



## PRINCIPALES MARCADORES DE SEPSIS NEONATAL PRECOZ

**Autores:** Lidia Cecilia Pérez Acevedo<sup>1\*</sup>, Geanny Rodríguez Cobas<sup>1</sup>, Rafael Corredera Fernández<sup>1</sup>

1. Residente de 2do año de Inmunología. Departamento de Inmunología y Alergia. Centro Médico Ambulatorio. Hospital Provincial "Carlos Manuel de Céspedes", Granma, Cuba.
- Autor para correspondencia: lidiacperez995@gmail.com

### RESUMEN

**Introducción:** La sepsis neonatal precoz es una disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una desregulación de la respuesta del neonato frente a una infección, que aparece en las primeras 72 horas de vida y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en este grupo etario. Cursa con un cuadro clínico inespecífico, que puede retardar el diagnóstico y ensombrecer la evolución del recién nacido, por lo que los biomarcadores se erigen como herramientas útiles para facilitar el manejo de estos pacientes.

**Objetivo:** Caracterizar los principales marcadores empleados en el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal precoz. **Diseño Metodológico:** Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó 58 artículos, 53 en idioma inglés y en 5 español, el 100% de los cuales fue publicado en los últimos 5 años. **Conclusiones:** Entre los marcadores de sepsis neonatal más empleados se encuentran varios índices hematológicos, reactantes de fase aguda, citoquinas y otros de más reciente uso como la presepsina o el endocano. Ningún marcador, por sí solo, muestra valores de sensibilidad y especificidad relevantes, pero en combinación aumentan su precisión diagnóstica.

**Palabras clave:** sepsis neonatal precoz; biomarcadores; reactantes de fase aguda; citoquinas; neonato; índices hematológicos.

### INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal precoz se define como una disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una desregulación de la respuesta del neonato frente a una infección, que se presenta durante los primeros 28 días de vida extrauterina. (1) Si el cuadro séptico aparece en las primeras 72 horas de vida se clasifica como sepsis precoz (SNP); cuando las manifestaciones se presentan a partir de los tres días de vida y hasta los 28 días, se define como sepsis tardía. La sepsis precoz generalmente es transmitida por vía vertical, de la madre al feto, durante el embarazo, el parto o la lactancia. (2)

Los gérmenes más frecuentemente asociados con la sepsis temprana incluyen el Streptococcus del grupo B (SGB) o Streptococcus agalactiae, la Escherichia

coli y la *Listeria monocytogenes*, entre otros. El SGB es el principal microorganismo aislado en estas infecciones; sin embargo, en países en vías de desarrollo las bacterias predominantes son las enterobacterias. (3)

El período neonatal es uno de los más vulnerables en el curso de la vida humana; la sepsis en esta etapa puede poner en riesgo la vida del recién nacido o acarrear graves secuelas. Su incidencia varía de 1–2 ‰ nacidos vivos, aunque algunos estudios reportan hasta 9.8 ‰ nacidos vivos. (3) En América Latina y el Caribe la incidencia se encuentra entre 3,5 a 8,9 por cada 1000 nacidos vivos y las muertes neonatales representan más de la mitad (52 %) de todas las muertes en menores de 5 años. (4) En recién nacidos con muy bajo peso al nacer la cifra se incrementa hasta 20 ‰ nacidos vivos. La tasa de mortalidad asciende a 24,4 %, pero puede llegar al 54 % en pretérminos. (5)

En Cuba, el Programa de Atención Materno Infantil constituye una prioridad de la salud pública. En 2019 la tasa de mortalidad neonatal precoz fue de 2 ‰ nacidos vivos, encontrándose la sepsis entre las 5 primeras causas de muerte en este grupo poblacional. (6)

Han sido identificados varios factores de riesgo asociados a la aparición de sepsis en el neonato. En los protocolos de atención del país se describen factores mayores como la colonización materna por el estreptococo del grupo B, la corioamnionitis clínica e histológica, la ruptura de membranas igual o mayor de 18 horas, infección urinaria y/o vaginal materna en las últimas 2 semanas previas al parto y fiebre materna intraparto. Los criterios menores incluyen la prematuridad sin causa aparente, madres con hijo anterior con infección invasiva por estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo B, parto extrahospitalario contaminado con heces maternas durante el nacimiento, tactos vaginales frecuentes (más de 4), parto prolongado, anemia y preeclampsia. (2) No obstante, la ausencia de dichos factores no excluye la posibilidad de aparición de la sepsis neonatal precoz y se requiere de una atención prenatal de excelencia que permita identificarlos oportunamente.

El cuadro clínico es inespecífico y su diagnóstico acertado constituye un reto a la pericia de neonatólogos y personal a cargo del seguimiento de los recién nacidos.

El neonato puede presentar disminución de la actividad espontánea, inestabilidad de la temperatura (hipotermia o fiebre), dificultades para la alimentación (retención gástrica, regurgitaciones, reflejo de succión débil o abolido) y sintomatología cardiorrespiratoria (taquicardia, taquipnea, apnea o signos de dificultad respiratoria), pero también puede cursar de forma asintomática; las manifestaciones específicas de infección, además de disminución de la motilidad espontánea, hipotonía y aparición de ictericia (aspecto séptico) suelen indicar estadios avanzados de evolución con empeoramiento del pronóstico. (7)

El diagnóstico se confirma con el hemocultivo (prueba de oro), el cual puede tardar al menos 48 horas en arrojar resultados, con una sensibilidad baja. (2) La clínica sutil e inespecífica de la SNP, la fragilidad natural de los recién nacidos y las limitaciones diagnósticas de los estudios microbiológicos conspiran para dificultar el manejo adecuado de los neonatos, en una entidad donde el diagnóstico precoz y la terapéutica agresiva temprana reportan los mejores resultados.

