

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO PARA DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA PROBABLE EN PACIENTES DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA, Piura 2014 – 2019

Área de investigación:

Enfermedades infecciosas - Medicina Humana

Autor (es):

Br. Díaz Vera, Gonzalo Andrés

Jurado Evaluador:

Presidente: Jara Morillo, Jorge Luis

Secretario: Gamarra Vilela, Jhon Omar

Vocal: Chaman Cabrera, Qory Maritza

Asesor:

Palacios Fera,
César

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6040-9199>

Piura -Perú

2021

Fecha de sustentación: 2021/07/21

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, abuelos y hermano, personas que siempre me han otorgado su apoyo y alentado a seguir siempre adelante.

AGRADECIMIENTOS

Principalmente quiero agradecer a mi familia, por todo lo que han hecho por mí desde que nací hasta el momento en el que escribo este párrafo, sé que siempre podré contar con ellos y les agradezco infinitamente.

Así mismo, agradecer a mi asesor Dr. César Palacios, quien me ha apoyado en la resolución de mi tesis.

Por último, pero no menos importante, agradecer al Hospital Cayetano Heredia, Piura por brindarme las facilidades y el acceso para poder utilizar las historias clínicas y poder realizar mi tesis.

RESUMEN

Objetivo general: Determinar la utilidad del índice neutrófilo linfocito para diagnosticar sepsis neonatal temprana probable en neonatos. **Material y método:** Se realizó un estudio transversal en el cual se recolectaron datos de neonatos mediante historias clínicas del Hospital Cayetano Heredia - Piura. Se comparó un grupo cuyo diagnóstico fue sepsis neonatal temprana probable con un grupo control. **Resultados:** De los 145 neonatos utilizados, 74 fueron casos y 71 controles. Al efectuar el análisis bivariado entre el índice neutrófilo linfocito y sepsis neonatal la media fue mayor en el grupo de los casos (3.18) que en los controles (1.81) $p=0.000$. Al realizar el análisis bivariado entre PCR y sepsis neonatal temprana probable, la media en los casos fue mayor (0.79 vs 0.09) $p=0.003$. Al realizar el análisis multivariado, se obtuvo que un índice neutrófilo linfocito elevado (>3 pts), incrementa 7.8 veces el riesgo de un neonato de tener sepsis neonatal temprana probable (OR 7.8, $p=0.000$); y con respecto a la PCR, el riesgo de sepsis neonatal temprana aumenta por cada incremento de 2,9mg/dl de PCR ($p=0.026$). Así mismo, se obtuvo que por cada unidad (0.9) que disminuye el APGAR al minuto, aumenta el riesgo ($p=0.000$). Por último, tanto un INL mayor de 2.7 y de 3 puntos se asocian significativamente con sepsis neonatal. **Conclusión:** El índice neutrófilo linfocito calculado, que resulte mayor de 3 en un neonato, nos orienta a una posibilidad de 7.8 veces más que exista una infección ($p=0.000$).

SUMMARY

General objective: To determine the usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio for diagnosing probable early neonatal sepsis in neonates. **Material and method:** A cross-sectional study was conducted in which data from neonates were collected using clinical records from the Cayetano Heredia - Piura Hospital. A group diagnosed with probable early neonatal sepsis was compared to a control group. **Results:** Of the 145 newborns used, 74 were cases and 71 controls. When the bivariate analysis was performed between the neutrophil to lymphocyte ratio and probable early neonatal sepsis, the mean was higher in the case group (3.18) than in the controls (1.81) $p=0.000$. When the bivariate analysis between PCR and probable early neonatal sepsis was performed, the mean in the cases was higher (0.79 vs 0.09) $p=0.003$. When multivariate analysis was performed, a high neutrophil to lymphocyte ratio (>3 pts) increased the risk of a neonate to have probable early onset neonatal sepsis by 7.8 times (OR 7.8, $p=0.000$) and with respect to PCR, the risk of early neonatal sepsis increases with each 2.9mg/dl increase in PCR ($p=0.026$). Likewise, it was obtained that for each unit (0.9) that decreases the APGAR, the risk increases ($p=0.000$). Finally, both a higher INL of 2.7 and 3 points are significantly associated with neonatal sepsis. **Conclusion:** The calculated neutrophil to lymphocyte ratio, which is greater than 3 in a newborn, orients us one to a possibility of 7.8 times more that there is an infection ($p=0,000$).

1. INTRODUCCION

Sepsis neonatal (SN) es una patología caracterizada por una infección sistémica asociada con la presencia de microorganismos en la sangre de un neonato **(1)**; sin embargo, tenemos que tener en cuenta de que no existe una definición aceptada mundialmente para esta enfermedad **(2)**. Es considerada un problema de salud que conlleva alta morbilidad y mortalidad en el mundo entero **(3)**. En nuestro país, durante el año 2018 hasta la semana 22, fue la segunda causa de muertes en neonatos **(4)**.

La sepsis neonatal, según el tiempo de inicio, se puede clasificar en dos tipos: temprana y tardía. La sepsis neonatal temprana (SNT) es aquella que se presenta durante las 72 primeras horas de vida **(5)**, y es considerada una complicación de muy alto riesgo en un neonato **(6)**, contando con una mortalidad de hasta 30% - 60% en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo, respectivamente **(7)**.

Los principales patógenos que se mencionan en la literatura internacional son los estreptococos del grupo B y la E. Coli **(8)**; sin embargo en estudios hechos en nuestro país, los microorganismos predominantes fueron en primer lugar los estafilococos coagulasa negativo y en un segundo lugar, el estafilococo aureus **(9) (10)**. Debido a esto, a nivel nacional las terapias mayormente usadas son, la combinación de ampicilina más amikacina o ampicilina junto a cefotaxima **(10)**.

En lo que respecta a la fisiopatología de la SNT, se describe una transmisión vertical de los patógenos de madre a hijo **(11)**.

En Estados Unidos, la incidencia de la SNT es de 0.98 por cada 1000 nacidos vivos **(12)**, no obstante, en el Perú, la incidencia llega a ser de 2.6 por cada 1000 nacido vivo **(13)**. Factores de riesgo que se asocian a la SNT son: corioamnionitis, ITU materna, sexo masculino, menos de 2.5kg de peso al nacer, prematuridad, ruptura de membranas >18 horas y un APGAR <7 **(14)**. Complicaciones que se mencionan son: CID (71%), falla respiratoria (46%), shock séptico (1.7%), meningitis (1.7%), hipoglucemia sintomática (1.7%) **(15)**. Se debe tener en cuenta que aproximadamente del 20% - 50% de los recién nacidos con SNT están aparentemente sanos en el examen clínico inicial, motivo por el cual el diagnóstico clínico no es confiable y muchas veces se necesitan de otros métodos para confirmar o aumentar la sospecha sobre la existencia de esta patología **(16) (17)**.

El Gold estándar para el diagnóstico de SNT son los hemocultivos. Sin embargo, estos demoran mucho (36-48h) para estar disponibles **(18)**. Así mismo, estos cuentan con un bajo valor diagnóstico **(19)**, llegando a una sensibilidad máxima de 30-40% **(20)**.

Debido a que la confirmación o exclusión de esta patología debe hacerse lo más rápido posible para poder brindar un manejo oportuno del paciente y evitar el uso innecesario e irracional de antibióticos, actualmente se están buscando métodos y marcadores de ayuda diagnóstica para esta enfermedad **(21)**.

Ya que en la sepsis se genera una respuesta inflamatoria donde participan células inmunitarias **(22)**, se ha propuesto y demostrado que el índice neutrófilo linfocito (INL) tiene alta sensibilidad y especificidad como marcador diagnóstico tanto para sepsis en general como para sepsis neonatal.

Martins et al. **(23)** realizó un estudio de casos y controles, el cual contó con 226 casos y 226 controles. Su objetivo era evaluar la relación del índice neutrófilo-linfocito como predictor de sepsis y mortalidad en pacientes adultos ingresados en una unidad de cuidados intensivos. En sus resultados obtuvo que la presencia de un INL superior a 5,0 es considerado como factor de riesgo de sepsis llegando a una sensibilidad de 81% y una especificidad de 35.5%; concluyendo así que este índice puede ser un marcador para la detección precoz de sepsis en unidades de cuidados intensivos

Kaushik et al. **(24)** , demostró a través de un estudio observacional prospectivo, que en el día uno de enfermedad por sepsis, el INL fue significativamente mayor en el grupo de los casos, que en el de los controles ($p < 0,001$), con una sensibilidad de 87.5% y especificidad de 90% cuando se tomaba un punto de corte de ≥ 3.3 , concluyendo así que niveles elevados del INL se ven en la fase temprana de la sepsis y por lo tanto este marcador sería útil para hacer un diagnóstico, especialmente cuando la obtención de cultivo microbiológico plantea limitaciones en términos de tiempo y baja tasa positiva, lo cual como ya se mencionó anteriormente, es uno de los principales problemas en el diagnóstico de sepsis neonatal.

Ju Hyun et al. **(25)** tras realizar un estudio de casos y controles, en el cual se utilizaron 23 casos, los que se definieron como resultado positivo de hemocultivo, y 140 controles, demostró que el valor del INL aumentó significativamente en el grupo de neonatos sépticos (1.88 ± 1.10) a comparación del grupo control (0.58 ± 0.30) ($p < 0.001$). Así mismo, al realizar la curva ROC, obtuvo que el punto de corte de 0.79 de este índice, tiene 82.6% de sensibilidad

y 81.4% de especificidad. Se concluye que el INL puede ser un marcador útil para la predicción de sepsis neonatal, cuando este se encuentra elevado **(25)**.

Can et al. **(26)** realizó un estudio prospectivo de casos y controles con un total de 122 neonatos, con el fin de demostrar la utilidad del INL en diagnosticar sepsis neonatal de inicio temprano. Encontró que este marcador se encontraba elevado (2.88 ± 0.16) en el grupo de los casos a comparación del grupo de los controles, 0.21 ± 0.12 ($P = 0.02$); así mismo, tras realizar la prueba de correlación de Pearson con estos resultados, obtuvo un valor de 0.830 ($P = 0.001$), lo cual demuestra correlación positiva entre este marcador y SNT. Concluye que este marcador se puede utilizar como pruebas complementarias de diagnóstico en SNT.

Omran et al. **(27)** realizó un estudio de casos y controles prospectivo para determinar la utilidad del INL en el diagnóstico de SNT, utilizó un total de 70 recién nacidos, 35 casos y 35 controles. Calculó que los valores de INL de neonatos sépticos fueron mayores ($2,9 \pm 1,7$) en comparación con neonatos no sépticos ($1,6 \pm 0,4$) $P < 0.001$. Además, obtuvo que con un punto de corte de 2.7, el INL presentó 80% de sensibilidad y 57.1% de especificidad para el diagnóstico de esta patología. Finalmente, concluye que su estudio demuestra la utilidad del INL para el diagnóstico de SNT cuando es aplicado aisladamente y/o junto a otros parámetros, siendo así el primer estudio en evidenciar una diferencia estadísticamente significativa en la media del INL, entre neonatos sépticos y controles

Wilar Rocky **(28)** realizó un estudio prospectivo transversal para determinar el valor del INL para diagnosticar SNT. Este fue un estudio transversal en el que se empleó a 120 neonatos. Definió SNT según criterios clínicos y laboratoriales,

sin tener en cuenta el hemocultivo. Como resultados, obtuvo que la media del INL en los grupos con sepsis y sin sepsis fueron $2,82 \pm 2,29$ y $0,82 \pm 0,32$, respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,001$). Concluye que el INL tiene alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar SNT, y que mientras más alta sea el valor del INL, mayor será la incidencia de SNT.

