

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO FACTOR
PREDICTOR DE MORTALIDAD POR SEPSIS NEONATAL EN
PREMATUROS

AUTOR: VILCA CELIS, JHONATAN ANDREE

ASESOR: TAPIA ZERPA, JORGE

TRUJILLO - PERÚ

2020

INDICE

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCION.....	8
MATERIAL Y METODO.....	14
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES.....	32
RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34
ANEXOS.....	39

RESUMEN

Objetivo: Analizar si la amplitud de distribución eritrocitaria es factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros.

Material y métodos: Se realizó una investigación retrospectiva transversal de pruebas diagnósticas en la cual se incluyeron a 196 fichas de registro de neonatos prematuros, de acuerdo a los criterios de selección los cuales se dividieron en 2 grupos: fallecidos y sobrevivientes; calculándose el área bajo la curva para este marcador analítico.

Resultados: El promedio de peso y de edad gestacional fueron significativamente menores en el grupo de neonatos prematuros con sepsis neonatal fallecidos que en los sobrevivientes y el promedio de PCR se evidenciaron que fue significativamente mayor en el grupo de neonatos prematuros con sepsis neonatal fallecidos que en los sobrevivientes. La sensibilidad y especificidad de ADE como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal fue de 84% y 87% respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo de la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal fue de 55% y 97% respectivamente. La exactitud pronostica de la ADE como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal fue de 74% y su mejor punto de corte corresponde al de 15%.

Conclusión: La ADE es factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros.

Palabras clave: *Amplitud de distribución eritrocitaria, mortalidad, sepsis neonatal.*

ABSTRACT

Objective: To analyze whether the amplitude of erythrocyte distribution is a predictor of mortality due to neonatal sepsis in preterm infants.

Material and methods: A retrospective sectional study of diagnostic tests was carried out, which included 196 preterm birth record sheets, according to selection criteria which were divided into 2 groups: deceased and survivors; calculating the area under the curve for this analytical marker ..

Results: The average weight and gestational age were significantly lower in the group of premature infants with deceased neonatal sepsis than in the survivors and the average C-reactive protein was significantly higher in the group of premature infants with deceased neonatal sepsis than in those survivors. The sensitivity and specificity of the amplitude of erythrocyte distribution as a predictor of death in preterm infants with neonatal sepsis was 84% and 87% respectively. The positive and negative predictive value of the erythrocyte distribution range as a predictor of death in preterm infants with neonatal sepsis was 55% and 97% respectively. The prognostic accuracy of the width of erythrocyte distribution as a predictor of death in preterm infants with neonatal sepsis was 74% and its best cutoff corresponds to 15%.

Conclusion: The amplitude of erythrocyte distribution is a predictor of mortality due to neonatal sepsis in preterm infants.

Keywords: *Erythrocyte distribution, mortality, neonatal sepsis.*

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal está definida como la respuesta inflamatoria sistémica ocasionada por la sospechada o confirmación de un proceso infeccioso mediante hemocultivo dentro de los 28 primeros días de vida (1). Se puede dividir en temprana (Dentro de las 72 horas de vida) y tardía (luego de las 72 horas de vida), siendo la primera la que generalmente se adquiere durante el parto vaginal o mediante diseminación ascendente de bacterias (2).

En ambos casos, la prevalencia es mayor en recién nacidos pre-término o con edad gestacional menor de 34 semanas y en recién nacidos con muy bajo peso al nacer (3). Una vez diagnosticado o con solo tener una sospecha, se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico lo más antes posible, cuyo fin será la reducción de la mortalidad y las secuelas posteriores (4).

La incidencia de la sepsis y sus patógenos es variable, dependiente incluso del lugar y del periodo de tiempo, encontrándose entre el 10 a 15% de incidencia en países desarrollados (6). La incidencia en prematuros es 6 veces mayor que los a término, debido a que los primeros poseen sistemas inmunitarios inmaduros y pueden pasar períodos prolongados de hospitalización lo que incrementa el riesgo de infecciones nosocomiales (5). Sin embargo, esta es mayor cuando se trata de países en desarrollo, como el caso de Perú, en donde existe una

mortalidad neonatal de 7.5 / mil nacidos vivos y en donde se ha informado de casos en donde ha llegado al 30% de sepsis neonatal (7,8).

La sepsis neonatal, es una enfermedad de tasas variables de mortalidad, en donde la clínica es variable y no específica, de hecho se dejó de lado los criterios de SIRS (síndrome de inflamación sistémica), por lo que el diagnóstico temprano es un actual desafío, pues el hemocultivo (prueba estándar de oro) requiere de tiempo y se necesitan al menos 2 a 5 días de cultivo para identificar el germen causal, además que el rendimiento de esta prueba también es variable, quedando muchas veces sin identificarse la etiología. Por lo tanto, se realizan otras pruebas, como el hemograma completo y la proteína C reactiva, para determinar la sepsis neonatal (9, 10).