Por otra parte, del 65% al 95% de los recién nacidos ingresados a las unidades de cuidados intensivos neonatales reciben antibióticos empíricos por sospecha de sepsis neonatal precoz, pero sólo 1% a 5% de ellos tiene hemocultivos positivos. (2) Estos neonatos están expuestos a efectos adversos de los antimicrobianos y sobreinfecciones y tienen una estadía hospitalaria más larga, con el consiguiente impacto en la familia y los sistemas de salud.

Encontrar el balance adecuado en la conducta terapéutica de estos niños se impone como un reto médico, ético y social, cuya solución apunta a lograr un diagnóstico acertado y precoz, antes de la aparición de los primeros síntomas. De ahí que un gran número de marcadores hayan sido estudiados para lograr predecir la aparición de la SNP o diagnosticarla en sus estadios iniciales, sin que exista consenso en su utilidad real. Conocer estos marcadores, sus ventajas y desventajas, brindará una herramienta más al personal de salud encargado de la atención materno-infantil y permitirá el diseño de estrategias encaminadas a optimizar el uso de recursos y el empleo de antibioticoterapia, reducir la aparición de reacciones adversas a medicamentos, la estadía hospitalaria, la aparición de complicaciones y secuelas neurológicas en los neonatos, así como disminuir la mortalidad neonatal.

**Objetivo:** Caracterizar los principales marcadores empleados en el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal precoz.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó artículos originales y de revisión, que abordaban diferentes marcadores de sepsis neonatal precoz, publicados en revistas revisadas por pares y accesibles en bases de datos como PubMed, Scopus, Scielo, Google Scholar y Elsevier. Se emplearon 58 artículos, 53 en inglés y 5 en español, publicados entre enero de 2017 y enero de 2021. La fase de elegibilidad comenzó al considerar el criterio de los revisores del sitio oficial de la Sociedad Cubana de Inmunología y además fue ejecutada por tres revisores, quienes analizaron los 58 artículos elegidos por su pertinencia con el objeto de estudio. En esta fase se hizo una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica.

## **DESARROLLO**

Múltiples biomarcadores en sangre periférica han sido estudiados para predecir la aparición de sepsis precoz, con valor controvertido. Un biomarcador ideal ha de tener alta sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN), de cerca del 100%, así como una elevada especificidad y valor predictivo positivo (VPP), de alrededor del 85%. (8)

Sus niveles deben modificarse al inicio de la enfermedad y mantenerse estables por un período determinado de tiempo, para propiciar un manejo clínico adecuado. Igualmente, debe ser fácil de medir, de costo bajo, y debe hasta cierto punto permitir predecir la severidad de la enfermedad y su pronóstico.

### **Estudios confirmatorios**

La regla de oro para el diagnóstico de la sepsis continúa siendo el hemocultivo (1), el cual no ha demostrado sensibilidad y especificidad confiables para los estadios tempranos, ya que solo se reporta positivo entre el 20 y el 40 % de los casos de sepsis sospechada. (2, 9)

Esta prueba tiene la desventaja de que retarda la confirmación del diagnóstico al menos 48 horas, tiempo en el cual la sepsis generalmente ha progresado, además de que para la obtención de la muestra se abre una puerta de entrada a gérmenes nosocomiales. Otros cultivos poseen similar limitación y su utilidad diagnóstica es menor que la del hemocultivo.

Debido a factores como la incapacidad de extraer volúmenes adecuados y la frecuencia de bacteriemias con recuentos bajos (<4UFC/ml), su sensibilidad es reducida. Su rendimiento aumenta con el volumen y el número de muestras extraídas. Volúmenes de 0,5 ml tienen una sensibilidad del 30%, incrementándose al 60% si se extrae 1 ml, por lo que se recomienda extraer un mínimo 1 ml. (3)

La reacción en cadena de la polimerasa y otros estudios moleculares son útiles para detectar patógenos a concentraciones bajas y son técnicas más rápidas, pero no proporcionan antibiograma, tienen baja disponibilidad y alto costo. (3,5)

### **Reactantes de fase aguda**

La *proteína C reactiva (PCR)* es una proteína cíclica pentamérica que actúa como receptor de reconocimiento de patrones soluble, uniéndose a moléculas asociadas a patógenos, como el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas, el ácido teicoico de los gérmenes grampositivos, o a moléculas asociadas a daño celular, como histonas, ribonucleoproteínas y otros compuestos. De esta forma, la PCR puede mediar la activación del complemento por vía clásica y facilitar la fagocitosis actuando como opsonina. Tiene una vida media de 24 a 48 horas y tarda en elevarse de 10 a 12 horas después de iniciada la infección (10), lo que limita su empleo en estadíos iniciales de sepsis. Valores normales de PCR luego de 24 horas, tienen un 99% de valor predictivo negativo para el diagnóstico de infección. (11) Asimismo, puede ser útil en la monitorización de la respuesta terapéutica. Otras condiciones no infecciosas como la pérdida del bienestar fetal, el parto estresante, la aspiración meconial o la hemorragia intraventricular pueden elevarla. En los pacientes asintomáticos no existe evidencia del valor de PCR discriminativo para sepsis. (12)

