

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



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**UTILIDAD DE LA RAZÓN PLAQUETA/LINFOCITO EN LA DETECCIÓN DE  
SEPSIS NEONATAL TEMPRANA**

**AUTORA: INFANTES ALBINO KELLY ANDREA**

**ASESOR: YNGUIL AMAYA WILLIAM**

**Trujillo - Perú**

**2020**

.....  
**Dr. Víctor Peralta Chávez**  
**PRESIDENTE**

.....  
**Dra. Luz Cisneros Infantas**  
**SECRETARIA**

.....  
**Dr. Roger Costa Olivera**  
**VOCAL**

.....  
**Dr. William Ynguila Amaya**  
**ASESOR**

## **DEDICATORIA**

*Dedico este trabajo a mis padres, Andres Infantes y Asunciona Albino por ser el pilar más importante, porque siempre me apoyaron, a pesar de la distancia.*

*Dedico tambien este trabajo a mi hija por acompañarme durante todo este arduo camino.*

*A mis hermanos: Sindy, Kennedy, Lenin y Heydan , gracias por haber estado en todo momento conmigo.*

## **AGRADECIMIENTO**

*Gracias al Sr. De Chaucayan y Sr. Cautivo de Ayabaca, por guiarme y acompañarme al triunfo de lo propuesto.*

*En agradecimiento a mis padres Andrés y Asunciona por el apoyo recibido durante mi formación profesional.*

*Un especial agradecimiento a mi hija Sofía Isabel Ramírez Infantes, por ser el motivo más grande de mi vida.*

*A mis hermanos y sobrinos, por el apoyo recibido durante mi formación profesional.*

**La autora**

## RESUMEN

**Introducción:** la sepsis neonatal temprana (SNT) es una afección sistémica que conlleva a una elevada morbimortalidad neonatal; establecer parámetros para un diagnóstico más sencillo y rápido son necesarios para su tratamiento oportuno.

**Objetivo:** Evaluar si la razón plaqueta/linfocito (RPL) es útil en la detección de sepsis neonatal temprana. **Método:** Estudio de pruebas diagnósticas en donde se revisaron 122 historias clínicas de recién nacidos a término (33 con SNT y 89 sin SNT) atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Víctor Ramos Guardia – Huaraz, 2016-2018. Se calculó el punto de corte mediante el índice de Youden y la curva ROC para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la RPL en el diagnóstico de SNT. **Resultados:** El punto de corte óptimo de la RPL fue de 35, con área bajo la curva de 0.858 (IC95%: 0.777-0.939), sensibilidad de 73%, especificidad del 96%, VPN de 86% y VPP del 90%. **Conclusión:** la razón plaqueta/linfocito es útil en la detección de sepsis neonatal temprana.

**Palabras clave:** sepsis neonatal temprana, razón plaqueta/linfocito.

## ABSTRACT

**Introduction:** early neonatal sepsis (ENS) is a systemic condition leading to neonatal morbidity and mortality, establishing parameters for a simpler and faster diagnosis are necessary for timely treatment. **Objective:** To assess whether the platelet/ lymphocyte ratio (PLR) is useful in detecting early neonatal sepsis. **Method:** Study of diagnostic tests where 122 medical records of term infants (33 with ENS and 89 without ENS) attended in the neonatology service at the Hospital Víctor Ramos Guardia - Huaraz, 2016-2018 were reviewed. The cut-off point was calculated using the Youden index and the COR curve to calculate the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative (NPV) of the RPL in the diagnosis of ENS. **Results:** The optimal cut-off point of the PRL was 35, with an area under the curve of 0.858 (95%CI: 0.777-0.939), 73% sensitivity, 96% specificity, 86% NPV and 90% NPV. **Conclusion:** the platelet/lymphocyte ratio is useful in the detection of early neonatal sepsis.

**Key words:** early neonatal sepsis, platelet/lymphocyte ratio.

## **ÍNDICE**

	<b>PAGINA</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>III</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>IV</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>VII</b>
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>II. MATERIALES Y METODOS</b>	<b>7</b>
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>17</b>
<b>V. CONCLUSIONES</b>	<b>22</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES</b>	<b>23</b>
<b>VII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS</b>	<b>24</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	
<b>ANEXO 01: Hoja de recolección de datos</b>	<b>29</b>

# I. INTRODUCCION

## 1.1 MARCO TEORICO

La sepsis neonatal (SN) es una de las principales causas de morbimortalidad en la edad neonatal, este hecho hace referencia a la existencia de una respuesta inflamatoria sistémica provocada por una infección dentro de los 28 primeros días de vida, la misma que puede ser sospechada o confirmada por hemocultivo(1). Dicho esto, puede clasificarse según el resultado del hemocultivo en SN clínica (signos clínicos de inflamación e incremento de reactantes de fase aguda con hemocultivo negativo) y SN confirmada (hemocultivo positivo); así mismo según el inicio de la sintomatología puede ser sepsis neonatal temprana (SNT), cuya ocurrencia se presenta dentro de las 72 horas de vida y SN tardía, luego de las 72 horas(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 (RN) con muy bajo peso al nacer(3). Una vez diagnosticada 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 sepsis y sus patógenos es variable, depende incluso del lugar y del periodo de tiempo, encontrándose entre el 10 a 15% de incidencia en países desarrollados(5). 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(6). La incidencia de sepsis temprana es mayor en países en vías de desarrollo; donde hay 2,2 y 9,8 por 1000 nacidos vivos, en comparación con países desarrollados donde las cifras son 0.7 – 1 por 1000 nacimientos vivos. (7,8).