Sin embargo, estas pruebas pueden tener cierto grado de incertidumbre, es así que se ha generado una búsqueda incansable de otros biomarcadores que apoyen el diagnóstico, y de ser posible sean útiles en el pronóstico del paciente (11). En este punto, estudios recientes sugieren que la ADE es un biomarcador útil en la predicción de la gravedad en enfermedades críticas, y que su aumento es un predictor independiente de mortalidad en la sepsis (12, 13). Y aunque se ha informado del papel de la ADE en la sepsis, su utilidad aún no es muy clara en la sepsis neonatal (14, 15).

La ADE es una medida de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos (anisocitosis), y se evalúa rutinariamente como parte del hemograma completo (16). Esta se eleva en situaciones de producción ineficaz o ante el aumento de la lisis eritrocitaria, que suelen producirse en el marco de situaciones inflamatorias o infecciosas (17, 18).

Anteriormente la ADE, se ha usado en la clasificación de la anemia(r), sin embargo, la creciente evidencia señala que es útil como predictor de resultados desfavorables en diferentes enfermedades como arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca (19), pancreatitis aguda, neoplasias, endocarditis, hemodiálisis y como pronóstico en enfermedades críticas pediátricas (20, 21).

En la sepsis, la respuesta inflamatoria aguda sistémica altera tanto la eritropoyesis como la maduración de los eritrocitos, esto aumenta el grado de anisocitosis elevando la ADE, por lo que este aumento podría ser evidencia del grado inflamatorio subyacente y brindar información pronóstica útil sobre el riesgo de mortalidad (22). Sin embargo, aunque la fisiopatología exacta no está bien conocida, la ADE se ha asociado al incremento de la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral. Alfa (23). Además, se ha mostrado que las citoquinas proinflamatorias de la sepsis disminuyen la vida media de los eritrocitos (elevando la ADE), y aunque la mayor parte de estudios se han realizado en adultos, se piensa que su rol en la sepsis de la edad pediátrica o neonatal debe ser similar, lo que justificaría su uso dentro del pronóstico del paciente séptico (24).

Martin S, et al (2019, India), realizaron un estudio de tipo casos y controles con el objetivo de evaluar la asociación del ADE con la sepsis neonatal y su papel como un marcador predictor de mortalidad por sepsis. Se incluyeron a 250 casos con sepsis neonatal y 250 controles, el valor del ADE es fue más bajo en los controles (18.9 vs 19.9%), así mismo un ADE mayor o igual al 20% significó un aumento en la tasa de mortalidad dentro de los 28 días de vida ($p < 0.2$). Concluyendo que un alto valor de ADE está asociado con la sepsis neonatal y es un predictor independiente de mortalidad asociada a la sepsis neonatal. (25)

Ellahony D, et al (2017), con el objetivo de evaluar la amplitud de distribución de eritrocitos para predecir el resultado clínico en la sepsis neonatal, llevaron a cabo un estudio retrospectivo que incluyó a 500 recién nacidos a término con diagnóstico de sepsis de inicio temprano o tardío, y se analizó el valor del ADE al día de nacimiento o al ingreso hospitalario. Entre sus resultados muestran que la ADE fue mayor en los neonatos que no lograron sobrevivir a causa de la sepsis ($p < 0.001$). Mostró así mismo una fuerte correlación con el valor de la proteína C reactiva ($r = 0.8$, $p < 0.001$), además presentó área bajo la curva de 0.75 en la predicción de la mortalidad, y al análisis multivariado sobre el punto de corte de 16.3% arrojó un $OR = 1.31$ ($p < 0.001$), para muerte por sepsis. Concluyendo que

la ADE es un marcador pronóstico útil en la sepsis neonatal, y que se requieren más estudios que evalúen el punto de corte óptimo de este marcador. (26)

Abdullah S, et al (2018), con el objetivo de analizar los resultados neonatales relacionados a la sepsis con el uso de la ADE, realizaron un estudio prospectivo que incluyó 3 grupos divididos en sepsis neonatal (72), muerte por sepsis neonatal (48) y neonatos sanos (60). Entre sus resultados muestran que el valor del ADE disminuyó significativamente en los neonatos que sobrevivieron a causa de la sepsis en comparación a los fallecidos ($p=0.002$), así mismo el punto de corte de la ADE para mortalidad fue del 14.3% con una sensibilidad del 85%, especificidad del 100% y área bajo la curva de 0.924 ($p<0.001$). Concluyendo que la ADE es un marcador de ayuda en el pronóstico del resultado en sepsis neonatal. (27)

