



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA



---

---

HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

*“Relación entre los niveles de procalcitonina a las 24 y 72 horas con sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla”*

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

Presenta:

Nombre: María Andrea Orozco Clemente

Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

Dr. Martha Eugenia Zamora Aramburo

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Maestra en Ciencias Médicas e Investigación

CVC: 1321210

Puebla Pue. Febrero 2025





SERVICIOS DE SALUD  
IMSS-BIENESTAR

## DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA  
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA IMSS BIENESTAR  
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

### AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla IMSS Bienestar, con el título: **“Relación entre los niveles de procalcitonina a las 24 y 72 horas con sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla”** por la Dra. Maria Andrea Orozco Clemente y bajo la dirección de la Dra. Martha Eugenia Zamora Aramburo y la Dra. Lorena Padilla Martínez.

Se hace constar que el contenido científico y la estructura metodológica han sido revisados de acuerdo con los lineamientos establecidos, por lo que se autoriza su impresión.

---

Dra. Martha Eugenia Zamora Aramburo  
Asesor experto  
Médico adscrito de Neonatología

---

Dra. Lorena Padilla Martínez  
Asesor metodológico  
Maestra en Ciencias Médicas

---

Dr. Octavio Felipe Gamiño Márquez  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Hospital de la Mujer Puebla

---

Dra. Alma Carolina Flores Hernández  
Coordinadora de investigación  
Hospital de la Mujer Puebla

Dedicatoria:

*A todas las personas que aportaron un granito de arena para que esto fuese posible, a mi familia, amigos y en especial a la persona más paciente, perseverante, amable, alegre; que siempre me ha apoyado.*

*¡Gracias totales!*

## Índice

Índice .....	i
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	ii
RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	3
ANTECEDENTES GENERALES.....	4
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	11
JUSTIFICACIÓN: .....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
OBJETIVOS .....	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS .....	15
RESULTADOS.....	17
VALORES DE PROCALCITONINA A LAS 24 HORAS DE VIDA. ....	20
VALORES DE PROCALCITONINA A LAS 72 HORAS DE VIDA. ....	21
NIVELES DE PROCALCITONINA DE LOS RECIEN NACIDOS CON SEPSIS.....	26
RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROCALCITONINA A LAS 24 Y 72 HORAS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN RECIÉN NACIDOS .....	29
DISCUSIÓN .....	33
CONCLUSIONES.....	35
ANEXOS .....	36
BIBLIOGRAFÍA .....	38

## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

RN	Recién nacido
SNT	Sepsis neonatal temprana
PCR	Proteína C reactiva
RPM	Ruptura prematura de membranas
VHS	Virus de Herpes Simple
LCR	Líquido cefalorraquídeo
FNT	Factor de necrosis tumoral
IL	Interleucinas
GBS	Estreptococo del grupo B
PCT	Procalcitonina
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
HTP	Hipertensión pulmonar



## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis neonatal a nivel mundial es una causa principal de mortalidad neonatal tanto en países en desarrollo como en países desarrollados, ya que presenta manifestaciones clínicas pueden llegar a confundirse con condiciones de origen no infeccioso por lo que el diagnóstico oportuno sigue siendo un desafío.

**Objetivo:** Investigar la relación entre los niveles de procalcitonina a las 24 y 72 horas con sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en la Unidad de Neonatología.

**Material y Métodos:** Estudio comparativo, transversal, prospectivo, observacional y homodémico, realizado en la Unidad de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla, durante el periodo de agosto-septiembre 2024, con una muestra total de 92 pacientes. Se incluyeron a recién nacidos con hospitalización mínima de 5 días con medición de procalcitonina a las 24 y 72 horas de vida.

**Resultados:** El promedio de procalcitonina a las 24 horas fue significativamente mayor que a las 72 horas de vida ( $p= 0.020$  *t de Student*). Los valores de procalcitonina a las 24 horas fueron de 0.15 – 174.40, a las 72 horas rango de 0.11- 56.20. Con una incidencia de sepsis neonatal temprana de 64.1%; se realizó toma de hemocultivo al 70.7% donde solo el 5.4% se reportó positivo. El 77.2% de los pacientes inició manejo antimicrobiano y el 21.8% se progresó en los primeros 5 días de vida. Al evaluar los factores de riesgo para elevación de procalcitonina solo se encontró la HIV ( $p 0.017$ )

### Conclusiones:

- En nuestro estudio se encontró promedio de procalcitonina a las 24 hrs fue de 19.1
- Promedio de procalcitonina a las 72 hrs fue 6.0.
- Se encontró relación entre sepsis neonatal temprana y la elevación de la procalcitonina de 24 hrs lo que nos corrobora la utilidad de la toma de procalcitonina dentro de las primeras 24 horas de vida
- La cifra de leucocitos y plaquetas no demostraron relación con la presencia de sepsis neonatal en nuestro estudio.
- Solo se encontró que la HIV grado I incrementó los valores de procalcitonina

- Se destaca en este estudio que la indicación de antibiótico en el primer día es mayor al 75%.
- Solo en el 5.4% de los RN con SNT se reportó hemocultivo positivo.

## **INTRODUCCIÓN**

La sepsis neonatal a nivel mundial es una causa principal de mortalidad neonatal tanto en países en desarrollo como en países desarrollados. Tiene una incidencia global entre 1 y 2 casos por cada 1.000 nacidos vivos. (1)(2)

Las manifestaciones clínicas pueden llegar a confundirse con condiciones de origen no infeccioso, así como llegando a ser de forma abrupta donde el cuadro clínico puede desaparecer rápidamente. (3)

Por lo que el diagnóstico oportuno sigue siendo un desafío para la práctica clínica diaria; los síntomas y signos clínicos inespecíficos ofrecen un enfoque deficiente utilizados aún en países en desarrollo por lo que dificultan aún más la toma de decisiones, así como un diagnóstico clínico preciso. (3)

El uso de antibióticos son la primera forma de defensa contra la sepsis, pero el uso excesivo de antibióticos se asocia en los últimos años con el aumento de microorganismos resistentes, por lo que un diagnóstico preciso y oportuno es crucial para mejorar la supervivencia de los pacientes y reducir el daño al microbiota individual ya que favorece el desarrollo de enfermedades crónicas. (2)(4).

## ANTECEDENTES GENERALES

La sepsis neonatal es un diagnóstico muy común en recién nacidos hospitalizados en UCIN, sin embargo, son muy pocos los pacientes que presentan esta enfermedad ya que, ante la falta de protocolos establecidos de sospecha de sepsis se asume el diagnóstico iniciando esquemas antimicrobianos los cuales se mantienen aún sin tener sustento, prologando la estancia hospitalaria de los pacientes, promoviendo el uso indiscriminado de antibióticos y favoreciendo la resistencia antimicrobiana. (5)

Se define como síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección con aislamiento de un microorganismo, siendo potencialmente mortal por una respuesta desregulada de causa bacteriana, viral o fúngica.

