



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

Vicerrectorado de  
**INVESTIGACIÓN**

FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS EN  
EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL EN  
NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL  
SERGIO BERNALES EN EL AÑO 2020

Líneas de investigación: Salud Pública

Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Quispe Palacios, Nicole

ASESOR

Arbizu Sánchez, Jane Rosario

JURADOS

Cerna Iparraguirre Fernando Luis  
Astocondor Fuertes Jorge Gelacio  
López Gabriel Wilfredo Gerardo

Lima - Perú

2021

## **DEDICATORIA**

A Dios ya que gracias a él he logrado concluir mi carrera. A toda mi familia, en especial a mi padre, por el apoyo incondicional que siempre me brindaron, por sus palabras de aliento, confianza infinita y la paciencia para afrontar las dificultades de este largo camino, pues sin ellos este sueño no se hubiera hecho realidad.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres quienes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. A mi Universidad Nacional Federico Villarreal por fortalecer mi formación y a los docentes de la facultad de Medicina Humana por sus conocimientos rigurosos y precisos y por guiarme en el desarrollo de la presente tesis.

## Índice

|   |    |
|---|----|
| Resumen .....                                   | 1  |
| Abstract .....                                  | 2  |
| I. Introducción.....                            | 3  |
| 1.1 Descripción y formulación del problema..... | 4  |
| 1.1.1 <i>Descripción del problema</i> .....     | 4  |
| 1.1.2 <i>Formulación del problema</i> .....     | 4  |
| 1.2 Antecedentes.....                           | 5  |
| 1.3 Objetivos.....                              | 7  |
| 1.3.1 <i>Objetivo general</i> .....             | 7  |
| 1.3.2 <i>Objetivos específicos</i> .....        | 7  |
| 1.4 Justificación.....                          | 8  |
| 1.5 Hipótesis.....                              | 9  |
| II. Marco teórico.....                          | 10 |
| III. Método.....                                | 13 |
| 3.1 Tipo de investigación.....                  | 13 |
| 3.2 Ámbito temporal y espacial.....             | 13 |
| 3.3 Variables.....                              | 13 |
| 3.4 Población y muestra.....                    | 17 |
| 3.5 Técnica e instrumento de estudio.....       | 19 |
| 3.6 Procedimientos.....                         | 20 |
| 3.7 Análisis de datos.....                      | 20 |
| 3.8 Aspectos éticos .....                       | 20 |
| IV. Resultados.....                             | 22 |
| V Discusión.....                                | 32 |

|                          |    |
|--------------------------|----|
| VI. Conclusiones.....    | 37 |
| VII Recomendaciones..... | 38 |
| VIII. Referencias.....   | 39 |
| IX. Anexos.....          | 44 |

# **Utilidad de los biomarcadores hematológicos en el diagnóstico y pronóstico de sepsis neonatal en neonatos atendidos en el Hospital Nacional Sergio Bernales en el año 2020**

Autora: Quispe Palacios, Nicole

## **Resumen**

**Objetivo:** Determinar el valor pronóstico de los biomarcadores hematológicos para sepsis neonatal en neonatos atendidos en el hospital Sergio Bernales. **Materiales y métodos:** Estudio analítico retrospectivo de casos y controles el cual se realizó en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Sergio Bernales. Se incluyeron variables generales del neonato como sexo, edad al inicio del estudio, edad gestacional, peso al nacer y parto. Además, se incluyeron las alteraciones en el hemograma como leucocitosis, alteraciones en el conteo de neutrófilos (neutropenia/neutrofilia), en el conteo de linfocitos (linfopenia/linfocitosis), o en el conteo de plaquetas (trombocitopenia/trombocitosis), y los biomarcadores hematológicos en estudio. **Resultados:** Los indicadores de validez diagnóstica fueron adecuados para especificidad (>60%) y VPP (>85%) cuando se tomaba el punto de corte mediante el método de Liu, mientras que la sensibilidad (>85%) y el VPP (>88%) fueron adecuados al tomar el punto de corte con el método de Youden. El único biomarcador hematológico estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) fue IPL para valores menores a 53,43 aumentando el riesgo instantáneo para el diagnóstico de sepsis neonatal en 82%. **Conclusión:** A pesar de los cuestionables valores de validez diagnóstica en general del índice plaqueta-linfocito, los valores de estos menores a 53,43 aumentan significativamente el riesgo instantáneo para desarrollar sepsis neonatal afectando de esta forma el pronóstico de los neonatos en el tamizaje de sepsis neonatal. **Palabras clave:** Sepsis neonatal; Biomarcadores; Sensibilidad y especificidad; Pronóstico (Fuente: DeCS)

## Abstract

**Objective:** To determine the prognostic value of hematological biomarkers for neonatal sepsis in neonates at the Sergio Bernales hospital. **Materials and methods:** Retrospective case-control study carried out in the neonatology service of the Sergio Bernales National Hospital. General neonatal variables were included, such as sex, age at the beginning of the study, gestational age, birth weight and delivery. In addition, alterations in the hemogram such as leukocytosis, alterations in neutrophil count (neutropenia/neutrophilia), in lymphocyte count (lymphopenia/lymphocytosis), or in platelet count (thrombocytopenia/thrombocytosis), and the hematological biomarkers under study were included. **Results:** The diagnostic validity indicators were adequate for specificity (>60%) and PPV (>85%) when the cut-off point was taken using Liu's method, while sensitivity (>85%) and PPV (>88%) were adequate when taking the cut-off point using Youden's method. The only statistically significant hematological biomarker ( $p < 0.05$ ) was IPL for values less than 53.43, increasing the hazard for the diagnosis of neonatal sepsis by 82%. **Conclusion:** Despite the questionable values of diagnostic validity in general, values lower than 53.43 for platelet-lymphocyte index significantly increase the hazard of developing neonatal sepsis, thus affecting the prognosis of neonates when screening of neonatal sepsis.

**Keywords:** Neonatal sepsis; Biomarkers; Sensitivity and specificity; Prognosis (Source: MeSH)

## **I. Introducción:**

El término de sepsis neonatal es usado para designar a una condición sistémica bacteriana, viral o fúngica asociada a cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas que resultan en una elevada morbilidad y mortalidad en el neonato. Usualmente se define como sepsis confirmada a aquellos casos en los que se puede aislar al microorganismo desencadenante de la reacción inflamatoria sistémica en un fluido estéril como sangre o líquido cefalorraquídeo. (Shane, A.L., Sánchez, P.J., & Stoll, B.J., 2017, p. 1770-1780)

La sepsis neonatal puede darse como resultado de infección bacterianas, virales o fúngicas los microorganismos más frecuentemente asociados con sepsis neonatal temprana son *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*. (Shane, A.L., Sánchez, P.J., & Stoll, B.J., 2017, p. 1770-1780) En un estudio estadounidense se reportó que las infecciones por *Streptococcus agalactiae* se vieron más frecuentemente en neonatos a término mientras que las infecciones por *Escherichia coli*, en neonatos prematuros; además se incrementaron las tasas de infecciones conforme el peso al nacer disminuía. (Stoll, B.J., Hansen, N.I., Sánchez, P.J., Faix, R.G., Poindexter, B.B., Van Meurs, K.P., ... Higgins, R.D., 2011, p. 817-826) Otros microorganismos que pueden causar sepsis neonatal temprana son *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, otros bacilos entéricos diferentes a *E.coli*, y *Candida spp.* (Kaufman, D.A., Coggins, S.A., Zanelli, S.A., & Weitkamp, J.H., 2017, p. 1387-1395; Barton, M., Shen, A., O'Brien, K., Robinson, J.L., Davies, H.D., Simpson, K., ... Richardson, S.E., 2017, p. 921-927) Con respecto a la sepsis neonatal tardía, se ha aislado más frecuentemente *Staphylococcus coagulasa-negativos* y también *Staphylococcus aureus* en neonatos con catéter venoso. (Vergnano, S., Menson, E., Smith, Z., Kennea, N., Embleton, N., Clarke, P., ... Heath, P.T., 2011, p. 850-854)

Con respecto al diagnóstico, el hemocultivo permanece siendo la prueba gold estándar para la confirmación de sepsis neonatal. Aunque se puede llegar a un diagnóstico clínico

similarmente válido con la clínica del paciente y algunos exámenes auxiliares sencillos como el hemograma.

