% 0,68-0,86) para PCR (*Figura 3*). Según el índice de Youden, el mejor punto de corte para PSEP fue 447 pg/ml (S 73 %, E 42 %) y 14,8 mg/dl para PCR (S 52 % E 82 %).

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo que incluyó recién nacidos a término y pretérmino con sospecha de sepsis temprana o tardía, encontramos una baja precisión diagnóstica de la PSEP en el estadio inicial de la evaluación.

La mediana de la PSEP (511 pg/ml) en los 150 eventos y en aquellos con sepsis confirmada (559 pg/dl) fue similar a los valores publicados por Pugni *et al.* en recién nacidos pretérmino asintomáticos, así como también en un estudio reciente de sepsis temprana en pretérminos tardíos y de término al compararlos con controles sanos.^{14,15} Es interesante plantear que el poder discriminatorio bajo pueda estar relacionado al tiempo en que se inicia la cascada de respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, un estudio multicéntrico reciente de neonatos con sospecha de sepsis tardía mostró baja precisión diagnóstica y una ausencia de variación de los valores de presepsina en las primeras 12 a 24 horas.¹⁶ La variabilidad de la respuesta inmunitaria del neonato nos propone especular que las curvas de aumento de PSEP y PCR son más lentas.¹⁷

FIGURA 2. Análisis *post hoc* para proteína C-reactiva y presepsina en sepsis tardía ($n = 86$)

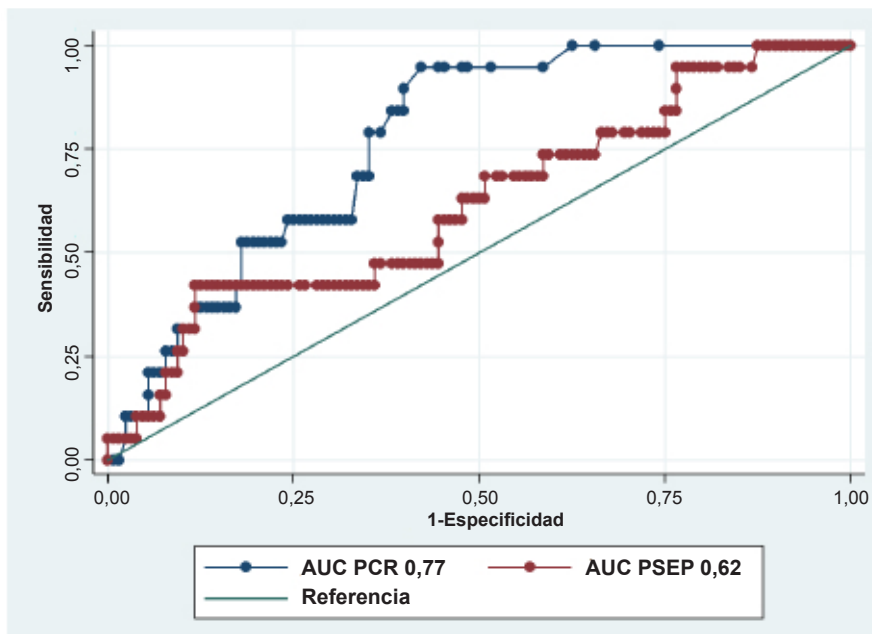


PCR: proteína C-reactiva.

TABLA 3. Análisis *post hoc* para presepsina y proteína C-reactiva en sospecha de sepsis tardía

	Sepsis confirmada ($n = 18$)	Sepsis clínica ($n = 20$)	Sin sepsis ($n = 48$)	<i>p</i> valor
PSEP pg/ml (mediana, RIC)	600 (418-1233)	427 (382-767)	443 (316-676)	0,021*
PCR mg/dl (mediana, RIC)	14,8 (2,4-39)	7,7 (1,3-46)	0,7 (0,3-4,9)	0,0002*

*Prueba de Kruskal-Wallis; PSEP: presepsina, PCR: proteína C-reactiva, RIC: rango intercuartílico.

FIGURA 3. Área bajo la curva ROC de presepsina y proteína C-reactiva en sepsis confirmada

AUC: área bajo la curva, PCR: proteína C-reactiva, PSEP: presepsina.

