

CAMBios. 2024, v.23 (2): e984

¹ Alexis David Jacho Loachamin, Hospital Novasalud Quito-Ecuador; alexdavid.13.jacho@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7254-8663>

² Angélica Karolina Guamán Gavilema Hospital Alli Causai. Ambato-Ecuador; angelicaguaman7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0688-1975>

³ Denny Mabel Carrera-Silva, Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín. Quito - Ecuador; dcarrera@unach.edu.ec; <https://orcid.org/0000-0002-8487-1342>

⁴ Patricia Fernanda Zambonino Cayo, Hospital Novasalud Quito-Ecuador; azcpaty.96@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8507-1451>

Correspondencia autor:

Alexis David Jacho Loachamin
Av. Eloy Alfaro y Aceitunos. Quito-Ecuador
Código postal: 170133
md.jacho.13@gmail.com

Teléfono: (593) 987891937

Copyright: ©HEGAM

ESTUDIO ORIGINAL: ESTUDIO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO Y RETROSPECTIVO.

Sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo linfocítico en sepsis neonatal temprana. Hospital Carlos Andrade Marín. 2017 – 2021.

Sensitivity and Specificity of the Neutrophil Lymphocyte Index in Early Neonatal Sepsis. Carlos Andrade Marín Hospital. 2017 - 2021.

Alexis David Jacho Loachamin¹, Angélica Karolina Guamán Gavilema², Denny Mabel Carrera Silva³, Patricia Fernanda Zambonino Cayo⁴

RESUMEN

Recibido: 24-07-2024 Aprobado: 11-09-11-2024 Publicado: 05-11-2024

La sepsis neonatal temprana es un desafío de salud pública en Ecuador, con altas tasas de morbilidad-mortalidad. El diagnóstico precoz es crucial, pero los métodos actuales tienen limitaciones. El índice neutrófilo linfocito se presenta como un biomarcador prometedor para detección y manejo de la sepsis neonatal temprana. Este estudio busca establecer su punto de corte y evaluar su eficacia en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en este hospital, recopilando datos clínicos neonatales de enero de 2017 a diciembre de 2021. Se incluyeron expedientes de pacientes con sospecha de sepsis neonatal temprana nacidos desde la semana 26, excluyendo historias clínicas incompletas o con sepsis tardía. Se analizaron variables como edad, sexo y biomarcadores, utilizando el software SPSS versión 27. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. **RESULTADOS:** Se analizaron 102 expedientes de recién nacidos con sepsis neonatal en 5 años. La mayoría eran neonatos muy prematuros y nacidos por cesárea. Con punto de corte de 0.86 para el índice neutrófilo linfocito, con una sensibilidad del 98.1% y especificidad del 85.4%. **DISCUSIÓN:** No se encontró una relación significativa entre el sexo y la sepsis. Aunque el índice neutrófilo linfocito mostró alta sensibilidad y especificidad, su baja área bajo la curva indica que no es un marcador fiable para diagnosticar de sepsis neonatal. **CONCLUSIÓN:** Se requieren estudios adicionales con muestras más grandes y otros marcadores biológicos para mejorar la capacidad diagnóstica de la sepsis neonatal.

Palabras clave: Sepsis Neonatal/diagnóstico; Cultivo de Sangre; Sensibilidad y Especificidad; Biomarcadores/análisis; Índice Neutrófilo Linfocito; Recién Nacido.

