

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**“VALOR DE LA RAZÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR
DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE
NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO”**

AUTOR:

Rumi Pérez, Sherly Mitzy

ASESORA:

Dra. Luz Herlinda Cisneros Infantas

Trujillo – Perú

2018

Dr. William Ynguil Amaya

PRESIDENTE

Dr. Luis Herrera Amaya

SECRETARIO

Dr. Elena Salcedo Espejo

VOCAL

DEDICATORIA

A mis padres: Milton Rumi y Liz Pérez, porque creyeron en mi y porque me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mi, fue lo que me hizo ir hasta el final.

Va por ustedes, por lo que valen, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

A mis hermanos: Carlos Rumi y Cristhian Rumi, mis negros, gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida.

Mil palabras no bastarían para agradecerles su apoyo, su comprensión y sus consejos en los momentos difíciles.

A mis sobrinos; David y Daniela, desde su llegada a cambiado nuestro mundo, llenándonos de alegría.

*A todos, espero no defraudarlos y contar siempre con su valioso apoyo,
sincero e incondicional.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme sonreír nuevamente y tener salud para concluir mis metas.

A mi madre, por ser un ejemplo a seguir de trabajo y colaboración con los demás.

A mi padre, por apoyarme siempre con sus consejos y su ejemplo de perseverancia, rectitud, integridad y ética.

A mis hermanos, por la paciencia que me han tenido.

A mis tíos, por las palabras de aliento que contribuyeron a culminar esta hermosa carrera.

A mis maestros por compartir conmigo lo que saben y poder transferir sus conocimientos a mi vida.

A mi asesora Dra. Luz Herlinda Cisneros Infantas por su apoyo y tiempo dedicado a la elaboración de esta tesis.

A mis amigos quienes siempre me brindaron su apoyo incondicional, e hicieron desde esta camino más comfortable. Gracias.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la razón neutrófilo linfocito tiene valor predictivo de sepsis neonatal temprana en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de pruebas diagnósticas. La población de estudio estuvo constituida por 213 recién nacidos con sepsis neonatal, de los cuales 83 con sepsis neonatal temprana confirmada (hemocultivo positivo) y 130 con sepsis neonatal probable (hemocultivo negativo).

Resultados: Al evaluar las características generales de la población en estudio se halló diferencia estadísticamente significativa de la edad gestacional ($p=0.185$), clínica neonatal ($p=0.222$), y la edad materna ($p=0.486$). Al tomar como punto de corte el valor de 6.7 para la NLR y relacionarlos en función a la presencia de sepsis neonatal, se observó que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron: 45%, 81,2%, 73,1% y 72% respectivamente; así mismo al análisis con la curva ROC un valor de 6,18 predijo la presencia de sepsis neonatal con una sensibilidad y especificidad de: 56%, 87%, 73%, 75% ($p<0.001$). El mejor punto de corte del NLR en pacientes con sepsis neonatal temprana en el hospital Nacional Dos de Mayo fue 6,18. La exactitud diagnóstica del índice neutrófilo linfocito en pacientes con sepsis neonatal temprana fue 75%.

Conclusiones: El índice neutrófilo linfocito es un factor predictor de sepsis neonatal temprana en neonatos atendidos en el Hospital Nacional dos de Mayo.

Palabras Clave: Índice neutrófilo/linfocito, Sepsis, Prueba diagnóstica.

ABSTRACT

Objective: To determine if the neutrophil lymphocyte ratio has a predictive value of early neonatal sepsis in the Dos de Mayo National Hospital.

Material and Methods: An observational, analytical, retrospective study of diagnostic tests was carried out. The study population consisted of 213 newborns with neonatal sepsis, of which 83 with confirmed early neonatal sepsis (positive blood culture) and 130 with probable neonatal sepsis (negative blood culture).

Results: When evaluating the general characteristics of the study population, the statistically significant difference of gestational age ($p = 0.185$), neonatal clinic ($p = 0.222$), and maternal age ($p = 0.486$) were observed. Taking the 6.7 value for the NLR as the cut-off point and relating it to the presence of neonatal sepsis, we found that the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were: 45%, 81.2%, 73, 1% and 72% respectively; likewise to the analysis with the ROC curve a value of 6.18 predicted the presence of neonatal sepsis with a sensitivity and specificity of: 56%, 87%, 73%, 75% ($p < 0.001$). The best cut-off point of the NLR in patients with early neonatal sepsis in the National Dos de Mayo hospital was 6.18. The diagnostic accuracy of the lymphocyte neutrophilic index in patients with early neonatal sepsis was 75%.

Conclusions: The neutrophil lymphocyte index is a predictor of early neonatal sepsis in neonates treated at the National Hospital dos de Mayo.

Keywords: Neutrophil / lymphocyte index, Sepsis, Diagnostic test.

INDICE

| | |
|---------------------------------|-----|
| DEDICATORIA..... | i |
| AGRADECIMIENTOS..... | ii |
| RESUMEN | iii |
| ABSTRACT..... | iv |
| INTRODUCCION..... | 1 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 7 |
| RESULTADOS..... | 16 |
| DISCUSION..... | 24 |
| CONCLUSIONES..... | 27 |
| RECOMENDACIONES..... | 28 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 29 |
| ANEXOS..... | 33 |

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco Teórico:

La sepsis constituye un problema significativo en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en todo el mundo. En esta era de cuidado neonatal avanzado, la carga de la sepsis asume aún mayor importancia ya que los neonatos extremadamente prematuros son cada vez más atendidos en cuidados intensivos⁽¹⁾.

Las infecciones neonatales representan la mayoría de las muertes, a nivel mundial; se estima que 500,000 recién nacidos mueren cada año por infecciones neonatales graves, representan aproximadamente el 15% de todas las muertes neonatales. La incidencia de sepsis temprana es 0.7-1/ 1000 nacimientos vivos en países desarrollados. En países en vías de desarrollo la incidencia de sepsis temprana oscila entre 2,2 y 9,8 por 1000 nacidos vivos ⁽²⁾.

La sepsis neonatal también aumenta la frecuencia de morbilidades a corto plazo y largo plazo tales como enterocolitis necrotizante (NEC), displasia broncopulmonar (BPD), conducto arterioso persistente (PDA), ventilación prolongada, deterioro del neurodesarrollo y estancia hospitalaria prolongada ⁽³⁾.

