

# PRESEPSINA COMO MARCADOR DE SEPSIS NEONATAL TARDÍA

Susana Der Parsehian<sup>a</sup>; Ricardo Mario Nieto<sup>b</sup>;  
Marcela Ortiz De Zárate<sup>c</sup>; Victoria Nantes<sup>d</sup>; Florencia  
Golinelli<sup>e</sup>; Jimena Bertrand<sup>f</sup>; Mónica Nadal<sup>g</sup>; Liliana  
Botto<sup>h</sup>; Claudio Solana<sup>i</sup>.

<sup>a</sup> Bioquímica. División Lab Central. HMIRS.

<sup>b</sup> Médico Neonatólogo, HMIRS.

<sup>c</sup> Médica **Infectóloga** perinatal, HMIRS.

<sup>d</sup> Médico Neonatólogo, HMIRS.

<sup>e</sup> Médica ex residente HMIRS. Neonatóloga, Hospital Municipal Dr Héctor Cura. Olavarría Pcia de Buenos Aires.

<sup>f</sup> Médica ex residente HMIRS. Neonatóloga, Hospital General de Agudos Carlos G. Durand.

<sup>g</sup> Bioquímica División Lab Central, HMIRS .

<sup>h</sup> Bioquímica ex Jefa División Lab Central, HMIRS.

<sup>i</sup> Médico Neonatólogo ex Jefe de Neonatología HMIRS. Jefe de Neonatología Hospital Alemán.

Enviar correspondencia a: [parsegh@gmail.com](mailto:parsegh@gmail.com)

## RESUMEN

Introducción: La presepsina es el fragmento N-terminal de 13 kDa de la proteína CD14. Puede ser considerado un biomarcador específico y temprano de la sepsis. En la etapa neonatal, se carece de un marcador adecuado para el diagnóstico de sepsis, por lo cual su investigación es de interés.

Objetivos: Determinar la capacidad predictiva de la presepsina (P-SEP) y su valor óptimo de corte, en sepsis neonatal tardía y comparar dicha capacidad, con la procalcitonina (PCT)

Diseño: Estudio de cohorte prospectivo.

Material y Métodos:

Población: Neonatos nacidos entre el 10/03/2014 y 29/04/2015 internados en una unidad neonatal de tercer nivel, desde el 3° día de vida y hasta 4 semanas luego del alta, con sospecha de sepsis tardía.

Resultados: Se analizaron 87 episodios en 77 pacientes con síntomas de sepsis tardía. Se confirmó por cultivos positivos, sepsis bacteriana en 35 casos (40,2 %).

La mediana de presepsina y procalcitonina fueron mayores en los niños con sepsis. Mediana (min-max) 897 pg/ml (165-2413) vs 436 pg/ml (109-2267)  $p < 0,001$  y 6,84 ng/ml (0,1-201) vs 0,27 ng/ml (0,06-139)  $p < 0,001$ .

Para presepsina el punto con mayor número de correctamente clasificados fue 833 pg/ml. Sensibilidad 65,7% (48-83), especificidad 82,6 % (IC 95% 71-94) VPP 72 % (55-89) VPN 78 % (66-90). Para PCT el punto de corte fue mayor o igual a 2.78 ng/ml. Sensibilidad 80 % (65.3-94.7), especificidad 76.9 % (IC 95% 64.5-89.3) VPP 70 % (54.6 -85.4) VPN 85 % (73.9-96.3). El área bajo la curva fue 0.76 vs 0.84  $p = 0.23$ .

Conclusiones: La presepsina es un biomarcador confiable para sumar a los algoritmos de diagnóstico y tratamiento. La capacidad predictiva no fue significativamente diferente a procalcitonina.

**Palabras clave:** Sepsis neonatal, presepsina, procalcitonina, diagnóstico, sepsis neonatal tardía.

## ABSTRACT

Introduction: Presepsin is the N-terminal 13kDa fragment of the CD14 protein. It can be considered a specific and early biomarker of sepsis. In the neonatal period, there is a

lack of an adequate marker for the diagnosis of sepsis, which is why his research is of interest.

Objectives: To determine the predictive capacity of presepsin and its cut-off value as an early predictor of late neonatal sepsis. Compare the predictive capacity of presepsin vs. procalcitonin

Design: Prospective cohort study.

Material and methods:

Population: Neonates born between 10/03/2014 and 29/04/2015 interned in a third-level neonatal unit, from the 3rd day of life and up to and up to 4 weeks after discharge, with suspected late sepsis.

