

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS
NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS, EN EL HOSPITAL REGIONAL**

MANUEL NÚÑEZ BUTRÓN-PUNO, 2018.

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. CINTIA VANESA MAMANI CORI

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MEDICO CIRUJANO

PUNO – PERÚ

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“ÍNDICE NETRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE
SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS, EN EL
HOSPITAL REGIONAL MANUEL NÚÑEZ BUTRÓN-PUNO, 2018”

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. CINTIA VANESA MAMANI CORI

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

APROBADA POR EL JURADO REVISOR CONFORMADO POR:

PRESIDENTE:


Mg. ARIEL SANTIAGO HUARACHI LOZA

PRIMER MIEMBRO:


M.Cs. JUAN CARLOS CRUZ DE LA CRUZ

SEGUNDO MIEMBRO:

M.C.FRANCISCO ARMANDO LAJO SOTO

DIRECTOR / ASESOR:


M.C. ALFREDO MENDIGURI PINEDA

ÁREA : Ciencias Clínicas

TEMA : SEPSIS NEONATAL

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 19/03/2019

DEDICATORIA

A mis padres, Gabriel y Susana, quienes desde niña inculcaron en mí los valores de humildad, respeto, responsabilidad, perseverancia y deseos de superación para lograr mis anhelos y metas.

A mis queridos hermanos Vilma, Giovana, Sulema, Ronald Edson y James Max, quienes me fortalecen e impulsan a mejorar día a día.

AGRADECIMIENTOS

- Agradezco a Dios por permitirme, lograr este objetivo más en mi vida, y por haberme bendecido, al tener en mi vida muchas personas valiosas.
- A nuestra alma mater, la Universidad Nacional del Altiplano, por ser una institución caracterizada de formarnos como profesionales de excelencia y brindarnos prestigio ante otras instituciones superiores.
- A la Facultad de Medicina Humana, tanto como a su personal docente y administrativo, que comparten sus conocimientos y experiencias para la formación profesional de sus graduados.

ÍNDICE GENERAL

| | |
|---|----|
| ÍNDICE GENERAL | 5 |
| ÍNDICE DE FIGURAS | 7 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 8 |
| ÍNDICE DE ACRÓNIMOS | 9 |
| RESUMEN | 10 |
| ABSTRACT | 11 |
| CAPITULO I | 12 |
| INTRODUCCIÓN | 12 |
| 1.1. DESCRIPCION DEL PROBLEMA | 12 |
| 1.2. DEFINICION DEL PROBLEMA | 15 |
| 1.3. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA | 16 |
| 1.4. OBJETIVOS | 17 |
| 1.5. HIPOTESIS | 18 |
| CAPITULO II | 19 |
| REVISIÓN DE LITERATURA | 19 |
| 2.1. ANTECEDENTES | 19 |
| 2.1.1. A NIVEL INTERNACIONAL:..... | 19 |
| 2.1.2. A NIVEL NACIONAL:..... | 20 |
| 2.2. BASES TEORICAS | 21 |
| 2.2.1. SEPSIS NEONATAL..... | 21 |
| 2.2.2. PATOGÉNESIS | 25 |
| 2.2.3. AGENTES ETIOLOGICOS | 35 |
| 2.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS | 36 |
| 2.2.5. FACTORES DE RIESGO..... | 38 |
| 2.2.6. DIAGNÓSTICO..... | 46 |
| 2.2.7. TERAPIA ANTIBIÓTICA | 53 |
| 2.2.8. ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO..... | 54 |
| CAPITULO III | 57 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 57 |
| 3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN | 57 |
| 3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN | 57 |
| 3.3. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS | 60 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... | 60 |
| 3.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS | 61 |
| CAPITULO IV | 63 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 63 |
| 4.1. RESULTADOS..... | 63 |
| 4.2. DISCUSION..... | 72 |
| CAPITULO V..... | 74 |
| CONCLUSIONES..... | 74 |
| CAPITULO VI..... | 75 |
| RECOMENDACIONES | 75 |
| VII. REFERENCIAS..... | 76 |
| VIII. ANEXOS..... | 78 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Área bajo la curva ROC del índice neutrófilo linfocito como..... | 65 |
| Figura 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor | 68 |
| Figura 3. Índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis | 70 |
| Figura 4. Prueba U de Mann-Whitney para muestras | 71 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. PUNTO DE CORTE ÓPTIMO Y EL ÁREA BAJO LA CURVA ROC DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS..... | 63 |
| Tabla 2. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO Y EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS | 66 |
| Tabla 3. CONCORDANCIA DIAGNOSTICA DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS | 69 |

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- SNT: Sepsis Neonatal Temprana
- RN: Recién nacido
- SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- EGB: Estreptocócica del grupo B
- SRIF: Síndrome de respuesta inflamatoria fetal
- IVU: Infección de las vías urinarias
- RPM: Ruptura prematura de membranas
- CPN: Control Prenatal
- LATM: Líquido amniótico teñido con meconio
- SG: Semanas de gestación
- SPSS: Paquete estadístico para las ciencias sociales
- ROC: Curva de funcionamiento del receptor
- AUC: Área bajo la curva ROC
- S: Sensibilidad
- E: Especificidad
- CPP: Coeficiente de probabilidad positivo
- CPN: Coeficiente de probabilidad negativo
- VPN: Valor predictivo negativo
- VPP: Valor predictivo positivo
- INL: Índice de neutrófilos-linfocitos
- HRMNB: Hospital Regional Manuel Núñez butrón
- IC: Intervalo de confianza

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar el índice neutrófilo/ linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio de diseño descriptivo, retrospectivo, de cohorte transversal. El tamaño muestral fue constituido por 46 neonatos prematuros con diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018 que fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, el análisis de datos se realizó a través del paquete Estadístico SPSS versión 22, el tipo de matriz ordenamiento fue la matriz de registro, Se aplicó Test de Chi cuadrado para la comparación de pruebas diagnósticas, el análisis de la curva de ROC para hallar especificidad y sensibilidad del índice neutrófilo/linfocito y el Índice Kappa para medir concordancia diagnóstica. **RESULTADOS:** El punto de corte más óptimo para el índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros es 5.34, el área bajo la curva ROC para INL dio un $AUC=0.898$ ($p<0.05$ y un I.C. del 95%). Se observó una sensibilidad de 75%, una especificidad de 96.6 %, VPP de 92%, VPN 87 exactitud diagnóstica de 89%, se evidencia además una índice kappa de 0,574290 que corresponde a un nivel de concordancia moderada. **CONCLUSION:** El índice%, neutrófilo/ linfocito es útil como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros.

Palabras Clave: Índice neutrófilo/linfocito, Sepsis neonatal, Prematurez.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the neutrophil / lymphocyte index as a predictor of early neonatal sepsis in preterm infants at the Manuel Núñez Butrón-Puno Regional Hospital, 2018. **MATERIALS AND METHODS:** A descriptive, retrospective, cross-sectional design study was conducted. The sample size was constituted by 46 premature neonates diagnosed with early neonatal sepsis in the Regional Hospital Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018 that were selected according to the inclusion and exclusion criteria, the data analysis was performed through the Statistical Package SPSS version 22, the type of matrix ordering was the registration matrix, Chi square test was applied for the comparison of diagnostic tests, the analysis of the ROC curve to find specificity and sensitivity of the neutrophil / lymphocyte index and the Kappa Index for measure diagnostic agreement. **RESULTS:** The most optimal cut-off point for the neutrophil lymphocyte index as a predictor of early neonatal sepsis in preterm infants is 5.34, the area under the ROC curve for INL gave an AUC = 0.898 ($p < 0.05$ and 95% CI). A sensitivity of 75%, a specificity of 96.6%, a PPV of 92%, a NPV of 87, and a diagnosis of 89% were observed, as well as a kappa index of 0.574290, which corresponds to a moderate level of agreement. **CONCLUSION:** The%, neutrophil / lymphocyte index is useful as a predictor of early neonatal sepsis in premature infants.

Keywords: Neutrophil / lymphocyte index, Neonatal sepsis, Prematurity

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

La sepsis de aparición temprana del recién nacido es una enfermedad grave asociada con una alta morbilidad y mortalidad, más aún en los países en desarrollo como el nuestro. En las últimas dos décadas, la mortalidad entre niños menores de 5 años ha disminuido significativamente, aunque la mortalidad neonatal no ha disminuido tan rápido, se estima que 3.1 a 3.3 millones de neonatos mueren cada año. La tasa de incidencia de sepsis neonatal en el mundo desarrollado se encuentra entre el 0,6 y el 1,2 % de todos los nacidos vivos, pero en el mundo en desarrollo puede alcanzar entre el 20 y el 40 %. La incidencia de infección neonatal de aparición temprana en bebés nacidos a término fue de 0.53 por cada 1000 nacidos vivos, en la población de prematuros la incidencia fue de 3.71 por 1000, y 10.96 por 1.000 nacidos vivos en los bebés de muy bajo peso al nacer. En el Perú para el 2018 se reportó un 68% de muerte neonatal en recién nacidos pre término en comparación con un 32% de recién nacido a término, la primera causa de defunción neonatal es la relacionada con la prematuridad en un 28%, seguida de infecciones en un 23%.

Las infecciones del torrente sanguíneo en los recién nacidos son las emergencias que amenazan la vida(1). Los neonatos tienen un riesgo incrementado para sepsis, debido a su respuesta inmune limitada, la

inmunidad inespecífica está alterada y en especial cuando hay pérdida de las barreras anatómicas, por lesiones de piel y procedimientos invasivos; diferentes microorganismos son responsables de la enfermedad de acuerdo con la edad de inicio(2), tanto microorganismos bacterianos, virales, o fúngicos, pueden causar sepsis en neonatos(3).

La "sepsis presunta" o sospecha de sepsis, es uno de los diagnósticos más comunes realizados en la UCIN. Sin embargo, los signos de sepsis no son específicos y síndromes inflamatorios de origen no infeccioso son similares a los de la sepsis neonatal. Se define sepsis neonatal temprana, sepsis de aparición en ≤ 3 días de edad, definida por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano y Vermont Oxford Networks(4). Es causada por transmisión vertical, siendo el Estreptococos del grupo B, Escherichia Coli, Klebsiella y Listeria, los microorganismos principalmente involucrados. En países en vías de desarrollo como el nuestro, es infrecuente encontrar Streptococcus del grupo B como causa de sepsis neonatal, predominan las infecciones por Gram Negativos. A diferencia de pacientes mayores, los recién nacidos presentan signos clínicos de infección inespecíficos, como letargia, falta de apetito, irritabilidad, inestabilidad de la temperatura(3). Muchas de las complicaciones de la prematuridad, como el síndrome de dificultad respiratoria o las malformaciones cardíacas congénitas, pueden presentarse de forma similar a la sepsis neonatal y, en ocasiones, son indiferenciables clínicamente. Para el diagnóstico de sepsis inicialmente se tomaba en cuenta los criterios de sepsis en el adulto, es decir los criterios de SIRS

más un foco infeccioso, esta definición ha sido adaptada a la población pediátrica y neonatal, sin embargo, la utilidad de estas definiciones ha sido cuestionada(4).

El Gold estándar de la sepsis neonatal, es el hemocultivo, en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la sangre. Sin embargo, la tasa de positividad de esta prueba es baja. El volumen recomendado de sangre para un hemocultivo en neonatos es de 1 ml. Usando este volumen la sensibilidad de esta prueba es de solo 30- 40%. Si se usan 3 ml la sensibilidad sube hasta 70- 80%. Sin ergo en muchos estudios se ve que el resultado negativo de los hemocultivos, no niega la posibilidad de sepsis neonatal, según su clínica laboratorio básico y factores de riesgo(5).

La utilidad de pruebas de laboratorio como el hemograma y la proteína C reactiva (PCR) también es limitada. Si bien algunos parámetros como la neutropenia o un alto índice de neutrófilos inmaduros/totales aumentan la posibilidad de infección, la sensibilidad de estas pruebas es baja. La PCR ha demostrado tener un alto valor predictivo negativo, por lo que su uso ha sido propuesto en el manejo de sepsis para limitar el tiempo de duración de cobertura antibiótica. Sin embargo, esta prueba varía dependiendo de factores como ruptura prematura de membranas, uso de esteroides antenatales, y edad gestacional, limitando su uso. Por esto, en el diagnóstico de sepsis neonatal se sugiere utilizar una combinación de

pruebas auxiliares en lugar de un solo parámetro. Igualmente, por la baja sensibilidad de las pruebas clásicas, se ha propuesto el uso de nuevos marcadores inflamatorios como procalcitonina, perfiles de citoquinas, citometría de flujo o angiopoyetina para hacer el diagnóstico. Muchas de estas pruebas no se encuentran disponibles en nuestro medio, o son muy costosas⁵ y además la detección de la positividad del hemocultivo varía según el germen aislado a partir de las 48 horas, no excluyendo la posibilidad de presentar sepsis neonatal si este sale negativo.