La sepsis en prematuros es una causa importante de morbilidad y mortalidad; el riesgo de sepsis aumenta con la disminución de la edad gestacional y el peso al nacimiento. La sepsis neonatal se ha clasificado tradicionalmente como sepsis temprana, si el inicio de la infección se produce en las primeras 72 horas, y sepsis tardía si el inicio de la infección ocurre después de los primeros 3 días de vida^(4,5).

Esta clasificación es útil para orientar los presuntos patógenos bacterianos en función del momento de su adquisición. Por lo general, la forma temprana se atribuye a patógenos adquiridos por transmisión vertical desde el tracto genital materno y la forma tardía es causado por patógenos adquiridos por transmisión horizontal desde los cuidadores y el medio ambiente ^(6,7).

La sepsis es una enfermedad grave que pone en peligro la vida, y es responsable de una gran carga de morbilidad y mortalidad en neonatos pretérmino, especialmente en los países en desarrollo ⁽⁸⁾.

Es ampliamente definida como una respuesta inflamatoria sistémica que ocurre en los primeros 28 días de vida como resultado de una infección. Existe interés permanente para detectar biomarcadores confiables que permitan diferenciar entre infectados y no infectados. El hemocultivo ha sido considerado como la prueba estándar para el diagnóstico, pero este análisis aún es lento y limitado por resultados falsos negativos ^(9,10).

La sepsis en neonatos puede ser difícil de diferenciar de otras afecciones porque los signos clínicos son inespecíficos. El retraso, de incluso unas pocas horas en iniciar el tratamiento puede aumentar de forma considerable la morbilidad y mortalidad ⁽¹¹⁾.

Los métodos tradicionales, como los hemocultivos, no proporcionan un diagnóstico rápido. Sin embargo, hay pruebas disponibles que pueden identificar a los recién nacidos que sí tienen infección bacteriana. En la fase aguda, las concentraciones de muchas proteínas séricas aumentan en respuesta a la inflamación, infección, trauma o daño tisular ⁽¹²⁾.

Entre estas proteínas, las más importantes son la proteína C reactiva (PCR), haptoglobina y fibrinógeno, que pueden usar como indicadores no específicos de sepsis bacteriana ⁽¹³⁾. Como resultado de aumento de la síntesis de proteína hepática (especialmente fibrinógeno), aumenta la tasa de sedimentación de eritrocitos. Sin embargo, esta tasa tarda hasta 24 horas en cambiar en respuesta a la infección y, por lo tanto, no es una prueba sensible para el diagnóstico de bacteriemia neonatal temprana ⁽¹⁴⁾.

El recuento de neutrófilos varía con la edad postnatal y es un indicador sensible de la sepsis bacteriana que el conteo de leucocitos ⁽¹⁵⁾. La relación de neutrófilos inmaduros a totales es elevado en más del 90% de los lactantes con sepsis probada, pero es también elevado en un alto porcentaje de enfermedades respiratorias no infecciosas ⁽¹⁶⁾.

La razón de neutrófilos linfocitos (NLR), como biomarcador accesible, se puede calcular en base a un completo recuento de glóbulos blancos. Aunque un creciente cuerpo de evidencia ha demostrado que NLR se propone como un predictor independiente de mala supervivencia en diversas circunstancias clínicas que van desde pacientes oncológicos a pacientes con enfermedades cardiovasculares; sin embargo los últimos reportes en la literatura médica mundial enfocan el estudio de este marcador inflamatorio como factor pronóstico de bacteriemia, dada su extrema facilidad, rapidez y costo-efectividad, sumado al buen rendimiento diagnóstico que puede ofrecer ⁽¹⁷⁾.

Las causas responsables de las elevaciones de NLR en sepsis no están claras, aunque hay una variedad de explicaciones plausibles. Uno de las explicaciones más convincentes se basa principalmente en el vínculo fisiológico entre neutrofilia y linfopenia con inflamación sistémica y estrés. La evolución de estas subpoblaciones de leucocitos puede diferir según la respuesta inflamatoria. La evidencia documenta que el neutrófilo es el componente celular clave de la defensa del huésped en el sistema inmune innato contra la lesión infecciosa, mientras que los linfocitos se consideran como la línea celular principal del sistema inmune adaptativo. Los linfocitos juegan un papel clave en la regulación de la respuesta inflamatoria, y su pérdida debido a la apoptosis continúa inducida por sepsis puede conducir a la supresión del sistema inmune y la no resolución de la inflamación ⁽¹⁸⁾.

1.2 Antecedentes:

Gürol G, et al (Arabia, 2015); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de identificar la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en relación con el diagnóstico de sepsis en pacientes con factores de riesgo para infección, por medio de un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 1468 pacientes los cuales fueron categorizados respecto al riesgo de sepsis en función de los valores de procalcitonina; se observó que el punto de corte de 5 para la razón neutrófilo linfocito se correlacionó de manera significativa con los valores más elevados de procalcitonina en este tipo de pacientes ($p < 0.05$)⁽¹⁹⁾.

Can E, et al (Reino Unido, 2016); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de identificar la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en relación con el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano, por medio de un estudio seccional transversal de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 122 pacientes con sospecha de sepsis; observando que el mejor punto de corte de la razón neutrófilo linfocito fue el de 6.7; con el cual se alcanzó una sensibilidad y especificidad de 97.4% y 100% respectivamente; siendo su exactitud diagnóstica de 99%⁽²⁰⁾.

Alkan S, et al (Irán, 2017); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de verificar la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, por medio de un estudio seccional transversal de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 127 neonatos pretérmino con sospecha de sepsis quienes fueron evaluados a través de hemocultivos para verificar el diagnóstico de infección; se observó que la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la razón neutrófilo linfocito fue de 73%; 78% y 76% respectivamente⁽²¹⁾.

Omran A, et al (Arabia, 2017); desarrollaron un estudio con la finalidad de precisar la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en la valoración del riesgo de sepsis neonatal por medio de un estudio prospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 70 recién nacidos a término: 35 fueron los casos, de los cuales 20 presentaron sepsis probada y 15 presentaron sepsis clínica (el diagnóstico sepsis clínica se hizo por la historia, los hallazgos clínicos, hallazgos de laboratorio y hemocultivo); 35 de ellos fueron controles sanos; se observó que la razón neutrófilo linfocito, con un punto de corte de 2.7, alcanzó una sensibilidad y especificidad de 80% y 57.1% respectivamente ($p < 0.05$) ⁽²²⁾.