Results: Data from 87 episodes were analyzed in 77 patients with symptoms of sepsis.

Sepsis was confirmed in 35 cases (38.9%)

Median presepsin and procalcitonin were higher in children with sepsis. Medium (min-max) 897 pg / ml (165-2413) vs 436 pg / ml (109-2267)  $p < 0.001$  and 6.84 ng / ml (0.1-201) vs 0.27 ng / ml (0.06-139)  $p < 0.001$ .

For presepsin the point with the highest number of correctly classified was 833 pg / l.

Sensitivity 65.7% (48-83), specificity 82.6% (95% CI 71-94) PPV 72% (55-89) PNV 78% (66-90).

Area under the curve 0.76 vs 0.84  $p = 0.23$

Conclusions: Presepsin is a reliable biomarker to add to the diagnosis and treatment algorithms. The predictive capacity was not significantly different from procalcitonina.

## INTRODUCCIÓN

Se entiende por sepsis bacteriana neonatal (SBN) al síndrome clínico caracterizado por respuesta inflamatoria sistémica, acompañado de rescate microbiológico en sangre o LCR, y ocurrida dentro de las primeras cuatro semanas de vida en los recién nacidos de término y hasta el tercer mes en los pretérminos. La mortalidad de la SBN alcanza hasta el 50% en sepsis precoz (SP) (ocurrida en las primeras 72 hs de vida) y el 40 % en sepsis tardía (ST) (acontecida desde el 4° día de vida).<sup>1</sup>

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de esta patología son esenciales para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, el mismo es dificultoso por dos motivos:

-los signos de SBN son inespecíficos.

-los métodos diagnósticos confirmatorios actuales son lentos (los hemocultivos requieren 48hs o más).

Así, resulta imperioso contar con biomarcadores de infección de fácil acceso y rápido resultado, que determinen la necesidad de tratamiento antibiótico, y posteriormente, la suspensión del mismo <sup>2-4</sup>.

El uso de biomarcadores de sepsis con un alto VPN generaría un impacto significativo en los cuidados neonatales.<sup>2,5</sup>

Entre los mismos se destacan la procalcitonina (PCT), que es una proteína de fase aguda, y la presepsina, un marcador de superficie celular.

La PCT comienza a elevarse 2-4 hs luego de la exposición a un antígeno bacteriano, presenta un pico a las 6-8 hs y permanece elevada por lo menos durante 24 hs. Durante las primeras 48 hs de vida de un neonato se produce un incremento fisiológico en los niveles de PCT, el cual se postula es secundario a la colonización bacteriana del intestino y posterior translocación de endotoxinas a través de la pared

■  
*Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2022;7(1):e1-16*

intestinal. Cuando ocurre una infección bacteriana los valores de PCT aumentan, y se diferencian de los valores fisiológicos.<sup>4,6,7.</sup>

La utilidad diagnóstica de este marcador es similar a otros reactantes de fase aguda. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la PCT podría ser superior a la proteína C reactiva (PCR) para identificar ST por su mejor sensibilidad y especificidad<sup>4</sup>

Los reportes sobre presepsina son relativamente recientes y sugieren que la presepsina sería un buen indicador de infecciones sistémicas o sepsis dada su aparición temprana y fácil detección. Comienza a aumentar a las 2 horas de la exposición a un antígeno bacteriano, alcanza el pico a las 3 horas (antes que la PCT y IL-6) y comienza a declinar entre las 4 a 8 horas, debido a su corta vida media en sangre podría ser utilizado como factor pronóstico sobre la evolución de la sepsis.<sup>5,6</sup>

### **OBJETIVOS PRIMARIOS**

Determinar el valor de corte y la capacidad predictiva de la P-SEP para ST.

### **OBJETIVO SECUNDARIO**

Comparar la capacidad predictiva de la P-SEP vs. PCT en el mismo escenario.

### **MÉTODOS DISEÑO**

Estudio de cohorte prospectivo.

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

Población: Neonatos con sospecha de ST, nacidos entre el 10/3/2014 y 29/4/2015 e internados en una unidad neonatal de tercer nivel, desde el nacimiento y hasta 4 semanas luego del alta, con edades gestacionales comprendidas entre 24 y 42 semanas al nacer, y cuyos padres firmaron el consentimiento informado del estudio. Se definió como: sepsis bacteriana confirmada (SBC): cuando hubo un hemocultivo positivo para un germen reconocido como patógeno neonatal, o dos hemocultivos simultáneos positivos para un posible contaminante (SCN), más síntomas compatibles.