Considerando la elevada morbi-mortalidad en la sepsis neonatal, es necesario un marcador diagnóstico cuya sensibilidad sea elevada y con un valor predictivo negativo aproximado al 100% ya que el diagnóstico temprano permitirá un tratamiento oportuno y adecuado, sin embargo, con el fin de evitar un tratamiento innecesario, el marcador de infección también deberá poseer una especificidad alta y un valor predictivo positivo mayor a 85%. Motivo por el cual se realizó esta investigación, para determinar el índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal en pacientes prematuros dado que la fisiopatología de la sepsis neonatal temprana es esencialmente inflamatoria.

1.2. DEFINICION DEL PROBLEMA

¿Es el índice neutrófilo linfocito un predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros, en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-puno, 2018?

1.3. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal de inicio temprano es causa habitual de atención en los servicios de hospitalización de neonatos; siendo una condición patológica con evolución que puede llegar a ser ominosa, Su diagnóstico precoz sigue siendo un reto, ya que sus signos y síntomas iniciales se limitan a un repertorio muy inespecífico que incluye: irritabilidad, letargia, apneas, mioclonías y convulsiones, pausas respiratorias, distermias, vómito, distensión abdominal y cambios sutiles del estado general. Cualquiera de las manifestaciones de este listado de hallazgos puede estar asociado a infección o a otras causas de origen metabólico, congénito, asfíctico, medioambiental. Las manifestaciones específicas de infección suelen indicar estadios avanzados de enfermedad con empeoramiento del pronóstico por lo que, el éxito del tratamiento de la sepsis neonatal requiere su detección oportuna sobre todo en la población de recién nacidos prematuros ya que en este sentido existe un interés creciente en relación al empleo de indicadores que permitan su identificación lo más tempranamente posible.

La prematuridad es considerada el factor de riesgo más importante para la sepsis neonatal temprana y la frecuencia de infección es inversamente proporcional a la edad gestacional. En los menores de 28 semanas el

riesgo de sepsis temprana es el doble que los prematuros mayores de 28 semanas.

El índice de neutrófilos linfocitos, como biomarcador accesible, se puede calcular en base a un completo recuento de glóbulos blancos. Así mismo, existen reportes en la literatura médica mundial que enfocan el estudio de este marcador inflamatorio como factor pronóstico de bacteriemia, dada su extrema facilidad, rapidez y costo-efectividad, sumado al buen rendimiento diagnóstico que este puede ofrecer.

Existen escasos estudios publicados sobre la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y sepsis neonatal temprana en prematuros, que evidencian una predicción asociativa significativa, sin embargo, en nuestro medio no existe investigaciones respecto a dicha predicción. Esta patología representa un desafío para los servicios de neonatología para todo el mundo, por ende, es imprescindible un diagnóstico precoz, específico y un tratamiento antibiótico adecuado que nos permita reducir los índices de morbilidad. Es por lo mencionado que propongo el presente trabajo de investigación.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Establecer el mejor punto de corte y el área bajo la curva ROC del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018.

Determinar la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018.

Determinar el valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018.

Precisar la concordancia diagnóstica del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018.

1.5. HIPOTESIS

El índice neutrófilo linfocito es útil como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018.

CAPITULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. A NIVEL INTERNACIONAL:

Gürol G, et al (Arabia, 2015); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de identificar la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en relación con el diagnóstico de sepsis en pacientes con factores de riesgo para infección, por medio de un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 1468 pacientes los cuales fueron categorizados respecto al riesgo de sepsis en función de los valores de procalcitonina; se observó que el punto de corte de 5 para la razón neutrófilo linfocito se correlacionó de manera significativa con los valores más elevados de procalcitonina en este tipo de pacientes ($p < 0.05$)(6).

Can E, et al (Reino Unido, 2016); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de identificar la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en relación con el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano, por medio de un estudio seccional transversal de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 122 pacientes con sospecha de sepsis; observando que el mejor punto de corte de la razón neutrófilo linfocito fue el de 6.7; con el cual se alcanzó una sensibilidad y especificidad de 97.4% y 100% respectivamente; siendo su exactitud diagnóstica de 99%(7).

Alkan S, et al (Irán, 2017); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de verificar la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en el

diagnóstico de sepsis neonatal temprana, por medio de un estudio seccional transversal de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 127 neonatos pretérmino con sospecha de sepsis quienes fueron evaluados a través de hemocultivos para verificar el diagnóstico de infección; se observó que la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la razón neutrófilo linfocito fue de 73%; 78% y 76% respectivamente(8).

Omran A, et al (Arabia, 2017); desarrollaron un estudio con la finalidad de precisar la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en la valoración del riesgo de sepsis neonatal temprana por medio de un estudio prospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 70 recién nacidos a término: 35 fueron los casos, de los cuales 20 presentaron sepsis probada y 15 presentaron sepsis clínica (el diagnóstico sepsis clínica se hizo por la historia, los hallazgos clínicos, hallazgos de laboratorio y hemocultivo); 35 de ellos fueron controles sanos; se observó que la razón neutrófilo linfocito, con un punto de corte de 2.7, alcanzó una sensibilidad y especificidad de 80% y 57.1% respectivamente ($p < 0.05$)(9).

2.1.2. A NIVEL NACIONAL:

Rumi SM, (Lima 2018); realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de pruebas diagnósticas con el objetivo de determinar si la razón neutrófilo linfocito tiene valor predictivo de sepsis neonatal temprana en el Hospital Nacional Dos de Mayo. La población de estudio estuvo constituida por 213 recién nacidos con sepsis neonatal, de los cuales 83 con sepsis neonatal temprana confirmada (hemocultivo positivo) y 130 con sepsis neonatal probable (hemocultivo negativo).

Resultados: Al evaluar las características generales de la población en estudio se halló diferencia estadísticamente significativa de la edad gestacional ($p=0.185$), clínica neonatal ($p=0,222$), y la edad materna ($p=0.486$). Al tomar como punto de corte el valor de 6.7 para la NLR y relacionarlos en función a la presencia de sepsis neonatal, se observó que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron: 45%,81,2%,73,1% y 72% respectivamente; así mismo al análisis con la curva ROC un valor de 6,18 predijo la presencia de sepsis neonatal con una sensibilidad y especificidad de: 56%,87%,73%,75% ($p<0.001$). El mejor punto de corte del NLR en pacientes con sepsis neonatal temprana en el hospital Nacional Dos de Mayo fue 6,18. La exactitud diagnóstica del índice neutrófilo linfocito en pacientes con sepsis neonatal temprana fue 75%. Conclusiones: El índice neutrófilo linfocito es un factor predictor de sepsis neonatal temprana en neonatos atendidos en el Hospital Nacional dos de Mayo(10).

2.2. BASES TEORICAS

2.2.1. SEPSIS NEONATAL

Se define como un conjunto de síntomas o signos clínicos y analíticos que tienen lugar dentro de los primeros 28 días de vida como resultado de una infección bacteriana, ya sea sospechada o demostrada microbiológicamente. En el recién nacido (RN) prematuro, aunque no existe consenso, se considerará sepsis neonatal aquella que ocurra dentro de las 44 semanas de edad postmenstrual(3).

El SRIS que presentan los pacientes adultos y pediátricos no es aplicable a los neonatos ya que estos responden de forma diferente al proceso infeccioso. El feto y el recién nacido menor de 72 horas expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), manifestado al menos por dos signos descritos a continuación(11):

- Taquipnea FR >60 además de quejido, retracción o desaturación.
- Inestabilidad en la temperatura (<36° o >37.9°)
- Llenado capilar mayor a 3 seg.
- Alteración en los leucocitos (<4000/mm³ o >34000/mm³)
- PCR> 10mg/dl
- Interleucina 6 o interleucina 8 <70 pg/ml.
- Reacción cadena polimerasa positiva

Sepsis severa: Se asocia a la hipotensión o disfunción de un órgano.

Shock séptico: Se trata de una sepsis severa sin respuesta a la utilización de líquidos de reanimación, por lo que se indica soporte inotrópico.

Síndrome de falla multiorgánica: Falla de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener en forma espontánea su actividad.

Según los parámetros clínicos y de laboratorio se clasifica en:

- **Sepsis primaria:** sin foco aparente de infección(12).
- **Sepsis secundaria:** infección por microorganismo que se encuentra en un sitio primario identificado(3).
- **Sepsis Neonatal Temprana o Precoz:** Se presenta a las 72 horas de vida, y según el momento de aparición generalmente es de origen

connatal, la infección generalmente ocurre “in útero”; en casos severos el neonato puede hacer síntomas al nacer. Refleja transmisión vertical(12).

- Criterios de sepsis neonatal de aparición temprana con hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo y la presencia de ≥ 1 de un signo clínico de sepsis + ≥ 1 factor de riesgo materno o ≥ 2 signos clínicos de los siguientes(3):
 - Respiratorios: apnea, taquipnea $>60/\text{min}$, retracciones, cianosis, dificultad respiratoria.
 - Cardiocirculatorias: FC $>180/\text{min}$ o $<100/\text{min}$, hipotensión arterial.
 - Neurológico: irritabilidad, letargo, convulsiones.
 - Color de la piel o tiempo de relleno capilar prolongado (> 2 s).
 - Fiebre o hipotermia: temperatura central $> 38^\circ \text{C}$ o $<36^\circ \text{C}$.
- **Sepsis Neonatal Tardía:** Se presenta por lo general después de las 72 horas de vida hasta los 28 días de vida, para la mayoría de autores se consideran como fundamentalmente intrahospitalarias²³ o de transmisión horizontal(11).
- **Bacteriemia – Infección:** Proceso patológico caracterizado por la invasión de tejidos o fluidos normalmente estériles por microorganismo potencialmente patógenos(11).
- **Sepsis neonatal confirmada:**
 - 2 Hemocultivos positivos.
 - Hemocultivo positivo + 1 cultivo de un sitio estéril.
 - 1 hemocultivo positivo + PCR $\geq 10 \text{ mg/dl}$.

- **Sepsis probada:**
 - Un cultivo positivo
 - PCR positiva
 - Signos clínicos de infección.

- **Sepsis probable:** Signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos(3).
 - Lactato en plasma > 3 mmol/L.
 - Leucocitos > 34,000 × 10⁹/L.
 - Leucocitos < 5,000 × 10⁹/L.
 - Neutrófilos inmaduros > 10%.
 - Relación de Neutrófilos inmaduros/totales > 0.2
 - Trombocitopenia < 100,000 × 10⁹/L
 - Proteína C-reactiva (PCR) >10 mg/dL.
 - Procalcitonina > 8.1 mg/dL o 2 DS por encima del valor normal.

- **Sepsis posible:** Signos y/o síntomas de infección.
 - PCR > 10mg/dL o IL 6 / IL8 elevado.
 - Hemocultivos negativos.

La sepsis probable y la sepsis posible han sido agrupadas bajo el nombre de “sepsis definida clínicamente” o “sepsis presuntiva”; para tener una definición real con gradientes de certeza, y por tanto mejor vigilancia epidemiológica(3).

- **Sospecha de sepsis:** Asintomático con factores de riesgo.

Según la vía de adquisición de la infección se clasifica en:

- **Sepsis de transmisión vertical:** la infección se transmite de la madre al feto/RN durante el embarazo, el parto o la lactancia. Habitualmente es de inicio precoz. Para diagnosticar una sepsis vertical en un RN de más de 72 horas de vida se requiere un hemocultivo positivo a un microorganismo típico de transmisión vertical, la presencia de factores de riesgo o la presencia del mismo microorganismo en cultivo del exudado vaginal materno u otros cultivos maternos(11).
- **Sepsis de transmisión horizontal:** la infección se produce por el contagio a partir de personas u objetos del entorno. Incluye tanto las adquiridas en la comunidad como las infecciones adquiridas durante el cuidado de los pacientes ingresados en las unidades de hospitalización, también llamadas nosocomiales o relacionadas con la atención sanitaria, por contacto con manos contaminadas del personal sanitario o con material de diagnóstico y/o tratamiento contaminado(11).