Se han planteado biomarcadores hematológicos en la literatura actual para apoyar al diagnóstico y pronóstico de los neonatos con sepsis neonatal tales como el índice neutrófilo total-inmaduro (razón I/T), razón neutrófilo-linfocito (RNL), razón de distribución eritrocitaria-plaquetas (DEP), índice neutrófilo delta (IND), entre otros.

### 1.1 Descripción y formulación del problema

La sepsis neonatal es una enfermedad sistémica que ocurre durante los primeros 28 días de vida, y es una de las principales causas morbilidad y mortalidad neonatal (Karabulut & Arcagok, 2020, p.209-306). El diagnóstico de sepsis neonatal puede representar un reto ya que existen signos y síntomas inespecíficos para sepsis neonatal, así como enfermedades no infecciosas que simulan casos de sepsis neonatal (Celik, I.H., Arifoglu, I., Arslan, Z., Aksu, G., Bas, A.Y., & Demirel, N., 2019, p.6-9).

El diagnóstico debe de realizarse de acuerdo a los hallazgos clínicos y laboratoriales (Polin, R.A., 2012, p.1006-1015). El cultivo de sangre periférica es la prueba “gold standard” para la confirmación de sepsis neonatal; no obstante, toma 48 a 72 horas para obtenerse los resultados considerándose además que existen múltiples resultados falsos positivos y negativos (Gerdes, J.S., 2004, p.939-959). Por dichos motivos, el diagnóstico de sepsis neonatal se ha venido apoyando con el estudio de ciertos biomarcadores tales como reactantes de fase aguda, interleuquinas, inmunoglobulinas, entre otros (Delanghe & Speeckaert, 2015, p.46-64; Celik, I.H., Demirel, F.G., Uras, N., Oguz, S.S., Erdeve, O., Biyikli, Z., ... Dilmen, U., 2010, p.407-412). Sin embargo, no existen biomarcadores perfectos para el diagnóstico de sepsis neonatal, pero se ha evidenciado que la combinación de algunos de ellos fortalece y dirigen mejor el diagnóstico (Demirel et al., 2010, p.407-412).

En el Perú, la sepsis neonatal influye tanto en la mortalidad neonatal precoz como tardía. Se ha reportado que el 53,3% de estas muertes neonatales precoces fueron debido a sepsis, enfermedad de membrana hialina, prematuridad, asfixia neonatal, entre otras. Mientras que la mortalidad neonatal tardía fue de 23% y estuvo relacionada a sepsis, prematuridad, insuficiencia respiratoria y malformaciones congénitas. (Ministerio de salud, 2017)

- Formulación del problema de investigación:

¿Son los biomarcadores hematológicos útiles en el diagnóstico y pronóstico de sepsis neonatal en neonatos atendidos en el Hospital Nacional Sergio Bernales?

1.2 Antecedentes

- Antecedentes internacionales:

Un estudio realizado en Pakistán por Saboohi et al. publicado en el año 2019 evaluó la relación neutrófilo total-inmaduro (razón I/T) como un indicador temprano de sepsis neonatal temprana. Realizaron un estudio transversal descriptivo en la Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Liaquat, donde captaron 85 neonatos que fueron incluidos en el estudio. El análisis de correlación mostró que la razón I/T obtuvo una correlación fuerte significativa ( $r=0,721$ ;  $p<0,001$ ) siendo un buen indicador de sepsis neonatal probada. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN) de la razón I/T fueron 76,47%, 83,82%, 54,16%, y 93,44%, respectivamente. (Saboohi, E., Saeed, F., Khan, R.N., & Khan, M.A., 2019, p.241-246)

Un estudio realizado en Indonesia por Wilar R., publicado el año 2019, tuvo como objetivo determinar el valor diagnóstico de la eosinopenia y la RNL para el diagnóstico de sepsis de inicio temprano. Se incluyeron 120 neonatos que cumplieron los criterios de inclusión con los cuales se encontró que la eosinopenia con punto de corte de 140 células/mm<sup>3</sup> mostro una sensibilidad de 60% y una especificidad de 90%. Así mismo, la RNL mostro diferencias

significativas entre el grupo de sepsis y el de no sepsis, y mostró una sensibilidad de 83,3% y una especificidad de 93,3% con un punto de corte de 1,24. (Wilar, R., 2019, p.217-223)

Un estudio realizado en Turquía por Karabulut & Arcagok publicado el año 2020 tuvo el objetivo de evaluar la utilidad de la razón de distribución eritrocitaria-plaquetas (DEP) para la predicción de sepsis de inicio temprano en neonatos (SIT) con hemocultivo positivo o negativo. Se trató de un estudio de cohortes retrospectiva en el cual se incluyeron 149 neonatos con sospecha de SIT, 67 con SIT probada, y 92 neonatos saludables en el grupo control. Se encontró que la DEP tuvo una sensibilidad de 77,6% y 79,3% para predecir casos de SIT sospechosa y probada, respectivamente. Además, se encontró que la razón neutrófilo inmaduro a neutrófilo total (razón I/T) tuvo una sensibilidad para SIT sospechosa y probada de 45,6% y 54,3%, respectivamente. Mientras que la especificidad para SIT tanto para DEP y razón I/T fue mayor a 90%. (Karabulut & Arcagok, 2020, p.297-306)

Otro estudio también realizado en Turquía por Celik et al. publicado en el año 2019, informó sobre el valor del índice neutrófilo delta (IND) para el diagnóstico, seguimiento, y mortalidad en sepsis neonatal. Se trató de un estudio retrospectivo en el cual se incluyeron 141 neonatos con sepsis. Se encontró que el IND expreso valores de sensibilidad, especificidad, VPP, y VPN adecuados en 85%, 80%, 87%, y 77% para el diagnóstico de sepsis neonatal, respectivamente, con un punto de corte de 4,6; mientras que para la predicción de mortalidad, un punto de corte de 16,1 presentó 75% de sensibilidad, 65% de especificidad, 65% de VPP, y 78% de VPN. (Celik, I.H., Arifoglu, I., Arslan, Z., Aksu, G., Bas, A.Y., & Demirel, N., 2019, p.6-9)

Finalmente, otro estudio realizado en Turquía por Dursun et al. publicado el año 2018 tuvo como objetivo evaluar la habilidad de la razón neutrófilo-linfocito (RNL) y el volumen medio de plaquetas (VMP) para predecir sepsis en niños. Se incluyeron niños que tuvieran signos clínicos de sepsis, leucocitosis o leucopenia, siendo el grupo de sepsis clasificado como tal

usando los criterios SIRS y un nivel incrementado de procalcitonina. Se encontró que tanto la RNL y el VMP mostraron valores de área bajo la curva ROC similares al mostrado por la proteína C reactiva. Concluyendo que tanto la RNL y el VMP deberían de alertar a los médicos de la posibilidad de sepsis y la necesidad de iniciar o cambiar la terapia antibiótica. (Dursun, A., Ozsoylu, S., & Akyildiz, B.N., 2018, p.918-922)

- Antecedentes nacionales:

En el Perú, los antecedentes sobre el uso de estos índices hematológicos para el diagnóstico de sepsis neonatal son limitados.