La *procalcitonina (PCT)* es el péptido precursor de la hormona calcitonina y se comporta como un reactante de fase aguda. Es producida por monocitos y hepatocitos y su valor es independiente de la edad gestacional al nacer. Se eleva de manera significativa a partir de las 2-4 horas del estímulo infeccioso con un pico entre las 6-8 horas (de forma más precoz que la PCR), con una vida media de 24 a 30 horas. (13) La utilidad diagnóstica de la PCT en las infecciones precoces posee una sensibilidad de 92%, una especificidad de 97%, un valor predictivo positivo de 94%, y negativo de 96%. (10)

Su limitación para el diagnóstico de SNP consiste en que se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida lo que dificulta su utilización en el período postnatal. Además, se han descrito incrementos de PCT en ausencia de infección en hijos de madre diabética, así como en casos pérdida del bienestar

fetal, hemorragia intraventricular, hipoxemia, reanimación cardiopulmonar y distrés respiratorio. (10, 11)

El *amiloides sérico A* es otro reactante de fase aguda de síntesis hepática utilizado en la predicción y diagnóstico de cuadros inflamatorios, ya sea de origen infeccioso o no. Sus valores se ven afectados por el estado nutricional y la función hepática del sujeto y su utilidad en la SNP es similar a la de la PCR, si bien posee una mejor precisión diagnóstica, con una sensibilidad de 96%, VPP de 85% y VPN de 99%. (14, 15, 16)

### **Citoquinas**

Las citoquinas son péptidos de bajo peso molecular, vida media corta, que actúan como mensajeros entre las células del sistema inmune, mediando múltiples funciones en la respuesta inmune. La evolución del cuadro séptico atraviesa dos etapas, la primera protagonizada por mediadores y procesos francamente inflamatorios, y la segunda, donde entran en acción mecanismos antiinflamatorios, a medida que empieza a instaurarse la disfunción múltiple de órganos. En el estadio inicial, las tres citoquinas más comúnmente asociadas con la sepsis son la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ).

Varias citoquinas proinflamatorias también han sido ampliamente estudiadas en la SNP. La *IL-6* tiene una sensibilidad superior (90%) comparada con la PCR, con un valor predictivo negativo de 91%. (17) Sin embargo, su vida media es muy corta y es afectada por la administración de antimicrobianos. Otra desventaja es que sus niveles también se elevan por asfixia perinatal, distrés respiratorio, en el parto vaginal con o sin antecedentes de corioamnionitis, acidosis fetal, antecedentes de uso de esteroides anteparto, distrés fetal, en el síndrome de aspiración de meconio y en el nacido pretérmino (5); su utilidad aumenta cuando se combina con otros biomarcadores.

La *IL-8*, citoquina involucrada en la migración leucocitaria, eleva sus concentraciones tempranamente, de 2 a 4 horas de iniciada la infección, por lo que puede ser útil como marcador de sepsis precoz, si bien sus niveles declinan con rapidez y no permite discriminar la severidad de la sepsis. (11, 16, 18, 19) Posee una sensibilidad de 80–91% y una especificidad de 75–100%. No obstante, se eleva en la enterocolitis necrotizante, traumas, cirugía y síndrome de aspiración de meconio, lo que reduce su utilidad diagnóstica y predictiva. (5) La combinación de IL-6 e IL-8 tiene una sensibilidad, especificidad y precisión de 71.4%, 86.2% y 82.6%, respectivamente. (17)

Otras citoquinas como el *TNF $\alpha$* , la *IL-10* y *Rantes* son objeto de interés para determinar el riesgo de infección en varias condiciones patológicas. La principal desventaja de estas citoquinas radica en su corta vida media y el elevado costo de su cuantificación. Asimismo, su sensibilidad, especificidad, VPP y VPN varía de acuerdo a la metodología de los estudios realizados y los valores de referencia establecidos.

El *TNF $\alpha$*  se eleva en sangre rápidamente, a las 2 o 4 horas de iniciado el proceso inflamatorio, con una sensibilidad del 75%, especificidad de 88%, VPP de 67% y VPN de 51 % para un valor de corte de 130 ng/ml. Por sí solo, no es un marcador útil, pero en combinación con la IL-6, aumenta su sensibilidad a un 60% y la especificidad asciende al 100%. (5) Por otra parte, existe controversia sobre

el momento ideal para tomar la muestra, ya que este puede variar la especificidad y sensibilidad.

### **Índices hematológicos**

El *conteo de plaquetas* y el *volumen plaquetar medio* tienen baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de sepsis precoz, y también pueden aparecer alterados en neonatos con distrés respiratorio. (5) Del 1 al 5% de los recién nacidos presentan trombocitopenia ligera, asociada a trastorno en su producción, consumo y secuestro. (20) No obstante, su aparición en casos de sepsis establecida ensombrece el pronóstico.