A nivel nacional se cuenta únicamente con dos estudios. Rumi Pérez **(29)** hizo un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas, para determinar si el índice neutrófilo linfocito tiene valor predictivo de SNT. Se utilizó una población de 213 neonatos, 83 con sepsis neonatal temprana confirmada (hemocultivo positivo) y 130 con sepsis neonatal probable (hemocultivo negativo). 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. Sin embargo, halló que el mejor punto de corte para el INL fue de 6,18 contando con una sensibilidad y especificidad de: 56% y 87% respectivamente. Es así como concluye que el INL sí es útil como predictor de sepsis neonatal temprana.

Valencia Carrasco **(30)** realizó un estudio retrospectivo de test diagnóstico, conformado por 49 neonatos, 24 casos (hemocultivo positivo) y 25 controles (hemocultivo negativo). Como resultados se obtuvo que utilizando un punto de corte ≥ 6.7 de los 24 hemocultivos positivos, sólo uno de estos estuvo comprendido en este límite superior, estando los otros 23 hemocultivos positivos por debajo de este punto de corte. Es por esto que tras realizar una curva ROC, obtuvo que un punto de corte de 2.92 del INL, tuvo una sensibilidad

de 54.2%, especificidad de 60%, valor predictivo positivo (VPP) de 56.6%, un valor predictivo negativo de 57.7% (VPN). Los hemocultivos positivos, que salieron en el límite superior de este punto de corte fueron 13. Concluyendo así que a este nivel de corte, el INL es útil en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, contando con un valor kappa: 0,78.

Como se ha mencionado anteriormente, los estudios realizados que tratan de demostrar la utilidad del INL para diagnóstico de SNT han encontrado varios puntos de corte indicando así una gran heterogeneidad, esto explicaría el por qué este índice todavía no se aplica como rutina tanto en la práctica médica internacional como nacional. Así mismo, como se mencionó anteriormente, en el Perú hasta la actualidad solo se cuenta con dos estudios relacionados a este tema, ambos con un tamaño muestral pequeño, dando así otra explicación de la falta de aplicabilidad del INL en la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas en esta patología de SNT.

Es por todo esto que, en este estudio, se busca verificar si el índice neutrófilo linfocito, un marcador de fácil uso y obtención, tiene utilidad para diagnosticar sepsis neonatal temprana probable (SNTTP). Al obtener diferencia significativa en los valores que se obtienen tanto en pacientes enfermos como en pacientes sanos y utilizando puntos de corte ya mencionados, otorgaremos evidencia local para ayudar al abordaje de una patología frecuente y que puede tener consecuencias devastadoras en los neonatos, como es la sepsis neonatal.

2. FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Es el Índice neutrófilo linfocito útil para diagnosticar sepsis neonatal temprana probable en pacientes del Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014 - 2019?

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la utilidad del índice neutrófilo linfocito para diagnosticar sepsis neonatal temprana probable en neonatos del Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014 – 2019.

Objetivos específicos

- a. Realizar el análisis bivariado de los factores maternos asociados a sepsis neonatal temprana probable.
- b. Efectuar el análisis bivariado de los factores neonatales asociados a sepsis neonatal temprana probable.
- c. Calcular el índice neutrófilo linfocito como marcador de sepsis neonatal temprana probable.
- d. Analizar a la Proteína C Reactiva como marcador de sepsis neonatal temprana probable.
- e. Calcular el APGAR al nacimiento como marcador de sepsis neonatal temprana probable.
- f. Ejecutar el análisis multivariado de sepsis neonatal temprana probable ajustada por factores maternos.
- g. Aplicar el análisis multivariado de sepsis neonatal temprana probable ajustada por factores neonatales.

- h. Comparar dos puntos de corte para el INL y asociarlos con sepsis neonatal temprana probable.

4. HIPOTESIS

Hipótesis General

Ho: El índice neutrófilo linfocítico no tiene utilidad para detectar sepsis neonatal temprana probable en neonatos del Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014 - 2019.

Ha: El índice neutrófilo linfocítico tiene utilidad para diagnosticar sepsis neonatal temprana probable en neonatos del Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014 - 2019.

Hipótesis específicas

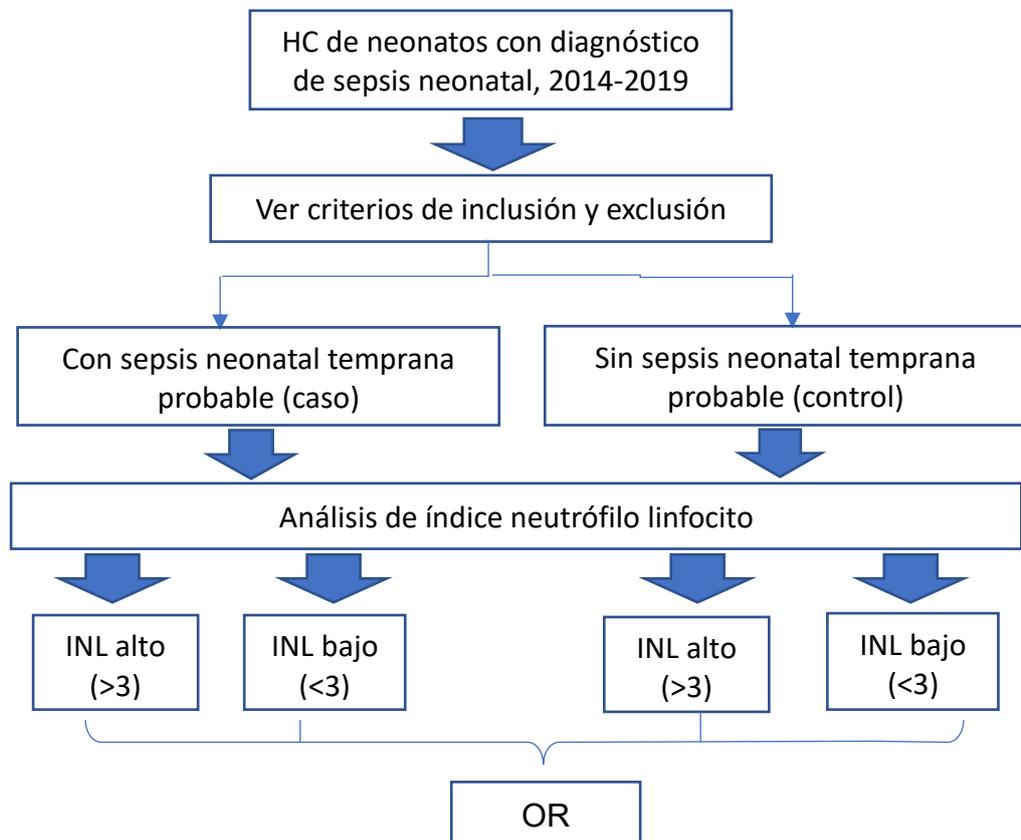
- a. Los factores maternos siguientes: corioamnionitis, ruptura prematura de membranas mayor a 18 horas ($RPM > 18h$), infección urinaria en el tercer trimestre muestran asociación significativa con SNTP.
- b. Los factores neonatales siguientes: Bajo peso al nacer, APGAR < 7 al minuto y a los 5 minutos, prematuridad, sexo masculino, PCR, INL se asocian significativamente con SNTP.
- c. El índice neutrófilo linfocito tiene utilidad como marcador de SNTP, ya que, en estos pacientes el valor calculado es mucho mayor que el calculado en pacientes sanos, contando con significancia estadística entre ambos grupos.
- d. La PCR sirve como marcador de SNTP, debido a que existe diferencia significativa en el valor calculado en pacientes con SNTP, el cual será más alto, a comparación del calculado en pacientes sanos.

- e. El APGAR al nacimiento, tanto al minuto como a los 5 minutos, estará más bajo en un paciente con SNTP que en un paciente sano.
- f. Los factores maternos que mostrarán significancia para SNTP al analizarse conjuntamente serán corioamnionitis y RPM>18h.
- g. Los factores neonatales que mostrarán significancia para SNTP al analizarse conjuntamente serán la prematuridad, bajo peso al nacer, la PCR y el INL.
- h. No existe diferencia significativa al utilizar ambos puntos de corte del INL y compararlos.

5. MATERIAL Y METODO

5.1 Diseño del estudio:

Observacional, analítico, transversal retrospectivo.



5.2 Población, muestra y muestreo:

Población

Neonatos cuyo diagnóstico figura como SEPSIS NEONATAL (P36.9), provenientes del servicio de neonatología, hospitalización o unidad de cuidados intensivos en el Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014 - 2019.

Hubo un total de 1734 neonatos con el diagnóstico de SN entre estos años.

Criterios de selección de los neonatos: Inclusión y Exclusión

Inclusión

- Neonato con 0 – 72 horas de vida.
- Neonato con historia clínica completa.
- Neonato que cuente con hemograma completo.

Exclusión

- Neonato con enfermedad cardiovascular.
- Neonato con >72h de vida.
- Neonato de 30 o menos semanas de edad gestacional.
- Neonato en cuya historia clínica se documente uso de antibióticos previa toma de hemograma.
- Neonato cuya madre cuente con trastorno hipertensivo del embarazo.

Se utilizaron historias clínicas físicas facilitadas por el Hospital Cayetano Heredia, Piura, las mismas que se revisaron una por una in situ.

Unidad de análisis

Neonatos cuyo diagnóstico figura como SEPSIS NEONATAL del servicio de neonatología, hospitalización o unidad de cuidados intensivos en el Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014 - 2019 que cumpla los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de muestreo

Historia clínica física de neonatos cuyo diagnóstico figura como SEPSIS NEONATAL del servicio de neonatología, hospitalización o unidad de cuidados intensivos en el Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014 - 2019, que cumpla los criterios de inclusión y exclusión.

Marco Muestral

Conformado por los números de las historias clínicas, ordenados de forma ascendente con números de los neonatos que cumplan los criterios de selección.

Tamaño de muestra

Se utilizó una proporción estimada del 0.3%. según la guía MINSA Hospital Cayetano Heredia 2013 - Lima **(22)**.

Se hallará de una manera probabilística, utilizando la fórmula para cálculo de proporciones para una población finita, teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95% y un margen de error de 5%:

$$n = \frac{N \times z^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z^2 \times p \times q}$$

N = Total de neonatos con el diagnóstico de sepsis neonatal nacidos durante el periodo de evaluación

$$Z = 1.96$$

$$p = 0.423$$

$$q = 0.577$$

$$d = 0.05$$

Al realizarse con el programa EPIDAT, obtenemos una muestra de 115.

En el estudio se utilizaron 145 historias clínicas de neonatos, cumpliendo así, una muestra objetivo que supera el mínimo requerido.

5.3 Procedimientos y técnicas

1. El estudio se realizará entre los meses de febrero de 2020 a setiembre del 2020 en el Hospital Cayetano Heredia, Piura.
2. Se solicitará autorización al Director del Hospital.
3. Se buscará las historias clínicas de los pacientes en la zona de neonatología, hospitalización y unidad de cuidados intensivos del Hospital Cayetano Heredia y se empleará las de los neonatos cuyas historias clínicas figuran con el diagnóstico de sepsis neonatal del año 2014 a 2019.
4. Se llenará la ficha de recolección de datos a partir de la información de las historias clínicas y se formarán dos grupos, aquellos cuyos criterios cumplen la definición de sepsis neonatal temprana probable y aquellos que no.