1.3. Justificación

La sepsis de inicio temprano es causa habitual de atención en los servicios de hospitalización de neonatos; siendo una condición patológica con evolución que puede llegar a ser ominosa, lo que dependerá de la pronta intervención por el equipo sanitario en las primeras horas que el paciente es abordado; en este sentido existe un interés creciente en relación al empleo de indicadores que permitan su identificación lo más tempranamente posible. Existiendo investigaciones que atribuyen utilidad práctica al NLR para la identificación oportuna de esta condición mediante la valoración de parámetros hematológicos es que nos planteamos la siguiente interrogante; considerando además que no hemos identificado estudios similares en nuestro medio y que en el hemograma es un examen de rutina en todo recién nacido con sospecha de sepsis.

1.4. Formulación del Problema Científico:

¿La razón neutrófilo linfocito tiene valor como predictor de sepsis neonatal temprana en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016-2017?

1.5. Hipótesis

Hipótesis Nula (H₀)

La razón neutrófilo linfocito no tiene valor como predictor de sepsis temprana en neonatos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016-2017.

Hipótesis Alterna (H_a)

La razón neutrófilo linfocito tiene valor como predictor de sepsis temprana en neonatos del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016-2017.

1.6. Objetivos

General:

- Determinar si la razón neutrófilo linfocito tiene valor como predictor de sepsis neonatal temprana en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016-2017.

Específicos:

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con sepsis neonatal temprana.
- Determinar la frecuencia del germen más aislado en pacientes con sepsis neonatal temprana.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis temprana en neonatos
- Determinar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis temprana en neonatos.
- Determinar la exactitud diagnóstica del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis temprana en neonatos.
- Determinar el mejor punto de corte y el área bajo la curva ROC del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis temprana en neonatos.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Población de Estudio

2.1.1 Población Diana o Universo:

Neonatos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016 – 2017.

2.1.2 Población de Estudio:

Neonatos con sospecha de sepsis temprana atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016–2017 y que cumplan con los siguientes criterios de selección.

2.2 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Neonatos con sospecha diagnóstica de sepsis dentro de las primeras 72hrs de vida con hemocultivo.
- Neonatos de cualquier edad gestacional.
- Neonatos de ambos sexos.
- Neonatos nacidos de parto vaginal y cesárea.
- Neonatos con historias clínicas completas.

Criterios de exclusión

- Neonatos con sospecha diagnóstica de sepsis que recibieron antibioticoterapia previa a hemocultivo.
- Neonatos con malformaciones congénitas.
- Neonatos con enterocolitis necrotizante.
- Neonatos con historias clínicas incompletas

2.3 Muestra

2.3.1 Unidad de análisis:

Neonato con sospecha de sepsis temprana atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016– 2017 y que cumplan con los criterios de selección.

2.3.2 Unidad de muestreo:

Neonato con sospecha de sepsis temprana atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el período 2016 – 2017 y que cumplan con los criterios de selección.

2.3.3 Tamaño Muestral:

Se utilizó la fórmula para estudios de una sola población ⁽²³⁾:

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe qe}{E^2}$$

Donde:

n₀: Tamaño inicial de muestra.

Z α : Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.

pe: Prevalencia hospitalaria estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio (sensibilidad de la razón neutrófilo linfocito): (97%)²⁰

qe= 1-pe

peqe: Variabilidad estimada.

E: Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.05 (5%).

OBTENEMOS:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (pe) (qe)}{(0.05)^2}$$

$$n = 118 \text{ neonatos}$$

2.4. Diseño del estudio

Tipo de estudio:

El estudio será analítico, observacional, retrospectivo, de pruebas diagnósticas.

Diseño Específico:

| | | | SEPSIS TEMPRANA | |
|--------------------------------|------------|---|--------------------|--------------------|
| | | | HEMOC. POSITIVO | HEMOC. NEGATIVO |
| Índice neutrófilo linfocito | ≥ 6.7 | a | b | |
| | < 6.7 | c | d | |

Sensibilidad: $a / a+c$

Especificidad: $d / b+d$

VPP: $a / a+b$

VPN: $d / c+d$

Exactitud Diagnostica: $(a+d) / (a+b+c+d)$

2.5 Variables y Operacionalización de variables

| VARIABLES | TIPO | ESCALA | INDICADORES | ÍNDICES |
|---|--------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| VARIABLE DEPENDIENTE • Sepsis temprana | Cualitativa | Nominal dicotómica | Valoración clínica y analítica | Hemoc. Posit/ Hemoc.Neg. |
| VARIABLE INDEPENDIENTE • Razón Neutrófilo/Linfocito | Cualitativa | Nominal dicotómica | ≥ 6.7 < 6.7 | Si / NO |
| VARI. INTERVINIENTES • Edad materna | Cuantitativa | Discreta | Historia clínica | Años |
| • Sexo | Cualitativa | Nominal | Historia clínica | Masculino / Femenino |
| • Edad Gestacional | Cuantitativa | Discreta | Historia clínica | Semana |
| • Vía de parto | Cualitativa | Nominal | Historia clínica | Vaginal / cesárea |

Definiciones operacionales:

Caso probable de Sepsis Bacteriana del Recién Nacido:

Recién nacido que presenta dos o más de los siguientes signos: Dificultad respiratoria, inestabilidad cardiopulmonar, ictericia, inestabilidad térmica, con o sin convulsiones, visceromegalia, cianosis, piel marmórea, trastornos gastrointestinales, vómito porráceo y/o íleo, además uno o más factores de riesgo asociados para sepsis y al menos una de los siguientes resultados de laboratorio: Recuento de leucocitos anormales, relación neutrófilos inmaduro/neutrófilos totales $> 0,16$ (en las primeras 24 horas), VSG aumentada, proteína C reactiva positiva y otros métodos de ayuda diagnóstica positivos como radiografía⁽²³⁾.

Caso confirmado de Sepsis Bacteriana del recién nacido:

Recién nacido con diagnóstico probable de sepsis bacteriana y aislamiento del germen patogénico en cultivo de sangre o líquido céfalo raquídeo u orina ⁽²³⁾.