La sepsis neonatal es una enfermedad que cursa con una respuesta incrementada de inflamación sistémica, en donde el neonato afectado puede sufrir complicaciones tan severas como la muerte, y de sobrevivir puede quedar con secuelas a largo plazo, para ello se han creado diferentes criterios de diagnóstico que logren predecirla, sin embargo, poco se ha logrado en la identificación de los predictores de mortalidad, y en la utilidad de los marcadores ya conocidos, los cuales tienen resultados variables, es por ello que se plantea que la amplitud de distribución eritrocitaria, un marcador de mal pronóstico en sepsis de adultos pueda tener un papel importante en la predicción de la mortalidad en los neonatos con sepsis, es así que se plantea la siguiente pregunta ¿es la amplitud de distribución eritrocitaria un factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal? cuyos resultados ayuden a identificar pacientes con riesgo de muerte relacionada a la sepsis neonatal y poder delimitar un punto de corte óptimo que sea incluido en los protocolos de atención en estos casos.

1.1 Enunciado del problema

¿Es la amplitud de distribución eritrocitaria un factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros?

1.2 Objetivos

Objetivo general

- Analizar si la amplitud de distribución eritrocitaria es factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros.

Objetivos específicos

- Establecer el punto corte y área bajo la curva ADE como factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la ADE como factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal.
- Determinar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo ADE como factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal.

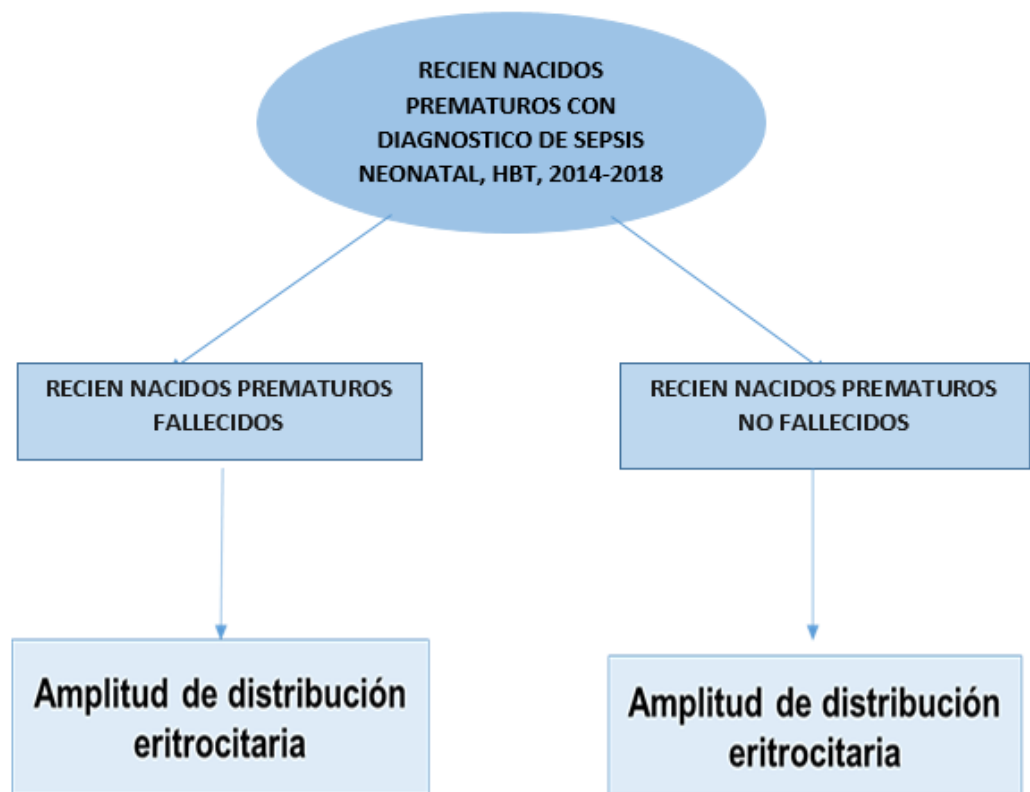
1.3 Hipótesis

Ha: La amplitud de distribución eritrocitaria es factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros.

Ho: La amplitud de distribución eritrocitaria no es factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros.

II. MATERIAL Y MÉTODO:

2.1 Diseño de estudio: observacional, analítico, de pruebas diagnósticas.



HBT: Hospital Belén de Trujillo.