5. Se registrarán los datos que se obtengan de las fichas de recolección de datos.
6. Las comparaciones entre grupos se realizarán utilizando la prueba T de Student para poblaciones dependientes. La significancia estadística que se utilizará será de $p < 0.05$. Así mismo se realizarán análisis bivariados y multivariados.
7. Se efectuarán las conclusiones e informe final.

5.4 Plan de análisis de datos

1. Se organizará una base de datos en SPSS con la información de las fichas de recolección de datos, especificada en el Anexo A.
2. Se formará una base de datos aplicando el programa SSPS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 22 en Microsoft Excel, que se encarga del procesamiento y tabulación de los datos que llenamos en las fichas de recolección.
3. Se procederá a realizar un análisis bivariado y multivariado con los datos de las fichas.

5.5 Aspectos éticos:

El estudio se basa y acata las reglas y normas impuestas por la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO) y el Código de Ética establecido por el Colegio Médico del Perú y de la OMS. De esta manera, también cumplirá los requisitos dados en la Declaración de Helsinki **(31)**. Así mismo, se cumplen los cuatro principios fundamentales de la ética: beneficencia, autonomía, no maleficencia y justicia.

Todos los datos expuestos tendrán como principal propósito, mejorar la salud de la Sociedad Peruana.

La totalidad de los datos será confidencial. Únicamente serán empleados para la investigación, y así mismo se salvaguardará la identidad de los participantes de este estudio.

6. PRESUPUESTO:

El presupuesto de todo el trabajo de investigación fue de 1800 PEN, lo cual fue autofinanciado.

7. RESULTADOS

Se analizaron 145 historias clínicas de neonatos, de los cuales 74 fueron diagnosticados de sepsis neonatal temprana probable y 71 resultaron sanos.

TABLA 1:

ANÁLISIS BIVARIADO DE LOS FACTORES MATERNOS ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

	Controles				Casos				p*
	Media	Desviación estándar	Recuento	% de N columnas	Media	Desviación estándar	Recuento	% de N columnas	
EDAD MATERNA	28	7			30	7			0.143
EDAD GESTACIONAL	35	3			35	3			0.244***
NÚMERO DE GESTACIÓN	2	1			3	1			0.019
NÚMERO DE CPN	5	3			5	3			0.153
CALIDAD DEL CPN									
Buen CPN (≥ 6)			38	53.5%			30	40.5%	0.117
Mal CPN (< 6)			33	46.5%			44	59.5%	
ANTECEDENTE DE PREMATURIDAD									
No			63	88.7%			61	82.4%	0.281
Sí			8	11.3%			13	17.6%	
NÚMERO DE PREMATUROS									
0			63	88.7%			61	82.4%	0.242
1			7	9.9%			11	14.9%	
2			1	1.4%			1	1.4%	
3			0	0.0%			1	1.4%	
FACTORES DE RIESGO									
No			31	43.7%			30	40.5%	0.377**
ITU 3er T			27	38.0%			30	40.5%	
RPM $> 18h$			5	7.0%			11	14.9%	
TIPO DE PARTO									
Vaginal			24	33.8%			21	28.4%	0.480
Cesárea			47	66.2%			53	71.6%	

* Chi2 de Poisson

** Chi2 de homogeneidad

*** Distribución no normal: Se utilizó U de Mann-Whitney

En la tabla número 1, al realizar el análisis bivariado, la variable que presentó asociación con SNTP fue: número de gestación (P=0,019).

Las variables que no mostraron asociación fueron: edad materna, edad gestacional, número de CPN, calidad del CPN, antecedente de prematuridad, número de prematuros, factores de riesgo, tipo de parto.

**TABLA 2:
ANÁLISIS BIVARIADO DE LOS FACTORES NEONATALES ASOCIADOS A
SEPSIS NEONATAL TEMPRANA**

	Controles				Casos				P*
	Media	Desviación estándar	Recuento	% de N columnas	Media	Desviación estándar	Recuento	% de N columnas	
PESO AL NACER	2286		902		2214		828		0.764**
APGAR AL 1 MIN	8		1		7		2		0.000**
APGAR A LOS 5 MIN	9		1		8		1		0.011**
SEXO									
Femenino			34	47.9%			26	35.1%	0.119
Masculino			37	52.1%			48	64.9%	
FRN									
PREMATURIDAD									
No			24	33.8%			19	25.7%	0.284
Sí			47	66.2%			55	74.3%	
FRN PESO AL NACER									
Peso normal			27	38.0%			28	37.8%	0.961
BPN			28	39.4%			30	40.5%	
MBPN			16	22.5%			15	20.3%	
EBPN			0	0%			1	1.4%	
LEUCOCITOS	11600.00 ^a				14945.00 ^a				0.051**
NEUTRÓFILOS	6220.2000 ^a				9098.9500 ^a				0.001**
SEGMENTADOS	6891.36	3553.9			9769.55	5614			0.000
ABASTONADOS	186.66	225.62			298.69	534.34			0.103
LINFOCITOS	4205.71				3559.16				0.002**
PLAQUETAS	221,901.41	57150.717			210135.14	72996.402			0.280
ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO	1.81	1.01			3.18	1.65			0.000**
ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO	0.03	0.03			0.03	0.06			0.262**
PCR (mg/dl)	0.09	0.105			0.79	1.924			0.001**

* Chi2

** Distribución no normal: Se utilizó U de Mann-Whitney

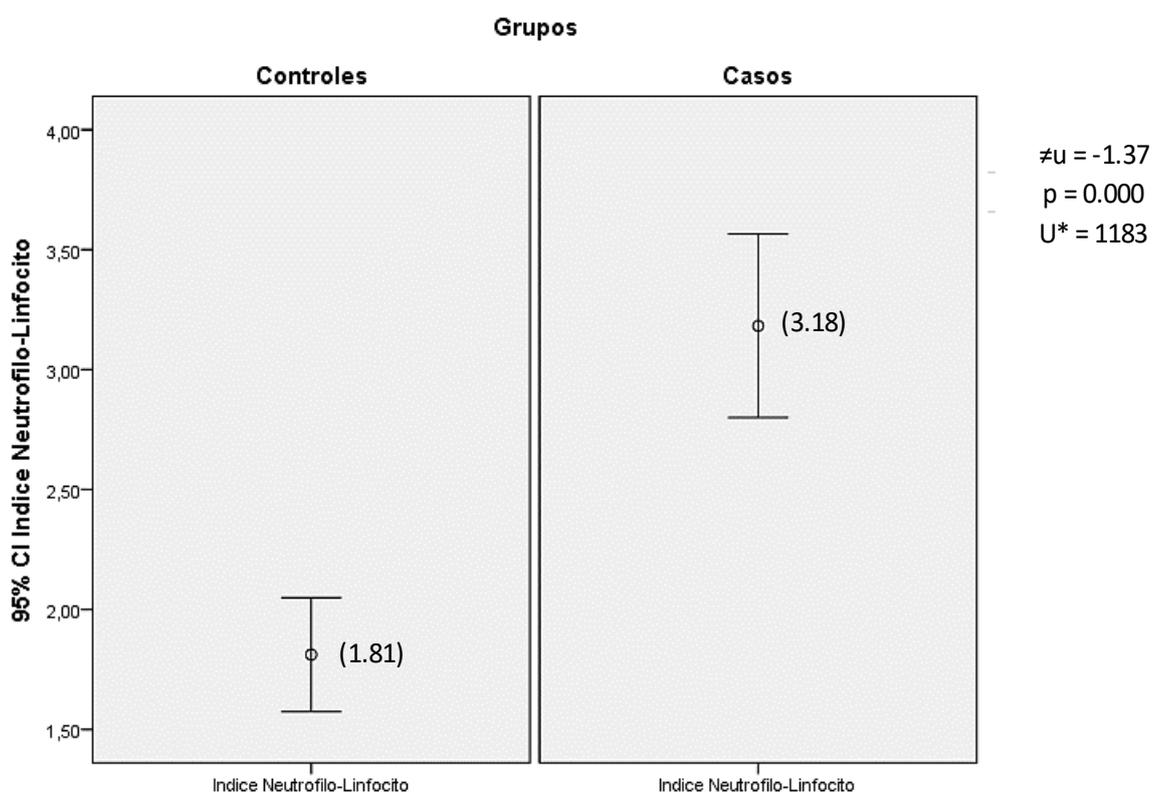
^a = mediana

En la tabla número 2, al realizar el análisis bivariado, las variables que presentaron asociación con sepsis neonatal temprana probable fueron: APGAR al primer minuto (P=0,000), APGAR a los 5 minutos (P=0,011), neutrófilos (P=0,001), segmentados (P=0,000), linfocitos (P=0,002), INL (P=0,000) y PCR (P=0,001).

Las variables que no mostraron asociación fueron: Peso al nacer, sexo, FRN prematuridad, FRN peso al nacer, leucocitos, abastados, plaquetas, índice neutrofílico (I/T).

GRÁFICO 01:

ÍNDICE NEUTRÓFILO – LINFOCITO COMO MARCADOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



*Prueba U de Mann-Whitney

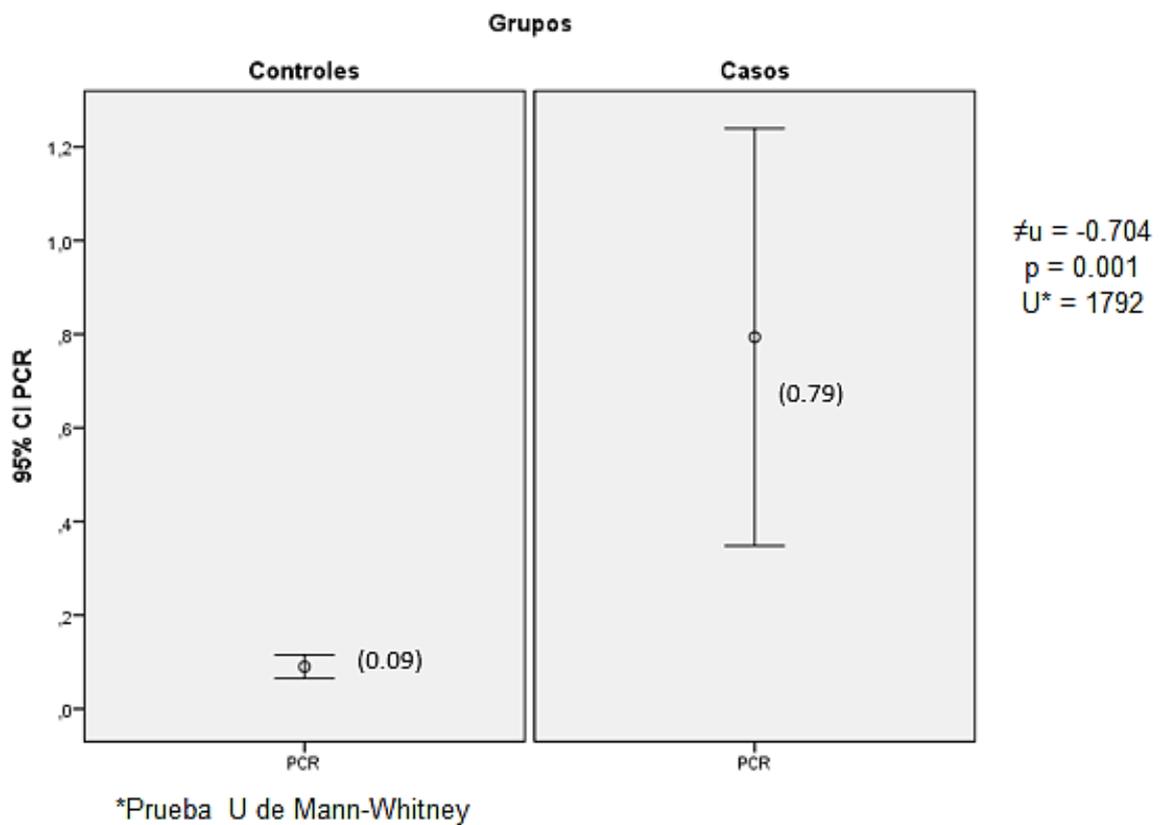
En el gráfico número 1 se puede observar que la media del INL es mayor (3,18 con un IC de 1,7 a 2,1) en los casos que en el grupo de los controles (1,81 IC de 2,7 a 3,6).