Sepsis neonatal temprana:

Se describe a la aparición de signos y síntomas en los primeros 3 días vida; la literatura menciona que aproximadamente 85% de los recién nacidos presentan síntomas dentro de las 24 horas, 5 % dentro a las 24 a 48 horas y un pequeño porcentaje luego las 48 horas de vida. Se estima que ocurre por transmisión vertical y se refleja por la exposición a los organismos que colonizan las áreas genitales y perineales de la madre, también puede suceder por ascenso de líquido amniótico infectado o por vía hematogena, a través de la placenta ^(24,25).

Razón neutrófilo linfocito:

Cociente del recuento absoluto de neutrófilos sobre el recuento absoluto de linfocitos del hemograma obtenido en las primeras 24 horas del nacimiento del neonato; para fines del estudio se considerará con valor diagnóstico a valores superiores al punto de corte de 6.7 ⁽²²⁾.

Sensibilidad:

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que un sujeto enfermo se obtenga la prueba un resultado positivo ⁽²⁶⁾. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. (Verdaderos positivos/total pacientes enfermos)⁽²⁷⁾.

Especificidad:

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que un sujeto sano obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos ⁽²⁶⁾. (Verdaderos negativos/total pacientes no enfermos)⁽²⁷⁾.

Exactitud diagnóstica:

La probabilidad de que el resultado del test prediga correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad ⁽²⁶⁾. (Verdaderos positivos y verdaderos negativos/total de pacientes) ⁽²⁷⁾.

Valor predictivo positivo:

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos ⁽²⁶⁾. (Verdaderos positivos/total de pruebas positivas)⁽²⁷⁾.

Valor predictivo negativo:

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano ⁽²⁶⁾. (Verdaderos negativos/total de pruebas negativas)⁽²⁷⁾.

2.6 Procedimiento:

1. Se acudió al Hospital Nacional Dos de Mayo donde se solicitó el permiso respectivo para el acceso al archivo de Historias Clínicas (Anexo1).
2. Del archivo de Historias clínicas se identificaron a los neonatos con sospecha de sepsis temprana atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016-2017 que cumplieron con los criterios de selección.
3. Se recopiló los datos pertinentes correspondientes a los ítems necesarios para poder caracterizar el valor del índice neutrófilo linfocito para cada paciente, los cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos. Se seleccionó por muestreo aleatorio simple los individuos pertenecientes al estudio.
4. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (anexo2).
5. A continuación, los datos recogidos se almacenaron en una base de datos en Excel y se procedió a sistematizar los datos utilizándose el paquete estadístico SPSS versión 22.
6. Después de realizar el análisis estadístico, se elaboró los resultados, la discusión y finalmente las conclusiones.

2.7 Recolección y análisis de datos:

Estadística Descriptiva: La información obtenida se presentó en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Estadística analítica: Se aplicó prueba estadística de T de Student para variables cuantitativas, el Test de Chi cuadrado para establecer la relación entre las variables cualitativas tomando en cuenta el mejor punto de corte para la razón neutrófilo linfocito, como precisión diagnóstica en pacientes con sepsis temprana neonatal.

Estadígrafo de estudio: Se utilizó el análisis de curvas ROC (receiver operating characteristic curve) para determinar el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta y evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico mediante la medición del área bajo la curva (AUC). Se calculó la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN) del índice neutrófilo/linfocito.

Se realizó el cálculo del Coeficiente Kappa (κ), que se usa para evaluar la concordancia o reproducibilidad de instrumentos de medida cuyo resultado es categórico (2 o más categorías) ⁽²⁸⁾, que nos permitirá determinar el nivel de concordancia entre pruebas diagnósticas: Gold estándar (hemocultivo) y la razón neutrófilo linfocito, y el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

En la interpretación del coeficiente kappa (κ) :

| Valoración del Índice Kappa | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Valor de k | Fuerza de la concordancia |
| < 0.20 | Pobre |
| 0.21 - 0.40 | Débil |
| 0.41 - 0.60 | Moderada |
| 0.61 - 0.80 | Buena |
| 0.81 - 1.00 | Muy buena |

2.8 Consideraciones éticas:

El presente trabajo de investigación cumple con los principios éticos para la investigación médica basado en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, por ello se protegió la intimidad y la confidencialidad de la información de aquellos que participaron en la investigación y solo tuvo acceso a ella el personal investigador ⁽²⁹⁾.

Los datos que se recolectaron fueron guardados y usados sólo con fines científicos. La ejecución, análisis de los datos y elaboración del informe respectivo se realizó respetando la privacidad y la integridad del paciente. Debido a que no hay presencia de riesgos físicos potenciales, pues no utilizamos procedimientos invasivos, ni experimentamos en las personas de estudio, considerado en la Ley General de Salud N°26842 en su artículo N°13, pues solo analizamos información descrita en las fichas de recolección de datos. Además, se evitó la alteración de cualquier dato proveniente de las fichas de recolección de datos y sólo se recolectó lo apropiado para la investigación. Basado en la bioética, aplicamos el principio de Beneficencia, debido a que nuestro propósito es querer contribuir al bien de los pacientes que desarrollaron sepsis neonatal⁽³⁰⁾.

Según el artículo N° 37 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, no se obtuvo beneficios personales indebidos; ya que al elaborar nuestro trabajo de investigación se contó para su ejecución, con la aprobación del Comité de Ética de la “Universidad Privada Antenor Orrego”, así como también del artículo N° 48, ya que para publicar la investigación presentamos información fidedigna, independientemente de los resultados y declarando si tiene o no conflicto de interés.