Presenta una mayor incidencia en países en desarrollo con 50-70 casos/1.000 nacidos vivos en comparación con países desarrollados, 1-5/1.000 nacidos vivos (6)

La tasa de incidencia es del 0.1 -1% de los recién nacidos vivos, representando 16.4% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, la incidencia de hospitalización a largo plazo es 30% y mortalidad del 10-50%. (7)

Presenta una tasa de mortalidad 24% llegando a incrementarse hasta 54% en recién nacidos entre 22 y 24 semanas y 30% en los nacidos entre las 25 y 28 semanas de gestación. (8)

### Factores de riesgo

Uno de los principales factores de riesgo es la prematurez; a menor edad gestacional aumenta el riesgo de presentar sepsis independientemente del mecanismo de transmisión. Así como un peso bajo al nacimiento (< 1500g). APGAR bajo, requerir reanimación avanzada al nacimiento y embarazos múltiples. (9)

Además del peso y edad gestacional factores maternos como diagnóstico de infección intraamniótica la cual se define Inflamación o infección de la placenta, corión y el amnios, fiebre, leucocitosis  $>15 \times 10^9/L$ , dolor abdominal puede ser definida clínica o

histológicamente; temperatura mayor a 38°C, PCR a 1.5mg/l, RPM mayor a 24 horas de evolución, colonización bacteriana de tracto genital. Uso de antibióticos prenatales, antecedentes de aborto y endometriosis (7)

La raza y el diagnóstico de sepsis están relacionadas con la falta de control neonatal, abuso de sustancias y aumento de nacimientos prematuros entre mujeres negras en comparación con alguna otra raza. (10)

Dentro de factores neonatales se encuentra peso bajo al nacimiento, prematuridad, requerir reanimación en sala de partos, anomalías congénitas; ya que estos pacientes requerían tratamientos más invasivos, como colocación de catéteres venosos, tubo endotraqueal, medicamentos (antibióticos, inhibidores de bomba de protones), nutrición parenteral a largo plazo, alimentación enteral retardada, intervenciones quirúrgicas.

### **Sepsis de inicio temprano**

Se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, usualmente se debe a transmisión vertical de la madre ya sea por bacterias transplacentarias o ascendentes favorecido por la RPM.

Dentro de los factores de riesgo específico se encuentran: colonización por *Streptococcus agalactiae*, RPM mayor a 18 horas y corioamnionitis.

En conjunto *Streptococcus* del grupo B y *Escherichia Coli* representan el 70%; con un reporte de casos por *Streptococcus* del grupo B del 40-45%, mientras que *E. Coli* 10-15% en pacientes de término: ya que estos datos se invierten en pacientes prematuros donde *E. Coli* es responsable del 50% de los casos mientras que *Streptococcus* del grupo B alcanza un 20 - 25%. Entre otros patógenos se encuentran *Streptococcus Pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus*, bacilos gram negativos como *Enterobacter* y *Listeria monocytogenes*. (10) (13)

## **Sepsis de origen tardío**

Normalmente se adquiere de forma horizontal del entorno del recién nacido, manifestándose posterior a las 72 horas de vida, aunque en ocasiones puede resultar de una presentación tardía de patógenos que se adquirieron verticalmente. Llegando a ser considerada una infección adquirida en el hospital. (9)

Los factores de riesgo más importantes son: prematurez, lesiones o laceraciones en barreras naturales, uso de catéteres por tiempo prolongado, procedimientos invasivos; uso de bloqueadores de H2 y terapia con antibióticos de forma empírica por tiempo prolongado (9)

Puede ser causada por agentes gran positivos; estafilococos coagulasa negativo con un 50%, mientras que las bacterias gran negativas 20 a 42% donde se incluyen E. Coli, Klebsiella Pneumonie, Serratia Marcenscens, Enterobacter SPP y Pseudomonas Aeruginosa. Cándida Albicans y Cándida Parapsilosis son los hongos más comunes asociados más frecuentemente a pacientes con catéter venosos central. En cuanto a virus la presencia de estos agentes es muy baja siendo el VHS el más frecuente con manifestación entre los días 5 y 28. (10)

## **Cuadro clínico**

Los síntomas clínicos suelen ser poco específicos y el hemocultivo considerado el estándar de oro para el diagnóstico no puede ofrecer resultados inmediatos, las manifestaciones varían desde síntomas y signos muy sutiles hasta datos de shock séptico. (7)

Los síntomas incluyen apneas, fiebre, irritabilidad, hipoxia, letargo, llenado capilar retardado, disregulación de la temperatura, extremidades frías, reducción en la aceptación en la alimentación, taquipnea, taquicardia, datos de mala perfusión, aspecto reticular,

convulsiones, fontanelas abombadas, coagulación intravascular diseminada, hipotensión, ictericia. (8)

## **Diagnostico**

Los marcadores tradicionales de sepsis como el recuento de leucocitos, neutrófilo y la PCR carecen de especificidad que les permita diferenciar entre los pacientes con respuesta inflamatoria por causa de traumatismo, cirugías, personas con una nueva infección.

Es considerado el estándar de oro un cultivo positivo de sangre, orina, LCR y/o líquido peritoneal, sin embargo, cuenta con el inconveniente de requerir una muestra de un volumen considerado, al menos 1 ml en población neonatal. Se debe agregar los altos costos para su realización, así como la incapacidad de diferenciar patógenos y contaminantes y reportes de falsos negativos. (11)

En los últimos años los biomarcadores han traído enormes ventajas por su alta sensibilidad, selectividad, precisión, miniaturización y portabilidad (11)

## **PCR**

Proteína plasmática de fase aguda circular, dependiente de calcio sintetizada en el hígado, riñón y tejido ateroscleróticos, es el biomarcador más utilizado, cuenta con valor de corte normal de 10 (11)

En pacientes recién nacidos cuenta con un valor normal de 0 a 3 mg/l, la concentración de PCR puede llegar a elevarse hasta mil veces en 8 a 10 horas durante la actividad microbiana, posteriormente con disminución rápida posterior a la exposición microbiana, resultando en un marcador poco confiable por su vida media corta, es decir a las 19 horas. (6)

Los niveles de PCR aumentan en procesos inflamatorios ya sean de origen infeccioso o no infeccioso. Cuenta con una baja sensibilidad y especificidad, si se mantiene

normal de forma persistente es poco probable la presencia de sepsis neonatal bacteriana. (7)

Durante la sepsis neonatal el aumento de la concentración de PCR es lento las primeras 24-48 horas de infección, reduciendo la sensibilidad. Además, existen circunstancias que elevan los niveles de PCR sin ser de origen infeccioso como sufrimiento fetal, fiebre materna, asfixia perinatal, parto prolongado, sufrimiento fetal, aspiración de meconio, hemólisis, exposición prematura a glucocorticoides, hemorragia intraventricular, afectando la especificidad de la prueba; también se debe tomar en cuenta el patrón lento de descenso de este biomarcador. (3) (8)

Un metaanálisis sobre la precisión de PCR para sepsis neonatal reportó una sensibilidad general del 71% y especificidad del 86%. Al estar infectado por algún microorganismo se liberan neurotransmisores endógenos que, a través de los leucocitos y la respuesta celular inflamatoria, promueven la síntesis de PCR la cual ocurre entre 4-6 horas alcanzando el punto máximo entre las 36 -50 horas. (3)

## **Citoquinas**

El factor de necrosis tumoral y las citoquinas como IL son mediadores inflamatorios muy importantes, siendo el principal estimulante en las células B para secretar inmunoglobulinas y células T, así como el principal estimulante de los hepatocitos para que sintetizen y liberen proteínas de fase aguda. Es producido a los 60 minutos del proceso infeccioso., detectándose 2 días antes de la sintomatología de sepsis neonatal.