Se puede observar que los intervalos de confianza no se cruzan.

Al realizar la Prueba U de Mann-Whitney, se obtuvo una U de 1183 con un valor $p=0,000$ lo que enmarca que hay una diferencia significativa en ambos grupos. Con esto podemos corroborar nuestra hipótesis alterna, que el INL es mayor en pacientes con sepsis neonatal temprana probable.

GRÁFICO 02:

PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR DE SEPSIS TEMPRANA



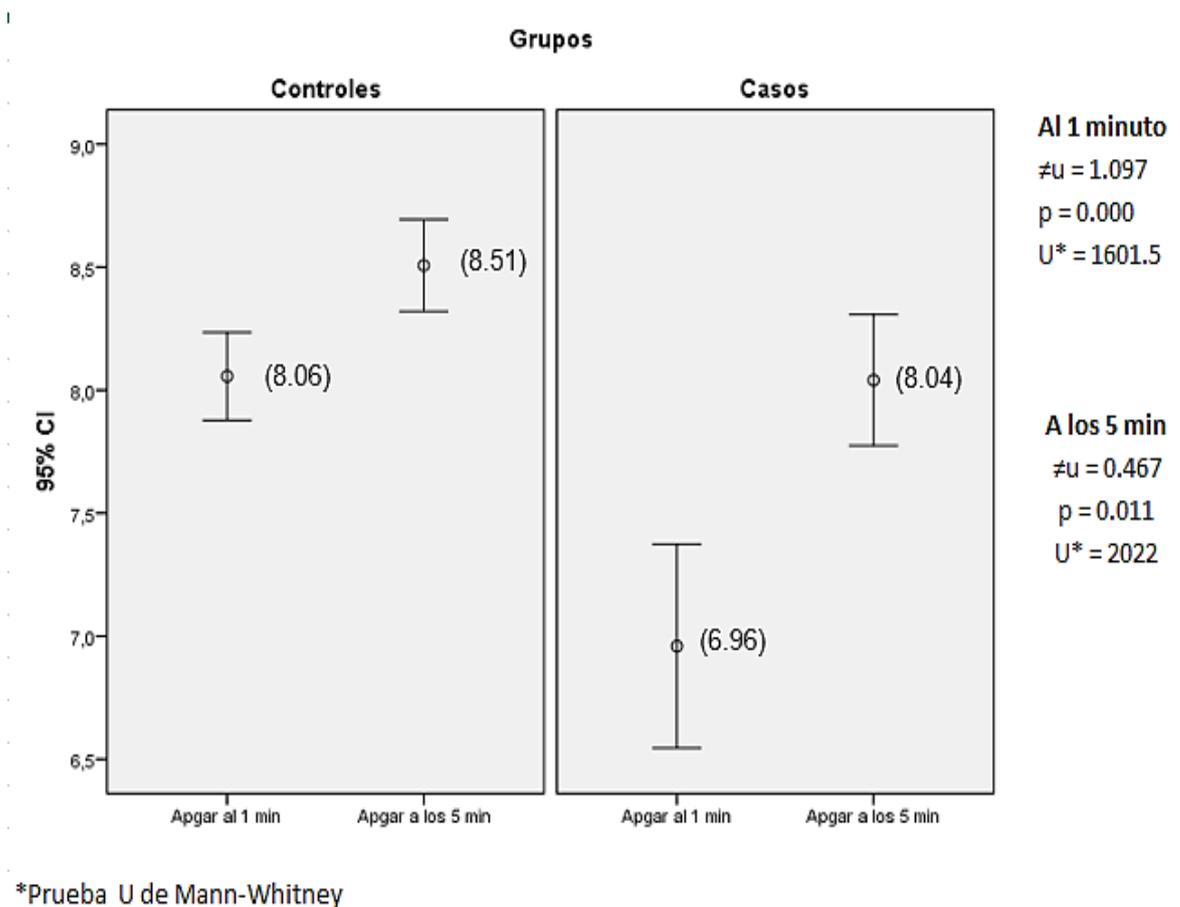
En el gráfico número 2, la media del PCR es mayor en los casos (0,79 con un IC de 0,37 a 1,3) que en los controles (0,09 con un IC de 0,08 a 0,1).

Se puede observar que los intervalos de confianza no se cruzan, sin embargo, el IC en los casos es muy amplio.

Al realizar la prueba U de Mann-Whitney, se obtuvo una U de 1792 con un valor $p=0,001$ lo que demuestra que hay una diferencia significativa entre ambos grupos. Con esto se puede corroborar la hipótesis de que la PCR es mayor en los casos que en los controles, en pacientes con sepsis neonatal temprana probable.

GRÁFICO 03:

APGAR AL NACIMIENTO COMO MARCADOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA



En el gráfico número 3, la media del APGAR al minuto es menor en los casos (6.96 con un IC de 6,55 a 7,38) que en los controles (8,06 con un IC de 7,82 a 8,24).

Se puede observar que los intervalos de confianza no se cruzan.

Al realizar la prueba U de Mann-Whitney, se obtuvo una U de 1601 con un valor $p=0,000$ lo que demuestra que hay una diferencia significativa entre ambos grupos. Con esto se puede corroborar la hipótesis de que el APGAR al minuto es menor en los casos que en los controles, en pacientes con sepsis neonatal temprana probable.

Con respecto al APGAR a los 5 minutos, se puede observar que la media en los casos (8,04 con un IC de 7,8 a 8,32) es menor que en los controles (8,51 con un IC de 8,32 a 8,7).

Se puede observar que los intervalos de confianza en este caso, tampoco se cruzan.

Al realizar la prueba U de Mann-Whitney, se obtuvo una U de 2022 con un valor $p=0,011$ lo que demuestra que hay una diferencia significativa entre ambos grupos. Con esto se puede corroborar nuestra hipótesis de que el APGAR a los 5 minutos es menor en los casos que en los controles, en pacientes con sepsis neonatal temprana probable.

TABLA 03:**ANÁLISIS MULTIVARIADO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA AJUSTADOS POR FACTORES MATERNOS.**

	B	Sig.*	OR	95% C.I. para EXP(B)	
				Inferior	Superior
EDAD MATERNA	0.004	0.899	1.004	0.943	1.069
NUMERO DE GESTACIÓN	0.264	0.121	1.302	0.933	1.817
ANTECEDENTE DE PREMATURIDAD	-0.284	0.829	0.753	0.058	9.855
NUMERO DE PREMATUROS	0.388	0.708	1.475	0.193	11.267
CALIDAD DEL CONTROL PRENATAL	0.564	0.289	1.758	0.619	4.992
NUMERO DE CPN	0.004	0.968	1.004	0.819	1.231
TIPO DE PARTO	0.308	0.414	1.36	0.651	2.844
CONSTANTE	-1.271	0.237	0.28		

Variables Dependientes: Sepsis Neonatal Temprana.

Variables especificadas en el paso 1: Edad Materna, Numero de Gestación, Antecedente de Prematuridad,

Numero de Prematuros, Calidad del Control Prenatal, Numero de CPN, Tipo de Parto.

*Regresión logística binaria.

Al realizar el análisis multivariado de sepsis neonatal temprana probable, ajustada por factores maternos, ninguna variable demostró asociación significativa con sepsis neonatal temprana.

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1)}} .$$

$$P(y) = 0$$

TABLA 04:

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA AJUSTADA POR FACTORES NEONATALES.

	Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	Inferior	Superior
Paso 1^a								
Severidad del INL	2,063	0,488	17,838	1	0,000	7,868	3,021	20,494
PCR	2,896	1.303	4,935	1	0,026	18,096	1,406	232,865
APGAR al 1 min	-,973	0,237	16,836	1	0,000	0,378	0,237	0,602
Constante	6,289	1.795	12,272	1	0,000	538,780		

"a" → Variables especificadas en el paso 1: Severidad del INL, PCR, APGAR al 1 min

*Regresión logística binaria.

Al realizar el análisis multivariado de sepsis neonatal temprana probable ajustada por factores neonatales, se obtuvo que:

- El INL elevado (mayor de 3 puntos) incrementa en 7,8 veces más el riesgo de presentar sepsis neonatal temprana con respecto a un INL menor de 3 puntos (OR=7.8; IC: 3,0 – 20,4)
- Asimismo, el riesgo de sepsis neonatal temprana aumenta por cada incremento de 2,9mg/dl de PCR y por cada unidad (0,9) que disminuye el puntaje de APGAR al 1er minuto.

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1)}}.$$

$$P(y) = \frac{1}{1 + e^{-(6.289 + 2.063 X_1)}}$$

TABLA 05: COMPARACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE DE INL PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

		Grupos		x ²	p
		Controles	Casos		
INR MAYOR DE 3	INL menor de 3	61 (85.9%)	37 (50.0%)	21,335 ^a	0.000
	INL mayor igual de 3	10 (14.1%)	37 (50.0%)		
INR MAYOR DE 2.7	INL menor de 2.7	59 (83.1%)	33 (44.6%)	23,164 ^a	0.000
	INL mayor igual de 2.7	12(16.9%)	41 (55.4%)		

a : Chi-cuadrado de Pearson
Significación asintótica (bilateral)

Al realizar la comparación de los puntos de corte de INL para SNT a través de la prueba Chi² de Pearson, se obtuvo que:

- Utilizando un punto de corte de 3, de los 74 casos empleados en el estudio, salieron como sépticos el 50% (37).
- Utilizando un punto de corte de 2.7, de los 74 casos empleados en el estudio, salieron como sépticos 55.4% (41).
- En ambos puntos de corte, se obtuvo una significación asintótica bilateral (p=0,000).

8. DISCUSIÓN

Con respecto a los factores maternos asociados a SNTP, se encontró que la única variable que mostró asociación significativa fue el número de gestación; esto difiere del estudio realizado por Thapa et al. (32), en el cual no hubo asociación entre ambas variables, no obstante, se determinó que hijos de madres multíparas eran más propensos a desarrollar sepsis neonatal temprana

(OR 1.33 95% IC 0.82-2.16) $P > 0,05$. En el estudio realizado por Romero Guzmán **(33)**, se concluye que las madres multíparas tuvieron hijos con el mayor porcentaje de sepsis neonatal (51.9 %), sin embargo, no hubo una asociación significativa $p = 0,487$. Esto podría deberse a que la muestra en ambos estudios mencionados, es superior (>200). Así mismo, mi resultado obtenido del análisis bivariado, difiere de estudios que analizan factores de riesgo y sepsis neonatal temprana, en los que en la mayoría, la primiparidad es un factor de riesgo para sepsis neonatal temprana **(34)**. Cabe mencionar, la gran tasa de multiparidad en nuestra localidad, en un estudio realizado en el Hospital Santa Rosa, la prevalencia de gestantes multíparas fue de 88.28% **(35)** y en el Hospital Cayetano Heredia fue de 76.74% **(36)**, lo cual podría explicar también nuestros resultados.