La SNT se debe principalmente a la transmisión materno–fetal de microorganismos durante el embarazo o perinatalmente, dicha transmisión a la circulación sanguínea de los RN causa una reacción del sistema inmunitario que conduce al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que puede progresar a sepsis, falla orgánica múltiple y muerte (9). El diagnóstico y la terapia oportuna y temprana pueden inhibir la progresión a la sepsis y prevenir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la sepsis (10).

El hemocultivo es la prueba de oro en el diagnóstico de SN, sin embargo, dentro de sus limitaciones se incluyen la falsa negatividad por el uso de antibióticos maternos, por otro lado, es necesario esperar entre 48 a 72 horas para obtener los resultados, además de los posibles falsos positivos por contaminación de la muestra; todo ello disminuye la sensibilidad del hemocultivo en el diagnóstico de SN alrededor del 19% según diferentes estudios (11,12). Por lo tanto, se realizan otras pruebas, como el hemograma completo y biomarcadores como la proteína C reactiva o PCR (13).

Sin embargo, estas pruebas pueden tener cierto grado de incertidumbre, por

ejemplo la PCR es un marcador sensible pero no específico para diagnosticar SN, debido a que existen diferentes eventos inflamatorios no infecciosos, que incrementan su valor, además del retraso en dicho aumento el cual varía entre 10 a 12 horas (14), utilizando así un corte de 5 mg/l en el medio local.

Es así que se ha generado una búsqueda incansable de otros marcadores, que apoyen el diagnóstico, y de ser posible sean útiles en el pronóstico del paciente(15). Estudios recientes indican que las plaquetas y linfocitos juegan un rol crítico en el proceso inflamatorio. La razón plaquetas/ linfocitos (RPL) es un marcador sencillo que se encuentra en la mayoría de los hemogramas completos, y que evidencia el equilibrio entre inflamación y trombosis(16). Básicamente se plantea que el estado inflamatorio acelera la proliferación de megacariocitos conllevando a una trombocitosis(17); además, el aumento de los trombocitos y la disminución de los linfocitos están relacionados con la agregación plaquetaria y la inflamación y, por lo tanto, representarían indicadores de riesgo de sepsis(18-20).

## **1.2 ANTECEDENTES**

Arcagok B, et al (2019), llevaron a cabo un estudio de pruebas diagnósticas retrospectivo, para determinar si la RPL es un predictor de sepsis neonatal de inicio temprano, para lo cual contaron con 149 RN (67 con SNT y 92 neonatos sin dicho diagnóstico), en sus resultados muestran que el corte óptimo para la RPL fue de 57.7, el que obtuvo un área bajo la curva de 0.847, sensibilidad de 91.3% y especificidad de 97.6% para el diagnóstico de SNT;

se concluye que la RPL puede ser un parámetro útil en la predicción la sepsis neonatal temprana(21).

Can E, et al (2018), realizaron un estudio retrospectivo con el propósito de investigar la relación entre la SNT y la RPL, para ello incluyó a 122 neonatos a término (78 con diagnóstico de sepsis neonatal temprana). Encontrando una asociación positiva entre la RPL y la SNT, el cual obtuvo un corte de 94, para una sensibilidad del 97.4%, especificidad de 100% y área bajo la curva de 0.93,  $p < 0.001$ ; se concluye que la RPL se relaciona positivamente con la SNT en neonatos a término y puede ser usado como examen complementario para el diagnóstico de SNT(22).

Nasser M, et al (2020), llevaron a cabo una investigación cuyo propósito fue analizar a la RPL como un nuevo marcador de sepsis neonatal temprana, por lo que involucraron los datos de 80 RN a término divididos en 30 casos con SNT y 30 controles, donde se anotó el resultado del hemograma dentro de las 72 horas de vida, con lo cual se determinó el promedio de la RPL el cual fue significativamente mayor en los casos (52 vs 13.3,  $p < 0.001$ ), y el punto de corte fue de 47.4, el mismo que obtuvo una sensibilidad y especificidad del 90 y 100% respectivamente, siendo la RPL un marcador útil en la detección de SNT(23).

Omran A, et al (2018), con el objetivo de analizar los marcadores diagnósticos de SNT, realizaron una investigación tipo casos y controles que incorporó a 35 RN a término con SN y 35 controles, en los cuales se calculó la RPL en

ambos grupos, donde se encontró un valor mayor en los controles (82.4 vs 66.6,  $p=0.350$ ), así mismo obtuvieron el área bajo la curva ROC (0.46, IC95%: 0.323-0.597) para el punto de corte de 73, el mismo que significó una sensibilidad del 50% y especificidad del 46.7%, con lo cual se concluye que la RPL no representa un marcador para el diagnóstico de sepsis neonatal(24).