En el año 2019, se sustentó una tesis para optar por el título de médico cirujano en la Universidad Nacional del Altiplano donde se tuvo como objetivo evaluar el índice neutrófilo/linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros. Se encontró que el punto de corte donde se optimizaban los indicadores diagnósticos para este índice fue de 5,36, AUC=0,898, 75% de sensibilidad, 96,6% de especificidad, 92% de VPP, y 87% de VPN. (Mamani Cori, C.V., 2019)

En el año 2010, se sustentó una tesis para optar el título de especialista en pediatría donde se evaluaban los índices hematológicos y la proteína C reactiva (PCR) para el diagnóstico de sepsis neonatal. En dicho estudio no se encontró diferencias significativas entre ningún marcador hematológico para el diagnóstico de sepsis neonatal, siendo solo de utilidad la PCR. (Munaico Abanto, M.E., 2010)

### 1.3 Objetivos

#### - Objetivo general

- Determinar el valor pronóstico de los biomarcadores hematológicos para sepsis neonatal en neonatos atendidos en el hospital Sergio Bernales.

#### - Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los neonatos en estudio.

- Describir los valores de los biomarcadores hematológicos de los neonatos en estudio
- Determinar los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.
- Determinar su valor predictivo sobre el curso de la enfermedad en los neonatos con sepsis neonatal.

#### 1.4 Justificación

La sepsis neonatal representa un importante problema de salud mundialmente que a pesar de los avances tecnológicos y científicos realizados en medicina aun representa una gran proporción de la mortalidad y morbilidad neonatal mundialmente.

La prueba “gold standard” para el diagnóstico de sepsis neonatal es el hemocultivo; sin embargo, esta prueba tiene una alta proporción de falsos positivos y falsos negativos, lo cual no permite un adecuado diagnóstico si solo se considerara el resultado del hemocultivo. Además, se requieren de 48 a 72 horas para obtener un resultado y el curso clínico del paciente mientras se espera por el resultado del cultivo puede variar considerablemente, lo cual hace necesario no demorar la entrega del tratamiento en los casos de sospecha de sepsis.

Ante dicha problemática, se han venido publicando estudios que evalúen la utilidad diagnóstica y en el pronóstico de ciertos marcadores bioquímicos y hematológicos. Se han realizado múltiples estudios sobre los marcadores bioquímicos tales como proteína C reactiva, procalcitonina, interleuquina-6, entre otros. No obstante, los estudios sobre los marcadores hematológicos, los cuales son fáciles de obtener a través de un hemograma completo que es una prueba barata y ampliamente disponible en muchos niveles de atención, son escasos.

En el Perú, se reportó a la sepsis neonatal como contribuyente de mortalidad neonatal tanto precoz como tardía. Se reportó que para la semana epidemiológica 16 del año 2017 ocurrieron 935 defunciones neonatales a nivel nacional. La mortalidad neonatal precoz fue de 77% y el 53,3% de estas muertes neonatales precoces fueron debido a sepsis, enfermedad de

membrana hialina, prematuridad, asfixia neonatal, entre otras. Mientras que la mortalidad neonatal tardía fue de 23% y estuvo relacionada a sepsis, prematuridad, insuficiencia respiratoria y malformaciones congénitas. (Ministerio de salud, 2017)

En el contexto actual donde la economía del Perú ha sido fuertemente afectada por la pandemia del COVID-19 reportándose su mayor recesión desde la correspondiente a 1989 donde fue de -12,3%, y actualmente se reporta -13,9%, (EL PAIS, 2020) es necesario buscar maximizar los servicios de salud con los limitados recursos con los que se cuentan. Por lo tanto, la consideración de tomar en cuenta índices hematológicos aun en estudio para mejorar las probabilidades de diagnóstico y pronóstico de sepsis neonatal, es coherente y apoyaría la entrega de un mejor servicio de salud basado en evidencia.

### 1.5 Hipótesis

H<sub>1</sub>: Los biomarcadores hematológicos son útiles para el diagnóstico y estimación del pronóstico de sepsis neonatal en los neonatos atendidos en el Hospital Nacional Sergio Bernales

H<sub>0</sub>: Los biomarcadores hematológicos no son útiles para el diagnóstico y estimación del pronóstico de sepsis neonatal en los neonatos atendidos en el Hospital Nacional Sergio Bernales.

## **II. Marco teórico**

### 2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

La sepsis neonatal es una condición patológica diagnosticada en infantes de menos de 28 días en los cuales se pueden observar signos de infección, shock circulatorio, y falla orgánica multisistémica. (Ershad, M., Mostafa, A., Dela Cruz, M., & Vearrier, D., 2019, p.83-90)

La sepsis neonatal puede dividirse en dos categorías según la edad en la que se expresa en el neonato. Es así que tenemos sepsis neonatal temprana si esta se desencadena hasta las primeras 72 horas de vida, y si sucede luego de dicho tiempo se denomina sepsis neonatal tardía. (Ershad, M., Mostafa, A., Dela Cruz, M., & Vearrier, D., 2019, p.83-90)

Mundialmente, la sepsis neonatal se da en 1 a 50 de cada 1000 nacidos vivos y representa del 3 al 30% de las muertes neonatales en el mundo. (Sherman, M.P., 2010, p.29-30; Zhou, B., Liu, X., Wu, J.B., Jin, B., & Zhang, B.B., 2016, p.3621-3625). Recientemente se publicó una revisión sistemática que evaluó la carga global de sepsis neonatal desde 1979 a 2016 la cual mostró una incidencia anual de 3 millones de casos de sepsis neonatal en todo el mundo y una tasa de mortalidad de 19%. (Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D.M., Schlattmann, P., Schlapbach, L.J., Reinhart, K., & Kissoon, N., 2018, p.223-230)

La etiología de los cuadros de sepsis neonatal es variable desde bacterias gram positivas o negativas hasta virus u hongos, siendo las bacterias lo microorganismos mas comúnmente aislados. Las bacterias mas frecuentemente involucradas son Staphylococcus aureus, Staphylococo coagulasa negativo, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, y Streptococcus grupo B. (Shane, A.L., Sanches, A.J., & Stoll, B.J., 2017, p.1770-1780)

La sepsis neonatal temprana la cual es principalmente debida a transmisión vertical desde la madre al infante, los patógenos mas frecuentes son Streptococcus grupo B,

Staphylococcus coagulasa negativo, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, y Listeria monocytogenes (Shah & Padbury, 2014, p.170-178; Schrag, S.J., Farley, M.M., Petit, S., Reingold, A., Weston, E.J., Pondo, T., ... Lynfield, R., 2016). Mientras que en la sepsis neonatal tardía la cual es debida mayormente a iatrogenia o infecciones nosocomiales, los patógenos más frecuentes son Staphylococcus coagulasa negativo, Staphylococcus aureus, y Escherichia coli (Shah & Padbury, 2014, p.170-178; van den Hoogen, A., Gerards, L.J., Verboon-Maciolek, M.A., Fler, A., & Krediet, T.G., 2010, p.22-28; Giannoni, E., Agyeman, P.K.A., Stocker, M., Posfay-Barbe, K.M., Heininger, U., Spycher, B.D., ... Schlapbach, L.J., 2018, p.106-114). Los factores de riesgo incluyen el uso de catéter venoso central u otros dispositivos médicos invasivos, y una hospitalización prolongada (Heo, J.S., Shin, S.H., Jung, Y.H., Kim, E.K., Choi, E.H., Kim, H.S., ... Choi, J.H., 2015, p.909-916). Otros factores de riesgo son ruptura prematura de membranas, amnionitis, aspiración meconial, bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer, extremadamente bajo peso al nacer, parto pretérmino, más de 3 exámenes vaginales durante el trabajo de parto, fiebre de la madre durante el parto y otras infecciones de la madre durante el parto (Cortese, F., Scicchitano, P., Gesualdo, M., Filaninno, A., De Giorgi, E., Schettini, F., ... Ciccone, M.M., 2016, p.265-273; Ocviyanti & Wahono, 2018).