Con lo que corresponde a los factores neonatales asociados a sepsis neonatal temprana probable, las variables significativas fueron: PCR, INL, APGAR al 1er y 5to minuto, neutrófilos, segmentados y linfocitos. Esto concuerda con el estudio realizado por Puello Ávila **(37)**. "Utilidad de la proteína C-reactiva en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana", en el cual la PCR tuvo significancia en el grupo de pacientes que desarrolló sepsis ($p < 0,001$) con un RR de 7,062. Esto sucede debido a que tanto en el Perú como el mundo, la PCR se usa como un marcador inflamatorio. La sepsis, al implicar una respuesta inflamatoria exagerada, va a elevar este marcador. Por este motivo, actualmente la PCR es útil para definir si un paciente se trata como séptico. Con respecto al APGAR, nuestros resultados concuerdan con el estudio de Adatara et al **(34)** en donde tanto el APGAR al minuto y a los 5 minutos se asociaron significativamente a sepsis neonatal temprana ($P < 0,001$) con un AOR al 1' 1.42 y un AOR al 5' de

1.89. El INL, concuerda con el estudio de Heriyanto et al. **(38)**, en el cual la media del INL en neonatos sépticos fue de 2.94 y en los sanos de 1.58, datos muy similares a este estudio, 3.18 y 1.81, respectivamente.

En el presente estudio, el promedio del índice neutrófilo linfocito en los casos obtenidos es de 3,18 y en los controles es de 1,81 ($p = 0,000$). Este resultado obtenido es similar al estudio de Wilar Rocky **(28)**, en el que se obtuvo un promedio de INL en los casos de 2.82 ± 2.29 y controles de 0.82 ± 0.32 , en el cual, tras realizar un análisis de regresión logística, se halló una correlación significativa ($P < 0.0001$) entre el INL y la incidencia de sepsis. Concluye que a mayor valor del INL, mayor es la incidencia de SNT. Así como también concuerda con el estudio realizado por Omran et al. **(27)**, donde el INL para los casos y controles fue de 2.9 ± 1.7 vs. 1.6 ± 0.4 , respectivamente. Así mismo, determinó que el mejor punto de corte era de 2.7, ya que este cuenta con una sensibilidad de 80%, 57.1% especificidad, demostrando así una correlación significativa ($p < 0,001$) al compararse con una PCR de 10mg/L, que cuenta con sensibilidad de 83.1% y especificidad de 85.9%. Este valor de PCR en nuestro medio se considera positivo y ameritaría tratamiento, motivo por el que en este estudio tomaríamos como uno de los dos puntos de corte del INL al valor de 2.7, lo cual hablaremos más detalladamente en la discusión de puntos de corte.

Al analizar a la PCR, como marcador de SNT, obtuvimos una asociación significativa con SNT ($P = 0,003$) con una media de 7.9mg/L en los casos cuando se utiliza un punto de corte $>5\text{mg/L}$ para definir positividad de este marcador. Estos resultados concuerdan con el estudio de Popowski et al. **(39)**, en el cual también una PCR del recién nacido $>5\text{mg/L}$ se asoció significativamente con sepsis neonatal temprana ($p < 0.05$); así mismo se

obtuvo un OR de 14.7, cifra muy similar a la obtenida en mi estudio, la cual es de 18. Esto para nuestro medio es de suma importancia ya que la PCR es un examen de laboratorio de bajo costo y de fácil acceso en la mayoría de hospitales y centros de salud, donde médicos serumistas podrían utilizar este recurso para tomar mejores decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas. La media de 7.9mg/L se asemeja al estudio de Vásquez Gonzales **(40)**, en donde se obtuvo un valor $P < 0,009$, cuando la PCR era de 8mg/L a más con una S de 0.47, E de 0.75, VPP 0.37 y VPN 0.82 para diagnóstico de SNT. Para este estudio se eligió un punto de corte de $>5\text{mg/L}$ debido a que hasta $\frac{1}{4}$ de pacientes con sepsis neonatal temprana pueden tener valores nulos o bajos de PCR ($<10\text{mg/L}$), lo cual ocurre mayormente, en recién nacidos de bajo peso y pretérmino, siendo estos los principales factores de riesgo para sepsis neonatal temprana que se mencionan en la literatura **(41)**.

Al analizar al Apgar como marcador de Sepsis neonatal temprana, obtuvimos que tanto el APGAR al minuto como a los 5 minutos, tuvieron asociación significativa con SNTP ($P=0.000$) y ($P=0,005$) respectivamente. Esto sucede igualmente en el estudio de Yismaw et al. **(42)**, en el cual se vio que los neonatos que tuvieron un bajo APGAR al nacimiento, tuvieron 2.7 veces más de riesgo de tener sepsis neonatal ($\text{AOR}=2.69$). Esto se debería que un APGAR bajo al nacimiento conlleva a una resucitación, y son estas maniobras, las que exponen al recién nacido a microbios causantes de sepsis. Cabe mencionar que el que tuvo mayor significancia y en la cual a su vez, los IC se alejan más, fue el APGAR al minuto. Esto último se asemeja al estudio de Lorduy et al. **(43)** en el cual, únicamente el APGAR al minuto tuvo asociación significativa ($0,0001$), mas no el APGAR a los 5 minutos ($p=1,000$). Esto podría explicarse

con que la mayoría de neonatos reaniman rápidamente y no necesitarán de maniobras mucho más invasivas que requieren de mayor tiempo, por lo cual el APGAR a los 5 minutos será de un valor más alto **(44)**.

Al realizar el análisis multivariado de SNT ajustado por factores maternos, se obtuvo que ninguna variable materna tiene asociación significativa con SNTP. Esto difiere del estudio de Burga et al. **(45)**, en el que se obtuvo que sí existe asociación significativa entre ciertas variables tras realizar este mismo análisis, como lo son: inadecuado control prenatal -ORa: 3,315 (IC95%: 1,452-7,567), ruptura prematura de membranas -ORa: 2.789 (IC95%: 1,035-7,511), ITU tercer trimestre ORa: 2.947 (IC95%: 1,063-8,174). Como se mencionó, estas variables no mostraron significancia, como ejemplo, en la variable control prenatal obtuvimos un OR de 1.75 (P=0.289). También difiere del estudio de Pérez et al. **(46)**, en el cual tras realizado el análisis multivariado de SNT y factores de riesgo se halló que la edad materna <15 años tiene un OR de 3.5 (p<0,005), en cambio en el presente estudio se halló un OR de 1 (p=0,89). Esta diferencia con los estudios mencionados se podría deber a que, en el presente estudio, al seleccionar la muestra, la población que se utilizó fueron pacientes diagnosticados con sepsis neonatal temprana según el criterio de los doctores de la institución pertinente, ya sea correcto o incorrecto este diagnóstico. Esto explicaría que tanto las madres de los pacientes catalogados como casos como las madres de los controles, tengan similares factores de riesgo. Así mismo, al ser un estudio retrospectivo, no se puede saber si se hizo una adecuada documentación del diagnóstico de las patologías, como son una ITU, una corioamnionitis, etc. Cabe mencionar que la muestra utilizada en este último estudio mencionado, es superior (186 vs 145). No obstante, nuestro estudio

concuera con el estudio realizado por Rumi Pérez **(29)**, en el cual, tras realizar el análisis multivariado de factores maternos asociados a sepsis neonatal temprana, ni la edad materna ni factores de riesgo como ITU, corioamnionitis, RPM>18h, tuvieron significancia estadística ($p>0,05$).

Al realizar el análisis multivariado de sepsis neonatal temprana probable ajustada por factores neonatales, se obtuvo que el INL, PCR y el APGAR al primer minuto, tuvieron asociación significativa. Con respecto al APGAR, el presente estudio concuerda con el estudio de Akalu et al. **(47)** y con el de Ferrer et al. **(48)** en los cuales, tras realizar un análisis multivariado, se obtuvo que un APGAR bajo (<7) al minuto, tiene asociación significativa con sepsis neonatal temprana AOR = 3.2, 95% CI = 1.3–7.7, y OR= 0.174 CI=0.072-0.423 respectivamente. Este último resultado es muy similar al presente estudio, ya que se obtuvo un OR= 0,378 con un IC de 0,23 a 0,602. Esto podría explicarse ya que tanto en dicho estudio y en el presente, la media de la edad gestacional de neonatos es de <37 semanas, es decir, la mayoría son prematuros. Sin embargo, con el primer estudio mencionado, la mayoría de neonatos participantes son a término, entre las 37-42ss. El presente estudio difiere de trabajos, que demuestran que únicamente el APGAR bajo a los 5 min es un factor de riesgo para sepsis, como sucede en el trabajo de Iyo Alberti **(49)** en donde se encontró un OR de 5,69 $p=0.023$ para el APGAR a los 5 minutos. El motivo por el cual el APGAR al minuto es significativo en el presente estudio, se podría explicar con que la mayoría de las pacientes de los casos fueron diagnosticados con criterios clínicos (87%) y con el hecho de que un APGAR bajo al primer minuto, indicaría el uso de maniobras de resucitación, como son intubación, apoyo ventilatorio, reanimación, entre otras, las cuales tienen

asociación significativa con SNT, como se explicó anteriormente. La no significancia del APGAR a los 5 minutos pudo deberse al tamaño muestral, dado que en el estudio de Romero et al. **(50)**, realizó un estudio de casos y controles, en donde se incluyó a 148 pacientes, 74 casos y 74 controles, cifra muy similar a la de este trabajo, el cual tampoco mostró asociación significativa con este parámetro. La PCR concuerda con el estudio de Benitz et al. **(51)** en el que valores de PCR de 1-2mg/dl tuvieron un VPP de 5% y de 12% para sepsis probada y sepsis probable respectivamente, sin embargo, cuando el valor fue más de 5 (aumento en aprox. 3mg/dl) el riesgo para sepsis probada fue >10%, ya que en mi estudio, tras realizado el análisis multivariado, se pudo determinar que cuando la PCR aumenta en 2.9 mg/dl, aumenta el riesgo de SNT. Así mismo cabe mencionar que en otros estudios también se ha demostrado la utilidad de este marcador para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, mostrando asociación significativa, como es el caso del estudio realizado por Aydemir et al. **(52)**, el cual encontró que el punto de corte de 2.6mg/dl de PCR para diagnóstico de SNT tiene 80.6% de sensibilidad y 83.% de especificidad, un valor muy similar a la de este estudio, si tomamos en cuenta un aumento de la PCR desde negativa hasta 2,9. Sin embargo, difiere del resultado del estudio efectuado por Huidobro Chávez **(53)**, en el cual, tras realizar el análisis multivariado, se halló que una PCR elevada (>10mg/dl) es factor protector para un recién nacido con respecto a la sepsis neonatal con un OR de 0.39 $p < 0.05$. Esta diferencia podría deberse a que la PCR puede demorar en aumentar hasta 12-24h. Cabe resaltar que la importancia de este marcador es su capacidad para sobre todo descartar sepsis neonatal temprana, con un valor predictivo de 99.7% cuando se hacen mediciones seriadas, motivo