### **1.3 JUSTIFICACIÓN**

Los trabajos de investigación científica para profundizar el conocimiento de la sepsis neonatal y sus exámenes diagnósticos es incesante; por ello es imprescindible un método diagnóstico confiable, de modo que la RPL ha mostrado ser útil en diferentes estudios de SNT; sin embargo en nuestro medio no hay trabajos similares; en este contexto nos planteamos la interrogante ¿es útil la RPL en la detección de SNT?, a fin de poder determinar la utilidad de la relación en el diagnóstico de la SNT e implementarla en los protocolos de atención neonatal, basándose en la sencillez de interpretación y rápida obtención de la misma.

## **1.4 PROBLEMA**

¿Es útil la razón plaqueta/linfocito en la detección de sepsis neonatal temprana?

## **1.5 OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

1. Determinar si la razón plaqueta/linfocito es útil en la detección de sepsis neonatal temprana.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

2. Hallar el punto de corte de la razón plaqueta/linfocito en la detección de sepsis neonatal temprana.
3. Hallar el área bajo la curva de la razón plaqueta/linfocito para la detección de sepsis neonatal temprana
4. Calcular la sensibilidad de la razón plaqueta/linfocito en la detección de sepsis neonatal temprana.
5. Calcular la especificidad de la razón plaqueta/linfocito en la detección de sepsis neonatal temprana.
6. Calcular el valor predictivo positivo de la razón plaqueta/linfocito en la detección de sepsis neonatal temprana.
7. Calcular el valor predictivo negativo de la razón plaqueta/linfocito en la detección de sepsis neonatal temprana.

## 1.6 HIPÓTESIS

**Ho:** La razón plaqueta/linfocito no es útil en la detección de sepsis neonatal temprana.

**Ha:** La razón plaqueta/linfocito es útil en la detección de sepsis neonatal temprana.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **POBLACIÓN OBJETIVO:** recién nacidos a término.
- **POBLACIÓN ACCESIBLE:** recién nacido a término del Hospital Víctor Ramos Guardia – Huaraz, 2016-2018.

### 2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Neonato nacido en el HVRG-Huaraz.
- Recién nacidos a término.
- Neonato de ambos sexos.
- Neonatos con hemocultivo positivo
- Neonatos con historias clínicas completas.
- Neonatos que no hayan recibido antibióticoterapia previa a hemocultivo.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Neonato cuya madre ha recibido antibióticoterapia en el último trimestre de gestación.
- Neonato fenotípicamente compatible con alguna anomalía cromosómica como síndrome de Down, Patau, Edwards, Noonan, Turner, entre otros.
- Neonato con alguna comorbilidad neonatal (hipoglicemia, ictericia, hipotiroidismo, entre otros) y que necesite tratamiento.

## **2.3 MUESTRA**

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Historia clínica de cada neonato nacido en el Hospital Víctor Ramos Guardia – Huaraz, 2016-2018.

- **UNIDAD DE MUESTREO**

Neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana y neonatos sin sepsis, en el Hospital Víctor Ramos Guardia – Huaraz, 2016-2018.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral se calculó mediante la fórmula de tamaño muestral por proporciones para población desconocida, tomando como base los datos de Arcagok B y col, en donde refieren que para un corte de RPL igual a 57.7 se obtiene una sensibilidad del 91.3% como diagnóstico de SNT(21):

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

**Dónde:**

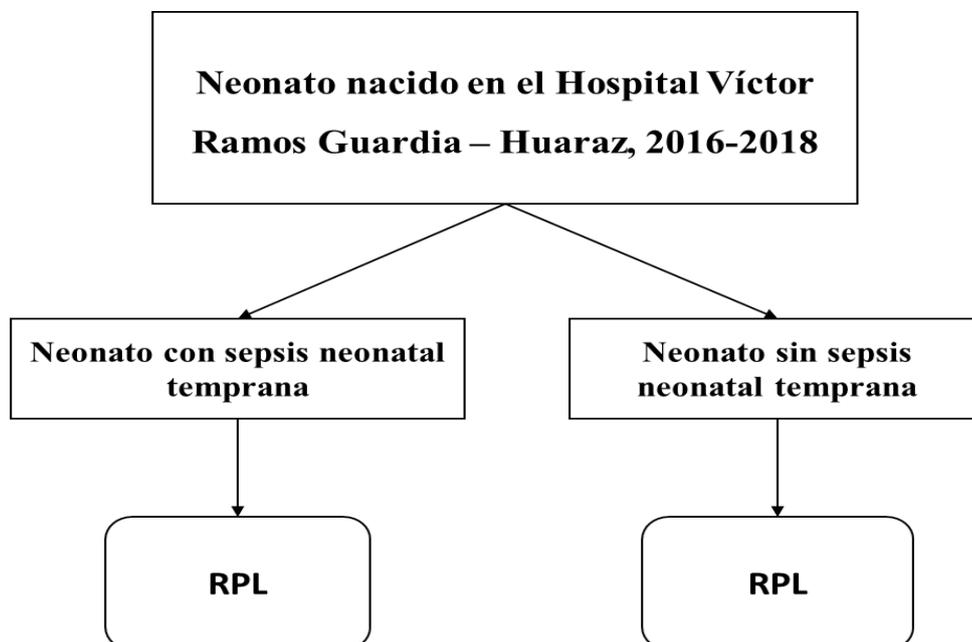
- Z= 1.96; (por confiabilidad al 95%)
- P= 91.3% (proporción esperada, sensibilidad)
- E= 5% (error del 5%, por una confiabilidad del 95%)