2.2.2. PATOGÉNESIS

Después de vivir en un ambiente prácticamente estéril, el recién nacido tiene que enfrentarse a numerosos agentes como las bacterias que ingresan con facilidad por piel, conjuntivas, aparato respiratorio y digestivo, debido a que sus barreras naturales son muy débiles(13).

El riesgo de desarrollar sepsis se debe en parte a la mayor vulnerabilidad de las barreras naturales y en parte al compromiso del sistema inmune(13).

- La transferencia placentaria materna de IgG al feto recién comienza a las 32 semanas de gestación.
- La IgA secretora está muy disminuida tanto en los pulmones como en el sistema gastrointestinal. Además, las barreras físicas naturales son inmaduras, especialmente piel, cordón umbilical, pulmón e intestino.
- Hay una disminución de la actividad de la vía alterna del complemento (C3). Existe una deficiencia en la opsonización de los gérmenes con cápsula polisacárida. Rápido agotamiento de los depósitos de neutrófilos maduros medulares cuando hay exposición a una infección. Estos neutrófilos tienen menor capacidad de adherencia y fagocitosis y menor capacidad bactericida.
- La inmunidad mediada por linfocito T helper y linfocito natural killer está alterada y la memoria inmunológica es deficiente. A mayor prematuridad hay más inmadurez inmunológica y mayor frecuencia de infecciones(14).

La infección de inicio temprano suele deberse a la transmisión vertical por el líquido amniótico contaminado por mecanismo ascendente o durante el parto vaginal por bacterias del tracto genital inferior de la madre. La corioamnionitis materna es un factor de riesgo bien reconocido para la sepsis neonatal precoz. La colonización estreptocócica del grupo B materno (EGB) es otro importante factor de riesgo(11).

La transmisión vertical de los microorganismos bacterianos que infectan el líquido amniótico y/o el canal vaginal puede producirse en el interior del útero o, más a menudo, durante el trabajo del parto y el alumbramiento, o en una de ambas situaciones(11).

La inmunodeficiencia de tipo transitoria que se asienta en este periodo de vida está relacionada a la mortalidad por sepsis neonatal, ya que prácticamente todas las líneas del sistema inmune se encuentran reducidas, tanto en cantidad como en calidad, así como también en forma secundaria, las barreras naturales (las cuales son una parte muy relevante del sistema inmune innato) se encuentran alteradas entre muchas variables, por la monitorización invasiva y las técnicas terapéuticas que se utilizan en las unidades de cuidados intensivos neonatales, tales como: la intubación endotraqueal, los catéteres, la nutrición parenteral prolongada, el ayuno prolongado, los antibióticos de amplio espectro(12).

La sepsis generalmente se inicia con la diseminación de microorganismos responsables de una infección local, generalmente en la piel o en los tractos digestivo, respiratorio o genitourinario, los componentes estructurales del microorganismo expresan rearrreglos moleculares altamente conservados, conocidos como PAMP (por la sigla en inglés de pathogen associated molecular patterns), que cumplen funciones vitales y son exclusivos del metabolismo microbiano. Algunos de los más conocidos son: el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas, el peptidoglicano y el ácido lipoteicoico de las grampositivas.

Por su parte, el hospedero reconoce estas características moleculares por medio de los receptores de reconocimiento de PAMP (PRR, por la sigla en inglés de pathogen recognition receptors), presentes de manera soluble y en la superficie de células de la inmunidad innata. Posteriormente el sistema del complemento al ser activado, ya sea de manera directa o indirecta por los propios microorganismos, a través de

los procesos denominados vía alterna y vía de las lectinas, o bien, por los elementos específicos como los anticuerpos mediante la vía clásica. Por sí mismo tiene una función lítica sobre las membranas celulares de muchas bacterias, produce reacciones que atraen fagocitos al sitio de la infección (quimiotaxis), opsoniza las bacterias para facilitar su fagocitosis, amplifica la reacción inmunitaria y contribuye a producir vasodilatación con producción de óxido nítrico y aumento de la permeabilidad capilar local para facilitar la llegada de nuevos y más numerosos inmunoelementos al sitio de reacción así mismo en el proceso séptico se induce la liberación de otras citocinas, o metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leukotrienos). Su efecto se ejerce fundamentalmente sobre las células que rodean a la célula emisora siendo las principales citocinas proinflamatorias el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleukinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8) y los interferones. El incremento de citocinas en el medio activan la cascada de la coagulación provocando fenómenos trombóticos locales(12).

La opsonización de los microorganismos invasores sin el reconocimiento específico por inmunoglobulinas requiere activación de la vía alternativa. Para los lactantes prematuros o que nacen sin IgG materna específica frente al microorganismo, la vía alternativa de activación proporciona un mecanismo crítico para activar las funciones efectoras del complemento(15).

De la médula ósea a la circulación, las células fagocíticas son liberadas y atraídas al sitio de infección por los factores quimiotácticos (citocinas), como el C5a del complemento; éstas inician el proceso de contacto con

el endotelio inflamado a través de los mecanismos de adherencia, que incluyen moléculas como la L-selectina, la β -integrina y el determinante celular CD11b (receptor para el C3b). La interacción entre la L-selectina del neutrófilo y los ligandos específicos del endotelio (incluyendo la P-selectina) inducen el fenómeno de rodamiento del neutrófilo sobre el endotelio. La liberación de la L-selectina y la expresión en la superficie del CD11b resultan en una firme adherencia de los neutrófilos al endotelio. Una vez unidos, se inicia el proceso de migración transendotelial de los neutrófilos a través de las células de unión, hasta alcanzar el espacio extravascular. Una vez en él, los neutrófilos, mediante diapédesis – atraídos por los agentes quimiotácticos como la interleucina 8 (IL-8) – elaborada por las células ubicadas en el sitio de la infección, se dirigen al foco de la misma. Ahí se adhieren a los microorganismos, especialmente si éstos han sido opsonizados previamente, como, por ejemplo, por la fracción C3b del complemento, por las inmunoglobulinas o por la fibronectina. Después de adherirse a los microorganismos por los receptores como el CD11b, éstos son englobados por pseudópodos e internalizados, formando una partícula intracelular llamada fagosoma, a la cual se fusionan los lisosomas para destruir al microorganismo fagocitado por la acidificación, acción de enzimas catiónicas, defensinas, lactoferrina y los mecanismos dependientes de oxígeno (anión superóxido, radical hidróxilo, peróxido de hidrógeno y oxígeno libre). Una vez muertos y degradados los agentes patógenos, los neutrófilos inician un proceso de apoptosis y son retirados del sitio por los macrófagos(12).

Los patógenos tienen una gran multiplicidad de ciclos vitales y el organismo debe montar respuestas inmunitarias eficientes contra cada uno de ellos. Hay microorganismos esencialmente intracelulares que manifiestan alguno de sus Ags en la superficie de la célula afectada y contra ellos se genera una respuesta de tipo celular, en tanto que se monta una respuesta de tipo humoral por los anticuerpos contra los Ags reconocidos en el espacio extracelular.

Respecto a la inmunidad humoral, la estructura de las inmunoglobulinas o los anticuerpos (Ig/Ac) poseen dos porciones principales, la primera es una fracción variable o Fab, la cual identifica y se une a un Ag específico y la segunda, fracción cristalizable o Fc, la cual interactúa con el sistema del complemento y con diferentes células del sistema innato que poseen receptores Fc (RFc), como los polimorfonucleares, los mononucleares e incluso los linfocitos T citotóxicos, fenómeno que se conoce como citotoxicidad mediada por Acs. Las Igs son generadas por los linfocitos B, los cuales, una vez estimulados, se diferencian en las células plasmáticas productoras de anticuerpos, de tipo IgM en las respuestas primarias y de tipo IgG en las respuestas secundarias.

Las células T son decisivas en la respuesta inmunitaria mediada por las células, reaccionan ante el Ag, originados en el interior de la célula; éstas pueden liberar citocinas que activen al macrófago para destruir los patógenos intracelulares; si reconocen un complejo del Ag/CPH en una célula B, la activa para que se divida y diferencie, y de este modo cooperar con la producción de la Acs entre otras funciones.

Para evitar que esos mediadores desarrollen efectos nocivos por sobrestimulación, el organismo rápidamente desarrolla una respuesta antiinflamatoria. En esta reacción compensatoria intervienen citocinas antiinflamatorias, como las interleukinas 4 (IL-4), 10 (IL-10) y 11 (IL-11), receptores solubles y antagonistas de receptores, esta antiinflamación, lleva al paciente luego de los primeros días de la sepsis a un estado de anergia, “disonancia inmunológica”. Esta situación define un cuadro llamado síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARs), que explica el aumento de las sobreinfecciones, como las producidas por catéteres o heridas, lo que evidencia el estado de inmunodepresión resultante.

En ocasiones, la homeostasis no se restablece, este fenómeno de la cascada séptica se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con la activación sostenida del sistema reticuloendotelial, la pérdida de la integridad microvascular y la disfunción de los órganos distantes del sitio de la agresión inicial.

El desequilibrio con una mayor agresión inflamatoria produce un estado de choque profundo, que se debe más a una inadecuada respuesta autoinmunitaria que al daño tisular directo de la bacteria, con gran mortalidad, que se presenta en forma fulminante.

La inmunidad celular y humoral de los RN no está completamente desarrollada (la actividad fagocítica, la síntesis de las Igs, la actividad del complemento o la función de los linfocitos) por lo que éstos son los más propensos a desarrollar infecciones, además de que durante el periodo

intrauterino no existe un estímulo inmunológico significativo que active las reacciones inmunitarias preventivas(15).

No se sabe con certeza si el número de células presentes influye de alguna manera sobre la progresión y la calidad de la respuesta inmunológica que se desarrollará, pero parece que la aparición de la leucocitosis fisiológica del neonato indica que el desarrollo de la respuesta inmunológica, poco enérgica o limitada, no se debe a las limitantes cuantitativas, sino que pareciera que, el defecto condicionante de la respuesta del neonato, está más bien asociada con las características funcionales de las células(16).

Un aspecto relevante de la inmunidad celular neonatal es el hecho de que, predomina el subtipo Th2 sobre el subtipo Th1; lo anterior tiene un importante efecto sobre la producción de IL-2 que se encuentra disminuida, lo que explica la pobre respuesta medular en los procesos infecciosos caracterizados por las citopenias(17).

En el neonato, también se ha encontrado una menor expresión de marcadores en las superficies celulares, por ejemplo, la expresión en la superficie del LT del ligando para CD40 (CD40L o CD154), lo cual es importante, ya que los LB realizan el cambio de isotipo de IgM a IgA, IgG e IgE, de forma dependiente del CD154 (LT) con CD40 (LB).

Los linfocitos T fetales/neonatales, a diferencia de los adultos, presentan menor proliferación inducida por mitógenos, menor capacidad de inducir la síntesis de inmunoglobulinas en las células B, menor capacidad de producir linfocinas(17).

Es posible encontrar neutrófilos en fases tempranas de la gestación, pero tienen capacidades funcionales distintas que los PMN del adulto. Dentro de estas diferencias tenemos a la transducción de señal, la expresión de proteínas de superficie celular, la rigidez del citoesqueleto, la contracción de los microfilamentos, el metabolismo del oxígeno y los mecanismos antioxidantes intracelulares(17).

Las condiciones bajas de C5 en el suero neonatal pueden no permitir el establecimiento de gradientes quimiotácticos en los lugares de inflamación en los RN(17).

Se ha encontrado que las células neonatales son menos capaces de sintetizar el IFN γ en respuesta a la IL-12, a diferencia de los adultos. Probablemente la IL-12 no pueda inducir la expresión del IFN γ debido a los defectos a nivel del receptor para la IL-12. El IFN γ induce la expresión de moléculas de clase II, aumenta el potencial citotóxico, incrementa el estallido respiratorio.

Hay una menor expresión de receptores para la IL-4, la IL-2 y el TNF α . Las células dendríticas muestran un fenotipo inmaduro, debido a la ausencia de CD80 y CD86, entre otros marcadores. También los neonatos tienen una menor actividad citotóxica y en ellos se ha detectado una menor proporción de linfocitos que expresan perforina, además de mostrar una pobre respuesta de proliferación celular a los estímulos alogénicos secundarios y ante superantígenos(12).

Las células B de los niños a término y pretérmino pueden sintetizar igM, igG, igA. La respuesta a distintos antígenos es diferente esto debido a

diferencias intrínsecas en la respuesta de la célula B y a una mayor actividad de las células T supresoras en el feto y RN.

Otro componente fundamental del sistema es el endotelio. Normalmente las células endoteliales expresan un fenotipo anticoagulante, anti-adhesión celular y vasodilatador. Cuando son activadas, expresan propiedades procoagulantes y pro-adhesión celular.