por el cual podríamos utilizar los resultados del presente estudio para cuando se tomen controles de PCR, y si vemos un aumento de 3 a más de este parámetro poder guiar nuestras decisiones en el paciente **(54)**. En relación al INL, nuestros resultados se asemejan varios estudios en donde el INL se asocia significativamente ($p < 0,005$) a sepsis neonatal temprana. Li Tiewei et al. **(55)** en su estudio realizado participaron 1480 neonatos encontró que los pacientes en el grupo de sepsis neonatal tenían el nivel más alto de NLR, así mismo, tras realizar el análisis multivariado, se obtuvo que el INL tiene un OR = 1:445, 95% (CI 1.301-1.604, $P < 0:001$). La diferencia del OR hallado en dicho estudio, con el OR establecido en este estudio (7.8), podría deberse a la gran diferencia de tamaño muestral entre ambos trabajos. También podría deberse a que, en el estudio mencionado, la gran mayoría de pacientes, 737, se seleccionó teniendo en cuenta un hemocultivo positivo, en cambio solo 555 del total de pacientes fue seleccionado sin utilizar hemocultivo, es decir con parámetros clínicos y/o laboratoriales, lo cual conforma el 100% de nuestra población muestreada. Algunas variables que no mostraron asociación significativa en nuestros hallazgos, pero sí lo demuestran en otros estudios son el peso al nacer ($p = 0,614$) y prematuridad ($p = 0,284$). En el estudio de Julca Ramírez **(14)** Un peso $< 2500\text{kg}$, aumentó cuatro veces la probabilidad de sepsis neonatal temprana (OR=4.1 IC=1.8-9.3 $P = 0.000$) y una EG $< 37\text{ss}$ aumentó cuatro veces la probabilidad de tener sepsis (OR=4.1 IC=1.8-9.3 $P = 0.000$). Esta diferencia se podría explicar con el tamaño muestral utilizado, el cual fue el doble que la nuestra. Así mismo, como lo reporta la última guía de práctica clínica del MINSA 2019 de sepsis neonatal, el peso al nacer toma mucha más importancia cuando este es $< 1500\text{g}$, sin embargo, en el presente estudio el promedio fue de 2214

en los casos, lo cual explicaría la falta de significancia. Así mismo, al tener un promedio de 35 semanas en los casos y controles, no hay diferencia notable con un recién nacido a término de 37, y como las guías refieren, la prematuridad recién toma valor importante, cuando la EG menor de 28 semanas.

Con respecto a los puntos de corte, al seleccionar como punto de corte tanto a 3 como a 2.7, se demostró significancia estadística en ambos casos ($p=0,000$) con respecto a SNT. Cabe resaltar, que, al utilizar un punto de corte menor, es decir de 2.7, se pudo captar más neonatos infectados con sepsis neonatal, lo cual es de mucha utilidad ya que otorga una ventaja de poder tratar más oportunamente y a una mayor cantidad de pacientes que en realidad estén padeciendo esta grave enfermedad. El punto de corte de 3, de igual manera, es muy importante ya que existen artículos en donde se halló que la media del INL en los casos fueron valores de más de 3, como por ejemplo 3.88 ± 1.78 vs 2.3404 ± 1.98 $p=0,045$ en los controles **(56)** y 3.16 ± 1.72 vs 0.99 ± 0.75 respectivamente **(57)**; así mismo, se menciona en la literatura que cuando el INL es >3 , este cuenta con una sensibilidad de 40% y una especificidad de 81.4% **(58)**. Mencionar también el estudio de Stein et al. **(59)** se halló que los neonatos con sepsis tenían valores del $\text{INL} > 3$ ($p = 0,01$). El punto de corte de 2.7, se seleccionó ya que como se mencionó anteriormente, se ha demostrado que, con este punto de corte, se obtiene una sensibilidad de 80 y una especificidad de 57.1%. para el diagnóstico de SNT. Así mismo, cabe decir que en el estudio realizado por Sumitro et al. **(60)**, se halló que la probabilidad de que neonatos con un $\text{INL} \geq 2.12$ tengan un cultivo positivo era casi del doble (RR 1.867 $P < 0,0011$), en cambio cuando el INL se combinó con un PCR aumentado, el riesgo de dar positivo al hemocultivo, fue más del doble

(RR=2.106 P<0,001). Dicho esto, podríamos utilizar ambos marcadores en conjunto y así poder reducir con mayor eficacia, las terapias antibióticas innecesarias y largas estancias hospitalarias, recalcando una vez más la utilidad de estos para ayudarnos a diagnosticar SNT. Por último, estos puntos de corte han sido seleccionados en base a estudios, ya mencionados anteriormente en la discusión **(26, 27)** que utilizan criterios laboratoriales y/o clínicos para definir a un caso. Al contrario de esto, estudios en los que únicamente se utiliza el hemocultivo positivo para definir un caso **(29, 61)**, utilizan y definen como mejor punto de corte a un 6.18 (S 55.4% y E 86.9%) y de 5.34 (S75% y E 96%.) respectivamente. No obstante, el valor del coeficiente Kappa fue de 0.57 y 0.443, teniendo así, concordancia moderada. Para finalizar cabe resaltar, que en nuestro país y en la mayoría del mundo el uso de hemocultivos no es algo tan útil, ya que como se mencionó anteriormente, el hemocultivo sale casi siempre negativo y no es lo que decide si un paciente se debe tratar o no. Así mismo como se conoce, la mayoría de los centros de salud y hospitales del Perú no cuentan con las facilidades de poder realizar hemocultivo a todos los pacientes, otra razón para valorar la utilidad de los datos hallados en este estudio.

9. LIMITACIONES

- Al ser un estudio que se ha realizado únicamente en un hospital de la localidad, hay dificultad para la generalización y/o externalización de datos y conclusiones obtenidas, afectando así la validez externa.
- Sin embargo, lo que podría apoyar a la validez interna es que el hospital en el que se ha realizado el estudio, es el Hospital de Piura que cuenta con

mayor presupuesto y mejor infraestructura, motivo por el cual los exámenes de laboratorio, que son la base del presente estudio, son los más confiables.

- Con respecto al diseño del estudio, al ser un estudio retrospectivo, no se ha podido tener la certeza de que si los datos obtenidos en el estudio son datos que han ocurrido realmente. Esto se debe por la dificultad y el tiempo, que conlleva hacer un estudio prospectivo; cabe mencionar que este estudio se realizó en tiempo de la pandemia por el COVID19.
- Por último, con respecto a la muestra, fue la adecuada con el tema elegido de acuerdo a las fórmulas utilizadas, incluso esta se aumentó para incrementar la representatividad.

10. CONCLUSIONES

- El Índice Neutrófilo Linfocítico (INL) tiene utilidad para diagnosticar Sepsis Neonatal Temprana Probable en neonatos del Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014-2019.
- El INL asociado al nivel de PCR sérica y APGAR al minuto modifican el comportamiento de la variable sepsis neonatal temprana.
- Tanto un punto de corte de 3 y de 2.7 son útiles para predecir SNT en un paciente, no obstante, al utilizar el menor de estos, se puede abarcar así una mayor cantidad de pacientes enfermos.
- Ningún factor materno se asocia a sepsis neonatal temprana en neonatos del Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014- 2019.

11. RECOMENDACIONES

- **Utilizar el INL como ayuda diagnóstica, para así,** identificar y tratar precozmente a los neonatos con mayor riesgo de SNT, evitando desastrosas complicaciones, tanto en un sobretratamiento como un no tratamiento de esta entidad.
- Utilizar **PCR, fin ayudar a la toma de decisiones,** tanto **diagnósticas como terapéuticas** en pacientes con sospecha de SNT.
- **Tomar hemograma control en pacientes que nazcan con APGAR al minuto bajo,** debido a que tanto en este estudio como en otros ya mencionados en el trabajo, este se asocia a SNT
- **Utilizar tanto al INL como el PCR** al manejar a un paciente con SNT, dado que su **uso combinado aumentará la exactitud diagnóstica de un paciente,** en mayor medida de que si usan por separado.
-

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Guías de práctica clínica para la atención del recién nacido. Lima; 2007. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1027_DGSP198.pdf
2. Fuchsa A, Bielickia J, Mathurb S, Sharlandb M, Van Den Anker J. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. Paediatr Int Child Health [Internet]. 2018 [citado 20 Ene 2020] Nov; 38(sup1): S3-S6. doi: [10.1080/20469047.2017.1408738](https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1408738)
3. Cailles B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattnayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection

- surveillance network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2018 [Citado 20 Ene 2020]; Nov;103(6):547-553. doi: [10.1136/archdischild-2017-313203](https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313203)
4. Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental. Boletín epidemiológico. Hospital Nacional Docente Madre-Niño “San Bartolomé” Ministerio de Salud. Edición N° 1-2018. Lima; 2018. Disponible en: https://www.sanbartolome.gob.pe/documentos/epidemiologia/Boletin_Epidemiologia_01_2018.pdf
 5. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. The journal of pediatrics [Internet]. 2018 [citado 21 Ene 2020]; Oct; 201:1-6.e4. doi: [10.1016/j.jpeds.2018.05.048](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.048)
 6. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. American Academy of Pediatrics [Internet]. 2018 [citado 21 Ene 2020] Dec; 142(6): 1-6. doi: [10.1542/peds.2018-2894](https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894)
 7. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal [Internet]. 2019 [citado 22 Ene 2020] Jan; 32(1):143-153. doi: [10.1080/14767058.2017.1366984](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1366984)
 8. Alexander E, Susla G, Moffett S, Kitts H, Henderson S. Medication Therapy for Early-Onset Neonatal Sepsis. AACN Advanced Critical Care [Internet]. 2016 [citado 22 Ene 2020] 27(3), 253–258. doi: <https://doi.org/10.4037/aacnacc2016503>
 9. Pérez V. Etiología de la sepsis neonatal temprana y tardía en las UCIs de clínicas privadas de Lima-Perú [Tesis de Pregrado]. Lima: Repositorio Institucional Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/3721>
 10. Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos KM, Abarca-Alfaro DM, Bao-Castro V. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 22 Ene 2020]; 33(1):74-82. doi: [10.17843/rpmesp.2016.331.2010](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.331.2010)
 11. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine [Internet]. 2018 [citado 22 de Ene 2020] Jun;31(12):1646-1659. doi: [10.1080/14767058.2017.1322060](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060)

12. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. The Lancet [Internet]. 2017 [citado 22 Ene 2020] Oct 14;390(10104):1770-1780. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4)
13. Llatas C. Sepsis neonatal de inicio temprano en un hospital público de Lima - Perú 2017: un estudio descriptivo [Tesis de pregrado]. Lima: Repositorio Institucional Universidad Nacional Federico Villareal; 2018. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/1724>
14. Julca E. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en el hospital nacional P.N.P. Luis N. Sáenz en el periodo de enero del 2016 a setiembre del 2017 [Tesis de pregrado]. Lima: Repositorio Institucional Universidad Ricardo Palma; 2018. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1163>
15. Sheikh AM, Javed T, Afzal MF, Sheikh GA. Course and Complications of Early Onset Neonatal Sepsis: A Descriptive Study. Annals KEMU [Internet]. 2010 [citado 23 Ene 2020]; 16(4):307. doi: <https://doi.org/10.21649/akemu.v16i4.252>
16. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. Pediatr Clin North Am [Internet]. 2019 [citado 23 Ene 2020] Apr; 66(2):321-331. doi: [10.1016/j.pcl.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.003)
17. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. Pediatr Res [Internet]. 2017 [citado 23 Ene 2020] Oct;82(4):574-583. doi: [10.1038/pr.2017.134](https://doi.org/10.1038/pr.2017.134)
18. Boskabadi H, Zakerihamidi M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: A systematic review. Pediatr Neonatol [Internet]. 2018 [citado 24 Ene 2020] Aug;59(4):329-338. doi: [10.1016/j.pedneo.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.10.004)
19. Nguyen N, Vandenbroucke L, Hernández A, Pham T, Beuchée A, Pladys P. Early-onset neonatal sepsis is associated with a high heart rate during automatically selected stationary periods. Acta Paediatr [Internet]. 2017 [citado 24 Ene 2020] May; 106(5):749-754. doi: [10.1111/apa.13782](https://doi.org/10.1111/apa.13782)
20. Álvarez T, Martínez A, Santurio A, Fernández A. Valor predictivo de algunos exámenes de laboratorio clínico en la infección neonatal bacteriana precoz. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2009 [citado 24 Ene 2020]. v.81 n.2. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000200001
21. Tzialla C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis. Am J Perinatol [Internet]. 2018 [citado 25 Ene 2020] May;35(6):575-577. doi: [10.1055/s-0038-1639361](https://doi.org/10.1055/s-0038-1639361)