Teniendo en cuenta la importancia de contar con una prueba con elevada S debido a la morbilidad asociada y de una aceptable E para evitar el uso indiscriminado de antibióticos, determinamos el punto de corte con la mejor combinación de ambos en 447 pg/ml según el índice de Youden. Topcuoglu *et al.* compararon sanos con recién nacidos prematuros <32 semanas con sospecha de sepsis tardía definiendo el mejor punto de corte en 800 pg/ml, S 67 % y E 100 %; mientras que Dierikx *et al.*, en pacientes con sospecha de sepsis tardía, encontraron un punto de corte de 554 pg/ml, S 70 % y E 77 %.^{16,18}

Un metaanálisis evaluó el rendimiento de la PSEP en sepsis temprana y tardía, informando una S agrupada del 92 % (RIC 0,91-0,93), E 86 % (RIC 0,84-0,87) y AUC de 0,96, y llegó a la conclusión de la necesidad de analizar las sepsis tempranas y tardías como dos entidades clínicas diferentes suponiendo que, en la temprana, la sospecha se basa en “estadios preclínicos” de la enfermedad.¹⁹ Por este motivo, realizamos un análisis *post hoc* en el grupo de sepsis tardía y el rendimiento de PSEP mejoró ligeramente hasta un AUC de 0,68 (datos no mostrados), pero no se encontraron diferencias significativas probablemente debido a un error de tipo II.

En 2011 implementamos un programa de vigilancia epidemiológica para disminuir la

incidencia de sepsis confirmada (reportada del 45 %), meningitis (5 %), con predominio de las infecciones por estafilococos coagulasa negativos (35 %).^{20,21} En 2015, la incidencia de sepsis confirmada fue menor (25 %), pero el diagnóstico de sepsis clínica seguía siendo elevado, por lo que decidimos realizar este estudio considerando ambas. Era una práctica común considerar sepsis clínica basándose en los signos clínicos y de laboratorio a pesar de los cultivos negativos, y administrar antibióticos durante al menos 5-7 días. Hoy en día, nuestra unidad tiene una política de suspensión de antibióticos a las 36-48 horas de hemocultivos negativos, ya que, en los últimos años, se han publicado artículos buscando el fin de la era de la sepsis con cultivos negativos.^{22,23}

La PCR es el biomarcador más estudiado, disponible y ampliamente utilizado como método complementario. En nuestro estudio, tuvo un mayor valor discriminatorio que la PSEP, y el mejor punto de corte fue similar al comunicado previamente.²⁴

Entre las fortalezas, consideramos el diseño prospectivo, la necesidad de consentimiento informado de ambos progenitores, el tamaño muestral y la población seleccionada, ya que estudiamos pacientes sintomáticos como es habitual en la práctica diaria en la UCIN. La idea de contar con un indicador precoz de infección

implica obtener información útil antes de la manifestación florida de la sepsis.

La falta de seguimiento de la PSEP como marcador de respuesta al tratamiento podría ser una limitación de nuestro trabajo, ya que algunos estudios muestran correlación con la gravedad de la sepsis y la respuesta antibiótica.¹³

Según la evidencia, la mayoría de los biomarcadores no muestran una precisión diagnóstica adecuada para ser utilizados como prueba única, por lo cual se necesitan estudios futuros con menor heterogeneidad de la población de estudio y que combinen los marcadores en los estadios iniciales y durante la sepsis.^{25,26}

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio muestra que la PSEP tiene una precisión diagnóstica baja en las fases tempranas de sepsis, incluso inferior a la PCR. Se necesitan más estudios para comprender el rol de este biomarcador en la sepsis neonatal. ■

Agradecimientos

A los médicos de planta, coordinadoras y becarios de perfeccionamiento por su participación en la recolección de datos, enrolamiento, supervisión de pacientes del estudio y solicitud de consentimiento informado.