2.2.2.1. DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL

El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) es una condición subclínica descrita inicialmente en fetos de madres con inicio de trabajo de parto y membranas íntegras, se observa también en pre términos producto de embarazos con ruptura prematura de membranas. Es definido con valores de interleucina 6 (IL6) mayores de 11 pg/ml. La invasión microbiana fetal provoca un SRIF que puede generar shock séptico, disfunción multiorgánica y muerte en ausencia de parto oportuno. En esta situación se produce incremento en las concentraciones plasmáticas de matriz metaloproteinasas 9, y enzimas involucradas en la digestión de colágeno tipo IV. Presentan neutrofilia, un alto número de glóbulos rojos nucleados y elevados niveles plasmáticos de factor estimulante de colonias de granulocitos. Dentro de los cambios histológicos se encuentra la funisitis (inflamación en el cordón umbilical) que incrementa el riesgo de sepsis. La inflamación fetal se relaciona con parto pretérmino e infección intrauterina ascendente. El mecanismo para conocer si un feto presenta SRIF es estudiar el cordón umbilical; la funisitis y la vasculitis coriónica son los hallazgos histopatológicos más

importantes de este proceso. La funisitis desarrolla una activación endotelial que da lugar a una lesión orgánica; así mismo, los neonatos tienen mayor riesgo de presentar displasia broncopulmonar y parálisis cerebral. La inflamación coriónica se relaciona con parto pretérmino y ruptura de membranas ovulares. Los órganos afectados por el SRIF incluyen: sistema hematopoyético, sistema adrenal, corazón, cerebro, aparato respiratorio y piel(11).

2.2.3. AGENTES ETIOLOGICOS

El Estreptococo del grupo B (EGB) y E. coli son las causas más comunes de septicemia de inicio temprano y tardío, que representan aproximadamente dos tercios de la infección de inicio precoz.

El Streptococcus de grupo B (SGB) y la E. coli son los microorganismos involucrados con mayor frecuencia en la sepsis neonatal temprana - SNT, representando aproximadamente el 70% de las infecciones de manera combinada (38 al 43% para el SGB). No obstante, cuando se analizan por separado los Recién RNPT y de bajo peso al nacer, la mayor morbilidad se atribuye a la E. coli y a otros bacilos Gram negativos(5).

Cualquier microorganismo residente en las vías genitourinarias o en la parte baja del aparato digestivo puede causar una infección durante o después del parto. Las bacterias más frecuentes son los EGB, los microorganismos intestinales, los gonococos y las clamidias. En cuanto a los virus, los más habituales son el CMV, VHS, enterovirus y VIH(18).

Otros agentes bacterianos asociados con la sepsis neonatal incluyen(18):

- *Listeria monocytogenes*, aunque es una causa bien reconocida de sepsis precoz, sólo es responsable de raros casos esporádicos de sepsis neonatal, y se observa más comúnmente durante un brote de listeriosis.
- *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad, es un patógeno emergente en la sepsis neonatal. Las infecciones estafilocócicas bacterianas en los recién nacidos a término suelen ocurrir en asociación con sitios cutáneos, óseos o articulares de afectación.
- El Enterococo, un patógeno común entre los neonatos prematuros, es una causa rara de sepsis en recién nacidos de término sano.
- Otras bacterias gramnegativas (incluyendo *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter* spp.) y *Pseudomonas aeruginosa* están asociadas con infección de inicio tardío, especialmente en lactantes admitidos en unidades de cuidados intensivos neonatales.
- Los estafilococos coagulasa-negativos a menudo son una causa de infección nosocomial en los recién nacidos enfermos (especialmente los prematuros y/o los niños que tienen catéteres intravasculares permanentes). Puede ser considerado un contaminante en bebés a largo plazo sanos que no han sido sometidos a procedimientos invasivos.

2.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La observación y vigilancia clínicas hacen parte de los pilares fundamentales en el manejo de los recién nacidos con riesgo de sepsis;

la gran mayoría de los síntomas (90%) se presenta en las primeras 48 h, el 85% en las primeras 24 h(18).

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal pueden ser muy variadas y por ello muy inespecíficas, siendo compatibles con múltiples entidades morbosas frecuentes en el periodo neonatal.

Los signos y síntomas de la sepsis neonatal incluyen.

- **Distress fetal:** puede presentarse como taquicardia fetal intraparto, que puede deberse a infección intraamniótica, presencia de líquido amniótico meconial se asocia a un doble riesgo de septicemia y puntaje de APGAR ≤ 6 , que se asocia con un riesgo aumentado de 36 veces de sepsis.
- **Inestabilidad de temperatura:** Los recién nacidos a término con sepsis tienen más probabilidades de ser febriles que los prematuros que tienen más probabilidades de ser hipotérmicos.
- **Síntomas respiratorios y cardiocirculatorios:** Aproximadamente el 85 % de los recién nacidos con sepsis precoz se presentan con dificultad respiratoria (p. Ej. Taquipnea, quejido, uso de músculos accesorios). La apnea es menos común, ocurriendo en el 38% de los casos, y es más probable en prematuros que en bebés a término.
- **Taquicardia:** Es un hallazgo frecuente en la sepsis neonatal pero no es específica. También puede ocurrir bradicardia. La mala perfusión y la hipotensión son indicadores más sensibles de sepsis, pero estos tienden a ser hallazgos tardíos.

- **Síntomas neurológicos:** incluyen letargo, tono pobre, pobre succión, irritabilidad y convulsiones. Las convulsiones son una presentación poco común de la sepsis neonatal, pero están asociadas con una alta probabilidad de infección. En un estudio prospectivo en una sola unidad neonatal, el 38 % de los neonatos con convulsiones tuvo como etiología a la sepsis. Convulsiones son una característica de presentación en el 20 al 50 por ciento de los niños con meningitis neonatal.
- **Otros hallazgos:**
 - Ictericia: 35 %
 - Hepatomegalia: 33 %
 - Alimentación deficiente: 28%
 - Vómitos: 25 %
 - Distensión abdominal: 17 %
 - Diarrea: 11 %

2.2.5. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo implicados en la SNT reflejan el estrés y la enfermedad del feto al momento del parto, a la vez que el ambiente uterino que lo rodeó.

2.2.5.1. FACTORES DE RIESGO GENERALES MATERNOS

2.2.5.1.1. EDAD MATERNA

La edad de la madre es un factor de riesgo importante para mortalidad neonatal. Se ha identificado especialmente 2 grupos etarios de mayor riesgo: las madres adolescentes y las mayores de 35 años. A las primeras

se las asocia fundamentalmente con una mayor incidencia de bajo peso al nacer. Se ha descrito que este suceso es de 2 a 6 veces más frecuente en adolescentes, de estos el 85% son niños prematuros y un 15% niños pequeños para la edad gestacional. Estos resultados desfavorables del embarazo de adolescentes más que a inmadurez biológica “perse”, estarían asociados a otras variables sociodemográficas como inadecuado control prenatal, desnutrición y bajo nivel educacional(18).

2.2.5.1.2. ESTADO SOCIOECONÓMICO

La pobreza interactúa con otras variables, con la baja escolaridad de la madre, la ruralidad y falta de acceso a servicios de salud; contribuyéndose en un factor de riesgo asociado con la mortalidad infantil y neonatal(4).

2.2.5.1.3. DESNUTRICIÓN

Existen evidencias recogidas durante la segunda guerra mundial que indican la existencia de mecanismos que protegen al feto de la desnutrición materna, es evidente que esta interviene en el desarrollo y peso al final de este.

2.2.5.1.2. FACTORES DE RIESGO OBSTETRICOS ASOCIADOS AL EMBARAZO

- RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

La ruptura prematura de membranas es espontánea cuando ocurre antes del inicio de la labor de parto, si ocurre antes de las 37 semanas de gestación se denomina ruptura prematura pretérmino de membranas ovulares¹⁹. Puede ocurrir en respuesta a una infección del tracto urinario

o del canal del parto no tratado, consumo de cigarrillo y también está asociada con partos prematuros y sangrado uterino durante la gestación.

Cuando las membranas han permanecido rotas por más de 18 horas el riesgo de sepsis en el neonato aumenta 10 veces hasta una tasa de 1% para sepsis probada y 2% para sepsis sospechada. Si esta se acompaña de signos de corioamnionitis, la incidencia de infección neonatal se cuadruplica. Cuando se produce la ruptura prematura de membranas antes de la semana 37 de edad gestacional y existe un periodo largo que precede al nacimiento, la probabilidad de que el recién nacido se infecte se incrementa. El riesgo de sepsis probada de RPM en el neonato pre término aumenta a 4-6%. La relación entre la duración de la ruptura de membranas y la infección neonatal esta inversamente relacionada con la edad gestacional. Por tanto, mientras más prematuro sea el neonato y exista un mayor tiempo entre la ruptura de membranas y el parto, la incidencia de sepsis neonatal es mucho más alta. Seaward y colaboradores mostro que más de seis tactos vaginales durante el trabajo de parto con ruptura de membranas, aumento la incidencia de infección neonatal aun en ausencia de corioamnionitis(11).

- **CORIOAMNIONITIS**

Es la inflamación aguda de las membranas amnióticas (amnios y corion) y de la placenta, producida mayoritariamente por infección bacteriana ascendente en el contexto de una rotura prematura de membranas, puede ocurrir con membranas intactas y se ha asociado, preferentemente a infección por mycoplasma o ureaplasma.

- **FIEBRE MATERNA**

Definida como la presencia de temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$, cuantificada en vía oral durante el trabajo de parto. La fiebre materna está asociada a un riesgo incrementado de infección neonatal por *Estreptococo* del grupo B13.

- **INFECCION DE LAS VÍAS URINARIAS**

Durante la gestación que suele manifestarse por la bacteriuria asintomática, incrementa el riesgo de infección neonatal de comienzo precoz por estreptococos grupo B. La mujer embarazada debe ser vigilada desde el inicio de la gestación y con intervalos periódicos, dada la alta frecuencia con la que se presenta bacteriuria, que en una alta incidencia predispone a la pielonefritis crónica. Entre otros significados clínicos, se ha descrito en algunos estudios que la bacteriuria no tratada se asocia a prematuridad, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento fetal y muerte neonatal, entre otros(19).

- **INFECCIONES VAGINALES**

Factor determinante para la infección intraamniótica ascendente, lo cual origina inicialmente una vaginosis que genera consecutivamente una deciduitis, corionitis y amnionitis, la que a su vez causa la infección del feto pudiendo ser ésta última generalizada o localizada, de igual forma pueden originar la ruptura prematura de membranas (RPM), lo cual constituye un factor predisponente para la sepsis neonatal(14).

- **CONTROLES PRENATALES**

El control prenatal (CPN) es el conjunto de acciones y procedimientos sistemáticos y periódicos, destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que puedan condicionar morbimortalidad materna y perinatal²⁶. El MINSA recomienda un mínimo de 6 controles prenatales para un adecuado embarazo.

Las acciones básicas que incluye el control prenatal son: la identificación del riesgo, la prevención y manejo de las enfermedades asociadas y propias de la gestación, la educación y la promoción en salud, detectando factores de riesgo como IVU, vaginosis y alteración del crecimiento. Al no realizarse la embarazada sus controles prenatales los factores presentes aumentan aún más el riesgo de sepsis neonatal(14).

- **PARTO PRETERMINO:**

Se define como la presencia de contracciones que provocan cambios cervicales en una gestación menor de 37 semanas. Una definición alternativa es la presencia de 4 a 6 contracciones por hora incluso en ausencia de cambios cervicales. La incidencia de parto pretérmino ha permanecido alrededor del 9% al 11% de todas las gestaciones, a pesar del uso de agentes tocolíticos(20)

El riesgo de infección para recién nacidos pre término es 8 a 10 veces mayor que para el recién nacido de término(19).

- **LÍQUIDO AMNIÓTICO TEÑIDO CON MECONIO (LATM)**

Como resultado del pasaje del contenido colónico fetal a la cavidad amniótica, ocurre en aproximadamente el 12.0% de todos los partos. La incidencia de LATM intraparto varía de un 7.0% a un 22.0% para un

embarazo a término, pero esta cifra aumenta hasta un 40.0% en un embarazo pos-término. El meconio puede estimular el crecimiento de las bacterias en el líquido amniótico al servir como factor de crecimiento al inhibir las propiedades bacteriostáticas del líquido amniótico o antagonizando los sistemas de defensa del huésped, con el subsiguiente aumento del riesgo de corioamnionitis.