**Luego:**

n= 122

## 2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de tipo Analítico, observacional, de pruebas diagnósticas.



**RPL:** Razón plaqueta/linfocito.

## 2.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Indicador
<b>Sepsis neonatal temprana</b>	Diagnóstico de sepsis neonatal que se produce dentro de las 72 horas de vida confirmado por hemocultivo.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con SNT</li> <li>• Sin SNT</li> </ul>
<b>Razón Plaqueta/ Linfocito</b>	Cociente de dividir el total de plaquetas por el total de linfocitos dentro de los primeros 24 horas previo a la administración de antibióticos.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer hemograma</li> </ul>
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>			
<b>Edad gestacional</b>	Numero de semanas de gestación que tenía el neonato al nacimiento.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• semanas</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Consignado historia clínica, mediante evaluación fenotípica del sexo.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
<b>Peso al nacer</b>	Peso en gramos, cuantificado al nacimiento, consignado en historia clínica.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gramos</li> </ul>
<b>Bajo peso al nacer</b>	Peso al nacimiento menor a 2500 gramos, cuantificado en la atención inmediata.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
<b>Tipo de parto</b>	Modo de nacimiento, ya sea por parto eutócico o por cirugía abdominal.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesárea</li> <li>• Vaginal</li> </ul>

## 2.6 PROCEDIMIENTO

1. Se solicitó la autorización de la Facultad de Medicina y HVRG – Huaraz para tener acceso a las historias clínicas de neonatología.
2. Se seleccionaron, en primer lugar, las Historias clínicas correspondientes a los neonatos con diagnóstico de SNT y neonatos sin sepsis, atendidos en el Hospital Víctor Ramos Guardia – Huaraz; en el periodo 2016-2018.
3. Los neonatos que presentaron hemocultivo positivo a las 72 horas se consideraron con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

4. Se tomó en cuenta el primer hemograma (necesario para el cálculo de la RPL).
5. Posteriormente se revisó el total de la historia clínica en busca de otros diagnósticos que conlleven a la exclusión del neonato.
6. Los datos fueron incluidos en el ANEXO 01.

## 2.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Estadística descriptiva:** se utilizó promedios, frecuencia y tablas de doble entrada.

**Estadística analítica:** Utilizando el programa estadístico SPSS versión 25 se realizó lo siguiente: Los datos cuantitativos se compararon entre ambos grupos con la prueba de T de Student para grupos independientes. Mediante el cálculo del área bajo la curva ROC se halló el mejor punto de corte utilizando el índice de Youden, con el punto de corte se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo en el diagnóstico de SNT.

## 2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo de investigación, se realizó con historias clínicas, por lo mismo, para fines éticos se contó con la aprobación del comité de ética, por ello se respetó la intimidad y confidencialidad de los datos obtenidos según lo estipulado en la declaración de Helsinki (25). Además, se hizo respetar la Ley General de Salud (26) y el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú (27) manteniendo así los principios de veracidad a la hora

de recolección de los datos obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas del Hospital Víctor Ramos Guardia- Huaraz.

### III. RESULTADOS

En la (tabla 1) se presenta el análisis bivariado de las características clínicas y laboratoriales, la edad gestacional fue similar en el grupo con SNT (38.4 semanas) como en quienes no tenían dicha condición (38.7 semanas). La mayoría de pacientes eran del sexo femenino, en los pacientes con SNT la frecuencia fue del 61% y en quienes no tuvieron SNT fue del 66% ( $p=0.559$ ). No hubo diferencia significativa en el peso al nacer promedio (2707.6 vs 2752.6 gramos,  $p=0.403$ ), así mismo la frecuencia de bajo peso al nacer (menos de 2500 gramos) aunque fue mayor en los casos (27 vs 16%) esta diferencia no fue significativa ( $p=0.148$ ). El tipo de parto tampoco influyó los resultados ( $p=0.761$ ). En cuanto al laboratorio, los pacientes con SNT presentaron menos cantidad de plaquetas y linfocitos ( $p=0.982$  y  $p=0.126$ , respectivamente), y un significativo mayor valor de RPL (46.8 vs 19.6,  $p<0.001$ ).

En el (gráfico 1) se aprecia el análisis de la curva ROC en el que se consideró a las plaquetas, linfocitos y RPL, y sus puntos de corte de 232500, 8350 y 35, respectivamente, siendo el de mayor área bajo la curva este último (0.858). Así mismo la RPL fue el parámetro que presentó mayor sensibilidad (73%), especificidad (96%), valor predictivo positivo (86%) y negativo (90%).