Criterios de inclusión: neonatos con sospecha de SBN luego de las 72 hs de vida durante toda su internación y hasta las 4 semanas luego del alta hospitalaria.

Se definió como sospecha sepsis a aquellos neonatos que presentaron algunos de los siguientes signos-síntomas:

- Fiebre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), hipotermia ( $<36,5^{\circ}\text{C}$ ) o inestabilidad térmica
- Taquicardia ( $\text{FC}>200 \text{ x'}$ ), bradicardia ( $\text{FC}<80 \text{ x'}$ ), hipotensión: según edad gestacional, relleno capilar  $>$  de 3 segundos o necesidad de inotrópicos
- Apneas centrales, necesidad o aumento del de soporte ventilatorio, taquipnea con requerimiento de oxígeno,
- Acidosis metabólica.
- Hipo o hiperglucemia ( $<40$  o  $>120 \text{ mg/dl}$ )
- Distensión abdominal, vómitos, sospecha de enteritis
- Hipotonía, letargo, irritabilidad, convulsiones
- Deterioro clínico
- Signos de infección localizada

Criterios de exclusión:

Malformaciones congénitas quirúrgicas, síndromes genéticos

Infección localizada sin bacteriemia, infecciones virales e infecciones micóticas confirmadas.

Variables:

De resultado: Sepsis bacteriana

De predicción: Determinación cuantitativa de PCT y P-SEP.

Procedimiento de laboratorio: previo al inicio del antibiótico: hemograma con recuento total de leucocitos, e índice neutrófilos inmaduros/totales, plaquetas, dos hemocultivos, determinaciones de PCT y P-SEP.

La PCT se cuantificó utilizando un enzoinmunoensayo (ELISA) tipo sandwich con detección final por fluorescencia (ELFA) en equipo automatizado Vidas® (rango de medida: 0,05-200 ng/mL)

La P-SEP determinada en (sangre entera anticoagulada con EDTA o en plasma con heparinato de litio, mediante un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (CLEIA) utilizando como plataforma el inmunoanalizador PATHFAST, es no competitivo y permite la cuantificación del biomarcador. Utiliza un volumen de muestra pequeña (100 microlitros) y el resultado está disponible dentro de los 15 minutos.<sup>7,9</sup>

Consideraciones estadísticas: El análisis estadístico se realizó con Stata 12 Data Analysis and Statistical Software y EPIDAT versión 3.1 (Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud).

Los variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartiles (25 –75).

De acuerdo con la distribución de los datos se utilizó el test de Student o Mann-Whitney, según correspondiera. Para la comparación de proporciones se utilizó Chi<sup>2</sup>.

La capacidad predictiva de los marcadores para el diagnóstico de sepsis comparada con el hemocultivo se calculó por curva ROC (Receiver-OperatingCharacteristics). Se utilizó el índice (sensibilidad + especificidad - 1) para la determinación del punto óptimo de corte. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fueron calculados con un intervalo de confianza del 95 %.

Se calculó el tamaño muestral teniendo en cuenta que la prevalencia histórica de hemocultivos positivos de la unidad es de aproximadamente un 20 %. Considerando una diferencia en la concentración de P-SEP entre los dos grupos de al menos 300 pg/ml y un desvío standard (DS) para los no sépticos de 300 pg/ml con una potencia del 80 y un nivel de confianza del 95 % se estimó necesario incorporar al estudio al menos 16 pacientes con sepsis tardía.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

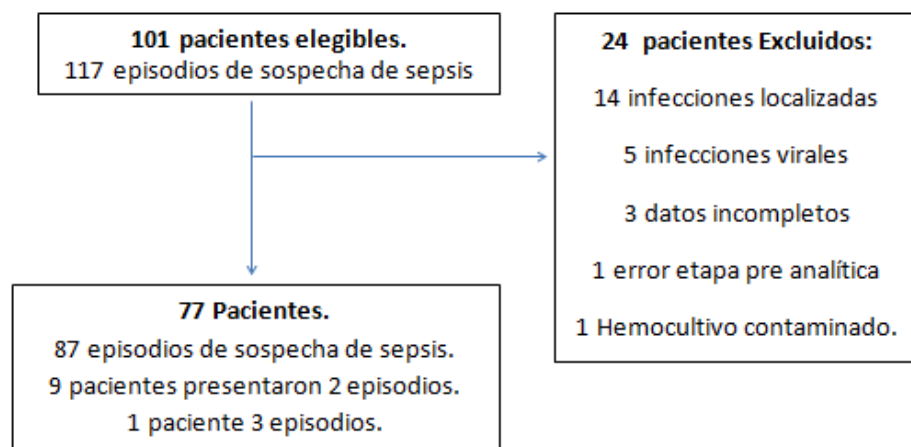
El estudio y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética e investigación (CEI) de acuerdo con la actual normativa vigente del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

### RESULTADOS

Desde el 10 de marzo de 2014 al 29 de abril de 2015 se reclutaron 101 pacientes.