III. RESULTADOS

Tabla N°1. Características de los neonatos incluidos en el estudio del Hospital Nacional Dos de Mayo Enero del 2016-Diciembre del 2017

| Características | SEPSIS NEONATAL TEMPRANA | | |
|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| | HEMOCULTIVO POSITIVO (n=83) | HEMOCULTIVO NEGATIVO (n=130) | SIG. |
| | Genero | | |
| - Femenino | 37(44.6%) | 57(43.8%) | p ¹ =0.916 |
| - Masculino | 46 (55.4%) | 73(56.2%) | |
| Edad Gestacional | | | |
| - Postérmino | 0 (0.0%) | 3 (2.3%) | p ¹ =0.185 |
| - A término | 75 (90.4%) | 106 (81.5%) | |
| - Pretér. Leve | 2 (2.4%) | 12 (9.2%) | |
| - Pretér. Moderado | 4 (4.8%) | 7 (5.4%) | |
| - Pretérmino Extremo | 2 (2.4%) | 2 (1.5%) | |
| Vía de Parto | | | |
| - Vaginal | 43 (51.8%) | 68 (52.8%) | p ¹ =0.358 |
| - Cesárea | 40 (48.2%) | 62 (47.7%) | |
| Clínica | | | |
| - Dif. respiratoria | 36 (43.4%) | - 36 (27.7%) | p ¹ =0.222 |
| - Ictericia | 20 (24.1%) | 42 (32.3%) | |
| - Vómitos | 3 (3.6%) | 6 (4.6%) | |
| - Letargia | 19 (22.9%) | 35 (26.9%) | |
| - Taquicardia | 5 (6.0%) | 11 (8.5%) | |

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo- Archivo Historias Clínicas: 2016-2017

1 Prueba estadística: Chi2

Tabla 2. Características maternas incluidas en el estudio del Hospital Nacional Dos de Mayo Enero del 2016-Diciembre del 2017

| SEPSIS NEONATAL TEMPRANA | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| Características | HEMOCULTIVO POSITIVO | HEMOCULTIVO NEGATIVO | Sig. |
| | n=(83) | n=(130) | |
| Edad materna | | | |
| • PROMEDIO | 25.9 ± 7.10 | 26.62 ± 6.76 | p2= 0.486 |
| Antecedentes | | | |
| - ITU | 25 (11.7%) | 34 (16.0%) | p1= 5.704 |
| - RPM | 19 (8.9%) | 36 (16.9%) | |
| - CPN INSUFICIENTE | 14 (6.6%) | 24 (11.3%) | |
| - SUFRIMIENTO FETAL AGUDO | 7 (3.3%) | 13 (6.1%) | |
| - NINGUNO | 6 (2.8%) | 7 (3.3%) | |
| - VULVOVAGINITIS | 4 (1.9%) | 7 (3.3%) | |
| - FIEBRE MATERNA | 5 (2.3%) | 3 (1.4%) | |
| - CORIOAMNIONITIS | 2 (0.9%) | 4 (1.9%) | |
| - PARTO DOMICILIARIO | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | |
| - SEPSIS MATERNA | 0 (0.0%) | 1 (0.5%) | |

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo- Archivo Historias Clínicas: 2016-2017

1 Prueba estadística: Chi2

2 Prueba estadística: T de Student

Tabla 3. Gérmenes aislados en neonatos con sepsis neonatal del Hospital Nacional Dos de Mayo Enero del 2016-Diciembre del 2017.

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <i>Staphylococcus Coagulasa Negativa</i> | 55 | 25.8 | 25.8 | 25.8 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 14 | 6.6 % | 6.57 | 97.2 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 22 | 10.3 % | 10.33 | 90.6 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 11 | 5.2 % | 5.16 | 80.3 |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 4 | 1.9 % | 1.88 | 99.1 |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | 3 | 1.4 % | 1.41 | 74.6 |
| <i>Staphylococcus Coagulasa Negativa</i> | 1 | 0.5 % | 0.47 | 75.1 |
| Cocos Gram Positivos | 16 | 7.5 | 7.5 | 33.3 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 8 | 3.8 % | 3.76 | 73.2 |
| <i>Listeria monocitogenes</i> | 6 | 2.8 % | 2.82 | 8.5 |
| Bacilos Gram Negativos | 11 | 5.2 | 5.2 | 38.5 |
| <i>Escherichia coli</i> | 5 | 2.3 % | 2.35 | 4.2 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 3 | 1.4 % | 1.41 | 1.9 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | 1.4 % | 1.41 | 5.6 |
| Otros | 2 | .9 | .9 | 39.4 |
| <i>Burkholderia gladioli</i> | 1 | 0.5 % | 0.47 | 0.5 |
| <i>Pasteurelli hogani</i> | 1 | 0.5 % | 0.47 | 69.5 |
| Ninguno | 129 | 60.6 | 60.6 | 100.0 |
| Total | 213 | 100.0 | 100.0 | |

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo- Archivo Historias Clínicas: 2016-2017

TABLA 4. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana del Hospital Nacional Dos de Mayo 2016-2107

| SEPSIS NEONATAL TEMPRANA | | | |
|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| INL | HEMOCULTIVO POSITIVO | HEMOCULTIVO NEGATIVO | Total |
| ≥ 6.7 | 38 (45,8 %) | 14 (10,8%) | 52 (24,4%) |
| < 6.7 | 45 (54,2%) | 116 (89,2%) | 161 (75,6%) |
| TOTAL | 83 (100,0%) | 130 (100,0%) | 213 (100,0%) |

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo- Archivo Historias Clínicas: 2016-2017

Sensibilidad: $38/83 = 45.8\%$

Especificidad: $116/130 = 89.2\%$

$\chi^2=33.65$

Valor predictivo positivo (VPP): $38/52 = 73.1\%$

$p<0.05$

Valor predictivo Negativo (VPN): $116/161 = 72.0\%$

Exactitud Diagnostica: $154/213 = 72\%$

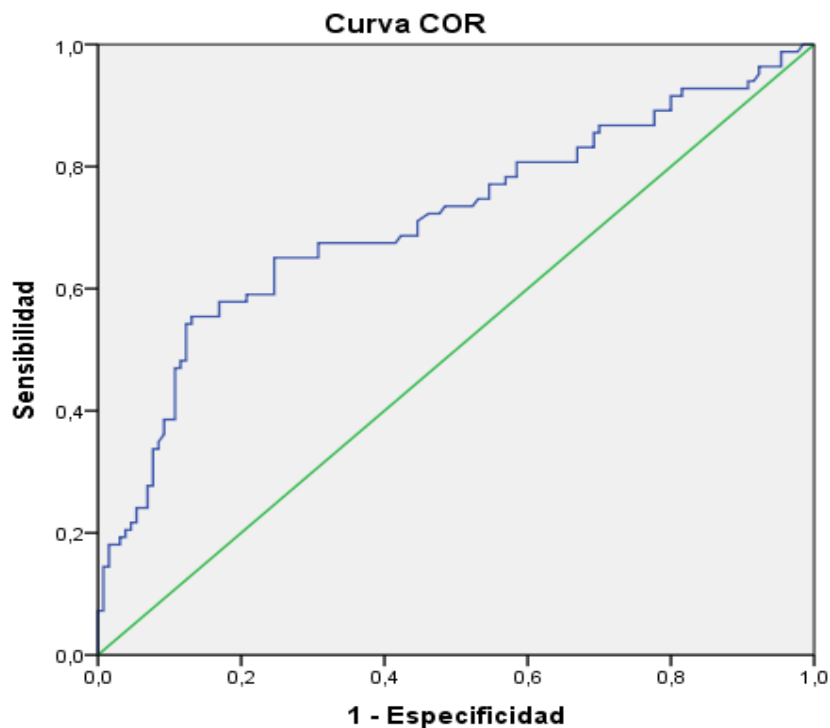
Tabla 5. Concordancia de pruebas diagnósticas: Hemocultivo e Índice neutrófilo linfocito (PUNTO DE CORTE: 6,7)