**Tabla 1.** Análisis de las características clínicas y laboratoriales de los recién nacidos a término incluidos en el estudio.

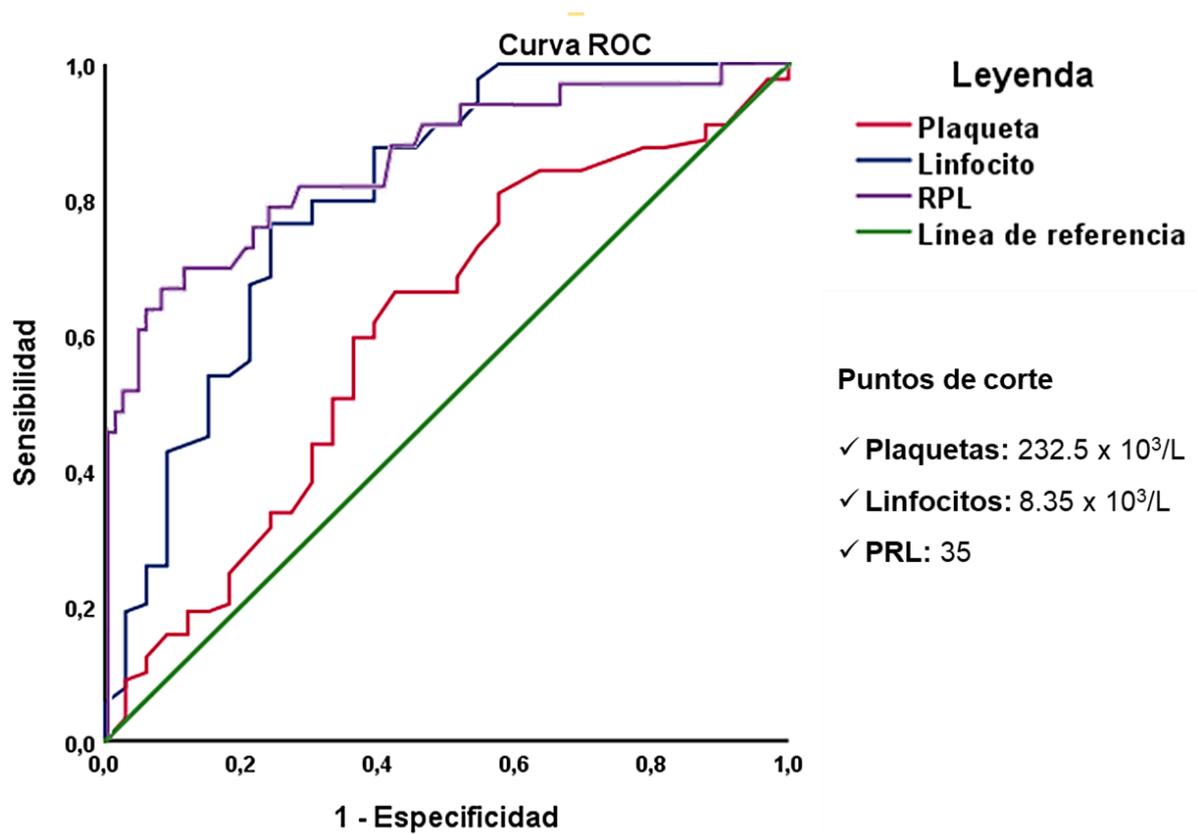
	<b>SEPSIS NEONATAL TEMPRANA</b>		<b>Valor p</b>
	<b>Si 33 (%)</b>	<b>No 89 (%)</b>	
<b>Edad gestacional</b>	38.4 ± 1.3	38.7 ± 1.4	0.333* (>0.05)
<b>Peso al nacer (gr)</b>	2707.6 ± 301.9	2752.6 ± 247.6	0.403* (>0.05)
<b>Plaquetas (x10<sup>3</sup>/L)</b>	235.9 ± 44.5	252.1 ± 45.5	0.982* (>0.05)
<b>Linfocitos (x10<sup>3</sup>/L)</b>	6.6 ± 3.5	10.6 ± 2.7	0.126* (>0.05)
<b>RPL</b>	46.8 ± 19.6	25.1 ± 6.9	<0.001*(<0.05)
<b>Sexo</b>			
Masculino	13 (39%)	30 (34%)	0.559 (>0.05)
Femenino	20 (61%)	59 (66%)	
<b>Bajo peso al nacer</b>			
Si	9 (27%)	14 (16%)	0.148 (>0.05)
No	24 (73%)	75(84%)	
<b>Tipo de parto</b>			
Cesárea	8 (24%)	24 (27%)	0.761 (>0.05)
Eutócico	25 (76%)	65 (73%)	

La edad gestacional (semanas), peso al nacer, plaquetas, linfocitos y RPL se expresan en promedio ± desviación estándar. **RPL**: razón plaqueta/linfocito.