- TIPO DE PARTO

La vía de terminación del embarazo se refiere medio por el cual tuvo lugar el nacimiento del niño y este puede ser por vía vaginal y cesárea. Es importante tener en cuenta que cada uno de ellos tiene consecuencias negativas en ciertas circunstancias y pueden poner en riesgo la vida del niño. En muchas ocasiones, la infección adquirida durante el embarazo, muchas veces inaparente y asintomática en la madre, puede tener efectos devastadores en el feto, el recién nacido y el niño y la presencia de gérmenes patógenos en el canal genital de la gestante constituye uno de los principales factores de riesgo de sepsis neonatal, pudiendo ser causa de RPM, corioamnionitis y parto prematuro(19).

2.2.5.2. FACTORES DE RIESGO NEONATALES

- PREMATURIDAD

El riesgo de desarrollar sepsis se debe en parte a la mayor vulnerabilidad de las barreras naturales y en parte al compromiso del sistema inmune:

- La transferencia placentaria materna de inmunoglobulinas G al feto recién comienza a las 32 SG.

- La inmunoglobulina A secretora está muy disminuida tanto en los pulmones como en el sistema gastrointestinal. Además, las barreras físicas naturales son inmaduras, especialmente piel, cordón umbilical, pulmón e intestino.
- Hay disminución de la actividad de la vía alterna del complemento (C3)
- Rápido agotamiento de la exocitosis de neutrófilos maduros medulares cuando hay exposición a una infección. Estos neutrófilos tienen menor capacidad de adherencia y fagocitosis y menor capacidad bactericida.
- La inmunidad mediada por linfocitos Th y linfocito natural killer está alterada y la memoria inmunológica es deficiente.

A mayor prematuridad hay más inmadurez inmunológica y mayor frecuencia de infecciones. El riesgo de infección para recién nacidos pretérmino es 8 a 10 veces mayor que para el recién nacido de término.

- **EDAD GESTACIONAL**

Es la edad del RN que puede ser determinada por la fecha de la última regla o por el test de Capurro cuando se realiza el examen físico. Clasificándose como pre término menos de 37 semanas de gestación (SG) a término de 37 hasta 41 6/7 de gestación y pos término 42 SG. A su vez la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a los niños prematuros de acuerdo con su edad gestacional en:

Prematuro general: < 37 semanas.

Prematuro tardío: de la semana 34 con 0/7 días a la semana 36 con 6/7 días.

Muy prematuro: aquellos nacidos antes de las 32 semanas.

Extremadamente prematuro: menores de 28 semanas.

Un RN con rango normal de peso para su edad gestacional se conoce como apropiado o adecuado para la edad, mientras que los que nacen por encima o por debajo de límite definido para su edad gestacional han sido expuesto a un desarrollo fetal que les predispone a complicaciones(21).

El riesgo de infección para RN pre-término es 8 a 10 veces mayor que para el RN a término(5).

- **SEXO**

Definido por los caracteres sexuales secundarios al momento del nacimiento. Se ha demostrado que el recién nacido de sexo masculino tienen un riesgo más elevado de presentar sepsis neonatal(19).

Todavía no está bien documentado como factor de riesgo definitivo, el sexo del bebe en el desarrollo de sepsis neonatal temprana, sin embargo, varios estudios lo comentan y coinciden en que los varones tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor que las mujeres para desarrollar sepsis(5).

- **PESO DEL RECIEN NACIDO**

Constituye el más importante factor de riesgo en el desarrollo de la sepsis neonatal. Comparado con la incidencia general de infección, es de hasta 26 veces para el grupo de menos de 1000 gramos. El peso al nacer refleja, además, la experiencia intrauterina; no sólo es un buen indicador del estado de salud y la nutrición de la madre, sino también de las probabilidades de supervivencia, crecimiento, salud a largo plazo y desarrollo psicosocial del recién nacido. Se menciona en varios estudios

que el peso del recién nacido está muy relacionado con el diagnóstico de sepsis(22).

- **APGAR**

Otro factor que la literatura refiere es una puntuación baja en el test de APGAR, este es a su vez predictor de asfixia neonatal y se evalúa en el momento del nacimiento. Este ha demostrado a través de los años ser de gran utilidad para evaluar la condición del recién nacido al momento de nacer. Se evalúa al minuto y a los 5 minutos de vida(18). El APGAR al minuto expresa principalmente la evolución prenatal. El APGAR a los 5 minutos tiene un mayor valor pronóstico en cuanto a la normalidad o potencial anormalidad neurológica y riesgo de mortalidad. La asfixia neonatal (APGAR bajo al minuto (0-3)) es significativamente más frecuente a más bajo peso y aumenta el riesgo de mortalidad. El test de APGAR es, por lo tanto, una información esencial de la anamnesis perinatal(23).

Cabe mencionar que la Asfixia neonatal, y valor del APGAR menor a 7 a los cinco minutos, según mencionan varios estudios está relacionado con las maniobras invasivas de reanimación neonatal y por ende manipulación del neonato, lo que aumenta el riesgo de padecer sepsis neonatal.

2.2.6. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de sepsis neonatal se necesita la historia clínica, la exploración física y la realización de pruebas complementarias. No existe en la actualidad ningún marcador analítico que confirme o descarte con seguridad la infección en el neonato y el clínico no puede esperar a los

resultados de los cultivos de sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) para iniciar el tratamiento antibiótico. Esto ha conducido al uso de distintas combinaciones de test diagnósticos, con resultados muy dispares.

Un marcador de sepsis neonatal debería, por un lado, permitir un diagnóstico precoz de forma sensible (diferenciar entre causa infecciosa o no ante una inflamación) y, si es posible, informar acerca del pronóstico(12).

- **HEMOGRAMA**

El recuento de leucocitos en sangre periférica es uno de los indicadores directos más útiles de la infección bacteriana, la alteración (leucopenia o leucocitosis) es parte esencial de los componentes del SRIS(16).

El conteo de leucocitos y neutrófilos absolutos, la relación de neutrófilos inmaduros/ maduros, cambios en la morfología o degeneración como la vacuolización, bacterias intracelulares, granulaciones tóxicas, deben ser estudiados y analizados individualmente, y en conjunto.

En ausencia de hipertensión materna, asfixia grave, hemorragia periventricular, fiebre materna o enfermedad hemolítica, la neutropenia total absoluta y una relación elevada entre las formas neutrofilicas inmaduras y las totales sugieren firmemente una infección bacteriana(24). La presencia de neutropenia se asocia a un mal pronóstico, ya que generalmente indica disminución de la reserva de neutrófilos en médula

ósea, disturbios en la liberación de éstos a la periferia e ineficacia de las células madre para responder a las demandas(14).

La trombocitopenia (plaquetas <150.000/ml) se relaciona a infecciones severas, sobretodo producidas por hongos, en menor proporción por bacterias Gram negativas, virus y poca asociación con gérmenes Gram positivos. Se relaciona a una combinación de lesión difusa de la célula endotelial, toxinas bacterianas y fúngicas, aumento de la activación plaquetaria y coagulación intravascular diseminada, lo cual implica un incremento del consumo de plaquetas, así como, una respuesta limitada de su producción y de trombotocina, son un predictor de mal pronóstico(23).

- **PROTEÍNA C REACTIVA**

La proteína C reactiva (PCR) es miembro de la familia de proteínas pentraxina; es un reactante de fase aguda no específico compuesto por 5 subunidades de polipéptidos no glucosilados. Es sintetizado por los hepatocitos, regulado por IL-6 e IL-1. La síntesis extrahepática se origina en neuronas, plaquetas ateroscleróticas, monocitos y linfocitos(9).

Su función exacta no es conocida, pero activa el complemento, tiene funciones al interactuar con las células fagocíticas. Al parecer actúa en la primera línea de defensa inmunológica, cumple funciones en el metabolismo lipídico y contribuye en la patogenia de enfermedades como la arterioesclerosis y el infarto del miocardio(19).

El valor positivo es mayor de 10 mg/L; la secreción se inicia luego de 4 a 6 horas del estímulo, el máximo nivel sanguíneo se logra de 36 a 48 horas,

la vida media es de 19 horas, con una reducción de 50% diario después que el estímulo agudo cesa(19).

Tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP); para el seguimiento de terapia antimicrobiana debe combinarse con otros marcadores. Sin embargo, Wagle y colaboradores realizaron conteos diarios de PCR en neonatos con peso <1000 g y menores de 27 semanas de gestación, donde se descubrió que los que presentaron sepsis por Gram negativos tuvieron PCR de 50 a 60 mg/L(21).

En cuanto al tipo de parto, por vía vaginal se ha relacionado con elevación transitoria de PCR debido al estrés físico, así mismo, la cesárea aumenta los niveles de PCR en la madre, pero no en el recién nacido, lo cual confirma que la PCR no atraviesa la barrera placentaria. Se recomienda solicitar PCR en los neonatos luego de las primeras 24 horas de nacido para evitar valores falsos positivos. Estos mismos niveles se correlacionan con el tipo de germen y su virulencia, puede ayudar a distinguir infección de contaminación(23).

En adultos, las situaciones clínicas no infecciosas que la elevan son procesos inflamatorios crónicos o enfermedades tumorales, los cuales son raros en el periodo neonatal, pero, en este grupo etario puede suceder por cirugías, inmunizaciones e infecciones virales severas(25). Los valores seriados positivos de PCR tiene un valor predictivo positivo de 5% en sepsis temprana probada y 43% en sepsis tardía probada, sin embargo, niveles elevados de PCR tiene alta probabilidad de originarse

por procesos infecciosos. El valor predictivo negativo para sepsis temprana y tardía luego de tres valores de PCR normales es de 99.7% y 98.7% respectivamente. Es poco probable que luego de dos valores menores de 10mg/L a las 8 y 48 horas de nacido se presente sepsis. Luego de obtener PCR negativas seriadas se debe suspender antibióticos(26).

- **PROCALCITONINA**

La procalcitonina (PCT) es un propéptido de la calcitonina, tiene 116 aminoácidos y un peso molecular de 13 kD. En individuos sanos se detectan valores <de 0.1 ng/ml, pero en infecciones severas puede llegar hasta valores de 1000 ng/ml, generalmente se encuentran cifras mayores a 0.5 ng/ml en pacientes sépticos. Se eleva fisiológicamente en las primeras 48 horas de vida, el valor en sangre durante este tiempo es 3 ng/ml, posteriormente disminuye a 0.5 ng/ml. En la sepsis es sintetizado por todos los tejidos y se eleva a las tres horas del insulto infeccioso, aunque no se conoce el mecanismo por el cual se libera, se considera que su producción se lleva a cabo en el hígado y su procedencia es de células como macrófagos, monocitos, también células neuroendócrinas del pulmón y del intestino; su producción durante la infección es inducida por el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 2 (IL 2). Durante la inflamación de causa infecciosa, la PCT se eleva más rápidamente que la PCR, lo que la convierte en un predictor precoz de gravedad y mortalidad, sin embargo, esto no se puede aplicar a neonatos ya que tienen un pico fisiológico en las primeras 48 horas, motivo por el cual la especificidad no supera el 65% y tiene un pobre valor predictivo positivo. En la sepsis

neonatal tardía o de origen nosocomial es importante la medición de PCT ya que varios estudios han determinado una alta sensibilidad y especificidad; no se debe solicitar de forma aislada, pero si debe ser parte del perfil bioquímico solicitado a estos pacientes.

Es importante mencionar que la elevación de PCT se presenta en infecciones de origen bacteriano, micótico o parasitario, mientras que los procesos provocados por virus no presentan elevación de la PCT.

- **HEMOCULTIVOS**

La “prueba de oro” para el diagnóstico de sepsis en cualquier grupo etario es la presencia de dos hemocultivos positivos, sin embargo, en pediatría y en especial en neonatología los resultados positivos llegan sólo a 30% debido a factores como antibióticos previos, antibióticos en la madre, cantidad de sangre insuficiente, mal procesamiento de la muestra. En ocasiones, el número de casos con alta sospecha de sepsis, pero con cultivos negativos, rebasa el número de casos probados. Si se sospecha sepsis relacionada con catéter debe realizarse cultivo simultáneo de sangre obtenida del catéter y de una vía periférica(25). Fischer y colaboradores encontraron que al tomar 1 ml de sangre la sensibilidad es aproximadamente de 30 a 40%, mientras que con 3 ml se puede lograr una sensibilidad de 70 a 80%(27).

- **REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA**

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se ha utilizado con éxito para el diagnóstico de una amplia gama de enfermedades infecciosas,

incluyendo las originadas por bacterias, levaduras, virus y protozoarios. Jordan y Durson realizaron un estudio que incluyó 548 RN comparando RCP con hemocultivos, encontrando alto valor predictivo negativo y positivo.