El *hemograma completo*, una de las pruebas de laboratorio más rutinariamente indicadas, puede ser útil para el diagnóstico de sepsis precoz en el recién nacido, aunque tiene sus limitaciones. El *conteo absoluto de leucocitos totales* y el *recuento de bandas absoluto* en los recién nacidos son pobres predictores de sepsis de aparición temprana. Además, en las primeras 12 horas el recién nacido puede experimentar una leucocitosis fisiológica (2), asociada al estrés del parto y donde puede observarse desviación al izquierda con la aparición de mielocitos, metamielocitos y en ocasiones células blásticas. (20)

Los parámetros más sensibles son la neutropenia y el *índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales* (índice I/T)  $>0.2$  11. (21) No obstante, el índice I/T varía con la edad gestacional al nacer y la edad del neonato y, aunque se reporta una sensibilidad de alrededor del 90% con un VPN de 98-99%, el VPP es bajo (25%). La utilidad del conteo absoluto de neutrófilos es limitada, pues se ha comprobado que condiciones como la edad gestacional, el tipo de parto, la altitud, fiebre e hipertensión materna, asfixia fetal, aspiración de meconio, enfermedad hemolítica, reticulocitosis, pneumotórax e incluso el género, pueden afectar sus valores. (5)

La *eosinopenia* ha sido evaluada como predictor de infección en adultos, donde mostró alta sensibilidad pero baja especificidad. (22) Se estudió como marcador diagnóstico de sepsis precoz en el neonato; con un punto de corte de 140 células/mm<sup>3</sup>, este marcador mostró una especificidad y VPP altos, de 90 y 94.7%, respectivamente, pero con una sensibilidad del 60% y VPN de 42.9% (9), en un estudio que tuvo una muestra pequeña y donde solo el 20% de los casos de sepsis sospechada se documentó por métodos de cultivo.

Los índices inflamatorios constituyen marcadores de inflamación ampliamente investigados en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, neoplasias y procesos infecciosos. El *índice neutrófilo/linfocito* (N/L) ha sido evaluado por varios investigadores, con puntos de corte que varían entre 1.245 y 2.7, lo que ha arrojado disímiles valores de sensibilidad que oscilan entre 60 y 100% y especificidad entre 45 y 100%, (22-27), resultado de la no existencia de un valor de corte claro. Los resultados mejoran cuando este marcador se evalúa conjuntamente con la PCR. (22, 24) y la PCT. (22)

El *índice plaqueta/linfocito*, con un cutoff de 4.7, mostró una sensibilidad y especificidad de 70 y 73% (28), respectivamente, con un tamaño de muestra pequeño. En estudios similares, se establecieron puntos de corte más altos (39.5-57.7), que arrojaron una sensibilidad de 88.9-91.3% y una especificidad de 94.3-100%. (22, 29) No han sido publicado estudios sobre el *índice linfocito/monocito* en esta entidad nosológica.

## Nuevos marcadores

La *presepsina* es una forma soluble pero truncada de CD14 (sCD14), que se libera de la membrana celular tras reconocer al lipolisacárido, de ahí que sus valores comiencen a elevarse en la primeras 24 horas de inicio del cuadro séptico (30, 31, 32) y no son afectados por la edad gestacional u otros factores perinatales. (34, 35) Asimismo, este marcador disminuye progresivamente con la administración de antimicrobianos, por lo que es útil para evaluar la evolución del paciente. (30, 32) Sin embargo, los estudios publicados están basados en diferentes algoritmos para la medición de este marcador con diferentes inmunoensayos y por tanto, no existe un consenso en el valor de corte ni en los valores de especificidad y sensibilidad.

El endotelio juega un importante rol en la respuesta inmune; está involucrado en la regulación de la coagulación, la trombosis y en el reclutamiento de leucocitos circulantes hacia el foco de infección, lo que en suma, limita la extensión de los procesos infecciosos. Sin embargo, una sobreproducción de citoquinas y sustancias vasoactivas por el endotelio vascular puede desencadenar trastornos circulatorios y contribuir a la disfunción orgánica que se observa en el shock séptico. (5) El *endocano* o *ESM-1* (molécula específica de la célula endotelial-1) es un glicosaminoglicano de 50kDa de peso, con muy bajas concentraciones en sujetos sanos, pero que aumenta sus niveles significativamente en pacientes con sepsis, en correlación con la severidad de la misma. (36-38) Además, su concentración no parece modificarse significativamente por el sexo, la vía del parto, la presencia de meconio en el líquido amniótico, antecedentes de taquicardia o bradicardia fetal, así como la ocurrencia de traumas obstétricos menores como cefalohematomas, equimosis o fractura de clavícula, que sí modifican la PCT y la PCR. (39) Sin embargo, los valores de sensibilidad y especificidad con diferentes puntos de corte no han arrojado resultados esperanzadores (88% de sensibilidad, 50% de especificidad para un umbral de corte 1.62 ng/ml; con valores de corte más altos la sensibilidad cae) (38). No obstante, este marcador pudiera ser utilizado en combinación con otros biomarcadores de sepsis neonatal para mejorar su precisión diagnóstica o ser evaluado con un punto de corte menor, para lo cual es necesario realizar nuevos estudios.

Varias moléculas de superficie han sido estudiadas como marcadores de sepsis neonatal precoz. *sTREM-1* (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1) es una molécula de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se expresa en monocitos, neutrófilos y otras células de la línea mieloide; puede ser medido por inmunoensayo y ha ofrecido buenos resultados en combinación con la IL-6 y la PCT. (40)

*CD64* es un receptor de alta afinidad para el fragmento cristalizable (FC) de la inmunoglobulina G, que se expresa en los leucocitos y otras células mieloides en respuesta a estímulos inflamatorios. (8, 16, 19) Su valor aumenta de 5 a 10 veces en la sepsis, entre 1 a 6 horas de iniciado el proceso y se mantiene estable por 24 horas. Para un valor de corte de 2.19–3.62, CD64 posee una sensibilidad de 75–78%, especificidad de 59–77%, VPP de 29–54% y VPN 81–96%. (16) Entre sus ventajas se encuentra su elevación precoz en sangre y que sus valores no se ven afectados por causas no infecciosas como la taquipnea transitoria del

recién nacido o el síndrome de distrés respiratorio. (16) Se detecta por citometría de flujo, por lo que se requieren bajas cantidades de muestra (sangre) y los resultados se obtienen en un máximo de 4 horas. (11, 19) Sin embargo, esta es una tecnología cara, que no está disponible en la mayoría de los hospitales. Además, tiene valores más altos en prematuros, se eleva en la enterocolitis necrotizante y en otras patologías digestivas, pero no es útil en infecciones virales. (11, 16) Si bien ha arrojado mejores resultados que *STREM-1*, su utilidad como marcador en solitario es limitada. Alcanza una sensibilidad máxima en combinación con la PCR y *CD11b*. (16)