2.2 Población, muestra y muestreo:

Población

- **Población objetivo:** recién nacidos prematuros con sepsis neonatal.
- **Población accesible:** recién nacidos prematuros con sepsis neonatal hospitalizados en neonatología del Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019.

Criterios de Inclusión:

- Recién nacidos de ambos sexos, sin importar la vía de nacimiento, con madre no ingresada a unidad de cuidados intensivos por problemas relacionados al embarazo como eclampsia, sepsis materna, síndrome de HELLP o coagulación intravascular diseminada.
- Recién nacidos antes de las 37 semanas de vida, en las historias clínicas que identifique las variables de estudio

Criterios de exclusión:

- Paciente con fenotipificación de anomalía cromosómica como síndrome de Down, Patau, Edwards, Noonan, Turner.
- Paciente que haya fallecido por enfermedad congénita.

Muestra y muestreo

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Historia clínica de cada recién nacido prematuro con sepsis neonatal hospitalizado en neonatología del Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019).

- **UNIDAD DE MUESTREO**

Recién nacido prematuros con sepsis neonatal hospitalizados en neonatología del Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

Se utilizó datos de un estudio previo en donde el punto de corte de 14.3% para ADE obtuvo una sensibilidad del 85% en sepsis neonatal (27).

$$n_0 = \frac{(Z)^2 P(1 - P)}{E^2}$$

Dónde:

Z= 1.96; IC: 95%

P= 85%

E= 5%

Luego:

n= 196

por lo tanto, como resultado obtenemos 196 pacientes con sepsis neonatal.

- **Tipo de muestreo:** Aleatorio simple

2.3 Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Indicador
VARIABLE DEPENDIENTE			
Muerte por sepsis neonatal	Fallecimiento relacionado a la sepsis en neonatos dentro de los 28 días de vida, descrito en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Amplitud de distribución eritrocitaria	El grado de heterogeneidad del volumen de glóbulos rojos, obtenido del hemograma tomado en los primeros 28 días de vida (será considerado del hemograma tomado cuando se realiza el diagnóstico de sepsis).	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> • %
COVARIABLES			
Semanas de gestación	Numero de semanas de gestación que tenía el neonato al nacimiento.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> • semanas
Sexo	Consignado historia clínica, mediante evaluación fenotípica del sexo,	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Peso al nacer	Peso en gramos, cuantificado al nacimiento, consignado en historia clínica.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> • gramos

Ingreso a UCIN	Admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), debido a sepsis neonatal o prematuridad.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Tipo de nacimiento	Especificado en historia clínica neonatal, ya sea por cesárea o vía vaginal.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Cesárea • Vaginal
Hematocrito	Valor absoluto del hematocrito, tomado en el momento del diagnóstico de sepsis.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> • %
Proteína C reactiva	Valor de la proteína C reactiva sérica, tomado en el momento del diagnóstico de sepsis.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> • mg/dL

2.4 Procedimientos y técnicas

1. Se solicitó la autorización de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego para ejecutar el proyecto, así como también al HBT para tener acceso al área de consultorio externo, emergencia u hospitalización de neonatología, en el cual se haya presentado la sepsis.
2. Se solicitaron todas las historias clínicas con el diagnóstico de egreso de sepsis neonatal, seleccionando a los pacientes según las normas de selección.
3. Se dividieron a los pacientes según su fallecimiento y supervivencia y se anotaron los datos de la historia clínica neonatal, así como el hematocrito, ADE y PCR al momento del diagnóstico de sepsis neonatal (hecho en consultorio, emergencia u hospitalización).
4. Los datos fueron recolectados en una ficha propia del autor en donde se pudieron objetivar todas las variables para su posterior análisis (ANEXO 01).

2.5 Plan de análisis y datos

Los datos fueron ordenados en una Hoja de cálculo de Excel® 2016 para luego ser analizados con el programa SPSS 25 de Windows, según:

1. **Estadística descriptiva**: se utilizaron frecuencias y porcentajes, así como tablas y gráficos descriptivos, si es que fueron necesarios.
2. **Estadística analítica**: Los datos cuantitativos fueron comparados entre ambos grupos mediante la prueba de T de Student para grupos independientes, admitiendo una diferencia significativa si es que $p < 0.05$. Se halló el mejor punto de corte (índice de Young) y el área bajo la curva ROC, a la cual se le aplicaron las pruebas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo los que fueron comparados con los otros factores. Con el punto de corte se calculó el riesgo de mortalidad por sepsis.