Así como una alta sensibilidad y especificidad. Los resultados de RCP antes de 18 horas de nacido podrían ayudar a descartar sepsis neonatal temprana, lo que provocaría menor uso de antibióticos y disminuiría la estancia en UCIN. Actualmente, su positividad se ha incorporado en la definición de sepsis probada. Su inconveniente es el alto costo para la aplicación de la prueba y disponibilidad limitada en los en laboratorios convencionales(26).

- **PUNCION LUMBAR**

La punción lumbar (PL) es importante para el diagnóstico de meningitis. En el periodo neonatal la septicemia puede ser indistinguible de la meningitis. La incidencia de meningitis en recién nacidos es de 0.5 a 1 por cada mil nacidos vivos. Existe controversia sobre la realización de la PL en las primeras 72 horas de vida. Visser y colaboradores encontraron una incidencia de 1.8% en los primeros 3 días de vida, se agrega a la polémica el hecho que puede coexistir hasta en 30% meningitis y sepsis neonatal, sin embargo, Ajayi- Mokuolo, Shapiro y Hendricks-Muñoz encontraron incidencia mucho más baja de meningitis. Por todo lo anterior, se recomienda realizar punción lumbar en pacientes de más de 72 horas de vida (sepsis neonatal tardía ya que en este grupo puede llegar a 15% la

incidencia), y en menores de 72 horas sólo si hay sospecha muy alta de meningitis(21).

2.2.7. TERAPIA ANTIBIÓTICA

El tratamiento se debe iniciar ante la sospecha de sepsis vertical (terapéutica empírica) con ampicilina y gentamicina cuyo espectro cubre los principales gérmenes implicados en estas infecciones. Si se sospecha la existencia de meningitis asociada, se iniciará el tratamiento con ampicilina y cefotaxima. Una vez confirmada la sepsis con el hemocultivo, el tratamiento antibiótico se debe fundamentar en el antibiograma. Además del tratamiento con antibióticos se ha de realizar una terapéutica de soporte que con frecuencia es compleja (dieta absoluta, soporte nutricional parenteral, ventilación mecánica en caso de apnea, drogas vasoactivas si hipotensión o shock, diuréticos y/o hemofiltración si insuficiencia renal, etc.). La duración del tratamiento no debe ser inferior a 10 días para la sepsis sin infección focal, y de 14 días para casos con meningitis asociada(18).

No obstante, en nuestra experiencia este tiempo podría acortarse basándose en la monitorización seriada de la PCR, de manera que podrían suspenderse los antibióticos, cuando se obtienen dos valores normales (<10 mg/L) separados al menos 48 horas.

La decisión de iniciar la terapia con antibióticos se basa en la evaluación de los factores de riesgo, la evaluación clínica y las pruebas de laboratorio.

Las indicaciones para la terapia antibiótica empírica incluyen

- Mala apariencia

- En cuanto a los síntomas, incluyendo la inestabilidad de la temperatura, o los síntomas respiratorios, cardiocirculatorios o neurológicos.
- Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (recuento de glóbulos blancos >20 a 30 células / microL).
- Coriamnionitis materna confirmada o sospechada.
- sangre positiva orina o cultivo de LCR.

La elección inicial de antimicrobianos parenterales para la sospecha de sepsis en recién nacidos prematuros a término y tardíos se basa en la edad del lactante, los patógenos probables, los patrones de susceptibilidad de los organismos en un vivero particular y la presencia de una fuente aparente de infección, piel, articulaciones o afectación ósea.

2.2.8. ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO

La etapa neonatal confiere una respuesta particular ante los estímulos de diversa índole, los cuales generan inflamación; aunado a la «inmunodeficiencia» existe la posibilidad de inflamación, así como déficit en sus mecanismos de regulación, por lo que en el periodo neonatal hay un gran riesgo de desarrollar sepsis y respuesta inflamatoria sistémica. Posterior al estímulo infeccioso grave puede sobrevenir lo que se conoce como «disonancia inmunológica», punto en el cual las citosinas proinflamatorias predominan sobre las antiinflamatorias, llevando al sistema innato a un estado de inflamación crónica difícil de revertir(23).

Es importante considerar que el efecto clínico de las citosinas proinflamatorias tales como la IL-1, el TNF α , e IL-6 no es tan evidente

como sucede a otras edades, tanto en pediatría como en la edad adulta, de ahí la respuesta paradójica que conjuga lo catastrófico del evento biológico con su tenue presentación clínica.

Las células T circulantes, son detectadas desde las etapas tempranas de la gestación, aproximadamente desde la semana 12.5. El porcentaje de las células T en la circulación fetal o del prematuro, se va incrementando de manera gradual durante el segundo y tercer trimestre del embarazo hacia el sexto mes de vida, seguido por una disminución gradual a los niveles del adulto durante la infancia. El ratio de las células T CD4+ a CD8+ en la circulación es alto (aproximadamente 3.5) durante la vida fetal y disminuye gradualmente con la edad(28).

En cuanto a la función de las células fagocíticas (PMN y monocitos) hay un rápido agotamiento de los depósitos de los neutrófilos, sobre todo en su forma madura a nivel medular, ya que, con la exposición a un agente infeccioso, estos neutrófilos tienen una menor capacidad de adherencia, migración quimiotaxis y fagocitosis, por lo tanto, tienen una menor capacidad bactericida.

Existen marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria, incluyendo citosinas, proteína C reactiva, el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el índice plaquetas-linfocitos, los cuales han sido incorporados en el score pronóstico en distintos tipos de cáncer, tales como el cáncer gástrico, el cáncer pulmonar de células no pequeñas, el cáncer de ovario, Además, diversos estudios han investigado la relación del índice neutrófilo/linfocito con la diabetes, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, la

obesidad, la hiperlipidemia disfunción endotelial, apendicitis complicada y la preeclampsia(28).

El índice neutrófilo/linfocito, se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, obtenido a través de un equipo automatizado. Estudios anteriores han demostrado que un INL elevado está asociado a un aumento en la concentración de varias citosinas proinflamatorias, que consecuentemente desencadenan disonancia inmunológica.

Aunque ya se ha corroborado el impacto negativo de un INL elevado, estos estudios difieren en los puntos de corte para establecer un INL normal. Mientras algunos estudios categorizan a los pacientes de acuerdo con intervalos de INL (tertiles, cuartiles, quintiles), otros utilizan puntos de corte definitivos de este (INL>2.5, INL>2.7, INL>3, INL>4).

Además, estudios de países occidentales a menudo utilizan un punto de corte elevado de INL comparado con países orientales, lo que refleja la variación de un rango normal en el conteo de neutrófilos y leucocitos dependiendo de la raza.

CAPITULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

3.1.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo, de cohorte transversal.

3.1.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El Diseño de Investigación fue de tipo observacional (no experimental) porque la investigación se llevará a cabo utilizando datos de sistemas de registro o historias clínicas de las pacientes que desarrollaron el evento en estudio.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN

- POBLACIÓN

El universo de estudio fueron todos los pacientes recién nacidos prematuros atendidos y hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno en el 2018.

- **MUESTRA**

La unidad de análisis estuvo constituida por los recién nacidos prematuros hospitalizados con el diagnóstico de sepsis neonatal temprana probable en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón en el 2018, que cumplen con los criterios de selección. El tamaño de la muestra fue determinado mediante la siguiente formula:

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

En donde:

Z = nivel de confianza (1.96) (95% de confianza)

P= probabilidad de éxito, o proporción esperada (p: 0.5)

Q = probabilidad de fracaso (q: 0.5)

D = precisión (error máximo admisible en términos de proporción) (0.05)

n = 46 neonatos prematuros

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Neonatos prematuros con sospecha diagnostica de sepsis dentro de las primeras 72hrs de vida con hemocultivo.

- Neonatos prematuros de cualquier edad gestacional.
- Neonatos prematuros de ambos sexos.
- Neonatos prematuros nacidos de parto vaginal y cesárea.
- Neonatos prematuros con historias clínicas completas.

• **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

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

- **OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

| VARIABLES | TIPO | ESCALA | INDICADORES | ÍNDICES |
|---|--------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| VARIABLE DEPENDIENTE - Sepsis temprana | Cualitativa | Nominal dicotómica | Valoración clínica y analítica | Hemoc. Posit/ Hemoc.Neg. |
| VARIABLE INDEPENDIENTE -Razón Neutrófilo/Linfocito | Cualitativa | Nominal dicotomica | Punto de corte de curva ROC | Enfermo/ Sano |
| VARIABLES INTERVINIENTES - Edad materna | Cuantitativa | Discreta | Historia clínica | Años |
| - Sexo | Cualitativa | Nominal | Historia clínica | Masculino/ Femenino |

| | | | | |
|--------------------|--------------|----------|------------------|--|
| - Edad Gestacional | Cuantitativa | Discreta | Historia clínica | -Prematuro moderado -Muy prematuro -Extremadamente prematuro |
| - Vía de parto | Cualitativa | Nominal | Historia clínica | Eutócico / cesárea |

3.3. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se solicitó Permiso y/o autorización para acceder a las diferentes unidades de estudio del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno (Anexo A)
- Se acudió a la Oficina de Docencia e Investigación del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón para la toma de datos de las historias clínicas.
- Se acudió a la Oficina de Jefatura del Departamento de Neonatología del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno para el acceso al libro de registro de pacientes que fueron atendidas en el intervalo de tiempo en estudio (Anexo B)
- Se acudió a la Oficina de la unidad de Estadística e informática del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, 2018.para el acceso a las historias clínicas y recolectar la información (Anexo C)

3.4. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- **Técnica:** Se empleó la técnica de revisión de historias clínicas (revisión documentaria) de los recién nacidos registrados en el libro de nacimientos del 01 de enero al 31 de diciembre del 2018.

- **Instrumento:** Para la recolección de la información de los registros médicos, se utilizó una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador (Anexo D).

- **Validación del instrumento:** No se requirió de validación por tratarse de un instrumento para recoger información.

3.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El procesamiento de datos se realizó en un computador CORE I5, el análisis de la información se realizó mediante el software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Versión 22 en español. Se efectuó un análisis univariado mediante el empleo de la medida de frecuencia: porcentaje, y las medidas de tendencia central.

Se aplicó Test de Chi cuadrado para comparar pruebas diagnósticas considerando el mejor punto de corte para la razón neutrófilo linfocito, como precisión diagnóstica en pacientes con sepsis temprana neonatal.

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

Se realizó el cálculo del Coeficiente Kappa (κ), que se usa para evaluar la concordancia o reproducibilidad de instrumentos de medida cuyo resultado es categórico (2 o más categorías), que nos permitió determinar

el nivel de concordancia entre pruebas diagnósticas: Gold estándar (hemocultivo) y la razón neutrófilo linfocito, y el cálculo a un intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente. En la interpretación del coeficiente kappa (κ):

| VALORACION DEL INDICE KAPPA | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Valor de K | Fuerza de la concordancia |
| < 0.20 | Pobre |
| 0.21 - 0.40 | Débil |
| 0.41 – 0.60 | Moderada |
| 0.61 – 0.80 | Buena |
| 0.81 – 1.00 | Muy buena |

Para el contraste de la hipótesis se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

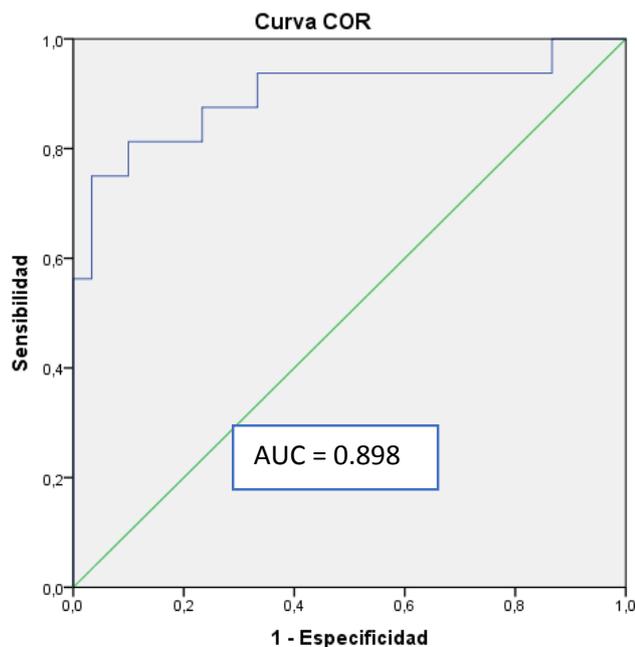
Tabla 1. PUNTO DE CORTE ÓPTIMO Y EL ÁREA BAJO LA CURVA ROC DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS.

| Coordenadas de la Curva ROC del Índice Neutrófilo/Linfocito | | | |
|---|--------------|-------------------|------------------|
| Positivo si es mayor o igual que | Sensibilidad | 1 - Especificidad | Índice de Youden |
| 4.2396 | .813 | .200 | 0.613 |
| 4.3019 | .813 | .167 | 0.646 |
| 4.4734 | .813 | .133 | 0.679 |
| 4.6277 | .813 | .100 | 0.713 |
| 4.8494 | .750 | .100 | 0.650 |
| 5.1563 | .750 | .067 | 0.683 |
| 5.3395 | .750 | .033 | 0.717 |
| 5.5517 | .688 | .033 | 0.654 |
| 5.8065 | .625 | .033 | 0.592 |
| 5.9520 | .563 | .033 | 0.529 |

| | | | |
|--------|------|-------|-------|
| 6.2161 | .563 | 0.000 | 0.563 |
| 6.5626 | .500 | 0.000 | 0.500 |
| 6.7135 | .438 | 0.000 | 0.438 |

Fuente: Elaboración propia.