| INL PUNTO DE CORTE 6.7 | | | | |
|-------------------------------|-------|--|-----------------------|-------------|
| | Valor | Error estándar asintótico ^a | Aprox. S ^b | Aprox. Sig. |
| Medida de acuerdo Kappa | 0,375 | 0,064 | 5,801 | 0,001 |
| N de casos válidos | 213 | | | |

Nivel de concordancia según Coeficiente KAPPA: 0.37 (Escasa Concordancia)

- a. No se supone la hipótesis nula.
- b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

Figura 1. Curva ROC del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Área bajo la curva (AUC): 0.423

P<0.005

Tabla 6. Punto de corte óptimo del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana.

| Coordenadas de la curva | | |
|--|--------------|-------------------|
| Variable(s) de resultado de prueba: INDICE NRL | | |
| Positivo si es mayor o igual que ^a | Sensibilidad | 1 – Especificidad |
| ,1600 | 1,000 | 1,000 |
| 1,1850 | 1,000 | 0,992 |
| 6,1100 | 0,554 | 0,146 |
| 6,1450 | 0,554 | 0,138 |
| 6,1800 | 0,554 | 0,131 |
| 8,7050 | 0,253 | 0,069 |
| 9,7400 | 0,193 | 0,038 |
| 9,9900 | 0,193 | 0,031 |
| 11,8600 | 0,120 | 0,008 |
| 24,3650 | 0,024 | 0,000 |
| 29,3200 | 0,012 | 0,000 |
| 33,6400 | 0,000 | 0,000 |

+: Punto de corte que optimiza simultáneamente la sensibilidad y especificidad del Test (S: 55.4% E: 87%)

Tabla 7: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana del Hospital Nacional Dos de Mayo 2016-2107. (PUNTO DE CORTE 6,18)

| | | HEMOCULTIVO | | Total | |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------|--------|--------|
| | | POSITIVO | NEGATIVO | | |
| INDICE NRL | ≥6,18 | Recuento | 46 | 63 | |
| | | % dentro de 6.18 INDICE | 73.0% | 27.0% | 100.0% |
| | | % dentro de HEMOCULTIVO | 55.4% | 13.1% | 29.6% |
| | <6,18 | Recuento | 37 | 113 | 150 |
| | | % dentro de 6.18 INDICE | 24.7% | 75.3% | 100.0% |
| | | % dentro de HEMOCULTIVO | 44.6% | 86.9% | 70.4% |
| Total | Recuento | 83 | 130 | 213 | |
| | % dentro de 6.18 INDICE | 39.0% | 61.0% | 100.0% | |
| | % dentro de HEMOCULTIVO | 100.0% | 100.0% | 100.0% | |

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo- Archivo Hist. Clinicas: 2016-2017

En la tabla 7, el índice de Neutrófilo Linfocito, toma como punto de corte ≥ 6.18 , como predictor de sepsis neonatal temprana.

Sensibilidad: $46/83 = 55.4\%$

Especificidad: $113/130 = 86.9\%$

$x^2=43.60$

Valor predictivo positivo (VPP): $46/63 = 73.0\%$

$p<0.05$

Valor predictivo negativo (VPP): $113/150 = 75.3\%$

Exactitud Diagnostica: $159/213 = 75\%$

Tabla 8. Concordancia de pruebas diagnósticas: Hemocultivo e Índice neutrófilo linfocito (PUNTO DE CORTE: 6,18)

| | | Medidas simétricas | | | |
|--------------------|-------|---------------------------|--|-----------------------|-------------|
| | | Valor | Error estándar asintótico ^a | Aprox. S ^b | Aprox. Sig. |
| Medida de acuerdo | Kappa | 0,443 | 0,063 | 6,604 | 0,0001 |
| N de casos válidos | | 213 | | | |

Nivel de concordancia según Coeficiente KAPPA: 0.44 (Concordancia Moderada)

a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

IV. DISCUSION

La sepsis es una enfermedad grave que pone en peligro la vida, responsable de una gran carga de morbilidad y mortalidad en neonatos, especialmente en los países en desarrollo ⁽⁸⁾, debido a que la sepsis en neonatos puede ser difícil de diferenciar de otras afecciones porque los signos clínicos son inespecíficos ⁽¹¹⁾.

Existe interés permanente para detectar biomarcadores confiables que nos permita diferenciar entre infectados y no infectados. El hemocultivo ha sido considerado como la prueba estándar para el diagnóstico, pero este análisis aún es lento y limitado por resultados falsos negativos ^(9,10).

En cuanto al análisis de las variables neonatales, la edad gestacional y la vía de parto, se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.5$), en ambos grupos de estudio fueron a término y nacido por parto vaginal; sin embargo en el estudio de Alkan S, et al ⁽²¹⁾ y Can E.⁽²⁰⁾, determinaron que ambas variables, no fueron significativas esto se debe a que solo los consideraron como hallazgos encontrados en su estudio.

Can E, et al ⁽²⁰⁾, manifiesta en su estudio que los signos y síntomas de la sepsis pueden ser sutiles y no específicos, por lo tanto, es importante identificar a los recién nacidos con factores de riesgo de sepsis y tener un alto índice de sospecha de sepsis cuando un neonato se desvía de su patrón habitual de la actividad o la alimentación. La apnea con bradicardia (39.7%) y la taquicardia (37.1%), fueron los signos más comunes en su grupo de estudio (EOS); al igual que en nuestro estudio las manifestaciones clínicas fueron estadísticamente significativas ($p = 0.2$), siendo la dificultad respiratoria (43.4%) y la ictericia (24.1%) los más frecuentes.