A su vez, *CD11b*, es un marcador de superficie de neutrófilos, que también es detectado por citometría de flujo. (8, 41) Es muy útil en casos con bajo conteo leucocitario, ya que presenta una alta expresión en membrana y experimentalmente ha arrojado altos valores de sensibilidad (92%) y especificidad (99%) en la evaluación de la sepsis neonatal de inicio precoz. (16, 41) No obstante, su detección rutinaria no está disponible en los escenarios clínicos habituales y su costo supera los beneficios que aporta.

*ICAM-1* (molécula de adhesión intercelular-1) es una molécula que expresada por las células del endotelio que interviene en la extravasación de los leucocitos hacia el foco de infección. (42) Su forma soluble, *sICAM-1*, se eleva en suero en procesos infecciosos. Su utilidad en la sepsis neonatal precoz es controvertida. Para un valor de corte de 228 ng/mL reportó una sensibilidad de 33.3% y una especificidad de 95%, con un VPP de 50.3% y VPN de 90.35% (43); con un punto de corte más alto, 400ng/ml, tuvo mayor sensibilidad (64%), pero la especificidad y el VPP decayeron a 68% y 30% respectivamente (44).

Otros posibles marcadores en fases iniciales de estudio son la leptina sérica (45), la progranulina (46), la neopterinina (47) y la resistina (48, 49), sin todavía resultados concluyentes en la detección de sepsis neonatal precoz.

### **Estudios en sangre de cordón umbilical: una alternativa interesante**

La sangre remanente que queda en la placenta y la porción del cordón unida a esta, denominada sangre de cordón umbilical es ampliamente utilizada en medicina regenerativa, pues se ha demostrado que contiene células madres hematopoyéticas y mesenquimales. Las células madres hematopoyéticas se emplean en el tratamiento de enfermedades hematológicas, mientras que las células madres mesenquimales pueden diferenciarse en otros tejidos estructurales, como hueso o cartílago. (50)

También es un tejido rico en células inmunosupresoras, como T reguladoras y células supresoras derivadas de monocitos, y se ha propuesto su uso en el tratamiento en enfermedades neurológicas, particularmente en neonatos afectados por hipoxia perinatal. (51, 52)

Esta sangre presenta células precursoras, las cuales dan lugar a células maduras que se encuentran en la circulación fetal. Por esta razón, es frecuente encontrar diversos tipos celulares como linfoblastos, mieloblastos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos en diferentes proporciones, que evidencian el grado de inmadurez inmunológica existente en el período neonatal. (53-55)

La utilidad de la mayoría de los marcadores de sepsis aumenta si se evalúan de forma seriada, lo que demanda múltiples extracciones de sangre. Como regla general, la sangre extraída no debe exceder el 5% del volumen sanguíneo total

por extracción; de ahí que en neonatos y lactantes, la cantidad de sangre disponible para realizar pruebas de laboratorio puede no ser óptima. Aproximadamente 1.5 – 4 mL de sangre extraídos puede causar anemia iatrógena en recién nacidos, especialmente en niños con bajo peso al nacer. (20) Por esta razón, la sangre de cordón umbilical es una alternativa viable para la toma de muestras en recién nacidos, particularmente en aquellos con bajo peso al nacer y, consecuentemente, menor volemia, y está siendo estudiada en busca de marcadores para predecir la aparición de sepsis precoz, particularmente indicadores humorales como citoquinas y reactantes de fase aguda.

La Il-6 es uno de los marcadores más investigados; ha demostrado, al igual que la Il-8, ser más sensible que la PCR. (56) Esta última no ha mostrado resultados promisorios, con valores de sensibilidad entre 25 y 74% y especificidad 22-97%. (56, 57)

La PCT ha arrojado valores de sensibilidad de 75–88% y especificidad de 69–99%, (57) aunque otro estudio ha reportado baja sensibilidad (40%). (58) La Il-6, con un cutoff de 110pg/mL, ha mostrado una sensibilidad de 95% y una especificidad de 80%. La Il-8 con un valor de cutoff de 120pg/mL reportó una sensibilidad de 98% y una especificidad de 90%. (57)

No se han publicado estudios sobre la utilidad de índices hematológicos u otros marcadores en sangre de cordón umbilical en esta entidad nosológica. Las investigaciones hasta ahora publicadas, además de ser pocas, poseen como limitantes el uso de diferentes valores de cutoff y que no determinan el potencial pronóstico de estos marcadores en la evolución y severidad del cuadro clínico, por lo que la sangre de cordón umbilical se erige como un nuevo y promisorio campo para la búsqueda y estudio de nuevos marcadores de sepsis neonatal precoz.