\*T de student para muestras independientes.

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Ramos Guardia.

**Gráfico 1.** Curva ROC de la RPL en la detección de sepsis neonatal temprana.



Análisis de plaqueta, linfocitos y RPL en la detección de sepsis neonatal temprana					
				IC 95%	
Parámetro	Área	Error estándar	Significancia asintótica	Límite inferior	Límite superior
Plaquetas	0.606	0.59	0.072	0.490	0.722
Linfocitos	0.805	0.49	0.000	0.709	0.901
RPL	0.858	0.042	0.000	0.777	0.939

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Ramos Guardia.

**Tabla 2.** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la RPL, plaquetas y linfocitos en la detección de sepsis neonatal temprana.

---

	<b>RPL &gt;35</b>	<b>Plaquetas &lt; 232500</b>	<b>Linfocitos &lt;8350</b>
<b>Sensibilidad</b>	73 (66-89)	54 (47-63)	72 (64-87)
<b>Especificidad</b>	96 (81-100)	65 (58-76)	74 (68-88)
<b>VPP</b>	86 (79-96)	37 (29-50)	51 (47-64)
<b>VPN</b>	90 (78-99)	79 (69-85)	88 (80-95)

---

Los resultados se expresan en porcentaje (intervalo de confianza).

**VPP:** valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo.

**Fuente:** servicio de archivo del Hospital Víctor Ramos Guardia.

## IV. DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo determinar si la razón plaqueta/linfocito es útil en la detección de sepsis neonatal temprana, ya que esta patología acarrea una importante cifra de morbimortalidad a nivel mundial y local(1). Debido a la inmadurez inmunológica y al alto componente inflamatorio sistémico de la sepsis, diversas investigaciones sobre nuevos marcadores que antecedan o apoyen al hemocultivo han sido llevados a cabo, entre estos marcadores, uno de los más sencillos de calcular es la razón plaqueta/linfocito para el cual solo basta un hemograma completo, y así poder brindar el tratamiento oportuno a fin evitar el peor desenlace de esta patología.

Dentro de las características generales (Tabla 1), la edad gestacional en ambos grupos fue similar (38.4 vs 38.7 semanas,  $p=0.333$ ), hecho esperado pues los RN <37 semanas de gestación fueron excluidos de la investigación ya que estos pueden relacionarse con otras enfermedades que pudiesen alterar el recuento de plaquetas y linfocitos.

Respecto al género del RN, la mayoría era del sexo femenino (61% en quienes tenían SNT y 66% en el otro grupo), por lo que se infiere que la distribución del sexo es homogénea en ambos grupos ( $p=0.892$ ). Este hecho es compartido por otros autores como Can E(22), Arcagok B(21) y Nasser M(23), quienes no encontraron una relación entre el género del recién nacido y la presencia de SNT, lo que hace suponer que este factor no tiene influencia sobre dicha patología.

En referencia al peso de nacimiento, en esta investigación se determinó que en ambos grupos el peso al nacer fue similar (2707.6 vs 2752.6 gramos,  $p=0.403$ ),

y en el análisis de la frecuencia de bajo peso al nacer (BPN), aunque existió un mayor número de RN con bajo peso y SNT, esto no fue significativo ( $p=0.148$ ), por lo que dicho factor no representó un factor de influencia sobre los resultados. En los estudios previos tampoco encontraron una relación significativa entre el BPN y la mayor probabilidad de SNT, de hecho Can E, et al, informó que el promedio del peso al nacer en los niños con SNT y sin SNT era de 3259 y 3306 gramos, respectivamente(22), esto también se evidencia en el estudio de Arcagok B, et al, cuyos pesos eran de 3177 y 3487 gramos, respectivamente(21).

Al respecto, una explicación sencilla recae sobre el hecho que se ha considerado RN a término, en donde es poco frecuente el bajo peso, y aunque en promedio los antecedentes reflejan mayor peso promedio, puede ser debido a que los trabajos de Can E(22) y Arcagok B(21), han sido realizados en países de mayor nivel socioeconómico que el nuestro. Estos resultados dejan sin efecto al BPN reportado como un factor de riesgo de SNT en estudios previos(3).

La frecuencia de nacimientos por cesárea fue mayor en los niños sin SNT (27% vs 24%), catalogándola como una variable no asociada a SNT en esta investigación. Al respecto, todos los trabajos previos reportan esta tendencia(21-23), y con ello deja sin efecto a las características clínicas sobre la SNT, para poder centrarse solo en la RPL.

El análisis de la RPL en ambos grupos mostró que los neonatos con SNT presentaron un valor significativamente más alto de dicho parámetro en relación con quienes no tenían sepsis (46.8 vs 25.1,  $p<0.001$ ). En el gráfico 1 se observa que el punto de corte de 35 para RPL obtuvo mejor área bajo la curva ROC (0.858, IC95%: 0.777-0.939), que las plaquetas o linfocitos por si solos (0.606 y

0.805, respectivamente). Con respecto al punto de corte obtenido, este difiere con los datos de otros autores, Nasser M(23), encontró un punto de corte mayor (47.4) para RPL, con área bajo la curva superior (0.960); por su parte Arcagok B(21), obtuvo un punto de corte de 57.7, pero un área bajo la curva similar a la nuestra (0.847). Can E(22) reportó el punto de corte de mayor valor en la literatura previa (94) y con área bajo la curva de 0.93 ( $p < 0.001$ ). Por otro lado, Mohamed G, et al(30), encontró un punto de corte de 7 y la menor área bajo la curva (0.78,  $p < 0.001$ ).