2.6 Aspectos éticos

Se solicitó aprobación previa del proyecto por parte de la Universidad Privada Antenor Orrego, y los permisos necesarios en el HBT, de donde se obtuvieron los datos tomando en consideración las normas que dictó la declaración de Helsinki (28), la ley general de salud peruana (29) y el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú (30), los cuales hablan acerca de la veracidad de los datos obtenidos y que solo deben ser utilizados para los fines de la investigación.

III.- RESULTADOS:

Tabla N° 01. Características de neonatos prematuros con sepsis neonatal hospitalizados en neonatología Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019:

VARIABLES INTERVINIENTES	FALLECIDOS (n=31)	SOBREVIVIENTES (n=165)	OR (IC 95%)	VALOR P

Peso en gramos:	1140 +/-89.1	1480.4 ± 105.3	NA	0.024
Semana gestacional:	31.2 +/-1.8	33.8 ± 1.3	NA	0.026
Hematocrito:	56.8 +/-2.6	56.5 ± 2.3	NA	0.064
Proteína C reactiva	54.7+/-12.5	32.9+/-12.3	NA	0.031
Genero:				
• Masculino	17 (55%)	96 (58%)	OR : 0.87	0.079
• Femenino	14 (45%)	69(42%)	(IC 95% 0.6 – 1.6)	
Ingreso a UCIN:				
• Si	29 (94%)	139 (84%)	OR : 2.71	0.032
• No	2 (6%)	26 (16%)	(IC 95% 1.8 – 4.9)	
Vía de parto:				
• Cesárea	12 (39%)	55 (33%)	OR : 1.26	0.068
• Vaginal	19 (61%)	110 (67%)	(IC 95% 0.7 – 2.2)	

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo –Fichas de recolección: 2014 - 2019.

Tabla N° 2: Sensibilidad y especificidad de la amplitud de distribución eritrocitaria como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal hospitalizados en neonatología Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019:

Mortalidad

Amplitud de distribución eritrocitaria	Si	No	Total
>15%	26 (84%)	21 (13%)	47
<=15%	5 (16%)	144 (87%)	149
Total	31 (100%)	165 (100%)	196

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo –Fichas de recolección: 2014 - 2019.

- Sensibilidad: 84% (IC 95% 81% - 89%)
- Especificidad: 87% (IC 95% 84% - 91%)

Gráfico N° 1: Sensibilidad y especificidad de la amplitud de distribución eritrocitaria como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal hospitalizados en neonatología Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019:

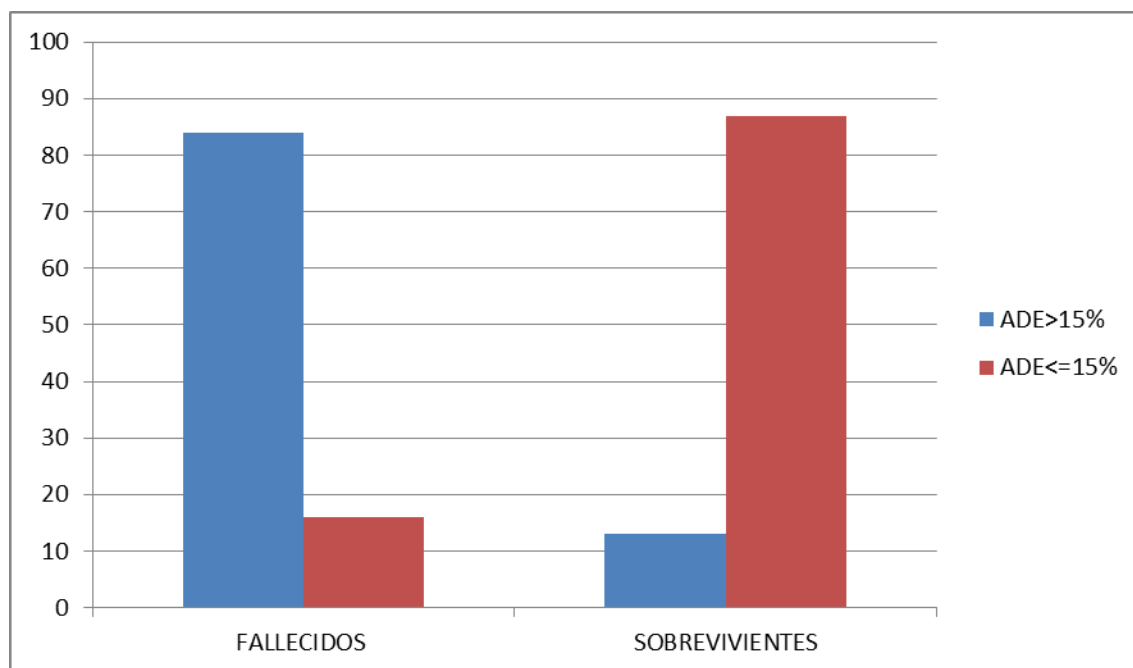


Tabla N° 3: Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la amplitud de distribución eritrocitaria como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal hospitalizados en neonatología Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019:

Mortalidad

Amplitud de distribución eritrocitaria	Si	No	Total
>15%	26 (55%)	21 (45%)	47 (100%)
<=15%	5 (3%)	144 (97%)	149 (100%)
Total	31	165	196

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo –Fichas de recolección: 2014 - 2019.