Interpretación: En la Tabla 1, se aprecia que el mejor punto de corte del índice neutrófilo linfocito hallado según el Índice de Youden en el cual se maximiza la diferencia entre el número de verdaderos positivos y falsos positivos, es de 5.3395 través de cual se obtiene una Sensibilidad 75%, Especificidad 96%. Lo cual nos indica que el valor del índice neutrófilo linfocito ≥ 5.3395 tiene una capacidad del 75% de detectar sepsis neonatal temprana en un RN prematuro con sospecha de la misma y valores del índice neutrófilo linfocito por debajo de 5.3395 tiene una probabilidad del 96% de clasificar a un RN prematuro con sospecha se sepsis neonatal temprana como sano.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Área bajo la curva ROC del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros.

Interpretación: En la figura 1, se observa el AUC de 0.898 para el índice de neutrófilos linfocitos. Este valor indica que el INL tiene una capacidad discriminativa del 89%, es decir, que existe un 89% de probabilidad de clasificar correctamente a los positivos dentro de los positivos y a los negativos dentro de los negativos, disminuyendo la tasa de falsos positivos y falsos negativos.

**Tabla 2. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO,
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO Y EXACTITUD DIAGNOSTICA DEL
ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS
NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS**

(Punto de corte = 5.34)

| INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO | | HEMOCULTIVO | | Total |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | |
| ≥ 5.34 | Recuento | 12 | 1 | 13 |
| | % dentro de Índice ≥ 5.34 | 92.3% | 7.7% | 100% |
| | % dentro de Hemocultivo | 75% | 3.3% | 28.3% |
| <5.34 | Recuento | 4 | 29 | 33 |
| | % dentro de Índice < 5.34 | 12.1% | 87.9% | 100% |
| | % dentro de Hemocultivo | 25% | 96.6% | 71.7% |
| Total | Recuento | 16 | 30 | 46 |
| | % dentro del Índice | 34.8% | 65.2% | 100% |
| | % dentro de Hemocultivo | 100% | 100% | 100% |

Fuente: Elaboración propia.

$$X^2 = 0.00000027258$$

$$p < 0.05$$

Sensibilidad INL: 75%

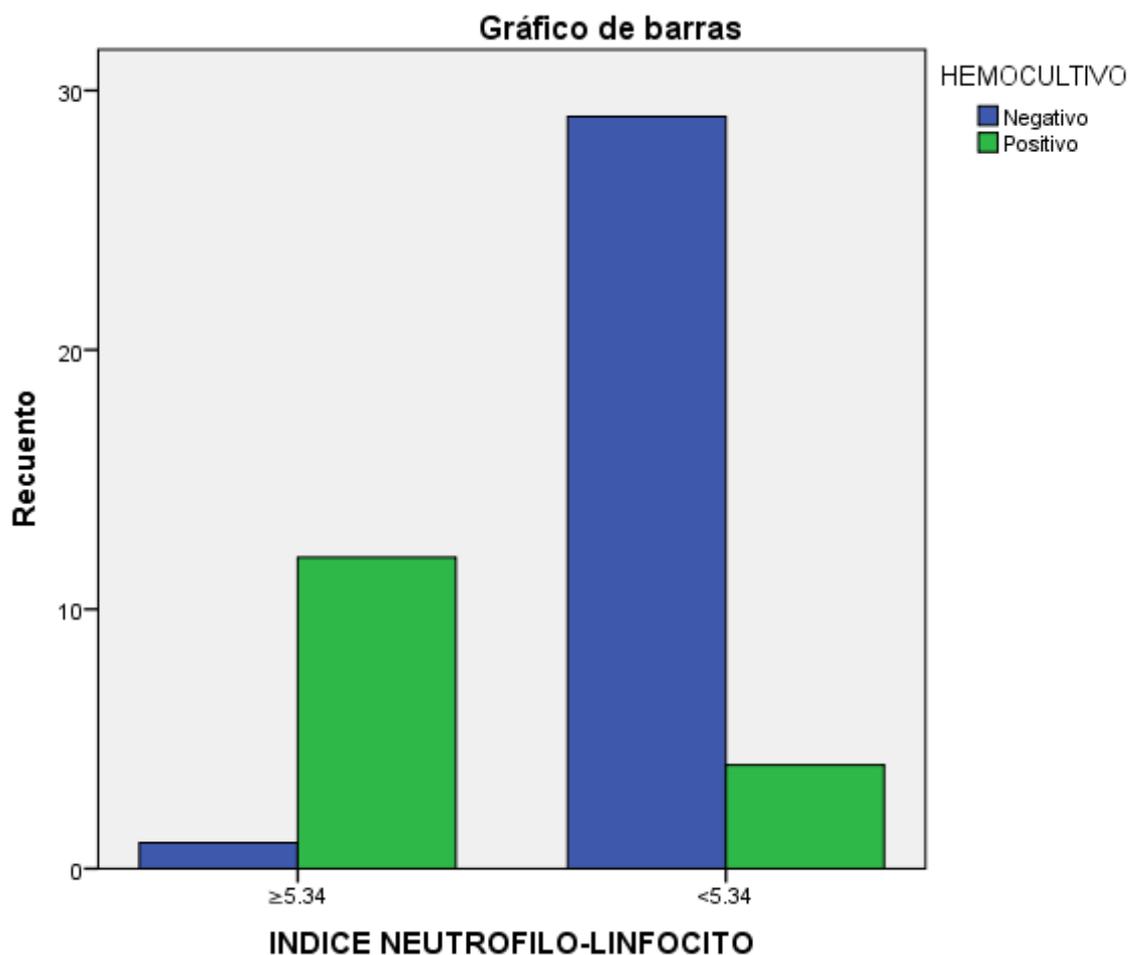
Especificidad INL: 96.6%

Valor predictivo positivo INL: 92%

Valor predictivo negativo INL: 87%

Índice de exactitud: 89%

Interpretación: En la tabla 2, al hacer la comparación del INL con el Hemocultivo se encontró que el INL tiene: una capacidad del 75% de detectar sepsis neonatal temprana en RN prematuros con sospecha de sepsis (Sensibilidad), una capacidad del 96% de clasificar a un RN prematuro con sospecha de sepsis como sano (Especificidad), un 92% de probabilidad que un RN prematuro tenga sepsis neonatal temprana (valor predictivo positivo), un 87% de probabilidad de que un RN prematuro este sano (valor predictivo negativo) y una probabilidad de 89% de casos correctamente diagnosticados (Exactitud diagnóstica). De acuerdo a estos valores el índice Neutrófilo-Linfocito es útil para discriminar RN prematuros que presenten sepsis neonatal temprana de aquellos que no presenten.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica de la razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros (Punto de corte = 5.34)

**Tabla 3. CONCORDANCIA DIAGNOSTICA DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO
LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN
PREMATUROS**

(Punto de corte = 5.34)

| Medidas simétricas | | | | | |
|----------------------|-------|----------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | | Valor | Error estandarizado asintótico | T aproximada ^b | Significación aproximada |
| Medida de acuerdo | Kappa | 0.574290 | 0.142 | -5.141 | 0.000 |
| Nº de casos válidos | | 46 | | | |

a. No se presupone la hipótesis nula.

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

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: En la tabla 3, se evidencia un nivel de concordancia moderada, ya que, la índice kappa del INL es 0.574 el cual se encuentra entre 0.41 y 0.60 de la valoración del índice de kappa según Landis y Koch.

Resumen de contrastes de hipótesis

| | Hipótesis nula | Prueba | Sig. | Decisión |
|---|---|---|------|----------------------------|
| 1 | La distribución de INDICE NEUTROFILO-LINFOCITO es la misma entre las categorías de HEMOCULTIVO. | Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes | ,000 | Rechaza la hipótesis nula. |

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es ,05.

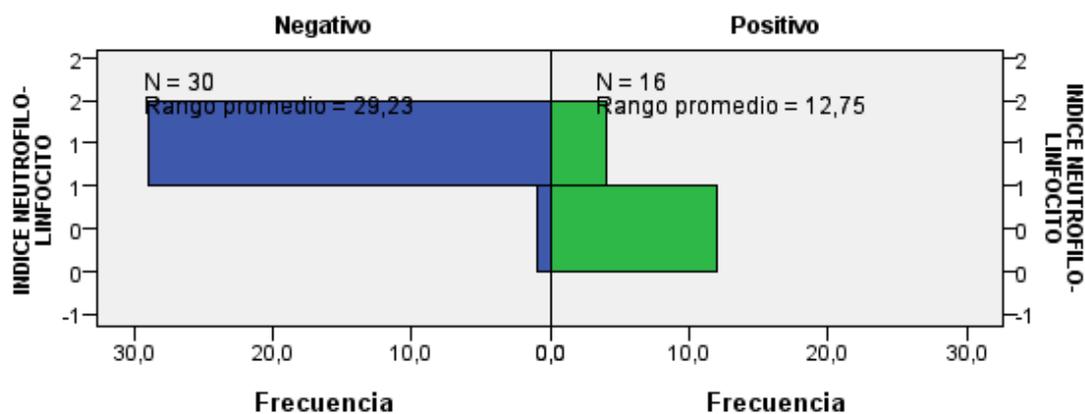
FUENTE: Elaboración propia.

Figura 3. Índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno.

Interpretación: En la figura 3, al realizar el contraste de la hipótesis mediante la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, con un IC del 95 % y un p valor de 0.000, el Índice Neutrófilo Linfocito es útil como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno

Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

HEMOCULTIVO



| | |
|--|---------|
| N total | 46 |
| U de Mann-Whitney | 68,000 |
| W de Wilcoxon | 204,000 |
| Estadístico de prueba | 68,000 |
| Error estándar | 33,823 |
| Estadístico de prueba estandarizado | -5,085 |
| Significación asintótica (prueba bilateral) | ,000 |

FUENTE: Elaboración propia.

Figura 4. Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

4.2. DISCUSION

El punto de corte óptimo del índice neutrófilo linfocito en el presente estudio es de 5.34, tiene una sensibilidad de 75%, especificidad de 96% y exactitud diagnóstica de 89%. Estos resultados difiere de lo hallado por Can E. et al.,²⁰ quienes encontraron un punto de corte 6.7, con una sensibilidad de 97%, especificidad de 100% y una exactitud diagnóstica de 99%; Omran A. et al.,(9) hallaron un punto de corte de 2.7, una sensibilidad del 80% y una especificidad del 57.1%; Alkan S. et al.,(8) obtuvieron un mejor punto de corte de 1.77, una sensibilidad de 73%, especificidad de 78%, y tasa de precisión de 76%; Rumi SM.,(10) encontró un punto de corte 6.18, con una sensibilidad de 55.4%, especificidad de 86.9% y una exactitud diagnóstica de 75%.

A pesar de que existen pocos estudios del índice neutrófilo linfocito en relación a sepsis neonatal, nuestros hallazgos marcan una diferencia significativa a los resultados de dichos estudios, ya que se regula a la población de nuestra región y este se puede utilizar como prueba diagnóstica, lo cual podría constituir un marcador de utilidad para la práctica clínica.