Es imperativo realizar exámenes diagnósticos en todo neonato con factores de riesgo y signos y síntomas de importancia. Aunque el hemograma no sea muy sensible para el diagnóstico de sepsis neonatal, es de ayuda ante una sospecha moderada de sepsis neonatal. Además, se ha reportado que el índice I/T y el índice  $I/T^2$  han demostrado tener adecuada especificidad en especial el  $I/T^2$ . (Newman, T.B., Draper, D., Puopolo, K.M., Wi, S., Escobar, G.J., 2014, p.798-802)

Actualmente, el hemocultivo permanece siendo la prueba gold estándar para la confirmación de sepsis neonatal pero está limitada por una baja sensibilidad y la duración de la prueba para determinar un resultado positivo (hasta 72 horas).

### III. Método

#### 3.1 Tipo de investigación

Estudio analítico retrospectivo de casos y controles.

#### 3.2 Ámbito temporal y espacial

El presente estudio se realizó en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Sergio Bernales.

#### 3.3 Variables

Se considerarán las siguientes variables:

| Variable         | Definición conceptual  | Definición operacional                                       | Tipo de variable | Categorización o dimensiones | Indicador                              |
|------------------|--|--|------------------|------------------------------|--|
| Edad             | Tiempo de vida de un ser humano medido en días, meses o años                                     | Tiempo de vida del neonato en estudio medido en horas y días | Continua         | Números naturales            | Media, mediana, desviación estándar    |
|                  |  |  | Ordinal          | <24 horas                    | Proporciones absolutas y relativas, HR |
|                  |  |  |                  | 24 a 72 horas                |  |
| 73 horas a más   |  |  |                  |                              |  |
| Sexo             | Condición biológica de un ser vivo determinada por la presencia de un aparato genital específico | Sexo de los neonatos en estudio                              | Nominal          | Masculino                    | Proporciones absolutas y relativas HR  |
|                  |  |  |                  | Femenino                     |  |
| Edad gestacional | Tiempo de vida intrauterina medida en  | Edad gestacional del neonato al                              | Continua         | Números naturales            | Media, mediana, desviación             |

|                    |  |   |         |                                   |  |
|--------------------|--|---|---------|-----------------------------------|--|
|                    | semanas  | momento del parto   |         |                                   | estándar                                 |
|                    |  |   | Ordinal | Post-termino (>42ss)              | Proporciones absolutas y relativas<br>HR |
|                    |  |   |         | A término (37ss a 42ss)           |  |
|                    |  |   |         | Pretérmino (28ss a 36ss 6/7)      |  |
|                    |  |   |         | Inmaduro (22ss a 27ss 6/7)        |  |
| Peso al nacer      | Masa de un neonato medida al nacimiento  | Peso al nacer del neonato en estudio registrado en la historia clínica                                | Ordinal | Macrosómico (>4000g)              | Proporciones absolutas y relativas<br>HR |
|                    |  |   |         | Alto peso (3500 a 4000g)          |  |
|                    |  |   |         | Adecuado peso (2500 a 3500g)      |  |
|                    |  |   |         | Bajo peso (<2500g)                |  |
|                    |  |   |         | Muy bajo peso (<1500g)            |  |
| Parto              | Proceso por el cual la hembra de una especie con reproducción sexual expulsa al feto | Forma de culminación de la gestación por la cual los neonatos fueron expulsados del útero de su madre | Nominal | Vaginal                           | Proporciones absolutas y relativas<br>HR |
|                    |  |   |         | Cesárea                           |  |
| Índice neutrófilo- | Razón entre el conteo de   | INL hallado usando los  | Nominal | Elevado (según curva ROC e índice | Proporciones absolutas y                 |

|  |  |   |          |  |   |
|--|--|---|----------|--|---|
| linfocito (INL)  | neutrófilos y linfocitos para evaluar una sobreexpresión del componente inflamatorio activo  | datos de los hemogramas de los neonatos en estudio  |          | de Youden)                                   | relativas   |
|  |  |   |          | No elevado                                   | HR  |
|  |  |   | Continua | Números racionales                           | Media, Mediana, desviación estándar, Curvas ROC, Índice de Youden |
| Índice plaquetas-linfocito (IPL)                                   | Marcador emergente de inflamación que evalúa la razón en el conteo de plaquetas y linfocitos | Valor hallado del IPL usando los datos de los hemogramas de los neonatos en estudio                                 | Nominal  | Elevado (según curva ROC e índice de Youden) | Proporciones absolutas y relativas                                |
|  |  |   |          | No elevado                                   | HR  |
|  |  |   | Continua | Números racionales                           | Media, Mediana, desviación estándar, Curvas ROC, Índice de Youden |
| Índice de amplitud de distribución eritrocitaria-plaquetas (IADEP) | Biomarcador emergente de reacción inflamatoria   | Razon hallada entre la amplitud de distribución eritrocitaria y las plaquetas usando los datos de los hemogramas de | Nominal  | Elevado (según curva ROC e índice de Youden) | Proporciones absolutas y relativas                                |
|  |  |   |          | No elevado                                   | HR  |
|  |  |   | Continua | Números racionales                           | Media, Mediana, desviación estándar, Curvas ROC,                  |

|                                      |   |  |          |  |   |
|--------------------------------------|---|--|----------|--|---|
|                                      |   | los neonatos en estudio  |          |  | Índice de Youden  |
| Índice neutrófilos inmaduros-totales | Marcador inflamatorio para el diagnóstico de sepsis                   | Razón entre el conteo de neutrófilos inmaduros (abastoados) sobre el conteo de segmentados hallado usando los datos de los hemogramas de los neonatos en estudio | Nominal  | Elevado (0,2 o mas en neonatos de 48 a 72 horas de vida, y 0,12 a más en neonatos con más de 72 horas de vida) | Proporciones absolutas y relativas<br>HR                          |
|                                      |   |  |          | No elevado   |   |
|                                      |   |  | Continua | Números racionales   | Media, Mediana, desviación estándar, Curvas ROC, Índice de Youden |
| Muerte neonatal                      | Extinción de signos de vida en individuos de 28 días o menos de edad. | Desenlace final para el análisis de pronóstico de los biomarcadores hematológicos en el presente estudio   | Nominal  | Si   | Proporciones absolutas y relativas, HR                            |
|                                      |   |  |          | No   |   |

### 3.4 Población y muestra

La población de estudio consistió de todos los neonatos que hayan nacido con factores de riesgo prenatales para sepsis neonatal tales como insuficientes controles prenatales, ruptura prematura de membranas, infecciones de tracto urinario del tercer trimestre, entre otros, atendidos en el Hospital Nacional Sergio Bernales durante el año 2020.