IL-8 se produce en el endotelio principalmente, macrófagos, mononucleares y células T. el FNT se produce en los macrófagos. Se comparó la importancia de PCR, PCT, IL-6, IL-8 y FNT para diagnóstico de sepsis neonatal, donde se encontró que el FNT y la PCT tiene mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo para sepsis neonatal. El inconveniente en su uso para la práctica clínica es el elevado costo. (7)

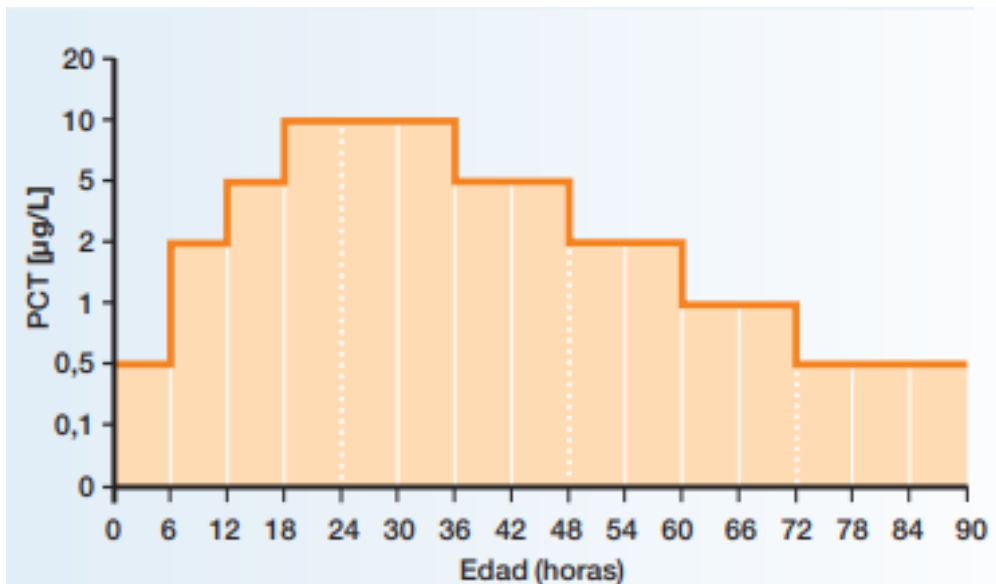
## Procalcitonina

La PCT es una proteína precursora de la calcitonina conformada por 116 aminoácidos, cumple la función de reactante de fase aguda en respuesta a estímulos inflamatorio principalmente de origen bacteriano. (8)

Se produce en los hepatocitos, macrófagos, células neuroendocrinas de los pulmones e intestino, células parafoliculares de la tiroides llegando a ser detectada en pacientes en los que el proceso inflamatorio no es producido por las células C de la tiroides, así como en pacientes que fueron sometidos a tiroidectomía (13) (9)

Los niveles de PCT aumentan fisiológicamente en el primer día de vida alcanzando su valor máximo entre las 18-30 horas posteriores al nacimiento, volviendo a valores normales hasta las 48-72 horas de vida. (7)

**Figura 1.- Puntos de corte de PCT ajustados por edad en los recién nacidos.**



B·R·A·H·M·S Procalcitonin(PCT): una herramienta eficaz para la gestión responsable del tratamiento antibiótico.

En cambio, en un paciente con sepsis neonatal, posterior a la infección se libera en sangre a las 4 horas alcanzando su máxima concentración durante la 6-8 horas elevándose hasta 5000 veces en procesos infecciosos graves, manteniendo estos valores por las siguientes 24 horas. (6)

Los niveles normales en recién nacidos se encuentran entre 0.21 - 0.12 mg/dl, al elevarse su valor en sepsis neonatal el rango es 6.27 - 81.89 mg/dl (6)

La PCT es un marcador prometedor para el diagnóstico de sepsis neonatal por su velocidad y precisión, aunque aún surgen dudas sobre los niveles adecuados y el momento oportuno de su medición para el diagnóstico de sepsis neonatal. (3)

Sin embargo, se observa que los niveles de PCT pueden elevarse por causas de origen no infeccioso de inflamación sistémica como hemorragia intracraneal, hipoxemia neonatal, hijos de madre con corioamnionitis, RPM de más de 18 horas, requerir administración de surfactante, peso muy bajo al nacimiento, recién nacidos que requieren reanimación neonatal avanzada, colonización de GBS, uso de antibióticos prenatales y postnatales, shock, traumatismos, quemaduras e insuficiencia multiorgánica. Aunque la elevación de los niveles de causas no infecciosas no es tan significativa como por sepsis. (9)

Su aplicación se ha visto limitada por las fluctuaciones en los niveles iniciales desde el nacimiento y valores de corte cambiantes de acuerdo a la edad gestacional. (3)

La especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo es mejor que la PCR, IL-6 y recuento de leucocitos (7)

## **ANTECEDENTES ESPECÍFICOS**

La procalcitonina es una proteína que está formada por 116 aminoácidos y con peso molecular de 13 kDa, fue descubierta en 1975 por Moya, et al, y es el precursor peptídico de la calcitonina producida por las células C de la glándula tiroides, esta se sintetiza inicialmente como procalcitonina por enzimas proteolíticas se convierte en la hormona activa, que en condiciones normales se encuentra con niveles bajos en sangre. La estructura se conoce desde 1981, sin embargo, hasta 1993 se reportaron niveles incrementados en pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis (13)

La producción de procalcitonina se da en cualquier proceso inflamatorio, ligada a endotoxinas bacterianas y citoquinas inflamatorias, esta incrementa de 3-6 horas y alcanza su pico a las 6-8, con una vida media de 25-30 horas.

La producción de procalcitonina en el recién nacido presenta concentraciones diferentes a las de los adultos y se ha demostrado que presentan concentraciones superiores a la de la madre posterior al nacimiento, de manera fisiológica, observándose modificaciones a las 24 a 48 horas y mostrando un descenso paulatino a partir de las 72 horas de vida.

En un estudio realizado por Chiesa et al, que se llevó a cabo en recién nacidos de término, se observó un nivel de procalcitonina aproximado de 20 ng/ml a las 24 horas de vida, de igual forma con normalización a los 3 días. (14)

## **JUSTIFICACIÓN:**

El diagnóstico de sepsis neonatal ya sea temprana o tardía sigue ocupando una de las principales causas de ingreso a la UCIN, sin embargo, el cuadro clínico es inespecífico y aunque el diagnóstico se hace de manera clínica, no siempre es posible confirmar que los signos y síntomas sean debido a presencia de sepsis y no siempre se puede confirmar mediante estudios de laboratorio.

Ante la sospecha de sepsis, en cualquiera de sus presentaciones y etiología, se inicia manejo con esquemas antimicrobianos sin lograr totalmente confirmar el diagnóstico, lo que conlleva al uso indiscriminado de antibióticos.

Con los antecedentes previos, se busca que en este trabajo de investigación se evalué el comportamiento de uno de los biomarcadores de más fácil acceso, para con esto lograr determinar el inicio y término de los manejos con antibióticos y de esta forma beneficiar a una gran parte de los pacientes que se ingresan con este diagnóstico y así tratar de reducir las complicaciones asociadas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de sepsis neonatal es un desafío médico importante que genera incremento en la tasa de mortalidad a pesar de los avances en el manejo. Para mejorar los resultados en estos pacientes es primordial la detección temprana y el manejo apropiado, en este contexto la procalcitonina ha surgido como un marcador prometedor para ayudar en el diagnóstico y la estratificación de la severidad de la sepsis.

Actualmente el uso de la **PCT** como biomarcador para diagnóstico de sepsis presenta desafíos significativos ya que se observa una gran variabilidad en los niveles que se obtienen no solo en pacientes con sepsis neonatal si no que interfieren otros factores como: la prematurez, hipoxia perinatal, uso de antibióticos prenatales, administración de fosfolípidos, hemorragia intraventricular y choque; por lo que esto puede complicar aún más su interpretación, todo ello nos llevó a plantearnos la siguiente pregunta de investigación.