En relación a las características maternas, no se encontró diferencia significativa, cabe resaltar que en los antecedentes prenatales con mayor frecuencia fueron ITU (11.7%) y RPM (8.9%), en neonatos con sepsis temprana confirmada.

Can E.⁽²⁰⁾ et al y Omran A., et al ⁽²²⁾ en sus respectivos estudios demuestran que los gérmenes más frecuentes son los del grupo *Staphylococcus Coagulasa Negativo* (23% y 71.5% respectivamente), nuestros hallazgos coinciden con dicho resultado en un 25.8%. Alkan S. et al⁽²¹⁾, en su estudio evaluó la relación entre el germen aislado del hemocultivo y la positividad del NLR, concluyendo que el microorganismo más relacionado a sepsis neonatal fueron Gram negativos, sin embargo como el número de casos en nuestro estudio por dicho microorganismo es bajo (5%), esto crearía una limitación.

En relación al trabajo de Can E, et al⁽²⁰⁾, donde incluye a 122 neonatos a término, divididos en dos grupos: con sepsis neonatal 78 casos, de los cuales 26 con sepsis confirmada y 52 con sepsis probable; se evaluó la utilidad diagnóstica del índice neutrófilo linfocito, con un punto de corte 6.7, la sensibilidad fue de 97%, especificidad de 100% y una exactitud diagnóstica de 99%, se utilizó dicho punto de corte para nuestro estudio, obteniéndose una sensibilidad de 46%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo de 73% , valor predictivo negativo de 72% y exactitud diagnóstica de 72%, a pesar de que existen pocos estudios del índice neutrófilo linfocito en relación a sepsis neonatal, nuestros hallazgos marcan una diferencia significativa a los resultados de dicho estudio.

Se identificó, en el gráfico del área bajo la curva, el mejor punto de corte en nuestro estudio fue 6.18 para NLR, a través de cual se obtiene un perfil de valores más útiles: Sensibilidad 55%, Especificidad 87%, VPP 73%, VPN 75% y una Exactitud Diagnóstica 75%, para su empleo como marcador diagnóstico, lo cual podría constituir un marcador de utilidad para la práctica diaria.

En el estudio de Alkan et al ⁽²¹⁾, 127 recién nacidos: 57 sepsis confirmada y 75 sepsis probable. Se calculó mediante la curva de ROC el mejor punto de corte fue 1.77 para NLR, obteniendo una sensibilidad de 73%, especificidad de 78%, y tasa de precisión de 76%; mientras que en nuestro estudio el punto de corte fue alto (6.18), al igual que el punto de corte de Can et al ⁽²⁰⁾ (6.7), respecto a las diferencias en los valores de corte, tenemos la opinión de que como todos los recién nacidos en su estudio son prematuros (<32sem) y que sus pesos al nacer son más bajos (<=1500gr), los niveles de especificidad son más altos y los valores de corte son más bajos.

Gürol G, et al ⁽¹⁹⁾, en su estudio incluyó 1.468 pacientes con sospecha de sepsis y sepsis confirmada. La población de estudio se agrupó según los criterios de procalcitonina (PCT); mediante un análisis estadístico de concordancia entre la procalcitonina y NLR con un punto de corte de ≥ 5 , hallaron un coeficiente de 0,1982, es decir existe una alta concordancia entre ambas pruebas diagnósticas (según los criterios del tipo de análisis estadístico de concordancia que utilizó dicho estudio). Mientras que en nuestro estudio mediante el cálculo de Coeficiente Kappa, se analizó la concordancia entre las pruebas diagnósticas: Gold estándar (hemocultivo) y NLR, si este último toma un valor de 6,7, el coeficiente es 0.375, lo que se traduce a una ESCASA CONCORDANCIA; sin embargo en nuestro estudio se obtuvo un punto de corte de 6.18, el coeficiente fue de 0.443, concluyendo que el nivel aumenta a MODERADA CONCORDANCIA entre ambas pruebas diagnósticas, según los criterios de clasificación de Coef. Kappa ⁽²⁸⁾. Concluyendo que al comparar NLR con la PCT y el Hemocultivo, los resultados pueden ayudar a definir, o se podría considerar un nuevo marcador de la bacteriemia y / o sepsis.

V. CONCLUSIONES

1. El índice neutrófilo linfocito es un factor predictor de sepsis neonatal temprana en neonatos atendidos en el Hospital Nacional dos de Mayo.
2. No se apreciaron diferencias significativas en relación a las variables género neonatal, clínica neonatal y antecedentes maternos, sin embargo la edad materna, la vía de parto y la edad gestacional fueron estadísticamente significativas.
3. El germen mas aislado fue Staphilococcus Coagulasa negativa 21.12%
4. La sensibilidad y especificidad del INL, como predictor de sepsis neonatal temprana fue de 55.4% y 86.9% respectivamente, con un punto de corte de 6.18.
5. El valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del INL, como predictor de sepsis neonatal temprana fue de 73.0% y 75.3% respectivamente, con un punto de corte de 6.18.
6. La exactitud diagnostica del INL, como predictor de sepsis neonatal temprana fue de 75%, con un punto de corte de 6.18.
7. El mejor punto de corte del INL, como predictor de sepsis neonatal temprana fue de 6.18.