El presente estudio posee un diseño de casos y controles por lo cual se estimó el tamaño de muestra usando las siguientes fórmulas:

$$p_1 = w * p_2 / (1 - p_2) + w * p_2$$

donde:

$p_1$ : proporción de casos expuestos a factores de riesgo para sepsis neonatal

$p_2$ : proporción de controles expuestos a factores de riesgo para sepsis neonatal

w: idea del valor estimado de odds ratio que se desea estimar

En el Hospital Nacional Sergio Bernales se ha estimado que la proporción de neonatos con sepsis neonatal expuestos a factores de riesgo ( $p_1$ ) es 43,7%. (Garcia Ortiz, K.G., 2021)

Por lo tanto:

$$0,437 = 2 * p_2 / (1 - p_2) + 2 * p_2$$

$$0,437 * (1 - p_2) + 0,874 * p_2 = 2 * p_2$$

$$0,437 - 0,437 * p_2 = 1,126 * p_2$$

$$0,437 = 1,563 * p_2$$

$$0,279 = p_2$$

Luego,

$$n = [ z_{1-\alpha/2} * [(c + 1) * p * (1 - p)]^{1/2} + z_{1-\beta} * [c * p_1 * (1 - p_1) + p_2 * (1 - p_2)]^{1/2} ]^2 / c * (p_2 - p_1)^2$$

donde,

$$p = (p_1 + p_2) / 2 = 0,358$$

$c = m/n$ , número de casos por controles, en este caso será 1

$n$  = número de casos

$z_{1-\alpha/2}$  = coeficiente a usarse con nivel de certeza del 95% = 1,96

$z_{1-\beta}$  = coeficiente a usarse con un poder estadístico al 80% = 0,84

Por lo tanto,

$$n = [ 1,96 * [(1 + 1) * 0,358 * (1 - 0,358)]^{1/2} + 0,84 * [1 * 0,437 * (1 - 0,437) + 0,279 * (1 - 0,279)]^{1/2} ]^2 / 1 * (0,270 - 0,437)^2$$

$$n = [ 1,96 * [0,459672]^{1/2} + 0,84 * [0,246031 + 0,201159]^{1/2} ]^2 / 0,027889$$

$$n = [ 1,328863 + 0,561727 ]^2 / 0,027889$$

$$n = 128,16 = 129 \text{ casos}$$

por lo tanto, se tomarían también 129 controles

Criterios de inclusión: (Casos)

- Neonatos nacidos en el Hospital Nacional Sergio Bernales.
- Neonatos con factores de riesgo prenatales de sepsis neonatal.
- Neonatos sometidos a hemograma completo.
- Neonatos con criterios clínicos y bioquímicos de sospecha de sepsis
- Neonatos con resultado positivo de hemocultivo

Criterios de exclusión: (Casos)

- Historias clínicas que no cuenten con todos los datos necesarios para el estudio.
- Neonatos referidos de otros centros asistenciales.
- Neonatos que no completan su manejo en el Hospital Nacional Sergio Bernales y son referidos a otros centros asistenciales.

#### Criterios de inclusión: (Controles)

- Neonatos nacidos en el Hospital Nacional Sergio Bernales.
- Neonatos con factores de riesgo prenatales de sepsis neonatal.
- Neonatos sometidos a hemograma completo.
- Neonatos que no desarrollan criterios clínicos ni de laboratorio de sospecha de sepsis
- Neonatos con hemocultivo negativo

#### Criterios de exclusión: (Controles)

- Historias clínicas que no cuenten con todos los datos necesarios para el estudio.
- Neonatos referidos de otros centros asistenciales.

#### 3.5 Técnica e instrumentos de estudio

Se diseñó una ficha de recolección de datos (Anexo 1) para llevar a cabo la recolección de los mismos en el presente estudio. La información fue recolectada a partir de las historias clínicas de los neonatos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional Sergio Bernales durante el año 2020. La selección de los neonatos que pertenecen a la cohorte de partida fue realizada solicitando al departamento de Estadística el número de todas las historias clínicas neonatales que hayan reportado alguno de los factores de riesgo para sepsis neonatal mencionados previamente. Se revisaron todas las historias clínicas y se clasificaron como neonatos con sepsis neonatal y neonatos sin sepsis neonatal, considerándose dentro del grupo de sepsis neonatal aquellos que tengan hemocultivo positivo o hemocultivo negativo, pero con signos clínicos y exámenes auxiliares de laboratorio sugerentes de sepsis neonatal. Se seleccionaron todos los neonatos con sepsis neonatal para que ingresen al estudio y se seleccionó un número idéntico de neonatos sin sepsis neonatal como controles anidados.

### 3.6 Procedimientos

Se solicitó permiso a la dependencia correspondiente del Hospital Nacional Sergio Bernal para acceder al archivo de historias clínicas de neonatología para la ejecución del presente estudio. Una vez obtenido el permiso, se acudió diariamente excepto domingos al archivo para proceder con la revisión de historias clínicas, clasificación, pareamiento de caso-control y extracción de datos en la ficha de recolección de datos diseñada por la autora (Anexo 1).

Se seleccionó todo neonato que cumpla con los criterios de caso. Mientras que la selección de los controles fue aleatoria si estos superasen en números a los casos identificados entre los atendidos durante el año 2020.

### 3.7 Análisis de datos

Se creó una base de datos debidamente codificada para el ingreso de la información obtenida durante la recolección de datos de los casos y los controles del estudio. Dicha base de datos fue creada en Microsoft Excel y luego fue exportada al programa estadístico STATA v.14. Las variables fueron expresadas a través de estadística descriptiva y analítica. Las variables numéricas fueron expresadas en términos de medias, medianas, desviación estándar y rangos intercuartílicos si fuera necesario. Mientras que las variables categóricas fueron expresadas en términos de proporciones absolutas y relativas.

Se realizaron estudios de indicadores de validez diagnóstica a través del análisis del área bajo la curva ROC (AUC) para el cálculo de los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, y VPN. Además, se halló los puntos de corte donde los valores de los índices hematológicos mediante el índice de Liu y el índice de Youden.

Así también, se evaluó su potencial pronóstico sobre el diagnóstico de sepsis neonatal en los neonatos utilizando un modelo de regresión de Cox para el cálculo de los Hazard ratio

(HR), y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la evaluación de la mortalidad dentro de los casos de sepsis neonatal.

### 3.8. Aspectos éticos:

El presente estudio no obtuvo la información para su ejecución directamente de los sujetos de estudios, sino que utilizó su record clínico previamente registrado cuando fue atendido en el Hospital Nacional Sergio Bernales. Por lo tanto, no se requirió de la aplicación de un consentimiento informado para la ejecución del estudio. Además, se manejó en todo momento confidencialmente los datos recolectados a partir de las historias clínicas neonatales. Solo la autora tuvo acceso a la información de la base de datos y además se garantizó el anonimato de los sujetos de estudio otorgándole a cada uno un código de identificación que solo la autora supo a quien corresponde. Se tomó en consideración en todo momento las normas éticas para la realización de estudios con seres humanos de la declaración de Helsinki en su última modificación realizada en Fortaleza, Brasil en el año 2013.