22. Servicio Neonatología y Cuidados Críticos Neonatales. Guía de práctica clínica para la atención del recién nacido con sepsis. Hospital Nacional Cayetano Heredia Ministerio de Salud. N° 451-2013. Lima; 2013. Disponible en:
http://www.hospitalcayetano.gob.pe/transparencia/images/stories/resoluciones/RD/RD2013/rd_451_2013.pdf
23. Martins EC, Silveira LD, Viegas K, Beck AD, Fioravanti G, Cremonese RV, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2019 [citado 3 Feb 2021]; 31(1):64-70. doi: [10.5935/0103-507X.20190010](https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190010)
24. Kaushik R, Gupta M, Sharma M, Jash D, Jain N, Sinha N, et al. Diagnostic and Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Early and Late Phase of Sepsis. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2018 [citado 3 Feb 2021]; 22(9):660-663. doi: [10.4103/ijccm.IJCCM_59_18](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_59_18)
25. Ju H, Shin W. Neutrophil to lymphocyte ratio as diagnostic marker in neonatal bacterial infection. Pediatr Ther [Internet]. 2018 [citado 24 Ene 2020] Volume: 08. Disponible en: <https://www.longdom.org/conference-abstracts-files/2161-0665-C8-073-004.pdf>
26. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. Journal of Pediatric Hematology/Oncology [Internet]. 2018 [citado 25 Ene 2020] May;40(4):e229-e232. doi: [10.1097/MPH.0000000000001059](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001059)
27. 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. Jornal de Pediatria [Internet]. 2018 [citado 25 Ene 2020] Jan-Feb; 94(1):82-87. doi: [10.1016/j.jped.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.03.006)
28. Wilar R. Diagnostic value of eosinopenia and neutrophil to lymphocyte ratio on early onset neonatal sepsis. Korean J Pediatr [Internet]. 2019 [citado 26 Ene 2020] Jun;62(6):217-223. doi: [10.3345/kjp.2018.06723](https://doi.org/10.3345/kjp.2018.06723)
29. Rumi S. Valor de la razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del hospital nacional dos de mayo [Tesis de Pregrado]. Trujillo: Repositorio Institucional Universidad Privada Antenor Orrego; 2018. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/4086>
30. Valencia W. Razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del hospital regional docente de Cajamarca, 2020 [Tesis de Pregrado]. Cajamarca: Repositorio Institucional Universidad Nacional de Cajamarca; 2021. Disponible en: <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/4213>

31. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. The world medical association, inc. [Internet]. 2008. Disponible en: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>
32. Thapa B, Thapa A, Aryal DR, Thapa K, Pun A, Khanal S, et al. Neonatal sepsis as a major cause of morbidity in a tertiary center in Kathmandu. JNMA J Nepal Med Assoc [Internet]. 2013 [citado 26 Ene 2020] Oct-Dec;52(192):549-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327225/>
33. Romero J. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital de Apoyo II- Sullana en el año 2017 [Tesis de Pregrado]. Piura: Repositorio Institucional Universidad Nacional de Piura; 2018. Disponible en: <http://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/1223>
34. Adatara P, Afaya A, Salia S, Afaya R, Konlan K, Agyabeng-Fandoh E, et al. Risk Factors Associated with Neonatal Sepsis: A Case Study at a Specialist Hospital in Ghana. The Scientific World Journal [Internet]. 2019 [citado 27 Ene 2020] 1–8. doi:10.1155/2019/9369051
35. Carbonel N. Factores asociados a anemia en gestantes que acuden al Hospital II Santa Rosa Piura 2017 [Tesis de Pregrado]. Piura: Repositorio Institucional Universidad Privada Antenor Orrego; 2020. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6381>
36. Saldaña C. Patologías presentes en recién nacidos macrosómicos a término durante las primeras 24 horas de vida en Hospital III-1 EsSalud José Cayetano Heredia Piura 2018 [Tesis de Pregrado]. Piura: Repositorio Institucional Universidad Privada Antenor Orrego; 2020. Disponible en: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/6082/1/REP_MEHU_CLAUDIA.SALDA%C3%91A_PATOLOG%C3%8DAS.PRESENTES.RECIE%20N.NACIDOS.MACROS%C3%93MICOS.TERMINO.DURANTE.PRIMERAS.24.HORAS.VIDA.HOSPITAL.III-1.ESSALUD.JOS%C3%89.CAYETANO.HEREDIA.PIURA.2018.pdf
37. Puello A, Cataño A. Utilidad de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal temprana. Revista Chilena de Infectología [Internet]. 2021 [citado 3 Mar 2021] vol.38, núm.2. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/946/589>
38. Lim H, Sukmawati M, Artana WD, Kardana M, Putra PJ. Validity of neutrophil lymphocyte count ratio in neonatal sepsis. IJHS [Internet]. 2021 [citado 6 Feb 2021]; 5(2):53-61. Disponible en: <http://sciencescholar.us/journal/index.php/ijhs/article/view/1148>
39. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in

- cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2011 [citado 28 Ene 2020]; 11:26. doi: [10.1186/1471-2393-11-26](https://doi.org/10.1186/1471-2393-11-26)
40. Vásquez J. Parámetros hematológicos y proteína C reactiva ultrasensible en el diagnóstico de sepsis neonatal. [Tesis de Posgrado]. Lima: Repositorio Institucional Universidad de San Martín de Porres; 2013. Disponible en: <https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/2241>
41. Lai M, Tsai M, Lee C, Chiang M, Lien R, Fu R, et al. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/L). *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2015 [citado 28 Ene 2020] 15(1). doi: [10.1186/s12879-015-1069-7](https://doi.org/10.1186/s12879-015-1069-7)
42. Yismaw A, Abebil T, Biweta M, et al. Proportion of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal Intensive care unit Northwest Ethiopia 2017. *BMC Res Notes* 12, 542 [Internet]. 2019 [citado 28 Ene 2020] 12:542. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4587-3>
43. Lorduy JA, Carrillo S. Asociación de factores obstétricos y neonatales con casos de sepsis neonatal temprana. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2018 [citado 16 Jun 2021]; 17(5): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2401>
44. Academia Americana de Pediatría. Reanimación Neonatal 7ma edición [Internet] 2016 [citado 29 enero 2020]. Disponible en: https://www.hbint.org/uploads/8/4/8/2/84824300/reanimacion_neonatal_7a_edicion_pdf.pdf
45. Burga-Montoya G, Luna-Muñoz C, De La Cruz-Vargas J. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017. *Rev. Fac. Med. Hum* [Internet]. 2019 [citado 1 Feb 2020]; 19(3):35-42. DOI 10.25176/RFMH.v19i3.2165
46. Pérez O, Lona J, Quiles M, Verdugo M, Ascencio E, Benítez E. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2015 [citado 6 Feb 2021]; 32(4): 447-452. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000500003
47. Akalu TY, Gebremichael B, Desta KW, Aynalem YA, Shiferaw WS, et al. Predictors of neonatal sepsis in public referral hospitals, Northwest Ethiopia: A case control study. *PLOS ONE* [Internet]. 2020 [citado 1 Feb 2020] 15(6): e0234472. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234472>

48. Ferrer R, Montero A, Pérez M, Green M, Cedeño T. Factores de riesgo materno y neonatal en la infección probada de inicio precoz en pretérminos. *Multimed* [Internet]. 2020 [citado 16 May 2021]; 24(5): 1163-1182. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000501163&lng=es. Epub 17-Sep-2020.
49. Fernando I. Controles prenatales y puntaje de Apgar menor de 7 como factores determinantes de sepsis neonatal temprana. Hospital nacional dos de mayo. 2014 [Tesis de Pregrado]. Trujillo: Repositorio Institucional Universidad Privada Antenor Orrego; 2015. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/1590>
50. Romero-Maldonado S, Ortega-Cruz M, Galván-Contreras R. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. *Perinatol Reprod Hum* [Internet]. 2013[citado el 2 Feb 2020]; 27(4):217-221. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=46836>
51. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* [Internet]. 1998 [citado 2 Feb 2020] Oct;102(4):E41. doi: [10.1542/peds.102.4.e41](https://doi.org/10.1542/peds.102.4.e41)
52. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 3 Feb 2020];18(1):253. doi: [10.1186/s12887-018-1236-2](https://doi.org/10.1186/s12887-018-1236-2)
53. Huidobro A. Factores clínicos y laboratoriales asociados al diagnóstico temprano de sepsis neonatal precoz en el Hospital María Auxiliadora en el periodo Agosto 2017- Agosto 2018 [Tesis de Pregrado]. Lima: Repositorio Institucional Universidad Ricardo Palma; 2019. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1763>
54. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol* [Internet]. 2019 [citado 3 Feb 2020] Jul;39(7):893-903. doi: [10.1038/s41372-019-0363-4](https://doi.org/10.1038/s41372-019-0363-4)
55. Li T, Dong G, Zhang M, Xu Z, Hu Y, Xie B, Wang Y, Xu B. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Presence of Neonatal Sepsis. *J Immunol Res* [Internet]. 2020 [citado 3 Feb 2020] Dec 2;2020:7650713. doi: [10.1155/2020/7650713](https://doi.org/10.1155/2020/7650713)
56. Panda SK, Nayak MK, Rath S, Das P. The Utility of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Diagnostic Marker in Neonatal Sepsis. *Cureus* [Internet]. 2021[citado 3 Feb de 2021]; 13(1):e12891. doi: [10.7759/cureus.12891](https://doi.org/10.7759/cureus.12891)

57. Karabulut B, Alatas SO. Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume on Early Onset Neonatal Sepsis on Term Neonate. *J Pediatr Intensive Care* [Internet]. 2021 [citado 3 Feb de 2021]; 10(2):143-147. doi: [10.1055/s-0040-1715104](https://doi.org/10.1055/s-0040-1715104)
58. Hamiel U, Bahat H, Kozer E, Hamiel Y, Ziv-Baran T, Goldman M. Diagnostic markers of acute infections in infants aged 1 week to 3 months: a retrospective cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [citado 4 Feb 2021]; 8(1):e018092. doi: [10.1136/bmjopen-2017-018092](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018092)
59. Stein AA, Eyerly-Webb S, Solomon R, Tani C, Shachar E, Kimball R, et al. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2019 [citado 3 May 2021]; 180:52-56. doi: [10.1016/j.clineuro.2019.03.012](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.03.012)
60. Sumitro KR, Utomo MT, Widodo AD. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Alternative Marker of Neonatal Sepsis in Developing Countries. *Oman Med J* [Internet]. 2021 [citado 4 Mar 2021]; 36(1):e214. doi: [10.5001/omj.2021.05](https://doi.org/10.5001/omj.2021.05)
61. Mamani C. Índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros, en el hospital regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018 [Tesis de Pregrado]. Puno: Repositorio Institucional Universidad Nacional del Altiplano; 2019. Disponible en: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/9725>

13. ANEXOS:

- Anexo A: Ficha de Recolección de Datos
- Anexo B: Autorización a Solicitud presentada para la Realización del Proyecto de Estudios.
- Anexo C: Clínica de los Neonatos Estudiados
- Anexos D al I: Tablas y gráficos diversos

ANEXO A

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº Historia clínica: _____

MADRE

1. Edad: _____

2. G ___ P_____

3. NUMERO CPN: _____

4. Calidad del CPN: Bueno (____) Malo (____)

5. FACTORES DE RIESGO MATERNO:

PARTO

1. Tipo de parto: Vaginal () Cesárea ()

2. APGAR: 1 () 5()

RECIÉN NACIDO

1. SEXO: MASCULINO (___) FEMENINO (___)

2. Peso al nacer: _____

3. EG: _____

4 CLÍNICA: 0-3 DÍAS_____

HEMOGRAMA Y PCR

1. LEUCOCITOS: _____

2. PLAQUETAS: _____

3. PCR: _____

4. LINFOCITOS: _____

5. Neutrófilos: _____

6. SEGMENTADOS: _____

7. ABASTONADOS: _____

8. I/T: _____

9. INDÍCE NEUTROFILO LINFOCITO: _____

ANEXO B

AUTORIZACIÓN A SOLICITUD PRESENTADA PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE ESTUDIOS.