ABSTRACT

Early neonatal sepsis is a public health challenge in Ecuador, with high morbidity and mortality rates. Early diagnosis is crucial, but current methods have limitations. The neutrophil-lymphocyte ratio, emerges as a promising biomarker for the detection and management of early neonatal sepsis. This study aims to establish its cutoff point and evaluate its efficacy at the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital. **MATERIALS AND METHODS:** A retrospective and descriptive study was conducted at this hospital, collecting neonatal clinical data from January 2017 to December 2021. Records of patients with suspected early neonatal sepsis born from week 26 were included, excluding incomplete medical records or those with late-onset sepsis. Variables such as age, sex, and biomarkers were analyzed using SPSS version 27 software. The study was approved by the hospital's ethics committee. **RESULTS:** A total of 102 medical records of newborns with neonatal sepsis over 5 years were analyzed. Most were very premature and born by cesarean section. A cutoff point of 0.86 for the neutrophil-lymphocyte ratio was determined, with a sensitivity of 98.1% and a specificity of 85.4%. **DISCUSSION:** No significant relationship was found between sex and sepsis. Although the neutrophil-lymphocyte ratio showed high sensitivity and specificity, its low area under the curve indicates that it is not a reliable marker for diagnosing neonatal sepsis. **CONCLUSION:** Additional studies with larger samples and other biological markers are needed to improve the diagnostic capacity for neonatal sepsis.

Keywords: Neonatal Sepsis/diagnosis; Blood culture; Sensitivity and Specificity; Biomarkers/analysis; Neutrophil- to- lymphocyte ratio; Infant, Newborn.

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>
e-ISSN: 2661-6947
Periodicidad semestral: flujo continuo
Vol. 23 (2) Jul-Dic 2024
revista.hcam@iess.gob.ec
DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v23.n2.2024.984>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal temprana (SNT) es un problema para la salud pública en Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), la sepsis en el periodo neonatal representa la sexta causa de morbilidad infantil y es la quinta causa de mortalidad en este grupo¹. Sin embargo, siguen representando un desafío debido al cuadro clínico inespecífico con el que se puede presentar².

El diagnóstico de SNT se establece ante la aparición de síntomas y signos sistémicos de infección y aislamiento de un patógeno bacteriano del torrente sanguíneo antes de las 72 horas de edad³. Para el diagnóstico definitivo de SNT un cultivo de sangre positivo es indispensable, sin embargo, suelen tomar 72 horas de espera, y el porcentaje de cultivos positivos es baja debido al pequeño volumen de sangre utilizado para la inoculación, y otros factores como; la contaminación o los antibióticos utilizados en el periodo prenatal⁴.

Ante síntomas y signos como inestabilidad de temperatura continúa; síntomas respiratorios, cardiocirculatorios o neurológicos continuos, intolerancia alimentaria, que no se explican por otras afecciones; o anomalías de laboratorio sugestivas de sepsis, proteína C reactiva persistentemente elevada, interleucina - 6 (IL 6), o procalcitonina (PCT) elevada, con hemocultivo negativo, se debe catalogar como sepsis probable, ya que la sepsis en el recién nacido tiene un curso preocupante con alta mortalidad si no es tratado a tiempo⁵.

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica, causada por una infección. Los glóbulos blancos y sus subpoblaciones son vitales en las defensas del sistema inmunológico contra la infección por patógenos⁴. Muchos estudios han mostrado que de entre las subpoblaciones de glóbulos blancos, el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos divididos entre sí, conocido como índice neutrófilo linfocito (INL), podría servir como apoyo diagnóstico y predictor de sepsis, por ser un marcador de estrés agudo temprano que refleja la relación dinámica entre la respuesta celular innata y adaptativa en procesos de inflamación, por lo que resultaría como un marcador fiable, rápido y barato⁶.

El INL puede ser útil en el diagnóstico y pronóstico en diversas patologías infecciosas e inflamatorias, sin embargo, el punto de corte del INL para su aplicación no es universal, y varía por distintos factores. Los estudios existentes sobre INL y su relación con sepsis neonatal, muestran su propio punto de corte para apoyarse en este marcador. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es encontrar el punto de corte, evaluar la sensibilidad, especificidad de INL en el apoyo diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo. Se recolectaron los datos clínicos neonatales de enero de 2017 a diciembre de 2021. Para minimizar y controlar posibles sesgos, se incluyeron los expedientes clínicos de pa-