En el presente estudio el cálculo de Coeficiente Kappa para el punto de corte de 5.34 es de 0.574, mostrando una concordancia moderada, según los criterios de clasificación de Coeficiente Kappa; estos resultados concuerdan con lo hallado por Rumi SM.,(10) quien para un punto de corte de 6.18 tiene Kappa 0.443 considerada como nivel de concordancia moderada. Sin embargo, difiere de lo hallado por Can E. et al.,(8) quienes para un punto de corte de 6.7 encontraron un coeficiente kappa de 0.375 lo que se traduce a una escasa concordancia.

Existen pocos estudios acerca del índice neutrófilos linfocitos como predictor de sepsis neonatal temprana; pero los existentes reportan que el índice neutrófilo linfocito tiene una aproximación mayor que las pruebas de laboratorio tradicionales como el recuento de leucocitos, VSG. Los valores encontrados en la bibliografía se asemejan a los calculados en nuestra investigación, constituyendo un parámetro importante al momento de determinar sepsis neonatal temprana.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

- El mejor punto de corte del índice neutrófilo linfocito es de 5.34 y el área bajo la curva de ROC es de 0.898, es un test diagnóstico con una capacidad aceptable de discriminar RN prematuros con y sin sepsis neonatal temprana.
- El índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno, tiene una Sensibilidad de 75% y una Especificidad de 96%.
- El índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros tiene un valor predictivo positivo de 92%, un valor predictivo negativo del 87% y una exactitud diagnostica de 89%.
- El Índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno tiene una concordancia diagnostica moderada.
- El índice neutrófilo linfocito es útil como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno.

CAPITULO VI.

RECOMENDACIONES

1. A la UCIN del Hospital Regional Manuel Nuñez Butron, tomar en cuenta que la razón neutrófilo linfocito es una variable de sencilla determinación, económica, no invasiva y que puede valorarse de forma rutinaria; sería conveniente corroborar su utilidad para su posterior inclusión en las guías de práctica clínica de sepsis neonatal como elemento de valoración diagnostica para la toma de decisiones terapéuticas.
2. A los investigadores, realizar nuevos estudios multicéntricos prospectivos con mayor muestra poblacional, con la finalidad de obtener una mayor validez interna y el control de un mayor número de variables intervinientes, para extrapolar los hallazgos al ámbito regional.
3. A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Altiplano, fomentar el inicio de estudios observacionales con miras a precisar el impacto de la sepsis neonatal temprana respecto a la aparición de desenlaces adversos a corto, medianos y largo plazo, con la finalidad de emprender estrategias preventivas que reduzcan la incidencia y prevalencia de esta enfermedad.

VII. REFERENCIAS

1. Yadav NS, Sharma S, Chaudhary DK, Panthi P, Pokhrel P, Shrestha A, et al. Bacteriological profile of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility pattern of isolates admitted at Kanti Children ' s Hospital ,. BMC Res Notes [Internet]. 2018;5(2):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3394-6>
2. Resch B, Renoldner B, Hofer N. Comparison Between Pathogen Associated Laboratory and Clinical Parameters in Early-Onset Sepsis of the Newborn. Open Microbiol J. 2016;10(1):133-9.
3. Voller SMB, Myers PJ. Sepsis Neonatal. Clin Pediatr Emerg Med [Internet]. 2016;5(3):132-89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpem.2016.03.006>
4. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis abstract. Am Acadmy Pdiatrics. 2015;1(2):1006-15.
5. Alonso Zea-vera CGT. Unificar los criterios de sepsis neonatal: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnostica. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014;31(2):358-63.
6. Gonul Gurol, Ihsan Hakki Ciftci, Huseyin Agah Terzi, Ali Riza Atasoy, Ahmet Ozbek and MK. Are There Standardized Cutoff Values for Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Bacteremia or Sepsis? J Microbiol Biotechnol. 2015;25(4):521-5.
7. Can E, Hamilcikan S, Can C. El Valor de la Relacion Neutrofilo Linfocito y la Relacion de Plaquetas a Linfocitos para detectar la Sepsis Neonatal de aparicion temprana. Rev Hematol Pediátrica. 2018;40(4):229-32.
8. Ozdemir SA. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late- - onset sepsis in preterm infants ? J Pediatr Hematol Oncol. 2017;(August):4-8.
9. Omran A, Maarroof A, Saleh MH, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein , mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis &. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2017;1(xx):1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.03.006>
10. Rumi SM. Valor de la Razon Neutrofilo Linfocito como predictor de Sepsis Neonatal Temprana en el Servicio de Neonatologia del Hospital Nacional Dos de Mayo. TESIS. 2018.
11. Brahm Goldstein, MD; Brett Giroir, MD; Adrienne Randolph M. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. Soc Crit Care Med world Fed Pediatr Intensive. 2005;6(1):1-8.
12. Ana D, Herrera G, Jazmín D, Tapia R, Aceves RS, Manuel V, et al. El sistema inmune neonatal y su relación con la infección. Inmunol Pediatr. 2013;22(2):101-13.
13. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of Neonatal Infections in Developing Countries. Pediatr Infect Dis. 2009;28(1):3-9.
14. Kuhn P, Bolender C, Chognot D, Keller L, Demil H, Donato L, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. Padiatr Perinat Epidemiol. 2010;8(2):479-87.
15. Harder T, Seidel J, Eckmanns T, Weiss B, Haller S. Predicting late-onset sepsis

- by routine neonatal screening for colonisation by gram-negative bacteria in neonates at intensive care units : a protocol for a systematic review. 2017;1-7.
16. Arunachalam AR, Pammi M. Biomarkers in early-Onset Neonatal Sepsis : An Update. *Sci Med Cent*. 2015;1(1):1-5.
 17. A MEP, González Á, Alessandra M. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Rev Chil Infect*. 2006;12(2):111-6.
 18. Río R Del, Orfali JL. Sepsis Neonatal . Nuevas estrategias terapéuticas. *Rev Pediatr Electron*. 2004;1(1):25-31.
 19. Charadán AV, Alonso JC, Medina NA. Factores de riesgo asociados a sepsis precoz en neonatos. *Rev Inf Cient*. 2017;96(2):195-204.
 20. Genes L, Mendieta E. Sepsis neonatal . Caracterización en Recién Nacidos de muy bajo peso . Experiencia de once años. *Pediatr*. 2013;40(2):145-54.
 21. El-din EMRS, El-sokkary MMA, Bassiouny MR, Hassan R. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens : A Study from Egypt. *Biomed Res Int*. 2015;2015(1):1-9.
 22. Quijandria FDH. características maternas del recién nacido con sepsis neonatal en el hospital nacional Daniel Alcides Carrion durante los años 2012 - 2017. 2018. p. 17-8.
 23. Kheir AEM, Khair RA. Neonatal sepsis ; Prevalence and outcome in a tertiary neonatal unit in Sudan. *Time J Med*. 2014;2(April):21-5.
 24. Rakhsha M, Pourali L, Ayati S, Boskabadi H, Kazemi K. Effective Maternal and Neonatal Factors Associated with the Prognosis of Preterm Infants Article history : *Patint Saf Qual Improv J*. 2014;1(Md):327-33.
 25. Chan GJ, Lee ACC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization : a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015;1(1):1-16.
 26. Fjalstad JW. Neonatal sepsis and th e adverse effects of antibiotic treatment – a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;2(2):1-53.
 27. Daniela Carla d Souza, Marcelo Barciela Brandao JPP. From the International Pediatric Sepsis Conference 2005 to the Sepsis-3 Consensus. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(1):1-5.
 28. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis : A Prospective Observational Study. *Mediat Inflammation*. 2016;2(1):1-8.

VIII. ANEXOS
ANEXO N° A

SOLICITA: AUTORIZACION PARA REALIZAR TRABAJO DE INVESTIGACION

Sr DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL MANUEL NUÑEZ BUTRON

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL R. "MNB" - PUNO
TRAMITE DOCUMENTARIO

16 ENE 2019

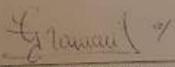
Hora..... Firma.....
Rec..... Folio.....

YO, CINTIA VANESA MAMANI CORI, identificado con DNI 74166435, y con domicilio real en AV laykakota N° 178, en mi calidad de estudiante de la facultad de medicina humana de la UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO con CÓDIGO DE MATRICULA N° 102630 ante usted con el debido respeto me presento y expongo:

Que habiendo realizado mi internado medico en el HRMNB que usted dirige y viéndome en la necesidad de realizar mi trabajo de investigación para optar el título profesional de médico cirujano, motivo por el que solicito a usted señor director autorice el acceso y revisión de historias clínicas para la realización de mi trabajo de investigación el cual será de tipo analítico, retrospectivo de corte transversal llevando como título índice neutrófilo linfocito como predictor de severidad de sepsis neonatal temprana en prematuros, en el HOSPITAL REGIONAL MANUEL NÚÑEZ BUTRÓN-PUNO, 2018.

Por lo expuesto:
Ruego a usted acceder a mi solicitud por ser justa y legal

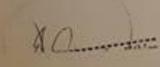
Atentamente,



Est. CINTIA VANESA MAMANI CORI
DNI: 74166435

Proceso: Visto el documento y sus antecedentes que se inscriba en el Proceso FORTALEZCA Docencia

Puno 16 de enero de 2019

A
101


ANEXO N° B



PERÚ Ministerio de Salud

HOSPITAL REGIONAL
"MANUEL NUÑEZ BUTRON" PUNO
 UNIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION
 AV. El Sol 1021-Puno Teléfonos 351021-369696

"Año de la lucha contra la violencia hacia las mujeres y la erradicación del feminicidio"

Puno, 21 de enero del 2019

OFICIO N° 038 -19-UADI-HR "MNB" - PUNO

Señor Dr.:

Henry ZEVALLOS VALDEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
 Presente.-

ASUNTO: *Presentación de Tesista.*

Por medio del presente es grato dirigirme a usted para, presentar a la señorita Cintia Vanesa MAMANI CORI, Bachiller de la Facultad de Medicina Humana - Universidad Nacional del Altiplano Puno; quien desarrollará el Proyecto de Investigación Titulado "INDICE NEUTROFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS, EN EL HOSPITAL REGIONAL MANUEL NUÑEZ BUTRON PUNO - 2018, a partir de la fecha en el Departamento de Pediatría. Se solicita brindar las facilidades del caso hasta la culminación de dicho trabajo y estando con la aprobación de su Jefatura.

Es propicia la oportunidad para expresarle mis consideraciones más distinguidas.

Atentamente,



[Handwritten Signature]
 Dra. J. MARITA BEJAR ARONI
 JEFE DE UADI
 C.M.P. 50630 RNE. 17529

ERR/MBA
CC. Arch.

ANEXO N° C



PERÚ Ministerio
de Salud

HOSPITAL REGIONAL
"MANUEL NUÑEZ BUTRON" PUNO
UNIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION
AV. El Sol 1021-Puno Teléfonos 351021-369696

"Año de la lucha contra la violencia hacia las mujeres y la erradicación del feminicidio"

Puno, 21 de enero del 2019

OFICIO N° 039 -19-UADI-HR "MNB" - PUNO

Señora Ing.:

Yanira QUISPE ESQUIVEL

JEFE DE LA UNIDAD DE ESTADISTICA E INFORMATICA

Presente.-

ASUNTO: Presentación de Tesista.

*Por medio del presente es grato dirigirme a usted para, presentar a la señorita Cintia Vanesa MAMANI CORI, Bachiller de la Facultad de Medicina Humana - Universidad Nacional del Altiplano Puno; quien desarrollará el Proyecto de Investigación Titulado **"INDICE NEUTROFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS, EN EL HOSPITAL REGIONAL MANUEL NUÑEZ BUTRON PUNO - 2018, a partir de la fecha en la Unidad de Estadística e Informática. Se solicita brindar las facilidades del caso hasta la culminación de dicho trabajo y estando con la aprobación de su Jefatura.***

Es propicia la oportunidad para expresarle mis consideraciones más distinguidas.

Atentamente,



Dr. J. MANTA BEJARI AROMI
JEFATURA
C.R. 11.330 HNE. 15139

ERRMBA
CC. Arch.

ANEXO N° D

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA:

1. DATOS GENERALES:

| | | |
|--------------------------------------|-----------|--|
| N° HISTORIA CLINICA DEL RN PREMATURO | | |
| EDAD MATERNA EN AÑOS | | |
| SEXO | MASCULINO | |
| | FEMENINO | |
| EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS | | |
| VIA DE PARTO | VAGINAL | |
| | CESAREA | |

2. INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO

| | | | |
|-----------------------|------------------------------|--|--|
| VALORES DEL HEMOGRAMA | NEUTROFILOS (valor absoluto) | | |
| | LINFOCITOS (valor absoluto) | | |