***¿Cuál es la relación entre los niveles de procalcitonina a las 24 y 72 horas con sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en la Unidad de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla?***

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Investigar la relación entre los niveles de procalcitonina a las 24 y 72 horas con sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en la Unidad de Neonatología.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las principales variables demográficas como: sexo, edad gestacional, peso, estado nutricional.
2. Investigar antecedentes prenatales y perinatales reportados en la literatura como causa de elevación de los niveles de procalcitonina como: patología materna, ruptura prematura de membranas, reanimación avanzada, trauma obstétrico, APGAR, hipoxia, asfixia, uso de surfactante.
3. Investigar la frecuencia de sepsis neonatal confirmada mediante hemocultivo positivo.
4. Reportar la incidencia de recién nacidos con sepsis neonatal temprana.
5. Caracterizar el uso de antimicrobianos en nuestra Unidad Neonatal: inicio de antibióticos, progresión.
6. Realizar correlaciones en búsqueda de factores que incrementen el nivel de procalcitonina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio por sus características es de tipo comparativo, transversal, prospectivo, observacional y homodémico, se realizó en la Unidad de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla, durante el periodo de agosto-septiembre 2024. Participaron recién nacidos que se encontraron hospitalizados en las diferentes áreas de la Unidad, quienes cumplieron con los criterios de inclusión; recién nacido que ameritaron hospitalización durante al menos 5 días que contaban con medición de procalcitonina a las 24 y 72 horas de vida; se eliminaron pacientes de los que no se contara con expediente completo y se les otorgara el alta del servicio durante los primeros 5 días de vida o que no contaran con toma de procalcitonina.

Se analizaron variables demográficas como: peso, talla, sexo y edad gestacional. Y en la madre se analizó la presencia de comorbilidades e infecciones.

Se analizaron variables en relación a las características del nacimiento: como vía de nacimiento, RPM, reanimación avanzada y trauma obstétrico, así como del manejo posterior al nacimiento: Administración fosfolípidos, uso de oxígeno y modalidad, diagnóstico de sepsis, administración de antibióticos y toma de hemocultivo y procalcitonina.

Se realizó un formato para recolección de datos y se tomaron los datos de pacientes que ingresaron a las diferentes áreas de la unidad, estos datos fueron capturados en una base de datos en excel y se analizaron en el programa SPSS.

Los resultados se muestran como rangos, media, desviación estándar y porcentajes para las características demográficas. Se utilizó riesgo relativo (RR) para la asociación de las variables y *t* de Student para las variables demográficas. Una probabilidad <0.05 fue considerada estadísticamente significativa.

El presente estudio de investigación siguió los lineamientos éticos establecidos por lo principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial,

informe Belmont, Ley General de salud en materia de investigación para la salud y el Reglamento para la investigación en seres humanos capítulo VI (artículo 59 y 60).

Por el tipo de estudio no es necesario realizar consentimiento informado.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio prospectivo durante los meses de agosto y septiembre 2024 incluyeron todos los pacientes ingresados al área de neonatología del hospital de la mujer, con un total de 115 pacientes, de los cuales 92 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

Dentro de las variables demográficas se encontró predominio por el sexo femenino con 58.7%, la edad gestacional más frecuente con 35.9% correspondió a recién nacidos de término entre 37-41 SDG seguido por el 22.8% de prematuros con edad gestacional entre 28-31 sdg. Se encontró predominio del peso al nacimiento entre 1501 – 2000gr en un 34.8%.

**Tabla 1. Características demográficas.**

	n =92	Porcentaje
<b>Edad gestacional</b>		
< 28 SDG	2	2.2
28-31 SDG	21	22.8
32-36 SDG	20	21.7
37-41 SDG	33	35.9
>42 SDG	16	17.4
<b>Sexo</b>		
Masculino	38	41.3
Femenino	54	58.7
<b>Peso</b>		
< 1000 g	4	4.3
1000-1500 g	25	27.2
1501-2000 g	32	34.8
2001-2500 g	14	15.2
>2500 g	17	18.5

Dentro de los factores de riesgo maternos, el 28.3% presento infección de vías urinarias, siendo la patología más frecuente, seguida de cervicovaginitis con un 15.2%, solo se tuvo diagnóstico de corioamnionitis en el 3.3%, mientras que el 44.6% reporto un embarazo normoevolutivo. La RPM se encontró en 32.6% de las pacientes.

El 43.5% de los pacientes requirió maniobras avanzadas de reanimación al nacimiento y el 13% presentó trauma obstétrico. El diagnóstico de asfixia neonatal se encontró solo el 8.7% mientras que el 23.9% presento hipoxia neonatal al nacimiento.

Se requirió el uso de factor surfactante en el 21.8% de los pacientes, con aplicación de segunda dosis en 1.1% de los recién nacidos.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados.

	n =92	Porcentaje
<b>Patología Materna</b>		
Corioamnionitis	3	3.3
IVU	26	28.3
CV	14	15.2
IVU + CV	8	8.7
Ninguna	41	44.6
<b>RPM</b>		
Si	30	32.6
No	62	67.4
<b>Reanimación avanzada</b>		
Si	40	43.5
No	52	56.5
<b>Surfactante</b>		
1 dosis	19	20.7
2 dosis	1	1.1
No	72	78.3
<b>Trauma obstétrico</b>		
Si	12	13
No	80	87
<b>Asfixia neonatal</b>		
Si	8	8.7
No	84	91.3
<b>Hipoxia neonatal</b>		
Si	22	23.9
No	70	76.1

Se encontró diagnóstico de hemorragia intraventricular en el 9.8% de los pacientes, donde el 7.6% corresponde a hemorragia intraventricular grado I; el 1.1% corresponde a HIV grado III y grado IV respectivamente.

**Tabla 3. Hemorragia intraventricular.**

	<b>n =92</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Hemorragia IV</b>		
Sin HIV	83	90.2
HIV grado I	7	7.6
HIV grado II	0	0
HIV grado III	1	1.1
HIV grado IV	1	1.1

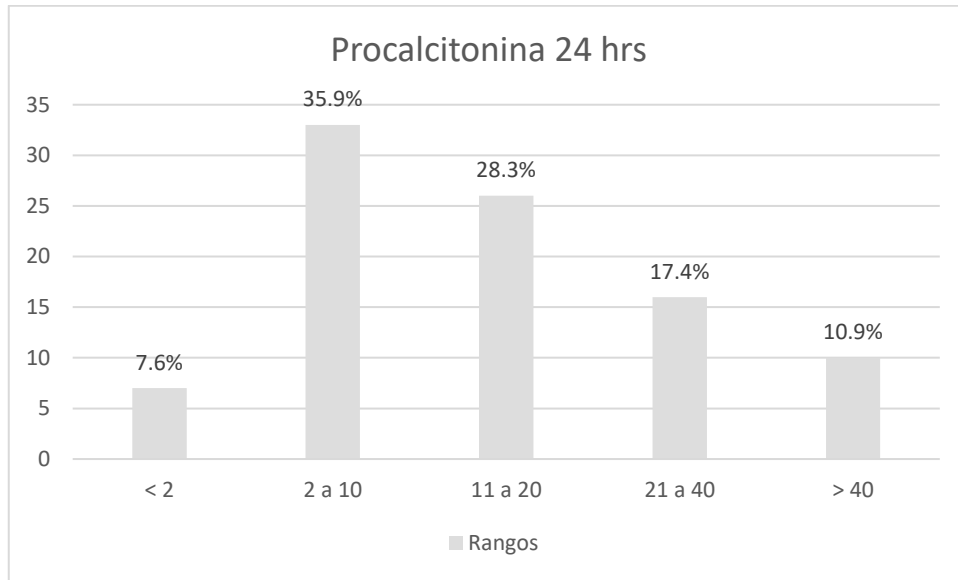
**VALORES DE PROCALCITONINA A LAS 24 HORAS DE VIDA.**

Los valores de procalcitonina a las 24 horas se dividieron en 5 rangos como se muestra en la tabla número 2; se obtuvo un predominio del 35.9% en rangos 2-10 ng/ml, seguido de valores entre 11- 20 ng/ml con 28.3% y el 7.6% presentaron rangos menores a 2 ng/ml con el 7.6%. Un total de 26 pacientes obtuvieron valores superiores a 20ng/ml, dividiéndose El 17.4% con rango entre 21-40 ng/ml y el 10.9% con valores superiores a 40ng/ml.