cientes nacidos desde la semana 26 que registraron síntomas y signos clínicos de sepsis en las primeras 72 horas de vida, como; taquipnea (frecuencia respiratoria > 60 lpm), gruñidos/retracción o desaturación, anomalías de la temperatura corporal (> 37,9 o C o < 36 o C), tiempo de llenado capilar > 3 segundos, recuento anormal de leucocitos (< 4000 o > 34 000/mm³). Se excluyeron expedientes clínicos incompletos, pacientes que presentaron signos clínicos de sepsis posterior a las 72 horas de vida, RN recibidos de otras unidades de salud o edad gestacional menor a 26 semanas. En este estudio se evaluó características como sexo, edad gestacional, tipo de parto, antecedentes de ruptura prematura de membranas y antecedentes de madre con preclampsia/eclampsia. No obstante, no se incluyó la evaluación del manejo con antibioterapia en madres con RPM y su posible efecto en la reducción del riesgo de sepsis neonatal temprana (SNT). Se identificaron y controlaron factores de confusión potenciales, tales como la presencia de infecciones maternas y el uso de corticoides prenatales, mediante análisis de regresión multivariable.

Se tomó como referencia la biometría hemática al ingreso del paciente y se calculó el INL dividiendo la cifra absoluta de neutrófilos entre la cifra absoluta de linfocitos en cada paciente. El diagnóstico de sepsis neonatal se clasificó en dos grupos según los resultados de 72 horas del hemocultivo; sepsis neonatal comprobada con hemocultivo positivo y sospecha de sepsis neonatal si es negativo. La muestra fue convencional, siendo el número de casos que se presentaron en esta unidad hospitalaria durante el periodo de estudio. Se elaboró una hoja de recolección de datos, la información se concentró en el software Microsoft Excel versión 2016 y los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistic, versión 27. En este estudio se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado sexo, edad gestacional, tipo de parto, antecedentes de rotura prematura de membranas, antecedentes de madres con preclampsia/eclampsia, antecedentes de infección materna, historia de uso de corticoides prenatales, frecuencias absolutas y relativas, del agente causal, curva ROC, sensibilidad y especificidad con cálculo de Youden. La autorización ética para este estudio fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Resultados:

Se abordaron 260 expedientes clínicos de recién nacidos en quienes se sospechó de sepsis neonatal durante el periodo enero 2017 a diciembre 2021. De estos, 158 expedientes fueron excluidos debido a historial clínico incompleto (n=107), diagnóstico de sepsis clínica tardía (n=37) y neonatos con edad gestacional menor a 26 semanas (n=14). Finalmente se recolectaron datos de 102 (39.2 % del total) expedientes clínicos con SNT. (Figura 1).

Las bacterias grampositivas dominaron como causa de sepsis neonatal, y los aislados de *Staphylococcus epidermidis* representan el 22.5%, no se registró mortalidad en ninguno de los neonatos evaluados durante el periodo de estudio. (Tabla 1).

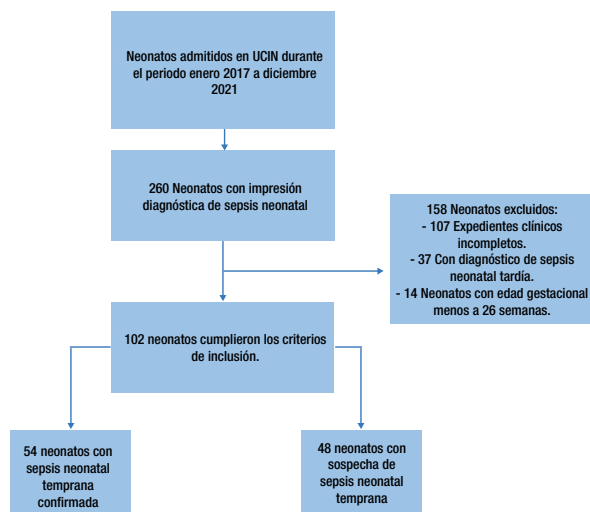


Figura 1. Flujo de inclusión de participantes en el estudio.

Tabla 1. Patógenos encontrados en hemocultivos positivos.

Patógeno	Resultado, n (%)
Klebsiella pneumoniae	11 (10.8)
Staphylococcus epidermidis	23 (22.5)
Staphylococcus aureus	10 (9.8)
Enterococcus	3 (2.9)
Serratia marcescens	1 (1.0)
Pseudomonas aeruginosa	1 (1.0)
Otros	5 (4.9)
Total	54 (52.9)

Tabla 2. Comparación de los parámetros basales de los recién nacidos con y sin sepsis neonatal temprana (n = 102).