#### IV. Resultados

Se estudiaron 258 neonatos (129 casos y 129 controles) de los cuales la mayoría de los casos fueron de sexo femenino (53,49%) mientras que la mayoría de los controles fueron de sexo masculino (57,36%). Las edades gestacionales al nacimiento de los casos y controles fueron similares ( $37,42 \pm 1,67$  vs  $37,43 \pm 2,15$ ). Además, más del 70% de neonatos estudiados fueron a término tanto para casos como controles, aunque se observó una ligera proporción de casos mayor a la de los controles con respecto a los neonatos pretérmino. Así mismo, una mayor proporción de casos nacieron con bajo peso y muy bajo peso en comparación con los controles. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Características generales neonatales

|   | Casos<br>N(%)              | Controles<br>N(%)          |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Sexo  |                            |                            |
| Masculino                                     | 60 (46,51)                 | 74 (57,36)                 |
| Femenino                                      | 69 (53,49)                 | 55 (42,64)                 |
| Edad gestacional (M $\pm$ DE; Me)             | 37,42 $\pm$ 1,67; 38       | 37,43 $\pm$ 2,15; 38       |
| Clasificación neonatal según edad gestacional |                            |                            |
| Pretérmino                                    | 38 (29,46)                 | 30 (23,26)                 |
| A término                                     | 91 (70,54)                 | 97 (75,19)                 |
| Postérmino                                    | 0 (0,00)                   | 2 (1,55)                   |
| Peso al nacer (M $\pm$ DE; Me)                | 3222,63 $\pm$ 510,83; 3280 | 3313,76 $\pm$ 612,22; 3438 |
| Clasificación neonatal según peso al nacer    |                            |                            |
| Macrosómico                                   | 2 (1,55)                   | 4 (3,10)                   |
| Alto peso al nacer                            | 2 (1,55)                   | 2 (1,55)                   |
| Adecuado peso al nacer                        | 89 (68,99)                 | 99 (76,74)                 |
| Bajo peso al nacer                            | 34 (26,36)                 | 24 (18,60)                 |
| Muy bajo peso al nacer                        | 2 (1,55)                   | 0 (0,00)                   |
| Parto   |                            |                            |
| Vaginal                                       | 70 (54,26)                 | 77 (59,69)                 |
| Cesárea                                       | 59 (45,74)                 | 52 (40,31)                 |

El 4,65% de los casos presentó leucocitosis, 6,98% neutrofilia, 5,43% linfocitosis, y 8,53 trombocitosis. Mientras que en los controles no se reportaron elevaciones de las líneas celulares. Además, el 86,05% de los casos contó con un hemocultivo positivo para el

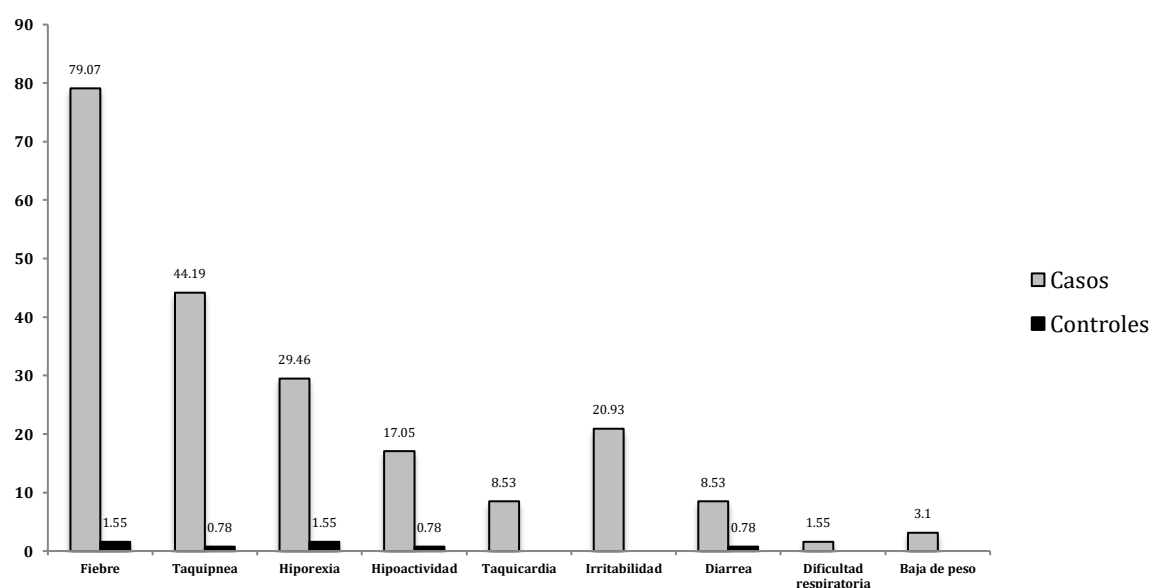
diagnóstico, y no se realizó hemocultivo en los controles. Las proporciones de edad de sospecha de sepsis en los neonatos fueron similares entre casos y controles, aunque se reportó una ligera diferencia de aproximadamente 6% entre los casos y controles para neonatos con una edad de sospecha de sepsis mayor a 72 horas. Se demoró menos de 72 horas en el 95,35% de los casos en hacer el diagnóstico de sepsis neonatal. Finalmente, 3,10% de los casos fallecieron durante el seguimiento. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Características clínicas de los neonatos en estudio

|   | Casos<br>N (%)     | Controles<br>N (%) |
|---|--------------------|--------------------|
| Leucocitosis                              |                    |                    |
| Ausente                                   | 123 (95,35)        | 129 (100,00)       |
| Presente                                  | 6 (4,65)           | 0 (0,00)           |
| Neutrófilos                               |                    |                    |
| Normal                                    | 72 (55,81)         | 50 (38,76)         |
| Neutropenia                               | 48 (37,21)         | 79 (61,24)         |
| Neutrofilia                               | 9 (6,98)           | 0 (0,00)           |
| Linfocitos                                |                    |                    |
| Normal                                    | 13 (10,08)         | 20 (15,50)         |
| Linfopenia                                | 109 (84,50)        | 109 (84,50)        |
| Linfocitosis                              | 7 (5,43)           | 0 (0,00)           |
| Plaquetas                                 |                    |                    |
| Normal                                    | 107 (82,95)        | 117 (90,70)        |
| Trombocitopenia                           | 11 (8,53)          | 10 (7,75)          |
| Trombocitosis                             | 11 (8,53)          | 2 (1,55)           |
| Hemocultivo                               |                    |                    |
| Negativo                                  | 18 (13,95)         | 0 (0,00)           |
| Positivo                                  | 111 (86,05)        | 0 (0,00)           |
| No se realizó                             | 0 (0,00)           | 129 (100,00)       |
| Edad de sospecha de sepsis (M±DE; Me)     | 68,90 ± 115,44; 26 | 52,68 ± 89,27; 24  |
| Edad de sospecha de sepsis (categorizada) |                    |                    |
| < 24 horas                                | 48 (37,21)         | 49 (37,98)         |
| 24 a 72 horas                             | 58 (44,96)         | 65 (50,39)         |
| > 72 horas                                | 23 (17,83)         | 15 (11,63)         |
| Edad del diagnóstico (M±DE; Me)           | 140,9 ± 115,43; 98 |                    |
| Edad del diagnóstico (categorizada)       |                    |                    |
| 72 horas a menos                          | 0 (0,00)           | 0 (0,00)           |
| > 72 horas                                | 129 (100,00)       | 0 (0,00)           |
| Tiempo para el diagnóstico                |                    |                    |

|                 |             |              |
|-----------------|-------------|--------------|
| ≤ 72 horas      | 123 (95,35) | 0 (0,00)     |
| > 72 horas      | 6 (4,65)    | 0 (0,00)     |
| Muerte neonatal |             |              |
| No              | 125 (96,9)  | 129 (100,00) |
| Si              | 4 (3,10)    | 0 (0,00)     |