## **CONCLUSIONES**

Entre los marcadores de sepsis neonatal más empleados se encuentran varios índices hematológicos, reactantes de fase aguda, citoquinas y otros de más reciente uso como la presepsina o el endocano. Ningún marcador, por sí solo, muestra valores de sensibilidad y especificidad relevantes, pero en combinación aumentan su precisión diagnóstica.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). Neo Reviews. [en línea]. 2020 Aug [accesado 2021 May 25]; 21(8): [30 p.] Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/21/8/e505>
2. Pat LM, Solís AL. Sepsis Neonatal. Rev Lat Pediatr Neonatol. [en línea]. 2020 Oct 28 [accesado 2021 May 25]; 1(4): [15 p.] Disponible en: <https://relaped.com/wp-content/uploads/2020/10/LUZ-MARIA-PAT-SANCHEZ-SEPSIS-NEONATAL-2020.pdf>

3. Ariz OC, Clemades AM, Faure J, Pérez Y, García N, Mederos Y. Sepsis neonatal de inicio precoz en una unidad de cuidados neonatales: gérmenes asociados. *Rev Acta Med Centro*. [en línea]. 2019 Abr-Jun [accesado 2021 May 25]; 13(2): [9 p.] Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/932>
4. Barreto OJ, Baloa DC, García MM,. Sepsis neonatal: epidemiología. *Revista Digital de Postgrado*. [en línea]. 2020 Jan-Apr [accesado 2021 May 25]; 9(1): [12 p.] Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1053027/17888-144814488107-1-pb.pdf>
5. Hincu MA, Zonda GI, Stanciu GD, Nemescu D, Paduraru L. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children*. [en línea]. 2020 Dec 20 [accesado 2021 May 25]; 7(12): [25 p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767026/>
6. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. MINSAP; 2020
7. Ferrer R, Jiménez A, Vázquez A, Cedeño MA. Sepsis de inicio precoz en el recién nacido pretérmino. *MEDISAN*. [en línea]. 2020 Jul 20 [accesado 2021 May 25]; 24(5): [20 p.] Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192020000500962](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000500962)
8. Gandhi P, Kondekar S. A Review of the Different Haematological Parameters and Biomarkers Used for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *EMJ Hematol*. [en línea]. 2019 May 13 [accesado 2021 May 25]; 7(1): [8 p.] Disponible en: <https://www.emjreviews.com/hematology/article/a-review-of-the-different-haematological-parameters-and-biomarkers-used-for-diagnosis-of-neonatal-sepsis/>
9. Wilar R. Diagnostic value of eosinopenia and neutrophil to lymphocyte ratio on early onset neonatal sepsis. *Korean J Pediatr*. [en línea]. 2018 Oct 4 [accesado 2021 May 25]; 62(6): [7 p.] Disponible en: <https://www.e-cep.org/journal/view.php?doi=10.3345/kjp.2018.06723>
10. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: Review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J. Perinatol*. [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 39(7): [11 p.] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41372-019-0363-4>
11. Gilfillan M, Bhandari V. Neonatal sepsis biomarkers: Where are we now? *Res. Reports Neonatol*. [en línea] 2019 Feb 9 [accesado 2021 Aug 8]; 9: [11 p.] Disponible en: <https://www.dovepress.com/neonatal-sepsis-biomarkers-where-are-we-now-peer-reviewed-fulltext-article-RRN>
12. Mjelle AB, Guthe HJT, Reigstad H, Bjørke-Monsen AL, Markestad T. Serum concentrations of C-reactive protein in healthy term-born Norwegian infants 48–72 hours after birth. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr*. [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 108(5): [6 p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222898/>
13. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A

- meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* [en línea] 2017 [accesado 2021 Aug 8]; 17(1): [12p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404674/>
14. Stefanescu R, Stanciu GD, Luca A, Paduraru L, Tamba BI. Secondary metabolites from plants possessing inhibitory properties against beta-amyloid aggregation as revealed by thioflavin-T assay and correlations with investigations on transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Biomolecules.* [en línea] 2020 [accesado 2021 Aug 8]; 10(6): [21p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355648/>
  15. Elmashad G, Elsayed H, Omar Z, Badr E, Omran O. Evaluation of serum amyloid A protein as a marker in neonatal sepsis. *Menoufia Med. J.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 32(3): [5p.] Disponible en: <https://www.mmj.eg.net/article.asp?issn=1110-2098;year=2019;volume=32;issue=3;spage=1094;epage=1098;aulast=Elmashad;type=0>
  16. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: A literature review. *J. Matern. Neonatal Med.* [en línea] 2018 [accesado 2021 Aug 8]; 31(12): [14p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427289/>
  17. Boskabadi H, Zakerihamidi M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: A systematic review. *Pediatr Neonatol.* [en línea]. 2017 Oct 20 [accesado 2021 May 25]; 59(1): [110 p.] Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(16\)30307-2/fulltext](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(16)30307-2/fulltext)
  18. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb. Pathog.* [en línea] 2017 [accesado 2021 Aug 8]; 107: [9p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28377234/>
  19. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J. Matern. Neonatal Med.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 32(1): [11p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797204/>
  20. Kim H, Hur M, Moon HW, Di Somma S. Reference Intervals of Platelets, Lymphocytes and Cardiac Biomarkers in Umbilical Cord Blood. In: Mauricio AC, editor. *Umbilical Cord Blood Banking for Clinical Application and Regenerative Medicine.* Rijeka: InTech; 2017. p 29-44.
  21. El Farargy MS, El-sharkawy HM, Attia GF. Study of some cord blood markers as early predictors of neonatal sepsis. *Curr Pediatr Res.* [en línea]. 2018 Oct 4 [accesado 2021 May 25]; 22(3): [7 p.] Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/articles/study-of-some-cord-blood-markers-as-early-predictors-of-neonatal-sepsis-10839.html>.
  22. Nasser MM, Afia AA, EL-Khatib GZ, Ibrahim MI. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio and procalcitonin level for detecting early-onset neonatal sepsis. *Al-Azhar Journal of Ped.* [en línea]. 2020 Apr [accesado 2021 May 25]; 23(48): [23 p.] Disponible en: [https://azjp.journals.ekb.eg/article\\_85895\\_820c42d8bac3c5ef9220830d7ceac43e.pdf](https://azjp.journals.ekb.eg/article_85895_820c42d8bac3c5ef9220830d7ceac43e.pdf)