		Sepsis confirmada n (%)	Sospecha de sepsis n (%)	Total n (%)	p-valor
Sexo	Femenino	30 (55.6)	24 (44.4)	54 (52.9)	0.575*
	Masculino	24 (50.0)	24 (50.0)	48 (47.1)	
Tipo de parto	Cefalovaginal	7 (35.0)	13 (65.0)	20 (19.6)	0.073*
	Cesárea	47 (57.3)	35 (42.7)	82 (80.4)	
Edad gestacional	Prematuro extremo	8 (80.0)	2 (20.0)	10 (9.8)	< 0.001*
	Muy prematuro	27 (79.4)	7 (20.6)	34 (33.3)	
	Prematuro entre moderado y tardío	18 (32.7)	37 (67.3)	55 (53.9)	
	A término	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (2.9)	
Historia de ruptura prematura de membranas	SI	10 (37.0)	17 (63.0)	27 (26.5)	0.054*
	NO	44 (58.7)	31 (41.3)	75 (73.5)	
Historia de preeclampsia/eclampsia	SI	7 (77.8)	2 (22.2)	9 (8.8)	0.118*
	NO	47 (44.8)	46 (43.8)	105 (91.2)	
Historia de infección materna	SI	35 (56.5)	27 (43.5)	62 (60.8)	0.377*
	NO	19 (47.5)	21 (52.5)	40 (39.2)	
Historia de uso de corticoides	SI	42 (75.0)	14 (25.0)	56 (54.9)	< 0.001* OR=4.975; 95%IC (1.5 - 16.4)
	NO	12 (26.1)	34 (73.9)	46 (45.1)	

*Prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

La tabla 2. presenta las diferencias en los parámetros basales entre los neonatos con sepsis confirmada y aquellos con sospecha de sepsis. Se encontraron diferencias significativas en varios parámetros; edad gestacional ($p < 0.001$) los neonatos extremadamente prematuros y muy prematuros mostraron una mayor incidencia de sepsis confirmada en comparación con los neonatos a término y prematuros entre moderado y tardío, la historia de uso de corticoides prenatales, se asoció significativamente con un mayor riesgo de sepsis confirmada ($p < 0.001$, OR=4.975, IC 95% 1.5 - 16.4). Los neonatos con uso de corticoides prenatales tuvieron aproximadamente 4.9 veces más probabilidades de desarrollar sepsis confirmada en comparación con aquellos sin esta historia.

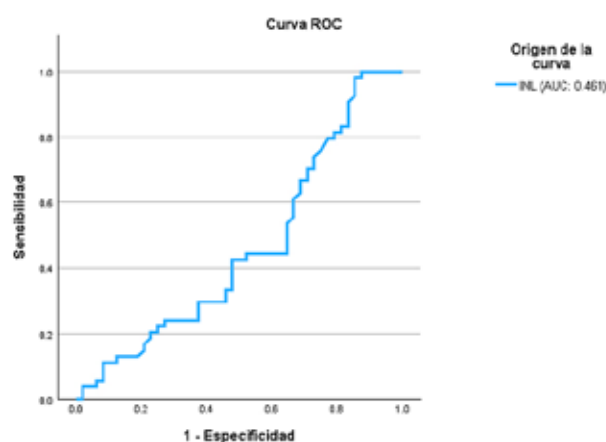
Se encontraron diferencias significativas tabla 3. en el recuento total de leucocitos (mediana de 14759/mm³ en sepsis confirmada a diferencia 17714/mm³ en sospecha de sepsis, $p = 0.018$) y en el recuento absoluto de neutrófilos (mediana de 8246/mm³ en sepsis confirmada vs. 10711/mm³ en sospecha de sepsis, $p = 0.038$). Tabla 3.

Los recién nacidos con INL de 0.86 tienen un área bajo la curva (AUC) de 0,461 (Figura 2) (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0.346 - 0.576) con una sensibilidad de 98.1% y especificidad del 85.4%. El valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) fueron del 57.0 % y del 88.9 % respectivamente. Fig. 2.