**Tabla 4. Procalcitonina a las 24 horas de vida.**

	<b>n =92</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Procalcitonina 24 horas</b>		
< 2	7	7.6
2 - 10	33	35.9
11- 20	26	28.3
21- 40	16	17.4
> 40	10	10.9

**Grafica 1. Valores de procalcitonina a las 24 horas de vida.**



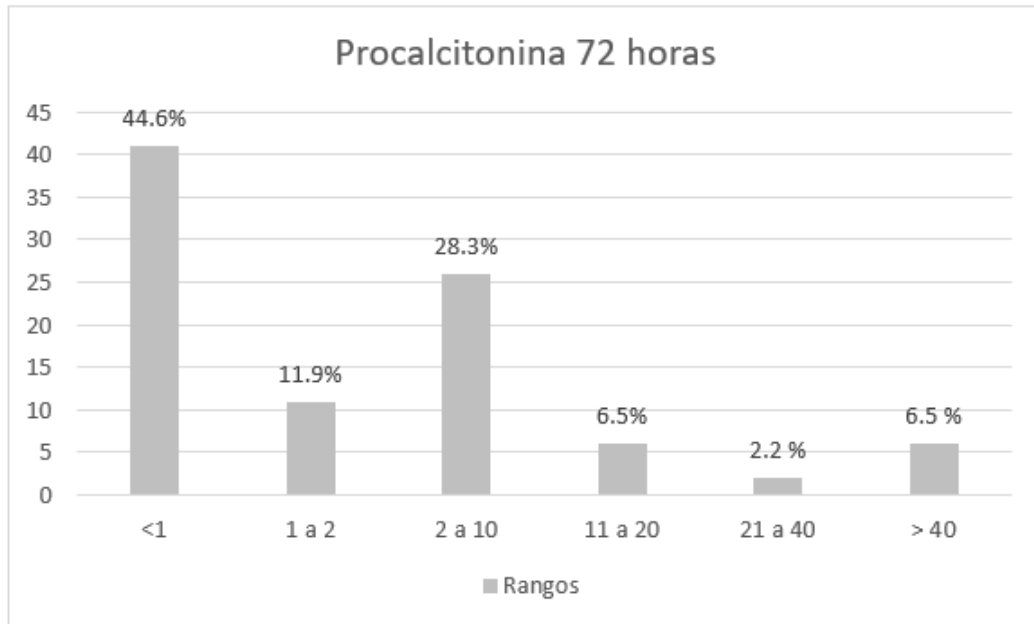
**VALORES DE PROCALCITONINA A LAS 72 HORAS DE VIDA.**

A las 72 horas de vida los valores de procalcitonina disminuyeron en el 44.6% de los recién nacidos se reportó un valor menor a 1ng/ml (41 pacientes), seguido por un 28.3% de recién nacidos con valores de procalcitonina entre 2- 20 ng/ml, valores superiores a 21 ng/ml solo se reportó en 2.2%.

**Tabla 5. Procalcitonina a las 72 horas de vida.**

Procalcitonina 72 horas	n =92	Porcentaje
< 1	41	44.6
1 - 2	11	11.9
2 - 10	26	28.3
11- 20	6	6.5
21- 40	2	2.2
> 40	6	6.5

Grafica 2. Valores de procalcitonina a las 72 horas de vida.



El rango procalcitonina a las 24 horas fue de 0.15 a 174.40; a las 72 horas de vida 0.11-56.20 ( $p= 0.020$  t de Student)

Tabla 6. Niveles de procalcitonina a las 24 y 72 horas.

	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
PROCALCITONINA 24 HRS	92	0.15	174.40	19.1465	23.20385
PROCALCITONINA 72 HRS	92	0.11	56.20	6.0939	11.66840

Análisis T de Student,  $p.020$

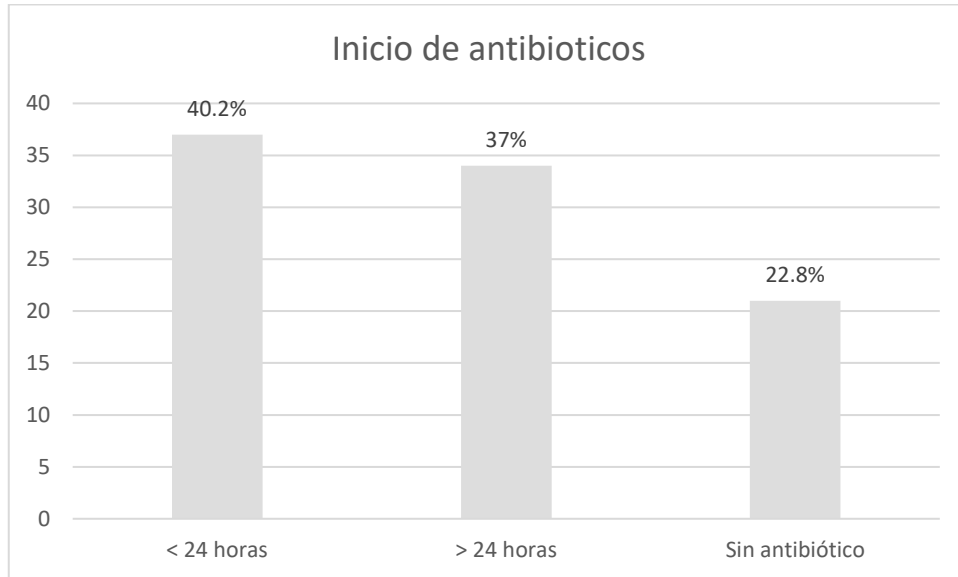
La incidencia de sepsis neonatal temprana en este estudio fue de 64.1%; en el 70.7% de los recién nacidos se logró realizar hemocultivo dentro de los primeros 5 días de vida, solo un 5.4% se reportó hemocultivo positivo.

**Tabla 7. Pacientes con sepsis neonatal temprana.**

	<b>n =92</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sepsis neonatal</b>		
<b>Si</b>	<b>59</b>	<b>64.1</b>
No	33	35.9
<b>Hemocultivo</b>		
Si	65	70.7
No	27	29.3
<b>Resultado</b>		
Positivo	<b>5</b>	5.4
Negativo	56	60.9
Sin resultado	4	4.3

En cuanto al uso de antibióticos se encontró que el 40.2% se inició en las primeras 24 horas de vida, el 37% inicio manejo posterior a las 24 horas de vida y el 22.8% de los pacientes se mantuvo sin manejo antimicrobiano.