REFERENCIAS:

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91. doi:10.1542/peds.110.2.285.
2. Stoll BJ, Hansen N, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292(19):2357-65. doi:10.1001/jama.292.19.2357.
3. Tripathi N, Cotten M, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):61-8. doi:10.1016/j.clp.2011.12.003.
4. Deleon C, Shattuck K, Sunil KJ. Biomarkers of Neonatal Sepsis. *NeoReviews*. 2015;16(5):e297-308. doi:10.1542/neo.16-5-e297.
5. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005;11(5):234-8. doi:10.1007/s10156-005-0400-4.
6. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):891-7. doi:10.1007/s10156-012-0435-2.
7. Mussap M, Puxeddu E, Puddu M, Ottonello G, Coghe F, Comite P, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):65-70. doi:10.1016/j.cca.2015.07.025.
8. Parri N, Trippella G, Lisi C, De Martino M, Galli L, Chiappini E. Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(4):223-32. doi:10.1080/14787210.2019.1584037.
9. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Thomakos N, Perrea DN, Daskalakis G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):625-32. doi:10.1007/s00431-018-3114-1.
10. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, Dani C. Presepsin for the Detection of Late-Onset Sepsis in Preterm Newborns. *Pediatrics*. 2015;135(1):68-75. doi:10.1542/peds.2014-1755.
11. Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, De Masi S, Dani C. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):750-8. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.1647.
12. Pietrasanta C, Ronchi A, Vener C, Poggi C, Ballerini C, Testa L, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as an Early Marker of Neonatal Sepsis and Septic Shock: A Prospective Diagnostic Trial. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(5):580. doi:10.3390/antibiotics10050580.
13. Auriti C, De Rose D, Maddaloni C, Ravà L, Martini L, Di Tommaso E, et al. The accuracy of presepsin in diagnosing neonatal late-onset sepsis in critically ill neonates: a prospective study. *Clin Chem Lab Med*. 2025;63(9):1876-87. doi:10.1515/cclm-2025-0128.
14. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S, Vener C, Ronchi A, Falbo M, et al. Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146020. doi:10.1371/journal.pone.0146020.
15. Pospisilova I, Brodská HL, Bloomfield M, Borecka K, Janota J. Evaluation of presepsin as a diagnostic tool in newborns with risk of early-onset neonatal sepsis. *Front Pediatr*. 2023;10:1019825. doi:10.3389/fped.2022.1019825.
16. Dierikx T, Admiraal J, Nusman C, van Laerhoven H, van der Schoor S, de Meij J, et al. The diagnostic accuracy of presepsin for late-onset neonatal sepsis: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Res*. 2025;98(5):1864-9. doi:10.1038/s41390-025-04008-x.
17. Yu J, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Da Silva Lopes Salles E, Bhatia J, et al. Innate immunity of neonates and infants. *Front Immunology*. 2018;9:1759. doi:10.3389/fimmu.2018.01759.
18. Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T, Aktas A, Karatekin G, Uluhan R, et al. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1834-9. doi:10.3109/14767058.2015.1064885.
19. Maldeghem I, Nusman C, Visser D. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunology*. 2019;20(1):17. doi:10.1186/s12865-019-0298-8.
20. Fernández Jonusas S, Brener Dik PH, Mariani GL, Fustiñana C, Marco del Pont J. Infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Neonatales: programa de vigilancia epidemiológica. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(5):398-405. doi:10.5546/aap.2011.398.
21. Brener Dik PH, Galletti MF, Carrascal MP, De Gregorio A, Burgos Pratz L, Gomez Saldaña AM, et al. Impacto del volumen de sangre extraído por flebotomía sobre el requerimiento transfusional en prematuros menores de 1500 g. Estudio cuasiexperimental. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(2):109-16. doi:10.5546/aap.2020.109.
22. Cantey JB, Baird SD. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20170044. doi:10.1542/peds.2017-0044.

23. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth- weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1181-7. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.2132.
24. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(12):1646-59. doi: 10.1080/14767058.2017.1322060.
25. van Leeuwen L, Fourie E, van den Brink G, Bekker V, van Houten M. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(7):850-7. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.005.
26. De Rose D, Ronchetti M, Martini L, Rechichi J, Iannetta M, Dotta A, et al. Diagnosis and Management of Neonatal Bacterial Sepsis: Current Challenges and Future Perspectives. *Trop Med Infect Dis.* 2024;9(9):199. doi:10.3390/tropicalmed9090199.