Tabla 3 Recuento de leucocitos y neutrófilos en neonatos con sospecha de sepsis neonatal y sepsis neonatal confirmada

	Sepsis confirmada (n=54)	Sospecha de sepsis (n=48)	valor-p
Recuento total de leucocitos, /mm ³ , mediana (RIC)	14759 (11778 - 17740)	17714 (15011- 20377)	0.018**
Recuento absoluto de neutrófilos, /mm ³ , mediana (RIC)	8246 (6431 - 10060)	10711 (8325-13097)	0.038**
Recuento absoluto de linfocitos, /mm ³ , mediana (RIC)	5221 (3658 - 6785)	4485 (3608-5361)	0.230**

** Prueba U de Mann-Whitney.

**Figura 2. Curva característica operativa del receptor (ROC) de NLR.**

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestra investigación con respecto al INL muestran una alta sensibilidad (98.1%) y una moderada especificidad (85.4%) con un punto de corte de 0.86. Estos hallazgos coinciden parcialmente con los reportados por Li et al., quienes encontraron que un INL con un punto de corte de 1.245 presentaba una sensibilidad del 83.3% y una especificidad del 93.3% en una población neonatal similar⁷. No obstante, el bajo valor del área bajo la curva (AUC) de 0.461 en nuestro estudio indica que el INL por sí solo no es un marcador confiable para el diagnóstico de SNT. Esta discrepancia puede deberse a las diferencias en la población de estudio.

Sin embargo, otros estudios han informado valores de corte diferentes y variados niveles de precisión diagnóstica. Por ejemplo, Chen et al. identificaron un punto de corte de INL de 6.76 con una sensibilidad del 97.4% y especificidad del 100% en un estudio prospectivo con neonatos a término⁸ y Bai Lixia et al. en su estudio, concluyen que la variabilidad en los puntos de corte y la precisión diagnóstica puede reflejar diferencias en las poblaciones de estudio, incluyendo factores como la edad gestacional, la presencia de comorbilidades y los protocolos de manejo clínico⁹.

Yu Xin et al. en su estudio concluyen que el INL es un indicador útil para el diagnóstico de SNT, pero solo puede usarse como un índice diagnóstico auxiliar para el diagnóstico de sepsis neonatal y necesita combinarse con otras pruebas de laboratorio y manifestaciones clínicas específicas¹⁰.

Por otro lado, los factores asociados con la sepsis neonatal en este estudio en comparación con otros muestran que los recién nacidos prematuros entre moderado y tardío fueron los sujetos con mayor frecuencia de sepsis neonatal. Estos resultados fueron similares a los del estudio informado por Khadijah Rizky Sumitro et al, en 2021 (54.8% prematuros) y Denpasar en 2008 (50.7% prematuros)^{11,12}. Nuestro estudio incluyó más neonatos de sexo femenino (55,6%). Varios estudios previos informaron resultados diferentes, donde el porcentaje de presencia de sepsis es superior en el sexo masculino, asociando incluso mayor riesgo de sepsis en el sexo masculino, estos resultados oscilan entre el 58,5 y el 60,8%^{7,13}. En este caso no se encontró una relación en el riesgo de sepsis neonatal y el sexo.

El 52.9% de los hemocultivos positivos estuvo dominada por bacterias grampositivas, *Staphylococcus epidermidis*, también fue reportado en estudios por Ying Dong et al, en 21.9%. El *Staphylococcus epidermidis* fue más común en neonatos muy prematuros. Las respuestas inmunes inmaduras, marcadas por deficiencias en numerosos componentes del sistema inmunológico, hacen que los neonatos prematuros sean más susceptibles a la infección que los neonatos a término^{14,15}. Datos recientes indican que *S. epidermidis* puede pertenecer a los géneros bacterianos abundantes en los microbiomas de las vías respiratorias e intestinales, especialmente de los neonatos prematuros^{16,17}.