Adicionalmente, los casos presentaron en mayores proporciones: fiebre (79,07%), taquipnea (44,19) e hiporexia (29,46%). Mientras que solo el 1,55% de los controles presentaron fiebre e hiporexia. (Figura 1)

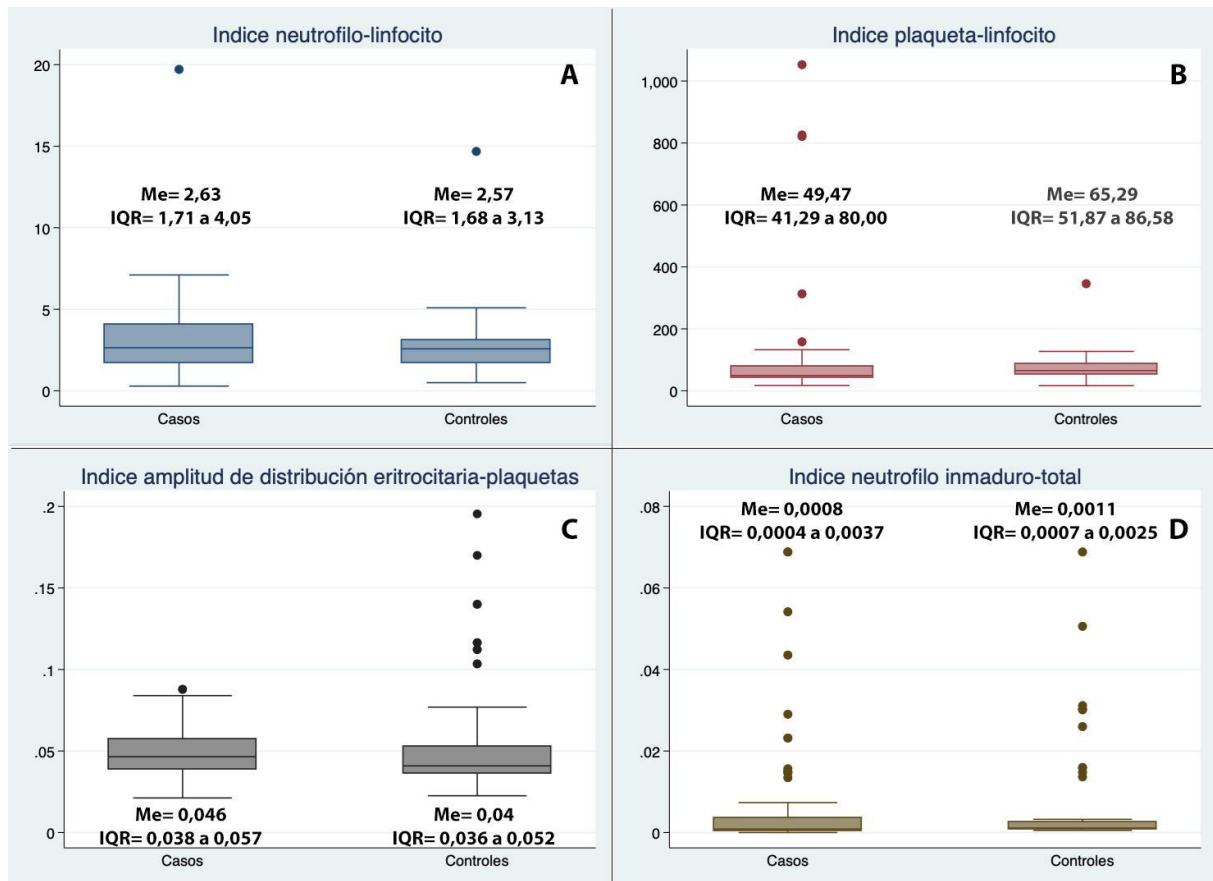


**Figura 1.** Sintomatología de los neonatos en estudio

Con respecto a los biomarcadores hematológicos, se hallaron medias ligeramente diferentes para el INL ( $3,17 \pm 2,62$  vs  $2,62 \pm 1,86$ ) y el IPL ( $96,6 \pm 171,11$  vs  $73,48 \pm 43,19$ ) en casos y controles. Mientras las medias fueron similares en IADEP ( $0,05 \pm 0,01$  vs  $0,05 \pm 0,02$ ) e INIT ( $0,007 \pm 0,014$  vs  $0,005 \pm 0,012$ ). (Tabla 3) Al presentarse desviaciones estándar amplias se realizó un estudio de tendencia central y dispersión adicional con la mediana y los rangos intercuartílicos, observándose que una ligera tendencia a menores valores de IPL en los casos que los controles, mientras que los demás biomarcadores hematológicos mostraron valores similares entre casos y controles. (Figura 2)

**Tabla 3.** Determinación de medias de biomarcadores hematológicos

|       | Casos<br>(M±DE) | Controles<br>(M±DE) |
|-------|-----------------|---------------------|
| INL   | 3,17 ± 2,62     | 2,62 ± 1,86         |
| IPL   | 96,6 ± 171,11   | 73,48 ± 43,19       |
| IADEP | 0,05 ± 0,01     | 0,05 ± 0,02         |
| INIT  | 0,007 ± 0,014   | 0,005 ± 0,012       |