Se excluyeron para el análisis, 14 infecciones localizadas sin bacteriemia, 5 pacientes con infecciones virales confirmadas, 3 pacientes con datos incompletos, 2 paciente con fallas en la etapa preanalítica. (Gráfico 1)

**Gráfico 1.** Selección de la población.



Fuente: elaboración propia



Se analizan los datos de 87 episodios en 77 pacientes con sospecha de sepsis. Se confirmó ST en 35 casos (40,2 %)

Tabla 1: muestra características clínicas de los pacientes.

**Tabla 1** Características de la población

	n = 87
Peso al Nacer Mediana (min-max)	1340g (605-4775)
EG al Nacer Mediana (min-max)	30sem (24-42)
Sexo Masculino n (%)	44 (50.5)
Edad al momento de la evaluación ddv	10 (3-79)
Peso al momento de la evaluación Mediana (min-Max)	1455g (505-4765)
Acceso vascular central n (%)	44 (50,5)

Fuente: elaboración propia

Tabla 2: muestra las diferencias clínicas y de laboratorio entre pacientes con y sin hemocultivos positivos.

**Tabla 2** Características clínicas y de laboratorio de los pacientes.

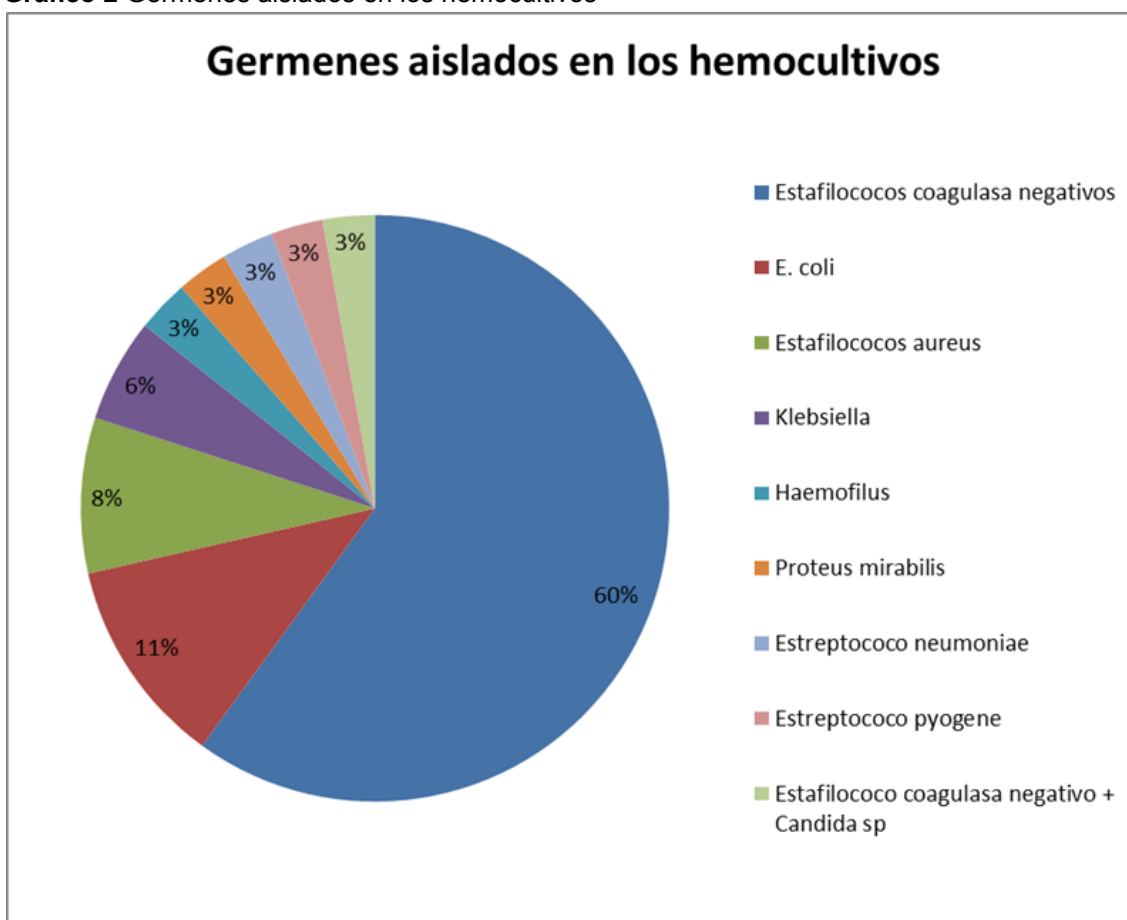
	Sepsis NO n= 52	Sepsis SI n= 35	p
Peso al Nacer eng Mediana (min-máx.)	1900 (610 - 4775)	1145 (610-3840)	0,007 <sup>#</sup>
EG semal Nacer Mediana (min-máx.)	33 (24-41)	29 (24 -42)	0,02 <sup>#</sup>
Sexo Masculino n (%)	25 (48)	19 (54)	0,57 <sup>+</sup>
Días al momento de la evaluación ddv Mediana (min-máx.)	11(3 - 79)	10 (3 - 41)	0,71 <sup>*</sup>
Peso en g al momento de la evaluación Mediana (min-máx.)	2070 (505 -4765)	1120 (620 - 4125)	0,001 <sup>*</sup>
Recuento de glóbulos blancos /mm <sup>3</sup> Mediana (Pc 25-75)	12300 (8700-16950)	15000 (7500-2400)	0,38 <sup>*</sup>
Índice cayados/segmentados	0.04 (0-0.07)	0 (0-0.1)	0.6 <sup>*</sup>
Recuento de plaquetas/mm <sup>3</sup> Mediana (Pc 25-75)	244000 (15500-392000)	15000 (80000-252000)	0.009 <sup>*</sup>
Presepsina pg/ml. Mediana (Pc 25-75)	436 (285-685)	897 (566-1310)	< 0,001 <sup>*</sup>
Procalcitonina ng/ml Mediana (Pc 25-75)	0,27 (0,19-0,88)	6,84 (2,78-28.35)	<0,001 <sup>*</sup>