**Grafica 3. Uso de antibióticos.**



En el 72.8% de los pacientes se inició esquema antimicrobiano con ampicilina y amikacina, siendo el tratamiento de primera línea contra sepsis temprana y solo en el 4.4% fue un antibiótico no especificado.

**Tabla 8. Tipo de antibiótico**

	<b>n = 92</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Tipo de antibióticos</b>		
Ampicilina y amikacina	67	72.8
Otro	4	4.4
Sin antibiótico	21	22.8

De los 71 pacientes en los que se inició manejo antibiótico el 21.8% se progresó a segunda línea y el 55.4% continuo con el mismo manejo antimicrobiano.

**Tabla 9. Progresión de antibiótico**

	<b>n = 92</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Progresión de antibióticos</b>		
Si	20	21.8
No	51	55.4
Sin antibiótico	21	22.8

De los 20 pacientes que progresaron manejo antimicrobiano el 17.4% se progresó en el tercer día de vida, mientras que el 2.2% en el día 4 y 2.2% en el día 5 de vida.

**Tabla 10. Dia de progresión de antibiótico.**

	<b>n = 92</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Dia de antibiótico</b>		
No progresión	51	55.4
3	16	17.4
4	2	2.2
5	2	2.2
Sin antibiótico	21	22.8

## NIVELES DE PROCALCITINA DE LOS RECIEN NACIDOS CON SEPSIS

Se obtuvo un total de 59 pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal de los cuales el 25.4% se encontró entre 21 a 40; con mismo porcentaje valores entre 2 a 10, el 15.3% obtuvo valores superiores a 40 ng/ml. A las 72 horas hubo disminución de los valores con predominio de 49.2% con valor menor a 2 ng/ml.

Tabla 11. Procalcitonina a las 24 horas en pacientes con sepsis neonatal temprana.

	n =59	Porcentaje
<b>Procalcitonina 24 horas</b>		
< 2	7	11.9
2 a 10	15	25.4
11 a 20	13	22.0
21 a 40	15	<b>25.4</b>
> 40	9	15.3

Tabla 12. Procalcitonina a las 72 horas en pacientes con sepsis neonatal temprana.

	n =59	Porcentaje
<b>Procalcitonina 72 horas</b>		
< 2	29	49.2
2 a 10	17	28.8
11 a 20	6	10.2
21 a 40	1	1.7
> 40	6	10.2

De los 33 pacientes sin diagnóstico de sepsis el 54.5% obtuvo un rango de 2 a 10 a las 24 horas de vida, encontrándose en valores negativos, el 39.4% oscilo entre 11 a 20 ng/ml y solo el 3% presento valores mayores a 40.

**Tabla 13. Procalcitonina a las 24 horas en pacientes sin sepsis neonatal temprana.**

	n =33	Porcentaje
<b>Procalcitonina 24 horas</b>		
< 2	0	0
2 a 10	18	54.5
11 a 20	13	39.4
21 a 40	1	3
> 40	1	3

**Tabla 14. Procalcitonina a las 72 horas en pacientes sin sepsis neonatal temprana.**

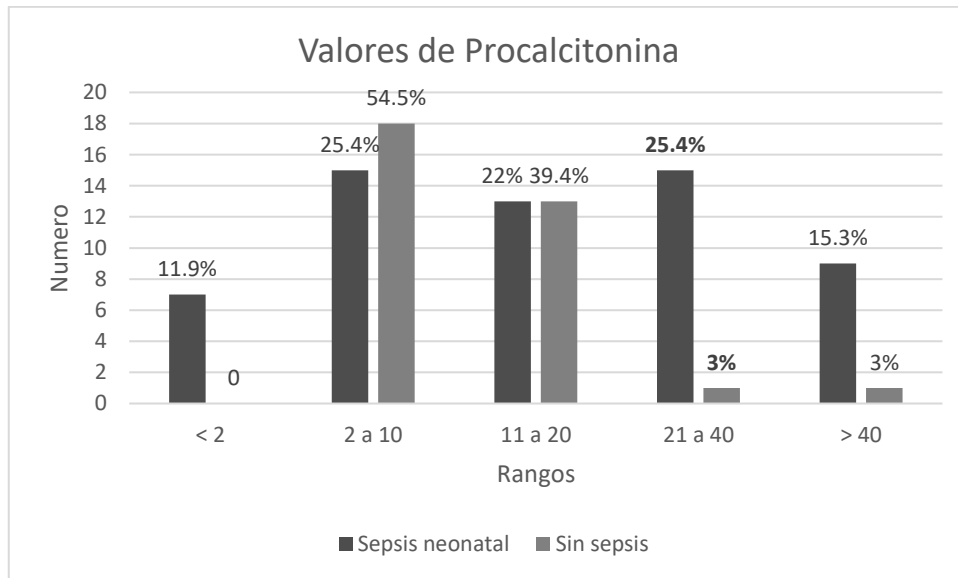
	n =33	Porcentaje
<b>Procalcitonina 72 horas</b>		
< 2	23	69.7
2 a 10	9	27.3
21 a 40	1	3
> 40	0	0

Se realizo una comparación entre los valores de procalcitonina a las 24 horas de vida entre paciente con diagnóstico de sepsis neonatal y sin sepsis neonatal, observándose que el 54.5% de los pacientes sin sepsis obtuvieron valores entre 2 a 10, en comparación con solo el 25.4% de los pacientes con diagnóstico de sepsis; en rangos de 11 a 20 ng/ml el

número de pacientes en ambos grupos fue el mismo con un porcentaje de 22% con sepsis neonatal y 39.4% sin sepsis neonatal. Mientras que el siguiente grupo entre 21 a 40 ng/ml, se obtuvo un leve aumento a 25.4% en pacientes con diagnóstico de sepsis; por el contrario, en pacientes sin sepsis disminuyó significativamente hasta 3%.

En valores superiores a 40 ng/ml el grupo de sepsis neonatal obtuvo un porcentaje de 15.3 y sin sepsis neonatal solo el 3%.

**Grafica 4. Comparación de valores de procalcitonina a las 24 horas en pacientes con sepsis y sin sepsis**



## RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROCALCITONINA A LAS 24 Y 72 HORAS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN RECIÉN NACIDOS

Se realizó un análisis multivariado en busca de factores que incrementen el nivel de procalcitonina, en donde se encontró relación entre sepsis neonatal con procalcitonina a las 24 horas de vida ( $p= 0.00$ ).

Tabla 15. Correlación entre sepsis neonatal y procalcitonina a las 24 horas.

		Sepsis neonatal		Total	
		Si	No		
		n	7	0	7
Rangos procalcitonina 24 horas	Menor 2		11.9%	0%	7.6%
	2 a 10	n	15	18	33
			25.4%	54.5%	35.9%
	11 a 20	n	13	13	26
			22.0%	39.4%	28.3%
	21 a 40	n	15	1	16
			25.4%	3.0%	17.4%
	> 40	n	9	1	10
			15.3%	3.0%	10.9%
	<b>Total</b>	n	59	33	92
		100.0%	100.0%	100.0%	

Análisis T de Student,  $p= 0.000$

Ya que el estándar de oro de diagnóstico de sepsis neonatal corresponde a un hemocultivo positivo, se encontró relación estadísticamente significativa entre sepsis neonatal y hemocultivo positivo ( $p= 0.00$ )

Tabla 16. Sepsis neonatal y resultado de hemocultivo.