VI. RECOMENDACIONES

1. Tomando en cuenta que la razón neutrófilo linfocito es una variable de sencilla determinación, económica, no invasiva y que puede valorarse de forma rutinaria; sería conveniente corroborar su utilidad para su posterior inclusión en la guías de práctica clínica de sepsis neonatal como elemento de valoración diagnóstica para la toma de decisiones terapéuticas.
2. Nuevas investigaciones multicéntricas con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de obtener una mayor validez interna en su determinación y con el control de un mayor número de variables intervinientes debería ser llevado a cabo, para extrapolar nuestros hallazgos al ámbito regional.
3. Es conveniente el inicio de estudios observacionales con miras a precisar el impacto de la sepsis neonatal temprana respecto a la aparición de desenlaces adversos a corto, mediano y largo plazo, con la finalidad de emprender estrategias preventivas que reduzcan la incidencia y prevalencia de esta complicación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Shehab El-Din EMR, El-Sokkary MMA, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *BioMed Res Int.* 2015;36(5)15:1-11.
2. Kheir AEM, Khair RA. Neonatal Sepsis; Prevalence and Outcome in A Tertiary Neonatal Unit in Sudan. 22 de mayo de 2016 [citado 22 de febrero de 2018]; Disponible en: <http://khartoumspace.uofk.edu/handle/123456789/21511>
3. Chan GJ, Lee ACC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015; 3(12):15-118.
4. Fjalstad JW. Neonatal sepsis and the adverse effect of antibiotic treatment- a systematic review. *UiT Norges arktiske universitet;* 2015;4 (1):1-13
5. Hayun M, Alasiry E, Daud D, Febriani DB, Madjid D. The Risk Factors of Early Onset Neonatal Sepsis. *Am J Clin Exp Med.* 17 de abril de 2015; 3(3):78.
6. Gebremedhin D, Berhe H, Gebrekirstos K. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Public Hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PloS One.* 2016;11(5):2-10
7. Xiao T, Chen L-P, Liu H, Xie S, Luo Y, Wu D-C. The Analysis of Etiology and Risk Factors for 192 Cases of Neonatal Sepsis. *BioMed Res Int.* 2017; 20(5):6-20
8. Rakhsha M, Pourali L, Ayati S, Boskabadi H, Kazemi K, Shakeri MT. Effective Maternal and Neonatal Factors Associated with the Prognosis of Preterm Infants. *J Patient Saf Qual Improv.* 1 de enero de 2016; 4(1):327-333.

9. Harder T, Seidel J, Eckmanns T, Weiss B, Haller S. Predicting late-onset sepsis by routine neonatal screening for colonisation by gram-negative bacteria in neonates at intensive care units: a protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 29 de 2017;7(3):1-8
10. Tomashek KM, Ananth CV, Cogswell ME. Risk of stillbirth in relation to maternal haemoglobin concentration during pregnancy. *Matern Child Nutr*. Enero de 2006; 2(1):19-28.
11. Arunachalam AR, Pammi M. Biomarkers in early-onset neonatal sepsis: an update. *Ann Clin Med Microbio*. 2015; 1(2):1-5.
12. Kar SS, Dube R, Mahapatro S, Kar SS. The Role of Clinical Signs in the Diagnosis of Late-onset Neonatal Sepsis and Formulation of Clinical Score. 2013; 23(10):1-7
13. Rawat S, Neeraj K, Preeti K, Prashant M. A review on type, etiological factors, definition, clinical features, diagnosis management and prevention of neonatal sepsis. *J Sci Innov Res*. 2013; 2(4):802–813.
14. Al-Zahrani AK, Ghonaim MM, Hussein YM, Eed EM, Khalifa AS, Dorgham LS. Evaluation of recent methods versus conventional methods for diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Infect Dev Ctries*. 15 de marzo de 2015; 9(4):388-93.
15. Shrestha S, Dongol Singh S, Shrestha NC, Shrestha RPB, Madhup SK. Comparision of clinical and laboratory parameters in culture proven and unproven early onset sepsis in NICU. *Kathmandu Univ Med J KUMJ*. Diciembre de 2013; 11(44):310-400.
16. van Herk W, el Helou S, Janota J, Haggmann C, Klingenberg C, Staub E, et al. Variation in Current Management of Term and Late-preterm Neonates at Risk for Early-onset Sepsis: An International Survey and Review of Guidelines. *Pediatr Infect Dis J*. mayo de 2016; 35(5):494-500.

17. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. Enero de 2014; 20(1):19-22.
18. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm*. 2016; 20(2):1-13.
19. Gürol G, Çiftci İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. Abril de 2015; 25(4):521-5.
20. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 6 de diciembre de 2017; 12(2):1-4
21. Alkan Ozdemir S, Arun Ozer E, Ilhan O, Sutcuoglu S. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? *J Clin Lab Anal*. 21 de octubre de 2017; 10(1):1-14
22. Omran A, Maarooif A, Saleh MH, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. Febrero de 2018; 94(1):82-97.
23. Norma Técnica de Salud N°078-MINSA/DGE-V.01. Subsistema nacional de vigilancia epidemiológica perinatal y neonatal. Resoluc Minist N°279-2009, MINSA. 2009; 01.

24. Marín-Romero M, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME. Características de la sepsis neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de atención privada. *Rev Mex Pediatr.* 2015; 82(3):93–97.
25. Fernández Díaz N, Duque de Estrada Riverón J, Díaz Cuéllar F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal precoz. *Rev Cuba Pediatría.* Junio de 2010;82(2):2-14.
26. S PF S.Pértegas Díaz, Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. [Internet]. [Citado 22 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/pruebas_diagnosticas.asp
27. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investig En Educ Médica.* 2013; 2(8):217–224.
28. V. Abaira, “El índice kappa”, Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, Semergen: 2010; 27: 247-249.
29. Mazzanti Di Ruggiero M de los Á. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Rev Colomb Bioét.* 2011;6(1):544
30. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2013.

ANEXO 1

SOLICITA APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

SEÑOR JEFE DEL ÁREA DE CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN

Dr. Johnny Ricardo Morzan Delgado

Rumi Pérez, Sherly Mitzy identificada con N° DNI 47455525, domiciliado en Av. Santa Anita Mz C1 Lt 36, Villa Marina- Chorrillos, Lima; estudiante de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, con el debido respeto expongo:

Que, habiendo concluido el internado médico en el Hospital Nacional Dos de Mayo, y deseando continuar con el proceso de mis estudios, es que solicito se apruebe el Proyecto de Investigación titulado:

“Valor de la razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis Neonatal Temprana del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2016-2017”

Con el fin de realizar la recolección de datos pertinente al estudio mencionado.

POR LO EXPUESTO, Solicito acceder a mi petición.

Trujillo, Febrero del 2018.

Rumi Pérez, Sherly Mitzy

DNI N° 47455525

ANEXO 2

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha.....

I.DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad materna: _____ años

1.3. Género: Masculino () Femenino ().

1.4. Edad gestacional: _____

II.VALOR DEL INDICE

Hemograma

Neutrófilo: valor absoluto () Linfocito: valor absoluto ()

Valor del índice neutrófilo linfocito:.....

III.HEMOCULTIVO

Positivo ()

Negativo ()

Germen aislado: _____

IV.CONDICION AL ALTA:

Sepsis neonatal: Si () No ()

Antibioticoterapia: _____