<sup>#</sup>T Student<sup>+</sup>Chi<sup>2</sup> <sup>\*</sup>K wallis. Fuente: elaboración propia

Los gérmenes aislados fueron 27 cocos gram positivos (CG+)(77%) y 8 bacilos gram negativos (BGN)(23%).

CG+: *Estafilococos coagulasa negativos* (21), *Estafilococos aureus* (3), *Estreptococo pneumoniae* (1), *Estreptococo pyogenes* (1) un paciente cultivó estafilococo *coagulasa negativo* más *Candidasp.* (Gráfico 2)

**Gráfico 2** Gérmenes aislados en los hemocultivos



Fuente: elaboración propia

BGN: *E. coli* (4), *Klebsiella*(2), *Haemophilus*(1), *Proteus mirabilis* (1).

Presepsina: el punto con mayor número de correctamente clasificados fue mayor o igual a 833 pg/ml. Sensibilidad 65,7% IC 95% (48-83), especificidad 82,6 % IC 95% (71-94) VPP 72 % (55-89)VPN 78 % (66-90).

PCT: fue mayor o igual a 2.78 ng/ml. Sensibilidad 80 % (65.3-94.7), especificidad 76.9 % (IC 95% 64.5-89.3) VPP 70 % (54.6 -85.4) VPN 85 % (73.9-96.3)

Tablas 3 y 4: presentan las características de las pruebas utilizando estos puntos de corte.