		Resultado Hemocultivo				
		Positivo	Negativo	Sin resultado	Sin hemocultivo	Total
<b>Sepsis neonatal</b>	Si	n 5	47	3	4	59
		% 100%	83.9%	75%	14.8%	64.1%
	No	n 0	9	1	23	33
		% 0.0%	16.1%	25%	85.2%	35.9%
<b>Total</b>		n 5	56	4	27	92
		% 100.0%	100.0%	100%	100%	100.0%

Análisis T de Student,  $p= 0.00$

Hubo relación entre el incremento de procalcitonina y el desarrollo de HIV grado I ( $p=0.017$ ).

En cuanto a la relación de procalcitonina con HIV se encontró una tendencia al aumento de los valores en relación con la HIV grado uno, con un valor  $p 0.017$ .

Tabla 17. Correlación entre hemorragia intraventricular y procalcitonina.

		Resultado Procalcitonina					Total	
		<2	2 a 10	11 a 20	21 a 40	> 40		
<b>HIV</b>	Sin	n	7	32	22	16	6	83
	HIV	%	100%	97%	84.6%	100%	60%	90.2%
	G I	n	0	1	<b>4</b>	0	<b>2</b>	7
		%	0 %	3%	<b>15.4%</b>	0%	<b>20%</b>	7.6%
	G	n	0	0	0	0	1	1
	III	%	0%	0%	0%	0%	10%	1.1%
	G	n	0	0	0	0	1	1
	IV	%	100%	0%	0%	0%	10%	1.1%
	<b>Total</b>	n	7	33	26	16	10	92
		%	100.0%	100.0%	100%	100%	100%	100.0%

Análisis T de Student,  $p= 0.017$

Finalmente se realizó análisis multivariado en búsqueda de otros factores que hayan incrementado los valores de procalcitonina asumiendo valores significativos cuando la p fue menor a 0.05, sin encontrar relación entre factores prenatales como trauma obstétrico, asfixia, hipoxia entre otros con los incrementos de dicho reactante.

**Tabla 18. Correlaciones de factores de riesgo y procalcitonina.**

<b>Correlaciones</b>	<b>P- valor</b>
Asfixia	0.80
Trauma obstétrico	0.28
Patología respiratoria	0.60
HAP	0.13
APGAR 1 min	0.50
APGAR 5 min	0.11
Surfactante	0.75
Hipoxia	0.76
Reanimación avanzada	0.41
RPM	<b>0.078</b>
Sepsis/ leucocitos	0.78
Sepsis/ leucocitos 72 hrs	0.27
Sepsis/ plaquetas	0.21
Sepsis/ plaquetas 72 hrs	0.36

## DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, sin embargo, hasta la fecha sigue siendo un reto el diagnóstico y tratamiento adecuado debido a los síntomas y signos inespecíficos. (15, 16)

El tratamiento oportuno es de gran importancia para evitar las complicaciones asociadas a la sepsis neonatal sin embargo el uso de antibióticos de forma innecesaria incrementa el riesgo de comorbilidades, el desarrollo de resistencia, alteraciones en el microbioma de los recién nacidos e incrementa el tiempo de estancia intrahospitalaria. (15,16)

En nuestro estudio se encontró que el 64.1% de los pacientes ingresaron con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

En un estudio transversal realizado por Schulman y Cols. Que incluyo 326 845 recién nacidos en 121 hospitales de California, reporto que la exposición a antibióticos fue desde 1.6 hasta 42.5%. En relación a nuestro estudio se reportaron porcentajes de uso de antibiótico de forma temprana en un 77.2%. De estos pacientes el 21.8% se progresó en las primeras 72 horas de vida, sin embargo, encontramos que en la medición de procalcitonina a las 72 horas de vida el 30.5% presentó valores positivos, lo que indica que el 46.7% de los pacientes continuó con manejo antibiótico aun con marcadores negativos. Ante estas cifras es importante considerar la guía de para el uso clínico de la procalcitonina de Thermo Fisher Scientific Inc, que considera una reducción significativa continua del nivel de PCT superiores al 30% al día es un signo de mejoría del estado del paciente. (17)

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal es el hemocultivo positivo, en un ensayo controlado aleatorizado realizado por Stocker y Cols. en 2010; reportaron un porcentaje menor del 0.1% de los pacientes con sepsis temprana probada con hemocultivo. En nuestro estudio el porcentaje de sepsis temprana y hemocultivo positivo fue mayor con un 5.4%. (18)

En un estudio prospectivo, multicéntrico realizado por Stocker y colaboradores en el 2020 se reportó leucopenia  $< 5\text{g/l}$  con un valor predictivo positivo en contraste con un bajo valor predictivo para valores de leucocitos en diagnóstico de sepsis neonatal, en nuestro estudio presento esta tendencia en los valores de leucocitos a las 24 horas de vida ( $p 0.78$ ) y a las 72 horas ( $p 0.28$ ). (19)

En cuanto al valor de plaquetas, en una revisión realizada por Glaser y colaboradores en el 2020 se encontró que el recuento de plaquetas independientemente de la edad o momento temporal no se consideró un valor predictivo fiable para diagnóstico de sepsis, lo cual concuerda con nuestro estudio en donde se realizó una correlación entre sepsis neonatal temprana y plaquetas, a las 24 horas de vida ( $p 0.21$ ) y a las 72 horas ( $p 0.36$ ), sin significancia estadística. Sin embargo, la literatura reporta que la trombocitopenia es un indicador más sensible de infección en pacientes con peso muy bajo al nacimiento, en nuestro estudio no hubo tendencia significativa entre los niveles de plaquetas y el peso al nacimiento. (20)

Se ha reportado en la literatura que ciertos factores de riesgo como: asfixia, trauma obstétrico, patología respiratoria, HTP, APGAR, uso de surfactante, hipoxia, reanimación avanzada, HIV RPM elevan la cifra de procalcitonina. En nuestro estudio se analizaron estos factores de riesgo y no se encontró relación estadísticamente significativa a excepción de HIV ( $p 0.017$ ).

Por último, se realizaron correlaciones con otros factores que causan un incremento de procalcitonina como la asfixia perinatal, uso de surfactante, hipoxia al nacimiento en este estudio estos factores no fueron significativos. El antecedente de ruptura prematura de membrana presentó una tendencia al incremento de valores de procalcitonina en relación al tiempo de evolución.

## **CONCLUSIONES**

- En nuestro estudio se encontró promedio de procalcitonina a las 24 hrs fue de 19.1
- Promedio a las 72 hrs fue de 6.0.
- Se encontró relación entre sepsis neonatal temprana y la elevación de la procalcitonina de 24 hrs lo que nos corrobora la utilidad de la toma de procalcitonina dentro de las primeras 24 horas de vida
- La cifra de leucocitos y plaquetas no demostraron relación con la presencia de sepsis neonatal en nuestro estudio.
- Solo se encontró que la HIV grado I incrementó los valores de procalcitonina
- Se destaca en este estudio que la indicación de antibiótico en el primer día es mayor al 75%.
- Solo en el 5.4% de los RN con SNT se reportó hemocultivo positivo.

Se necesitan más estudios para determinar los rangos de procalcitonina en nuestra población, así como estudios para determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de reactantes utilizados en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal, así como hacer énfasis en la toma de hemocultivos previo al inicio de antibiótico y así optimizar la duración del tratamiento antimicrobiano.