- Valor predictivo positivo: 55% (IC 95% 51% - 58%)
- Valor predictivo negativo: 97% (IC 95% 94% - 99%)
- Chi cuadrado: 89.3
- $p < 0.01$ ($p = 0.001$)

Grafico 2: Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la amplitud de distribución eritrocitaria como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal hospitalizados en neonatología Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019:

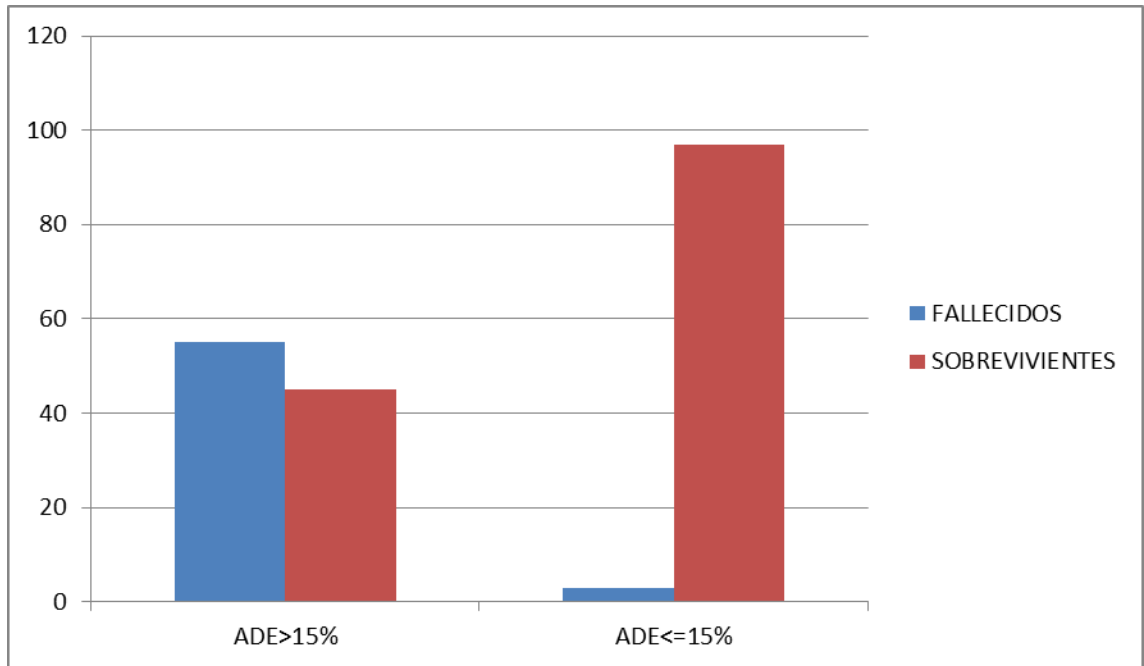


Gráfico N° 3: Exactitud pronóstica de la amplitud de distribución eritrocitaria como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal hospitalizados en neonatología Hospital Belén de Trujillo, 2014-2019:



FUENTE: Hospital Belén de Trujillo –Fichas de recolección: 2014 - 2019.

El área bajo la curva de la amplitud de distribución eritrocitaria en la predicción de muerte en neonatos con sepsis alcanza el valor de 0.74; que corresponde a una exactitud pronóstica de 74%; correspondiente a una exactitud de grado intermedio; que resulta aceptable para un marcador pronóstico.

V.- DISCUSIÓN:

La sepsis neonatal, es una enfermedad de tasas variables de mortalidad, en donde la clínica es variable y no específica, de hecho se dejó de lado los criterios de SIRS (síndrome de inflamación sistémica), por lo que el diagnóstico temprano es un actual desafío (9, 10). Estudios recientes sugieren que la ADE

es un biomarcador útil en la predicción de la gravedad en enfermedades críticas, y que su aumento es un pronóstico de mortalidad de manera independiente en la sepsis (12, 13). Y aunque se ha informado del papel de la ADE en la sepsis, su utilidad aún no es muy clara en la sepsis neonatal (14, 15). La ADE se eleva en situaciones de producción ineficaz o ante el aumento de la lisis eritrocitaria, que suelen producirse en el marco de situaciones inflamatorias o infecciosas (17, 18). Se ha mostrado que las citoquinas proinflamatorias de la sepsis disminuyen la vida media de los eritrocitos (elevando la ADE), y aunque la mayor parte de estudios se han realizado en adultos, se piensa que su rol en la sepsis de la edad pediátrica o neonatal debe ser similar, lo que justificaría su uso dentro del pronóstico del paciente séptico (24).