Dustin D. Flannery et al, informan especies de *Haemophilus* (n = 90; 7,8%) y *S. aureus* (n = 73; 6,3%) fueron la tercera y cuarta causa más común de infecciones en SNT, respectivamente¹⁸.

Este estudio encontró una asociación significativa (p = 0.001) entre; uso de corticoides y edad gestacional. El odds ratio (OR) de 4.975 sugiere que los neonatos con historia de uso de corticoides tienen aproximadamente 4.9 veces más probabilidades de asociación con sepsis confirmada comparado con aquellos que no tienen historia de uso de corticoides. Este hallazgo coincide con Reni Ghrahani et al, de 2019 donde los infantes que recibieron corticoides prenatales mostraron un riesgo de SNT 3,5 veces mayor en comparación con el otro grupo¹³.

Investigaciones recientes, como las de Hui-Ju et al. de 2023 y Tsung-Chieh Yao et al., de 2023, también han mostrado que el uso de corticoides antenatales se asocia con un incremento significativo en la tasa de infecciones graves, incluida la sepsis, en neonatos^{19,20}.

Las limitaciones del estudio incluyen el tamaño de la muestra y la posible heterogeneidad en los criterios de diagnóstico para predecir la presencia de sepsis neonatal. Aunque se evaluaron 102 expedientes clínicos, la muestra puede no ser lo suficientemente grande para generalizar los hallazgos a toda la población neonatal. Además, la recolección de datos retrospectiva podría introducir sesgos de información y selección. Futuros estudios

deberían considerar un mayor número de participantes con igual proporción entre neonatos pretérmino, a término y la inclusión de otros biomarcadores inflamatorios, como la procalcitonina y la proteína C reactiva, para mejorar la precisión diagnóstica.

CONCLUSIONES

Aunque el INL muestra una alta sensibilidad para la detección de sepsis neonatal temprana, su baja especificidad y AUC limitan su utilidad como único marcador diagnóstico. Se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes y el uso de diseños prospectivos para confirmar estos hallazgos y explorar la utilidad de otros biomarcadores en combinación con el INL. Esto podría llevar a un enfoque más robusto y preciso para el diagnóstico temprano y manejo de la sepsis neonatal, reduciendo así la morbilidad y mortalidad asociadas a esta condición crítica. Además, es necesario llevar a cabo estudios adicionales, como ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohorte prospectivos, para entender mejor la relación de los corticosteroides y la sepsis neonatal temprana.

ABREVIATURAS

HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; SNT: Sepsis neonatal temprana; INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos; IL-6: Interleucina-6; PCT: Procalcitonina; INL: Índice neutrófilo linfocito; RPM: Ruptura prematura de membranas; ROC: Receiver operating characteristic curve; AUC: Área bajo la curva; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IC: Intervalo de confianza.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

AJ: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos y obtención de resultados, redacción del manuscrito, asesoría técnica y administrativa. AG: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos y obtención de resultados, redacción del manuscrito, análisis e interpretación de datos, asesoría estadística. DC: Análisis e interpretación de datos, revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final, aporte de material de estudio, rendición de cuentas. PZ: Recolección de datos y obtención de resultados, Redacción del manuscrito.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

El estudio fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos – CEISH/HCAM del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 005 de fecha 11 de septiembre de 2024

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

AGRADECIMIENTOS

A la Unidad de Neonatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

Referencias Bibliográficas:

1. Escobar IM. Estudio epidemiológico, descriptivo, multicéntrico, transversal, comparativo entre dos cohortes de recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino, usando biometría hemática, proteína c reactiva, procalcitonina y hemocultivo para la identificación de los biomarcadores de sepsis neonatal [Internet]. 1ª ed. Quito: Rev. Ecuat. Pediatr; 2019 [Citado 2024 Feb 05]. Disponible: <https://pediatriaecuador.org/wp-content/uploads/2019/08/Revista-Pediatri%CC%81a-Vol.-20-No1-2019-VFinal.pdf>
2. Domnicu AE, Boia ER, Mogoi M, Manea AM, Marcovici TM, Mărginean O, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Can Predict Sepsis's Presence and Severity in Malnourished Infants—A Single Center Experience. Children [Internet]. 2023 [cited 2024 jul 17];10(10):1–12 Available from: <https://doi.org/10.3390/children10101616>
3. Joseph B Cantey, MD, MPH. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm neonates. En: UpToDate, Post TW (ed), MA: UpToDate Inc.; 2023. [cited 2024 feb 05]. Available under suscription from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-neonates?search=sepsis%20neonatal%20temprana&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Li T, 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 [Internet]. 2020. [Cited 2024 feb 05]; 20(1): 2-8. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7650713>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33344658/>
5. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. Clin Perinatol [Internet]. 2021 [cited 2024 jul 17]; 48(2):215–27. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.012> . Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510821000257?via%3Dihub>
6. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy [Internet]. 2021 [cited 2024 feb 06]; 122(7): 474-488. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161115/>
7. Wilar R. Diagnostic value of eosinopenia and neutrophil to lymphocyte ratio on early onset neonatal sepsis. Korean J Pediatr [Internet]. 2019 [cited 2024 abr 13]; 62(6):217–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584235/>
8. Emrah C, Sahin H, Ceren C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for

- Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology* [Internet]. 2018 [cited 2024 may 18];40(4):229-232. Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/abstract/2018/05000/the_value_of_neutrophil_to_lymphocyte_ratio_and.26.aspx
9. Bai L, Gong P, Jia X, Zhang X, Li X, Zhang Y, et al. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2023 [cited 2024 jun 13];23(1):1–9. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12887-023-04094-y>. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-023-04094-y>
10. Xin Y, Shao Y, Mu W, Li H, Zhou Y, Wang C. Accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2022 [cited 2024 jun 18]; 12(12): 1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9756154/#R19>.
11. Sumitro KR, Utomo MT, Widodo ADW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an alternative marker of neonatal sepsis in developing countries. *Oman Med J* [Internet]. 2021 [cited 2024 mar 13]; 36(1):514–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7786268/#r8>
12. Made Kardana I. Incidence and factors associated with mortality of neonatal sepsis. *Paediatrica Indonesiana* [Internet]. 2011 [cited 2024 mar 13];51(3):144-148. Available from: <https://paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/716/569>
13. Ghrahani R et al. Strong Positive Correlation between Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and C-reactive Protein in Early Onset Sepsis. *Majalah Kedokteran Bandung* [Internet]. 2019 [cited 2024 abr 13]; 51(4): 246-252. Available from: <https://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/mkb/article/view/1421/pdf>
14. Dong Y, Speer CP. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: Guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol* [Internet]. 2014 [cited 2024 may 13]; 304(5–6): 513–520. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.04.013>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438422114000496?via%3Dihub>
15. Dong Y, Speer CP, Glaser K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence* [Internet]. 2018 [cited 2024 jul 13]; 9(1): 621–33. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1419117>. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2017.1419117>
16. Garcia-Gutierrez E, Walsh CJ, Sayavedra L, Diaz-Calvo T, Thapa D, Ruas-Madiedo P, et al. Genotypic and Phenotypic Characterization of Fecal *Staphylococcus epidermidis* Isolates Suggests Plasticity to Adapt to Different Human Body Sites. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 [cited 2024 may 18];11(1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00688>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32373098/>
17. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The not-so-sterile womb: Evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2024 jul 13]; 10(6):1–15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231319/>
18. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, Horbar JD. Early-onset sepsis among very preterm infants. *Pediatrics* [Internet]. 2021 [cited 2024 may 18]; 148(4): 1-8. doi: 10.1542/peds.2021-052456. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11151778/>
19. Tsai HJ, et al. Association between antenatal corticosteroid treatment and severe adverse events in pregnant women. *BMC Med* [Internet]. 2023 [cited 2024 jul 18]; 21(1):1–8. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03125-w>. Available from: <https://bmcmecine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-023-03125-w>
20. Yao TC, et al. Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study. *BMJ* [Internet]. 2023 [cited 2024 jul 18];382:e075835. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075835> Available from: <https://www.bmj.com/content/382/bmj-2023-0758>