## ANEXOS

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA  
NEONATOLOGIA  
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

**Sexo:**

1) Hombre 2) Mujer

**Antecedentes:**

**Edad gestacional al nacimiento:**

1) 27 -29 SDG 2) 30-32 SDG 3) 33-34 SDG 4) 35-36 5) 37-41 SDG 6) > 42 SDG

**Peso al nacimiento:**

1) 500-750g 2) 750 -1000g 3) 1000-1250g 4) 1250 -1500g 5) 1500-1750g 6) 1750-200 g 7) 2000 -2500g  
8) >2500g

**APGAR:** 1er min : \_\_\_\_\_ 5 min: \_\_\_\_\_

**Vía de nacimiento:**

1) Eutócico 2) Cesárea

**Ruptura prematura de membranas:**

1) 0-18 horas 2) > 18 horas 3) > 24 horas 4) No

**Diagnóstico de Corioamnionitis:**

1) Si 2) No 3) IVU 4) Cervicovaginitis 5) IVU + Cervico

**Reanimación avanzada:** 1) Si 2) No

**Primer Gasometría:**

	1	2	3	4	5	6
Ph	<7	7.1-7.34	7.35-7.45	>7.46		
HCO3	<10	11-15	16-20	21-25	>25	
Lactato	<1	1.1- 2	2.1 - 5	5.1 -10	10.1 -15	>15

Ca++: \_\_\_\_\_

**Trauma obstétrico:** 1) Si 2) No

**SDR:** 1) Si 2) No 3) TTRN 4) SAP 5) SAM

**Administración de fosfolípidos:** 1) 1er dosis 2) 2da dosis 3) Ninguna

**Uso de oxígeno:** 1) Si 2) No

**Tipo de modalidad de uso de oxígeno:**

- 1) Cámara cefálica exclusivamente
- 2) Ventilación Mecánica No Invasiva exclusivamente
- 3) Ventilación Mecánica Invasiva exclusivamente
- 4) VAFO exclusivamente

- 5) Cámara cefálica + VNI
- 6) Cámara cefálica + VNI + VMI
- 7) Cámara cefálica + VNI + VMI + VAFO
- 8) VM + VNI
- 9) Ninguna

**Diagnóstico de sepsis:** \_\_\_\_\_

**Hemocultivo:** 1) Si 2) NO                      **Resultado:** 1) positivo 2) negativo

**Inicio de Antibióticos:**

- 1) en las primeras 24 horas
- 2) después de 24 horas

**Laboratorios:**

**24 horas:**

	1	2	3	4	5	6	7
Procalcitonina	< 2	3-10	11-15	16-20	21-30	31-40	>40
Leucocitos	< 8	9-15	16-20	21-25	26-30	>31	
Plaquetas	< 50 mil	51-75 mil	76-100 mil	101-150 mil	151-200 mil	201-250 mil	>251 mil

**36 horas:**

	1	2	3	4	5	6	7
Procalcitonina	< 2	3-10	11-15	16-20	21-30	31-40	>40
Leucocitos	< 8	9-15	16-20	21-25	26-30	>31	
Plaquetas	< 50 mil	51-75 mil	76-100 mil	101-150 mil	151-200 mil	201-250 mil	>251 mil

**Progresión de antibióticos:** 1) Si 2) No      **Día de progresión:** 1- 2 – 3 -4 – 5

Ampicilina \_\_\_\_\_ Amikacina \_\_\_\_\_

**Comorbilidades:** \_\_\_\_\_

**Hemorragia intracraneal:** PAPILE

- 1) I      2) II      3) III      4) IV      5): NO

**Diagnóstico de asfixia perinatal:** 1) Si 2) No

**Diagnóstico de hipoxia perinatal:** 1) Si 2) No

**Hipertensión Arterial Pulmonar:**

- 1) Leve    2) Moderada    3) Severa    4) No

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Stocker M, van Herk W, el Helou S, Dutta S, Schuerman FABA, van den Tooren-De Groot RK, et al. C-Reactive protein, procalcitonin, and white blood count to rule out neonatal early-onset sepsis within 36 hours: A secondary analysis of the neonatal procalcitonin intervention study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Jul 15;73(2):E383–90.
2. Sofouli GA, Tsintoni A, Fouzas S, Vervenioti A, Gkentzi D, Dimitriou G. Early Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis Using a Sepsis Prediction Score. *Microorganisms*. 2023 Feb 1;11(2).
3. Anugu NR, Khan S. Comparing the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Nov 12;
4. de Rose DU, Ronchetti MP, Santisi A, Bernaschi P, Martini L, Porzio O, et al. Stop in Time: How to Reduce Unnecessary Antibiotics in Newborns with Late-Onset Sepsis in Neonatal Intensive Care. Vol. 9, *Tropical Medicine and Infectious Disease*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
5. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortíz J, Golombek S. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Academia Americana de Pediatría*. 2020;21(8):e505–34.
6. Gopal N, Chauhan N, Jain U, Dass SK, Sharma HS, Chandra R. Advancement in biomarker based effective diagnosis of neonatal sepsis. Vol. 51, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 476–90.

7. Yadav P, Yadav SK. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. Vol. 60, Journal of the Nepal Medical Association. Nepal Medical Association; 2022. p. 318–24.
8. Souto-Rosillo MG, Bastida-González E, Vidal-Sánchez IE. Procalcitonina en la práctica clínica. *Med Int Méx.* 2019 noviembre-diciembre;35(6):927-930. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2779>
9. Gude SS, Peddi NC, Vuppalapati S, Venu Gopal S, Marasandra Ramesh H, Gude SS. Biomarkers of Neonatal Sepsis: From Being Mere Numbers to Becoming Guiding Diagnostics. *Cureus.* 2022 Mar 16.
10. Bethou A, Bhat BV. Neonatal Sepsis—Newer Insights. Vol. 89, *Indian Journal of Pediatrics.* Springer; 2022. p. 267–73.
11. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D, Harris-Haman PA. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. Vol. 21, *Advances in Neonatal Care.* Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 49–60.
12. M. Assicot, C. Bohuon, D. Gendrel, J. Raymond, H. Carsin, J. Guilbaud, High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *The Lancet*, Volume 341, Issue 8844, 1993, Pages 515-518, ISSN 0140-6736.
13. Bell SG. Procalcitonin and neonatal sepsis: Is this the biomarker we are looking for? *Neonatal Network.* 2017;36(6):380–4.
14. Claudio Chiesa, Fabio Natale, Roberto Pascone, John F. Osborn, Lucia Pacifico, Enea Bonci, Mario De Curtis, C reactive protein and procalcitonin: Reference

- intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period, *Clinica Chimica Acta*, Volume 412, Issues 11–12, 2011.
15. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Vol. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 80–6.
  16. Eichberger J, Resch E and Resch B (2022) Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front. Pediatr.* 10:840288. doi: 10.3389/fped.2022.840288
  17. Robledo-Restrepo C, Maldonado-Lizarazo N, Robledo-Restrepo J. Determinacion de los niveles de procalcitonina para el diagnostico de sepsis neonatal. *Medicina & laboratorio* 2015; 21: 85-92.
  18. Schulman J, Benitz WE, Profit J, Lee HC, Dueñas G, Bennett MV, et al. Newborn antibiotic exposures and association with proven bloodstream infection. *Pediatrics*. (2019) 144:e20191105. doi: 10.1542/peds.2019-1105
  19. Stocker et al.: Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on Duration of antibiotic Therapy in suspected neonatal early-onset Sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatrics* 2010 10:89.
  20. Celik, I.H., Hanna, M., Canpolat, F.E. *et al.* Diagnóstico de la sepsis neonatal: pasado, presente y futuro. *Pediatr Res* **91**, 337–350 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>