En la Tabla N° 1 se compara información general de los pacientes, que podrían considerarse como variables intervinientes en tal sentido comparan las variables edad gestacional en semanas, peso en gramos, hematocrito, proteína C reactiva, vía de parto, género, y necesidad de ingreso a UCIN; sin constatar significancia estadística correspondiente a las cualidades entre la población de estudio para la mayoría de estas condiciones excepto para peso, edad gestacional, proteína C reactiva y necesidad de ingreso a UCIN; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Martin S, et al en 2019 (25) en la India y Ellahony D, et al en el 2017 en Norteamérica (26); los cuales registraron disimilitudes entre las variables: peso, edad gestacional y proteína C reactiva con respecto a los neonatos con sepsis fallecidos o sobrevivientes.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Martin S, et al en 2019 en la India quienes evaluaron la asociación de la amplitud de distribución eritrocitaria con la sepsis neonatal y su papel como un marcador predictor de mortalidad por sepsis en 250 casos con sepsis neonatal y 250 controles, encontrando que un ADE mayor o igual al 20% significó un aumento en la tasa de mortalidad dentro de los 28 días de vida ($p < 0.2$). (25).

En la Tabla 2 se verifica el perfil de valores alcanzados por ADE en relación al desenlace de interés considerando el punto de corte óptimo registrado el cual correspondió a un valor de 15%; encontramos que para este corte los valores de sensibilidad y especificidad fueron lo suficientemente elevados como para tener utilidad clínica; con cifras de 84% y 87% respectivamente; con los cuales se puede considerar que el marcador en estudio ostenta utilidad en la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis neonatal.

En cuanto a los trabajos previos observados se puede considerar al estudio de Ellahony D, et al en el 2017 en Norteamérica quienes evaluaron la amplitud de distribución de eritrocitos para predecir el resultado clínico en la sepsis neonatal, en un estudio retrospectivo en 500 recién nacidos con diagnóstico de sepsis; encontraron que la amplitud de distribución eritrocitaria fue mayor en los neonatos que no lograron sobrevivir a causa de la sepsis ($p < 0.001$); presentó área bajo la curva de 0.75 en la predicción de la mortalidad, siendo el mejor punto de corte el de 16.3% (26).

En la Tabla 3 se verifica el perfil de valores alcanzados por la amplitud de distribución eritrocitaria en relación al desenlace de interés considerando el punto de corte óptimo; encontramos que para este valor las cifras de VPP y VPN fueron de 55% y 97% de manera correspondiente; con los cuales se puede considerar que el marcador en estudio tiene utilidad en la predicción de mortalidad en neonatos con sepsis.

En el gráfico 2 se complementa el análisis respecto al desempeño de la

amplitud de distribución eritrocitaria como predictor de mortalidad en neonatos con sepsis, observando el área bajo la curva calculada registrando tomando en cuenta los puntos de corte; en la cual se describe la exactitud pronóstica con un porcentaje del área correspondiente al 74%, que denota un grado de exactitud pronóstica intermedia.

Reconocemos las tendencias descritas por Abdullah S, et al en el 2018 en Arabia quienes analizaron los resultados neonatales relacionados a la sepsis con el uso de la amplitud de distribución eritrocitaria, en un estudio prospectivo que incluyó 3 grupos divididos en sepsis neonatal (72), muerte por sepsis neonatal (48) y neonatos sanos (60); el punto de corte de la ADE para mortalidad fue del 14.3% con una sensibilidad del 85%, especificidad del 100% y área bajo la curva de 0.924 ($p < 0.001$).⁽²⁷⁾

IV. CONCLUSIONES

1.-El promedio de peso y de edad gestacional fueron significativamente menores en el grupo de neonatos prematuros con sepsis neonatal fallecidos que en los sobrevivientes y el promedio del resultado PCR fue considerablemente mayor en el grupo de neonatos prematuros con sepsis neonatal fallecidos que en los sobrevivientes.

2.-La sensibilidad y especificidad de la ADE como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal el cual resulto 84% y 87% .

3.-El VPP y VPN de ADE como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal fue de 55% y 97% respectivamente.