"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

CARTA N° 058 UCYDU-ESSALUD-RAPIU-2020

Piura, 15 de septiembre del 2020

**SEÑOR
GONZALO ANDRÉS DÍAZ VERA
ESTUDIANTE DE MEDICINA HUMANA
UNIVERSIDAD ANTONOR ORREGO**

**ASUNTO: PERMISO PARA REALIZAR ESTUDIO EN HOSPITAL REGIONAL
CAYETANO HEREDIA Y OTOGAR ACCESO AL ARCHIVO DE
HISTORIAS CLÍNICAS**

**REF : a) Solicitud S/N de fecha 15-09-20
b) Solicitud de autorización del Coordinador de la Carrera de Medicina
Humana de la Universidad Antonor Orrego (UPAO) de fecha 14-09-20**

Es un agrado dirigirme a usted para darle el saludo correspondiente y manifestarse que luego de haber leído los documentos de la referencia, en donde explica el motivo de la solicitud y cuáles son los permisos solicitantes, se autoriza al estudiante de Medicina Humana de UPAO-Piura, **DÍAZ VERA GONZALO ANDRÉS**, con el tema de Tesis titulado "Utilidad del índice neutrófilo linfocito para diagnóstico de sepsis neonatal temprana probable en pacientes del Hospital Cayetano Heredia, Piura 2014 – 2019", a la realización de su trabajo en nuestra Institución; otorgándosele los permisos necesarios para su proceso.

En tal sentido, sírvase apersonarse a nuestra sede, para las coordinaciones de detalle.

Atentamente,



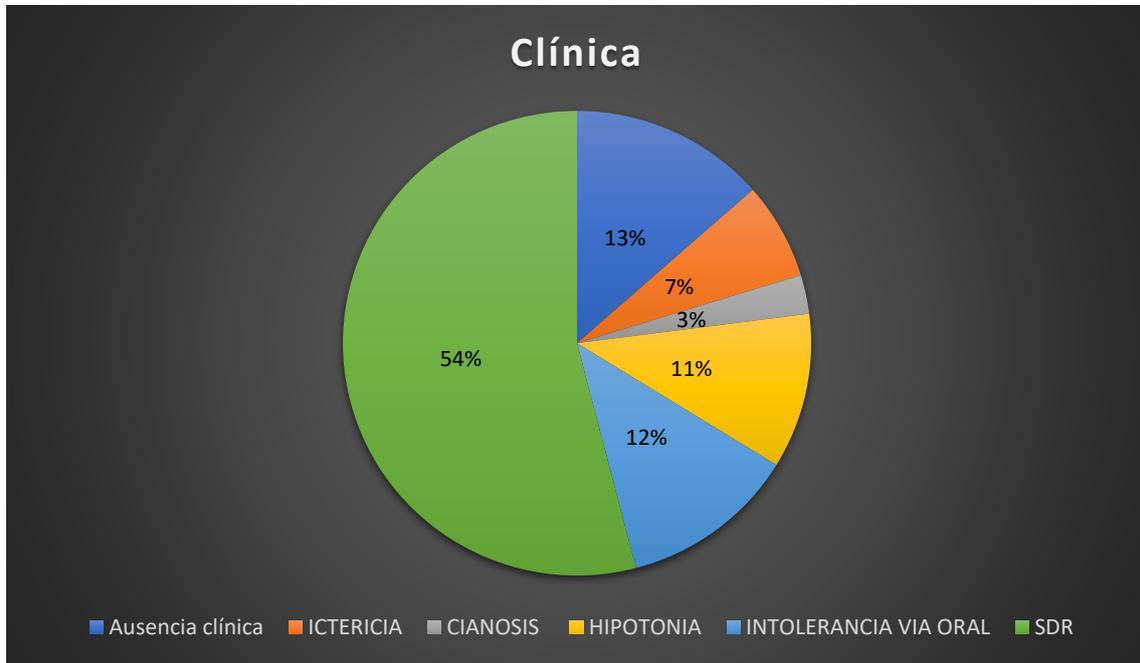
CARLOS E. CRUZ MICHILOT
JEFE DE UNIDAD DE CAPACITACION
INVESTIGACION Y DOCENCIA
RED ASISTENCIAL PIURA



Con lo cual se pudo realizar la toma de datos de las historias clínicas proporcionadas por la División de Admisión y Registros Médicos del Hospital Cayetano Heredia.

ANEXO C

CLÍNICA DE LOS NEONATOS ESTUDIADOS



ANEXO D

		Casos y controles			
		CASOS	CONTROLES	Total	
Factores de riesgo	no	Recuento	31	30	61
		% dentro de Casos y controles	49,2%	42,3%	45,5%
	ITU 3er trimestre	Recuento	27	30	57
		% dentro de Casos y controles	42,9%	42,3%	42,5%
	RPM 48horas	Recuento	5	11	16
		% dentro de Casos y controles	7,9%	15,5%	11,9%
Total	Recuento	63	71	134	
	% dentro de Casos y controles	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,954 ^a	2	0.377
Razón de verosimilitud	2.002	2	0.367
Asociación lineal por lineal	1.912	1	0.167
N de casos válidos	134		
<p>a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,52.</p>			

ANEXO E

Pruebas de normalidad					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			
Grupos		Estadístico	gl	Sig.	
Edad Naterna	Controles	0.108	71	0.040	distribución normal
	Casos	0.069	74	,200*	
Apgar al 1 min	Controles	0.220	71	0.000	distribución no normal
	Casos	0.225	74	0.000	
Apgar a los 5 min	Controles	0.311	71	0.000	distribución no normal
	Casos	0.229	74	0.000	
Peso al nacer	Controles	0.178	71	0.000	distribución no normal
	Casos	0.147	74	0.000	
Edad Gestacional	Controles	0.207	71	0.000	distribución no normal
	Casos	0.166	74	0.000	
Leucocitos	Controles	0.137	71	0.002	distribución no normal
	Casos	0.124	74	0.007	
Plaquetas	Controles	0.062	71	,200*	distribución normal
	Casos	0.060	74	,200*	
PCR	Controles	0.219	71	0.000	distribución no normal
	Casos	0.357	74	0.000	
Indice Neutrofilico	Controles	0.217	71	0.000	distribución no normal
	Casos	0.308	74	0.000	
Indice Neutrofilo-Linfocito	Controles	0.146	71	0.001	distribución no normal
	Casos	0.125	74	0.006	
Linfocitos	Controles	0.109	71	0.035	distribución no normal
	Casos	0.135	74	0.002	
Neutrofilos	Controles	0.114	71	0.024	distribución no normal
	Casos	0.130	74	0.003	

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.
a. Corrección de significación de Lilliefors

U de Mann-Whitney

Estadísticos de prueba ^a									
	Apgar al 1 min	Apgar a los 5 min	Leucocitos	Plaquetas	PCR	Indice Neutrofilico	Indice Neutrofilo-Linfocito	Linfocitos	Neutrofilos
U de Mann-Whitney	1601.500	2022.000	2133.500	2390.500	1792.000	2361.000	1183.000	1862.000	1783.000
W de Wilcoxon	4376.500	4797.000	4689.500	5165.500	4348.000	5136.000	3739.000	4637.000	4339.000
Z	-4.230	-2.558	-1.952	-0.935	-3.303	-1.121	-5.712	-3.026	-3.338
Sig. asintótica(bilateral)	0.000	0.011	0.051	0.350	0.001	0.262	0.000	0.002	0.001
a. Variable de agrupación: Grupos									

	Peso al nacer	Edad Gestacional
U de Mann-Whitney	2551,000	2335,500
W de Wilcoxon	5326,000	5110,500
Z	-,301	-1,165
Sig. asintótica(bilateral)	,764	,244
a. Variable de agrupación: Grupos		

ANEXO F

Descriptivos					
Grupos			Estadístico	Desv. Error	
Leucocitos	Controles	Media		12705.92	596.304
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	11516.62	
			Límite superior	13895.21	
		Mediana		11600.00	
		Mínimo		5430	
		Máximo		23000	
	Casos	Media		15655.88	959.684
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	13743.23	
			Límite superior	17568.53	
		Mediana		14945.00	
		Mínimo		680	
		Máximo		37680	
Neutrofilos	Controles	Media		7078.0224	432.06310
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	6216.2997	
			Límite superior	7939.7451	
		Mediana		6220.2000	
		Mínimo		2182.40	
		Máximo		15868.50	
	Casos	Media		10068.2461	680.72182
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	8711.5695	
			Límite superior	11424.9227	
		Mediana		9098.9500	
		Mínimo		258.40	
		Máximo		27506.40	

Pruebas de normalidad							
Grupos		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Leucocitos	Controles	0.137	71	0.002	0.928	71	0.001
	Casos	0.124	74	0.007	0.939	74	0.001
Neutrofilos	Controles	0.114	71	0.024	0.929	71	0.001
	Casos	0.130	74	0.003	0.929	74	0.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

ANEXO G

Estadísticos de prueba			
	Apgar al 1 min	PCR	Índice Neutrófilo- Linfocito
U de Mann-Whitney	1601,500	1792,000	1183,000
W de Wilcoxon	4376,500	4348,000	3739,000
Z	-4,230	-3,303	-5,712
Sig. asintótica(bilateral)	,000	,001	,000

a. Variable de agrupación: Grupos

ANEXO H

TABLA 04:

**ANÁLISIS MULTIVARIADO DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA
AJUSTADA POR FACTORES NEONATALES.**

	Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1^a								
Severidad del INL	2,063	0,488	17,838	1	0,000	7,868	3,021	20,494
PCR	2,896	1.303	4,935	1	0,026	18,096	1,406	232,865
APGAR al 1 min	-,973	0,237	16,836	1	0,000	0,378	0,237	0,602
Constante	6,289	1.795	12,272	1	0,000	538,780		

"a" → Variables especificadas en el paso 1: Severidad del INL, PCR, Apgar al 1 min

*Regresión logística binaria.

ANEXO I

PACIENTES CON DIAGNOSTICO: SEPSIS BACTERIANA DEL RECIEN NACIDO EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA - PIURA

CIE-10	AÑOS					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
P36.0	4	0	5	9	3	3
P36.1	4	3	3	0	1	0
P36.3	0	0	0	0	0	1
P36.4	1	0	2	0	1	0
P36.8	3	0	1	1	0	2
P36.9	269	325	364	280	393	103
Total General	281	328	375	290	398	109

Total: 1734