**Tabla 3** Características de la presepsina utilizando como valor de corte 833 pg/ml.

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	65,71	48,56	82,87
Especificidad (%)	82,69	71,45	93,94
Índice de validez (%)	75,86	66,3	85,43
Valor predictivo + (%)	71,88	54,73	89,02
Valor predictivo - (%)	78,18	66,36	90,01
Prevalencia (%)	40,23	29,35	51,11
Razón de verosimilitud +	3,8	2	7,2
Razón de verosimilitud -	0,41	0,26	0,67

Fuente: elaboración propia

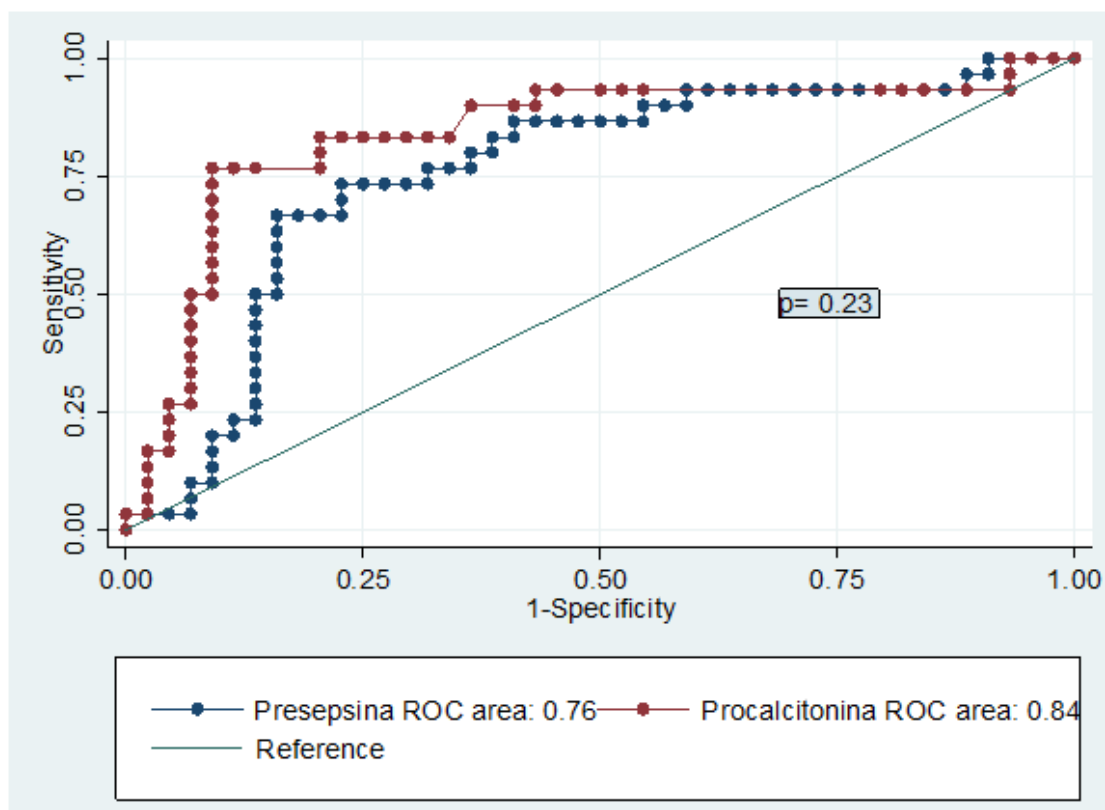
**Tabla 4** Características de la procalcitonina. utilizando como valor de corte 2.78 ng/ml

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	80	65,32	94,68
Especificidad (%)	76,92	64,51	89,34
Índice de validez (%)	78,16	68,9	87,42
Valor predictivo + (%)	70	54,55	85,45
Valor predictivo - (%)	85,11	73,86	96,35
Prevalencia (%)	40,23	29,35	51,11
Razón de verosimilitud +	3,47	2,05	5,85
Razón de verosimilitud -	0,26	0,13	0,51

Fuente: elaboración propia

En 74 casos se obtuvieron ambas presepsina y procalcitonina. El área bajo la curva fue de 0.76 vs 0.84 respectivamente, NS p = 0.23. (Gráfico 3)