En la revisión no se encontró una explicación clara del porqué de las diferencias entre los puntos de corte, ya que todos los estudios mencionados reúnen características similares con este trabajo, en el que se evaluó a los RN a término y sin comorbilidades e incluso los factores clínicos tampoco demostraron influencias sobre los resultados. Esto conllevó a analizar la tendencia de los valores tanto de plaquetas como linfocitos, en resumen, todos ellos concuerdan que el valor promedio de las plaquetas está dentro del rango normal y son los linfocitos los que tienden a disminuir dentro del grupo de SNT. Específicamente, el promedio de linfocitos en el trabajo de Arcagok B(21), Can E(22) y Nasser M(23), es similar al nuestro y no excede 7 000 cel/L en los neonatos con SNT y de 15 000 cel/L en el grupo sin sepsis; sin embargo, el trabajo de Mohamed G(30), es la única investigación en donde el valor de los linfocitos es mayor, esto explicaría porque el autor obtuvo un menor punto de corte en comparación al resto.

Aunque existe inconsistencia en la definición del punto de corte para la RPL, se observa que el área bajo la curva en todos los casos es significativa ( $p < 0.05$ ). Así mismo, los resultados muestran que a mayor punto de corte, mayor será el

valor de la sensibilidad y especificidad(21-23,30), el punto de corte hallado de 35, obtuvo una sensibilidad baja en comparación (73%), pero la especificidad guardó estrecha relación con el resto (96%). De forma similar, el valor predictivo positivo y negativo guardan la misma tendencia(21,23,30). Ya que en nuestros resultados se obtuvo mayor especificidad y valor predictivo negativo, se puede inferir que el corte de 35 podría ser útil en el diagnóstico, pero su mayor valor recaería sobre el descarte de la enfermedad, y aunque esto puede cambiar con el incremento de la muestra o la suma de otro parámetro, la RPL debe ser considerada útil en el diagnóstico de la SNT.

Finalmente, la evidencia creciente indica la existencia de una respuesta inflamatoria e inmune desreguladas en la sepsis(31), y dentro de ello las plaquetas juegan un papel importante tanto en el proceso inmunomodulador como en el inflamatorio, ya que participan en la liberación de citocinas proinflamatorias e interactúan con la liberación de factor inmune celular(32,33), por lo que su valor se incrementa en el primer momento. Así mismo, en el contexto de los procesos inflamatorios como la sepsis, esta consume, entre otras células, a los linfocitos encargadas de la respuesta inmune(34). Es así que la RPL representa la regulación de tanto el sistema inflamatorio como el sistema inmune celular, por lo que un incremento de su valor deja en claro su utilidad en el diagnóstico de la SNT.

Este trabajo de investigación presenta fortalezas como ser el primero en analizarse en nuestro medio local. La RPL es un marcador sencillo de obtener y útil, y que necesita implementarse dentro de los criterios diagnósticos de la sepsis neonatal. Sin embargo, como limitante cabe mencionar que la recolección de datos de forma retrospectiva no permite recaudar todas las variables que uno

desea, pues se encontraron historias clínicas incompletas que debieron ser descartadas. Por otro lado, el intentar trabajar con recién nacidos con la menor cantidad de comorbilidades o factores de riesgo, deja una brecha en cuanto al rol de la RPL en el contexto de otras enfermedades o situaciones (como bajo peso, prematuridad, factor de riesgo materno, entre otros).

## V. CONCLUSIONES

1. En esta tesis se determinó que la razón plaqueta/linfocito es útil en la detección de sepsis neonatal temprana.
2. El mejor punto de corte de la RPL en la detección de SNT fue de 35, con un área bajo la curva de 0.858 respectivamente.
3. La razón plaqueta/linfocito, obtuvo una baja sensibilidad (73%), una alta especificidad (96%), valor predictivo positivo (86%) y VPN (90%) respectivamente.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Con los hallazgos del presente estudio, proponemos realizar una investigación prospectiva con un mayor tamaño muestral, con la finalidad de obtener mayor validez.
2. Tomando en cuenta que la RPL es una variable de sencilla determinación y económica; sería conveniente corroborar su utilidad para su inclusión en las guías de práctica clínica de SNT para la toma de decisiones terapéuticas.