4.-La exactitud pronostica de ADE como predictor de muerte en neonatos prematuros con sepsis neonatal fue de 74% y su mejor punto de corte corresponde al de 15%.

VI. RECOMENDACIONES

1.- Las tendencias encontradas debieran ser reconocidas para sustentar la inclusión de este marcador pronóstico en la valoración rutinaria en neonatos con sepsis y en particular en grupos con mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, en las guías de practica clínica correspondientes.

2.- Es necesario llevar a cabo nuevos estudios con la finalidad de corroborar nuestros hallazgos tomando en cuenta un contexto poblacional más numeroso para de este modo poder extrapolar nuestros hallazgos al ámbito regional.

3.- Es conveniente hacer efectivo el análisis de nuevos marcadores epidemiológicos, clínicos y analíticos así como escalas y sistemas predictores orientados a predecir el riesgo mortalidad en neonatos con sepsis a fin de mejorar el pronóstico en esta población de pacientes.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, ShankarHari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA. 2016 Feb 23; 315(8):801-10.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med .2017; 43(3):304–77.

3. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, et al. Pediatric Severe Sepsis in US Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15:798-805.
4. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 15;191(10):1147-57.
5. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):36-44. doi: 10.4161/viru.25436.
6. Fleischmann C, Goldfarb D, Schlattmann P, Schlapbach L, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-230.
7. Kuppala V, Meizen-Derr J, Morrow A, Schibler K. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2011;159(5):720-725
8. Perez V. Etiología de la sepsis neonatal temprana y tardía en las ucis de clínicas privadas de Lima-Perú. (Tesis para optar el grado académico de bachiller en medicina). Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-2018.
9. Loonen AJM, de Jager CPC, Tossers J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014;9: e87315.
10. Zea A, Ochoa T. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2015; 61(1): 1-13.
11. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, et al. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011; 39:1913–1921.

12. Jo YH, Kim K, Lee JH, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med.* 2013; 31:545–548.
13. Lorente L, Martín MM, Abreu P, et al. Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients. *PLoS One.* 2014;9: e105436.
14. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, et al. The red cell distribution width (RDW): value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. *Hematology.* 2014; 19:365–369.
15. Christensen RD, Yaish HM, Henry E, et al. Red blood cell distribution width: reference intervals for neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28:883–888.
16. Lippi G, Pavesi F, Bardi M, Pipitone S. Lack of harmonization of red blood cell distribution width (RDW). Evaluation of four hematological analyzers. *Clin Biochem.* 2014; 47(12): 1100-1103.
17. Seth H, Mishra P, Khandekar J, Raut C, Mohapatra C, Ammannaya G. Relationship between High Red Cell Distribution Width and Systemic Inflammatory Response Syndrome after Extracorporeal Circulation. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017; 32(4): 288-94.
18. Miyamoto K, Inai K, Takeuchi D, Shinohara T, Nakanishi T. Relationships among red cell distribution width, anemia, and interleukin-6 in adult congenital heart disease. *Circ J.* 2015;79(5):1100-6.
19. Alcaino H, Pozo J, Pavez M, Toledo H. Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Rev Med Chile* 2016; 144: 634-642.
20. Montagnana M, Danese E. Red cell distribution width and cancer. *Ann Transl Med.* 2016; 4:399.

21. Ramby AL, Goodman DM, Wald EL, et al. Red blood cell distribution width as a pragmatic marker for outcome in pediatric critical illness. *PLoS One*. 2015;10: e0129258.
22. Zivot A, Lipton J, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med*. 2018; 24(1):11.
23. Lappé J, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé D, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(23-24):2094-9.
24. Bateman R, Sharpe M, Singer M, Ellis C. The Effect of Sepsis on the Erythrocyte. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(9): E1932.
25. Martin S, Desai S, Nanavati R, Colah R, Ghosh K, Mukherjee M. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jun;32(12):1925-1930.
26. Ellahony D, El-Mekkawy M, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Pediatr Emerg Care*. 2017.
27. Abdullah S, Moustafa A, Anwar A. Prognostic Validity of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Int J Pediatr*. 2018; 6(11): 8579-86.
28. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
29. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
30. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.

III. Anexos

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO FACTOR
PREDICTOR DE MORTALIDAD POR SEPSIS NEONATAL”**

Muerte por SN: SI () NO ()

- **ADE:** _____ %
- **Peso al nacer:** _____ gramos
- **Edad gestacional:** _____
- **Hto:** _____ % **PCR:** _____ mg/dL
- **Ingreso a UCI:** SI () NO ()
- **Tipo de nacimiento:** cesárea () Vaginal ()