**Gráfico 3** Comparación del área bajo la curva de ambas pruebas para el total de las muestras.



Fuente: elaboración propia

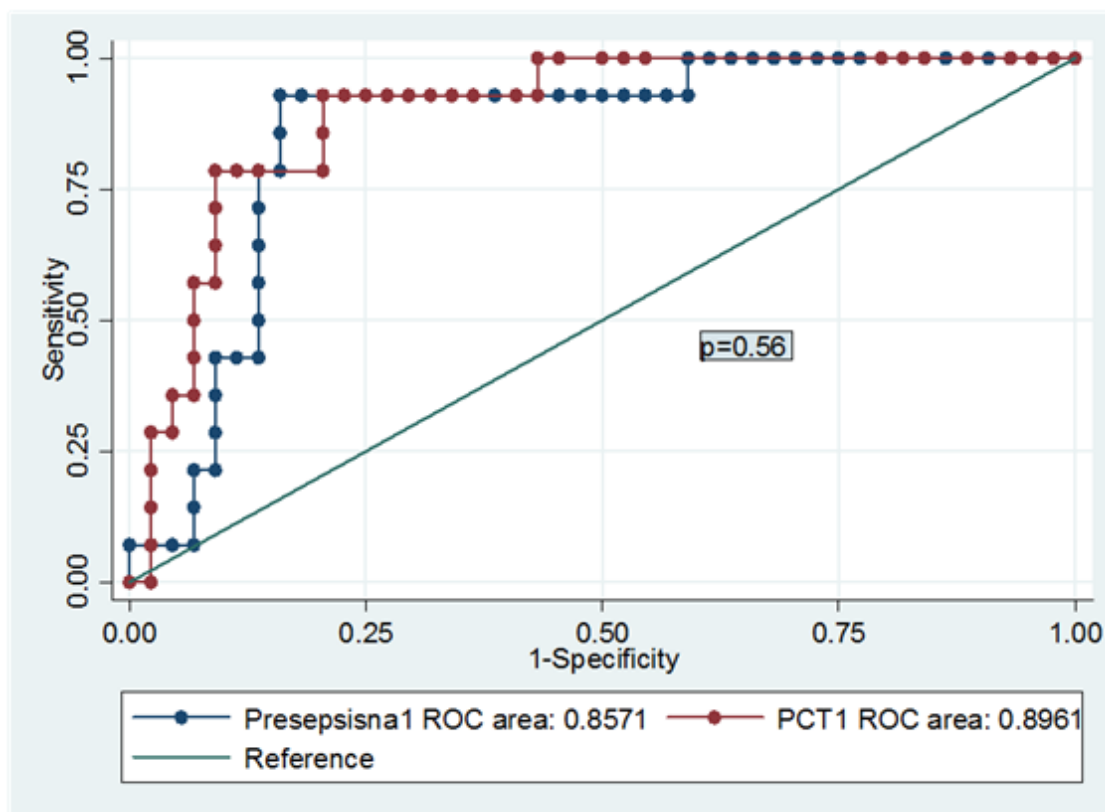
En un análisis secundario se revisó el comportamiento de los marcadores excluyendo aquellas causadas por SCN, que si bien es el microorganismo más frecuente en ST, también es el que con más frecuencia contamina las muestras.

De los 66 casos analizados, 14 con rescate (no SCN) vs 52 con cultivos negativos el mejor punto de corte para la Presepsina, 837 pg/ml con S de 92.86 % y E de 82.86 %.

Con PCT, se analizaron 58 casos: 14 con rescate (no SCN) vs. 44 con cultivos negativos; el mejor punto de corte fue 3.99 ug/ml con S de 78.57% y E 90.91%.

Comparando el área bajo la curva para PCT fue de 90 % y para P-SEP 86%, sin DES:  $p = 0.56$  (Gráfico 4)

**Gráfico 4** Comparación del área bajo la curva de ambas pruebas sin incluir SCN.



Fuente: elaboración propia

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de SNT es un desafío en etapas precoces de la infección. Aún hoy, los hemocultivos son considerados patrón de oro para el diagnóstico pero requieren entre 24 y 72 hs hasta el resultado definitivo. La incorporación de biomarcadores y nuevas técnicas diagnósticas, se postulan como una alternativa para limitar la utilización inadecuada o prolongada de antibióticos.<sup>2</sup>

Tanto PCT como P-SEP, presentan un aumento precoz, (4 a 6 horas), una corta vida media, y en sepsis no bacteriana, los valores se mantienen en el rango inferior, lo que podría ser muy útil en el diagnóstico diferencial.<sup>4,10</sup>

El primer trabajo publicado sobre presepsina en RN menores de 32 semanas compara sepsis versus controles normales, encontrando el punto de corte para presepsina en 855 pg/ml similar a nuestra experiencia, y más alto que el encontrado en adultos.<sup>10</sup>

LI Ruan et al, en un metaanálisis de 28 estudios, compararon PCT, PCR y P-SEP encontrando que estos biomarcadores mejoran la precisión diagnóstica de la sepsis neonatal, incluso la P-SEP podría detectar más precozmente y podría ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. En los estudios de cohorte que utilizaron la misma técnica, el punto de corte para P-SEP fue 722pg/ml en el estudio de Poggi et al, 788 pg/ml Montaldo et al, 800.5 pg/ml Topcuoglu et al, y 539 pg/ml Ozdemir et al.<sup>11</sup>