### 3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):409-19.
2. Sirak B, Mesfin E. Maternal and perinatal outcome of pregnancies with PROM at Tikur Anbesa specialized teaching hospital. *Ehtiop Med J.* 2014;(4):52.
3. Wanda N, Neil P. Economic burden of hospitalizations for preterm labor in the United States. *American College of obstetricians and Gynecologists.* 2015;96(1):97-8.
4. Fergusun S, Smith G, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Preterm premature rupture of membranes; nutritional and socio demographic factors. *Obstet Gynecol.* 2013; 100(6): 1250-6.
5. Choudhary M, Rathore SB, Chowdhary J, Garg S. Pre and post conception risk factors in PROM. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(10):11-20.
6. Zhou Q, Zhang W, Xu H, Liang H, Ruan Y, Zhou S, et al. Risk factors for preterm premature rupture of membranes in Chinese women from urban cities. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;127:3–5.
7. Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2017; 379: 2151-61.
8. Xia H, Li X, Li X, Liang H, Xu H. The clinical management and outcome of term premature rupture of membrane in East China: results from a retrospective multicenter study. *Int J Clin Exp Med.* 2018; 8: 6212-7.
9. Cohen J, Vincent J, Adhikari N, Machado F, Angus D, Calandra T, et al. Sepsis: A roadmap for future research. *The Lancet Infectious Diseases.* 2015; 15: 581-614.
10. Mukhopadhyay S, Taylor JA, Von Kohorn I. Variation in sepsis evaluation across a national network of nurseries. *Pediatrics.* 2017;139(3): e20162845.

11. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2015; 37: 421-38.
12. Jyothi P, Basavaraj MC, Basavaraj PV. Bacteriological profile of neonatal septicemia and antibiotic susceptibility pattern of the isolates. *J Nat Sci Biol Med*. 2016;3; 4: 306-9.
13. Su H, Chang SS, Han C. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2014; 34: 268-74.
14. Beltempo M, Viel I, Thibeault R. C-reactive protein for late-onset sepsis diagnosis in very low birth weight infants. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1): 16.
15. Rashwan N, Hassan M, Mohey Z, Ahmed A. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis - A single center -hospital based study. *Pediatr Neonatol*. 2019; 60(2): 149-55.
16. Hedegaard S, Wisborg K, Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systematic review. *Infect Dis*. 2015; 47: 117-24.
17. Wang Z, Peng S, Wang A, Xie H, Guo L, Jiang N, Niu Y. Platelet-lymphocyte ratio acts as an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2018; 480: 166-72.
18. Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity-a retrospective study. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e022896.
19. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 3758068.

20. Biyikli E, Kayipmaz A, Kavalci C. Effect of platelet-lymphocyte ratio and lactate levels obtained on mortality with sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med.* 2018; 36(4): 647-50.
21. Arcagok B, Karabulut B. Platelet to Lymphocyte Ratio in Neonates: A Predictor of Early onset Neonatal Sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11(1): e2019055.
22. 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.* 2018; 40(4): e229-e232.
23. Nasser M, Afia A, El-Khatib G, Ibrahim M. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio and procalcitonin level for detecting early-onset neonatal sepsis. *Al-Azhar Journal of Ped.* 2020; 23(48): 852-71.
24. Omran A, Maarof A, Saleh M, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 2018; 94(1): 82-7.
25. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
26. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
27. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
28. Olivier F, Bertelle V, Shah P, Drolet C, Piedboeuf B. Association between birth route and late-onset sepsis in very preterm neonates. *J Perinatol.* 2016; 36(12): 1083-7.
29. Prado D, Mendes R, Gurgel R, Barreto I, Cipolotti R, Gurgel R. The influence of mode of delivery on neonatal and maternal short and long-term outcomes. *Rev Saude Publica.* 2018; 52(1): 1-11.

- 30.** Mohamed G, Sabry N, Abdel M. Platelet to Lymphocyte ratio and Neutrophil to Lymphocyte ratio as new diagnostic markers for detection of Early-onset Neonatal Sepsis in Full-term newborns. *MJMR*. 2019; 30(3): 150-5.
- 31.** Ding R, Meng Y, Ma X. The Central Role of the Inflammatory Response in Understanding the Heterogeneity of Sepsis-3. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 5086516.
- 32.** Morrell C, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski K. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*. 2014; 123(18): 2759-67.
- 33.** Sonmez O, Sonmez M. Role of platelets in immune system and inflammation. *Porto Biomed J*. 2017; 2(6): 311-4
- 34.** de Pablo R, Monserrat J, Prieto A, Alvarez M. Role of circulating lymphocytes in patients with sepsis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 671087.

# **ANEXOS**

# ANEXO 01

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### “UTILIDAD DE LA RAZÓN PLAQUETA/LINFOCITO EN LA DETECCIÓN DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA”

<b>Sepsis neonatal temprana</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Plaquetas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ___ cel/L</li></ul>
<b>Linfocitos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ___ cel/L</li></ul>
<b>Relación plaqueta/linfocito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ---</li></ul>
<b>Edad gestacional</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ( )semanas</li></ul>
<b>Sexo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Masculino ( )</li><li>• Femenino ( )</li></ul>
<b>Peso al nacer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ___gramos</li></ul>
<b>Bajo peso al nacer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si ( )</li><li>• No ( )</li></ul>
<b>Tipo de parto</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cesárea ( )</li><li>• Vaginal ( )</li></ul>