23. Lee JH. Eosinophil count and neutrophil-to-lymphocyte count ratio as biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis. *Korean J Pediatr*. 2019 Jun [accesado 2021 May 25]; 62(12): [2 p.] Disponible en: <https://www.e-cep.org/journal/view.php?number=20125553554>
24. Omran A, Maarooof A, Mohammad MHS, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *JPediatr Rio*. [en línea]. 2018 Jul 17 [accesado 2021 May 25]; 94(1): [6 p.] Disponible en: <https://jped.elsevier.es/en-salivary-c-reactive-protein-mean-platelet-articulo-S002175571630403X>
25. Sumitro RS, Utomo MT, Widodo ADW. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Alternative Marker of Neonatal Sepsis in Developing Countries. *Oman Med J*. [en línea]. 2020 Jun 26 [accesado 2021 May 25]; 11(1): [15 p.] Disponible en: [http://www.omjournal.org/PDF/OMJ-D-20-00025\\_.pdf](http://www.omjournal.org/PDF/OMJ-D-20-00025_.pdf)
26. Panda SK, Nayak MK, Rath S, Das P. The Utility of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Diagnostic Marker in Neonatal Sepsis. *Cureus*. [en línea]. 2021 Jan 24 [accesado 2021 May 25]; 13(1): [6 p.] Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/50436-the-utility-of-the-neutrophil-lymphocyte-ratio-as-an-early-diagnostic-marker-in-neonatal-sepsis>
27. Tiewei L, Dong G, Zhang M, Xu Z, Hu Y, Xie B et al. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Presence of Neonatal Sepsis. *J Immunol Res*. [en línea]. 2020 Dec 3 [accesado 2021 May 25]; 2020(1): [8 p.] Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2020/7650713/>
28. Mahmoud NMS, Baheeg G, Abdelhakeem M, Mohamed HHA. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as New Diagnostic Markers for Detection of Early-onset Neonatal Sepsis in Fullterm Newborns [Internet]. *Research Square*; 2020 [accesado 2021 May 25]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-126217/v1>
29. Arcagok BC, Karabulut B. Platelet to Lymphocyte Ratio in Neonates: A Predictor of Early onset Neonatal Sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. [en línea]. 2019 Sep 1 [accesado 2021 May 25]; 11(1): [8 p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736225/>
30. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF et al. 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. *Crit. Care*. [en línea] 2018 [accesado 2021 Aug 8]; 22(1): [9p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463590/>
31. Van Maldeghem I, Nusman CM, Visser DH. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol*. [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 20(17): [11p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547508/>
32. 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. Pediatrics* [en línea] 2018 [accesado 2021 Aug 8]; 177(5): [8p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476345/>

33. Tzialla C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis. *Am. J. Perinatol.* [en línea] 2018 [accesado 2021 Aug 8]; 35(6): [3p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695000/>
34. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed. Pharmacother.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 111: [8p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611989/>
35. 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.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 17(4): [10p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775935/>
36. Pietrasanta C, Pagni L, Ronchi A, Bottino I, Ghirardi B, Sanchez-Schmitz G et al. Vascular Endothelium in Neonatal Sepsis: Basic Mechanisms and Translational Opportunities. *Front. Pediatrics.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 7: [12p.] Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00340/full>
37. Buyuktiryaki M, Tayman C, Okur N, Serkant U, Cakir U, Halil H et al. Can Endocan Predict Late-Onset Neonatal Sepsis? *J. Pediatrics Infect. Dis.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 14(3): [7p.] Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1675239>
38. Zonda GI, Zonda R, Cernomaz AT, Păduraru L, Avasiloaiei AL, Grigoriu, BD. Endocan—A potential diagnostic marker for early onset sepsis in neonates. *J. Infect. Dev. Ctries.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 13(4): [7p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32045375/>
39. Zonda GI, Zonda R, Cernomaz AT, Păduraru L, Grigoriu, BD. Endocan serum concentration in uninfected newborn infants. *J. Infect. Dev. Ctries.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 13(9): [6p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074091/>
40. Tunç T, Polat A, Özdemir R, Kiliçaslan B, Can E, Çelik HT et al. Assessment of novel biomarkers: STREM-1, pentraxin-3 and pro-adrenomedullin in the early diagnosis of neonatal early onset sepsis. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* [en línea] 2020 [accesado 2021 Aug 8]; 13(1): [7p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594258/>
41. Qiu X, Li J, Yang X, Tang J, Shi J, Tong Y et al. Is neutrophil CD11b a special marker for the early diagnosis of sepsis in neonates. A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 9(4): [7p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502033/>
42. Zhang X, Sun C, Li J. Serum sICAM-1 and PCT levels and their prognostic value in neonates with sepsis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 12(5): [7p.] Disponible en: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0085576.pdf>
43. Achten NB, Van Meurs M, Jongman RM, Juliana A, Molema G, Plötz FB et al. Markers of endothelial cell activation in suspected late onset neonatal sepsis in Surinamese newborns: A pilot study. *Transl. Pediatrics.* [en

- línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 8(5): [7p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6970123/>
44. Zonneveld R, Van Meurs M, Jongman RM, Juliana A, Molema G, Plötz FB. Serum concentrations of endothelial cell adhesion molecules and their shedding enzymes and early onset sepsis in newborns in Suriname. *BMJ Paediatr. Open.* [en línea] 2018 [accesado 2021 Aug 8]; 2(1): [p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30397669/>
  45. Birlutiu V, Boicean LC. Serum leptin level as a diagnostic and prognostic marker in infectious diseases and sepsis. *Medicine.* [en línea] 2021 Apr 30 [accesado 2021 Aug 8]; 100(17): [8p.] Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/04300/Serum\\_leptin\\_level\\_as\\_a\\_diagnostic\\_and\\_prognostic.77.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2021/04300/Serum_leptin_level_as_a_diagnostic_and_prognostic.77.aspx)
  46. Rao L, Song Z, Yu X, Tu Q, He Y, Luo Y et al. Progranulin as a novel biomarker in diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Cytokine.* [en línea] 2020 [accesado 2021 Aug 8]; 128: [7p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982701/>
  47. Kamal ZB, Naji RE, Ali HA. Comparative Study between Neopterin and Alvarado Score in the Diagnosis of Acute Appendicitis and Its Severity. *Open Access Maced J Med Sci* [en línea]. 2021 Jan. 10 [accesado 2021 Aug 8];9(B): [6p.]. Disponible en: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/5465>
  48. Ozdemir AA, Elgormus Y. Value of Resistin in Early Onset Neonatal Sepsis. *J. Child Sci.* [en línea] 2017 [accesado 2021 Aug 8]; 7: [5p.] Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/52a4/3ca0e6ccc024da08c88cc8906bbe8377330e.pdf>
  49. Saboktakin L, Bilan N, Behbahan AG, Poorebrahim S. Relationship between resistin levels and sepsis among children under 12 years of age: A case control study. *Front. Pediatrics.* [en línea] 2019 [accesado 2021 Aug 8]; 7: [7p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555623/>
  50. Mukta SS, Tang H, Misra N, Pu X, Malarqa S, Jones D et al. Characterization of an umbilical cord blood sourced product suitable for allogeneic applications. *Regen. Med.* [en línea]. 2019 Jul 17 [accesado 2021 May 25]; 14(8): [21 p.] Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/rme-2019-0058>
  51. McDonald CA, Castillo-Melendez M, Penny TR, Jenkin G, Miller ZL. Umbilical Cord Blood Cells for Perinatal Brain Injury: The Right Cells at the Right Time? In: Mauricio AC, editor. *Umbilical Cord Blood Banking for Clinical Application and Regenerative Medicine.* Rijeka: InTech; 2017. p 101-131.
  52. Maillacheruvu PF, Engel LM, Crum IT, Agrawal DK, Peebles ES. From cord to caudate: characterizing umbilical cord blood stem cells and their paracrine interactions with the injured brain. *Pediatrics RESEARCH.* [en línea]. 2017 Jan 1 [accesado 2021 May 25]; 83(1): [9 p.] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2017251>

53. Quesada L, Fonseca YL, Fernández S, León CC, Nicolau S, Quintana E. Caracterización morfológica de las células de sangre de cordón umbilical. *Rev Cub Hematol.* [en línea]. 2020 Jan 1 [accesado 2021 May 25]; 36(1): [10 p.] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v36n1/1561-2996-hih-36-01-e1090.pdf> Art Camagüey
54. Rolim ACB, Lambert MA, Borges JPG, Abbas SA, Bordin JO, Langhi DM et al. Blood cells profile in umbilical cord of late preterm and term newborns. *Rev Paul Pediatr.* [en línea]. 2019 Jun 4 [accesado 2021 May 25]; 37(3): [11 p.] Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822019000300264](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822019000300264)
55. Scheffer-Mendoza F, Espinosa-Padilla SE, López-Herrera G, Mujica-Guzmán F, López-Padilla MG, Berrón-Ruiz L. Reference values of leukocytes and lymphocytes in umbilical cord and capillary blood in healthy Mexican newborns. *Allergol Inmunopathol.* [en línea]. 2019 Apr 17 [accesado 2021 May 25]; 48(3): [11 p.] Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-reference-values-leukocyte-lymphocytes-populations-S0301054620300331>
56. Mithal LB, Palac HL, Yogev R, Ernst LM, Mestan KK. Cord Blood Acute Phase Reactants Predict Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Infants. *PLoS ONE.* [en línea]. 2017 Jan 3 [accesado 2021 May 25]; 12(1): [16 p.] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207723/pdf/pone.0168677.pdf>
57. El Faragy MS, El-sharkawy HM, Attia GF. Study of some cord blood markers as early predictors of neonatal sepsis. *Curr Pediatr Res.* [en línea]. 2018 Oct 4 [accesado 2021 May 25]; 22(3): [7 p.] Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/articles/study-of-some-cord-blood-markers-as-early-predictors-of-neonatal-sepsis-10839.html>.
58. Huetz N, Launay E, Gascoin G, Leboucher B, Savagner C, Muller JB et al. Potential Impact of Umbilical-Cord-Blood Procalcitonin-Based Algorithm on Antibiotics Exposure in Neonates With Suspected Early-Onset Sepsis. *Front. Pediatr.* [en línea]. 2020 Apr 17 [accesado 2021 May 25]; 8(127): [10 p.] Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00127/full>