Sin embargo, Poggi y col encontraron una sensibilidad para la P-SEP del 94 % y una especificidad del 100 %. Consideramos que la diferencia con nuestros resultados, podrían deberse a las diferentes definiciones de “sepsis probada”, ya que en dicho trabajo solo el 47% (9/19) de los casos presentaban bacteriemia como criterio de inclusión.<sup>10</sup>

Los microorganismos encontrados en nuestra población, son similares a los descritos en la bibliografía. El predominio de SCN, sigue exponiéndonos a la dificultad de jerarquizar dicho microorganismo en el contexto de sepsis, teniendo claro que es un comensal capaz tanto de colonizar la piel del neonato, como de provocar infecciones invasivas. Sin embargo la mortalidad asociada es baja (1,8% según una la cohorte de Israel).<sup>12</sup>

Cuando analizamos el comportamiento de los biomarcadores en sepsis no causadas por SCN, se observó que ambas determinaciones mejoraron su sensibilidad y especificidad.

La mejor S/E de P-SEP en presencia de BGN, es también una característica interesante, dada la mayor mortalidad ((19% – 36%) asociada.<sup>4,12</sup>

Como fortaleza nuestro estudio circunscribe la definición de SN a aquellas con rescate bacteriano (Hemocultivos/LCR positivos), excluyendo infecciones clínicas sin confirmación microbiológica.

## LIMITACIONES

Estudios en adultos han demostrado que la presepsina puede ser útil para el diagnóstico precoz de sepsis, la estratificación del riesgo y pronóstico.<sup>13,14</sup> La progresión o evolución de este biomarcador como factor pronóstico no fue uno de los objetivos de nuestro estudio y podría ser analizada en futuros estudios. Así mismo, la potencia del estudio no fue calculada para estratificar los valores de P-SEP por edad gestacional.

Al comparar PCT con P-SEP no encontramos diferencias significativas en el área bajo la curva o porcentaje de pacientes correctamente clasificados, por este motivo consideramos que la simplicidad de la determinación de P-SEP, el bajo volumen de sangre necesario para su realización y la posibilidad de efectuarse en un laboratorio crítico la convierten en un marcador interesante para sumar al criterio clínico frente a un neonato con sospecha de sepsis.

## CONCLUSIÓN

La P-SEP es un biomarcador confiable para incorporar a los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de ST. La capacidad predictiva no fue diferente a la de la PCT. Sin embargo ninguno de los biomarcadores estudiados puede ser utilizado individualmente para confirmar o excluir sepsis.<sup>14</sup>

Es necesario llevar a cabo más estudios sobre su utilidad en la evolución de la SN.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Lic Marina Ibarra – Bibliotecaria del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, la corrección de la bibliografía.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, et al. *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 8ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016:223-77

2. Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. The importance of biomarkers in neonatology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 ;18(1):56-64.
3. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2011;24 (Suppl 2):12-4.
4. Jacquot A, Labaune JM, Baum TP, Putet G, et al. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(5):F345-8.
5. Agilli M, Sener I, Yesildal F, Honca T, et al. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin. *J Investig Biochem.* 2012; 1(1):55-57.
6. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta.* 2015 Oct 23;450:97-103.
7. Iroh Tam, PY., Bendel, C. Diagnostics for neonatal sepsis: Current approaches and future direction. *Pediatr Res* 82, 574–583 (2017).
8. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89(3):F229-35.
9. Mitsubishi Chemical Europe GmbH, LSI Medience Corporation. PATHFAST TM ESC Guidelines 2020  
Disponibile: [https://www.pathfast.eu/sites/default/files/download/Presepsin\\_Monograph\\_0320.pdf](https://www.pathfast.eu/sites/default/files/download/Presepsin_Monograph_0320.pdf) Consultado Mar. 2021
10. Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, Generoso M, et al. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatrics.* 2015;135(1):68-75.
11. Lin Ruan, Guan-Yu Chen, Zhen Liu, Yun Zhao. 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.* 2018 22:316
12. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B; Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis.* 2005 Jan 15;40(2):218-24.
13. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care.* 2013;17(5):R244.
14. Nagwan I. Rashwan, Mohammed H. Hassan b, Zeinab M. Mohey El-Deen c, Ahmed El-Abd Ahmed Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis e A single center e hospital-based study. *Pediatrics and neonatology* 2019; 60:149-155