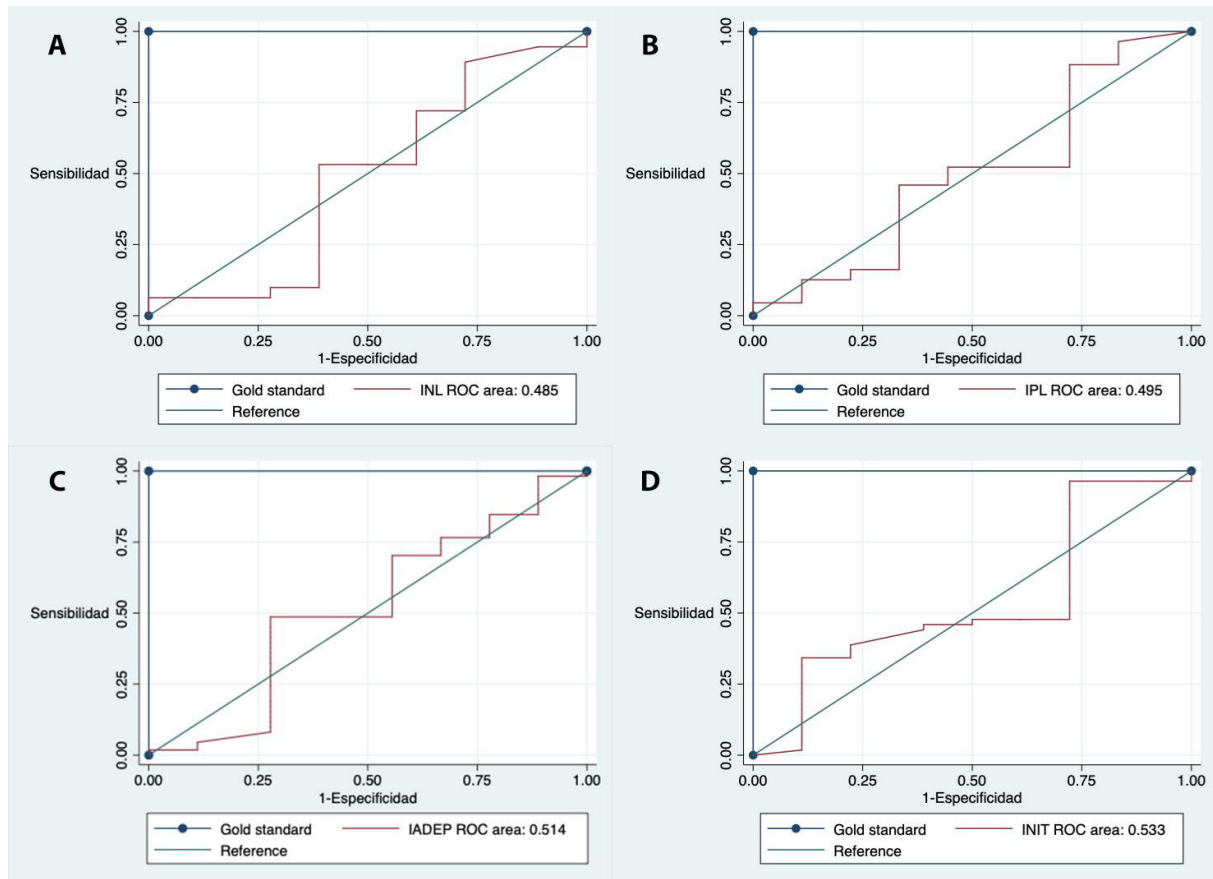


**Figura 2.** Determinación de medianas y rangos intercuartílicos de los biomarcadores hematológicos.

Se hallaron los indicadores de validez diagnóstica de los biomarcadores hematológicos para el diagnóstico de sepsis neonatal a través del cálculo de los puntos de cortes para cada biomarcador hematológico estudiado mediante los métodos de Liu y Youden, y se presentaron las curvas ROC con sus respectivas áreas bajo la curva. (Figura 3) Se obtuvo que para los puntos de corte hallados mediante la metodología Liu, los valores de especificidad y valor predictivo positivo de los biomarcadores fueron

aceptables, mientras que para los puntos de corte del mismo mediante la metodología de Youden, los valores de sensibilidad y valor predictivo positivo fueron adecuados.

(Tabla 4)



**Figura 3.** Curvas ROC para los biomarcadores hematológicos en estudio

**Tabla 4.** Indicadores de validez diagnóstica de los biomarcadores hematológicos en estudio para sepsis neonatal.

|       | Punto de corte | Liu          |               |       |       | Youden         |              |               |       |       |
|-------|----------------|--------------|---------------|-------|-------|----------------|--------------|---------------|-------|-------|
|       |                | Sensibilidad | Especificidad | VPP   | VPN   | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad | VPP   | VPN   |
| INL   | 2,59           | 53,15        | 61,11         | 89,39 | 17,46 | 0,83           | 89,18        | 27,78         | 88,39 | 29,41 |
| IPL   | 53,43          | 45,94        | 66,67         | 89,47 | 16,67 | 30,07          | 88,28        | 27,78         | 88,28 | 27,78 |
| IADEP | 0,047          | 48,64        | 72,22         | 91,52 | 18,57 | 0,047          | 48,64        | 72,22         | 91,52 | 18,57 |
| INIT  | 0,0031         | 34,23        | 88,89         | 95,00 | 17,97 | 0,0003         | 96,39        | 27,78         | 89,16 | 55,56 |

Se realizó un análisis de supervivencia entre los casos considerando como variable clasificadora a cada biomarcador hematológico en estudio, observándose que

todas las muertes sucedieron en las primeras 24 horas oscilando la supervivencia entre 88,24% a 100,00% en las curvas de supervivencia para sepsis neonatal. (Figura 4)

Por otro lado, se realizó un estudio del valor pronóstico de cada biomarcador bajo estudio sobre el diagnóstico de sepsis neonatal utilizando el estimador HR hallado mediante regresión de cox en modelo crudo y ajustado. Se obtuvo que solo el IPL con los puntos de cortes hallados mediante metodología Liu fue estadísticamente significativo aumentando en 82% el riesgo instantáneo para sepsis neonatal (HR=1,82; IC95%: 1,06 a 3,11, p=0,028). (Tabla 5)



**Figura 4.** Curvas de supervivencia según cada biomarcador en estudio.

**Tabla 5.** Regresión de Cox para la estimación de los hazard ratio para el pronóstico de sepsis neonatal

|  | Modelo crudo |             |         | Modelo ajustado |              |         |
|--|--------------|-------------|---------|-----------------|--------------|---------|
|  | HR           | IC95%       | valor p | HR              | IC95%        | valor p |
| <b>Sexo</b>                            |              |             |         |                 |              |         |
| Masculino                              |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| Femenino                               | 1,22         | 0,86 a 1,72 | 0,261   | 1,29            | 0,87 a 1,92  | 0,191   |
| <b>Edad gestacional</b>                |              |             |         |                 |              |         |
| Pretérmino                             |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| A término                              | 0,88         | 0,60 a 1,29 | 0,542   | 0,93            | 0,59 a 1,46  | 0,772   |
| <b>Peso al nacer</b>                   |              |             |         |                 |              |         |
| Adecuado peso al nacer                 |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| Macrosómico                            | 0,72         | 0,17 a 2,95 | 0,656   | 0,9             | 0,21 a 3,88  | 0,898   |
| Alto peso al nacer                     | 1,09         | 0,26 a 4,43 | 0,903   | 1,04            | 0,22 a 4,72  | 0,957   |
| Bajo peso al nacer                     | 1,19         | 0,80 a 1,77 | 0,378   | 1,16            | 0,72 a 1,85  | 0,53    |
| Muy bajo peso al nacer                 | 2,18         | 0,53 a 8,86 | 0,275   | 2,39            | 0,50 a 11,41 | 0,273   |
| <b>Parto</b>                           |              |             |         |                 |              |         |
| Vaginal                                |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| Cesárea                                | 1,24         | 0,87 a 1,77 | 0,228   | 1,06            | 0,69 a 1,62  | 0,789   |
| <b>Edad de sospecha de diagnóstico</b> |              |             |         |                 |              |         |
| <24 horas                              |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| 24 a 72 horas                          | 1,1          | 0,74 a 1,64 | 0,617   | 1,26            | 0,80 a 1,98  | 0,31    |
| > 72 horas                             | 1,39         | 0,84 a 2,32 | 0,197   | 1,5             | 0,81 a 2,74  | 0,189   |
| <b>INL (Liu)</b>                       |              |             |         |                 |              |         |
| < 2,59                                 |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| ≥ 2,59                                 | 0,96         | 0,67 a 1,37 | 0,853   | 1,54            | 0,95 a 2,50  | 0,076   |
| <b>INL (Youden)</b>                    |              |             |         |                 |              |         |
| < 0,83                                 |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| ≥ 0,83                                 | 0,73         | 0,44 a 1,22 | 0,239   | 0,95            | 0,49 a 1,83  | 0,879   |
| <b>IPL (Liu)</b>                       |              |             |         |                 |              |         |
| ≥ 53,43                                |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| < 53,43                                | 1,76         | 1,24 a 2,49 | 0,001   | 1,82            | 1,06 a 3,11  | 0,028   |
| <b>IPL (Youden)</b>                    |              |             |         |                 |              |         |
| ≥ 30,07                                |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| < 30,07                                | 1,65         | 1,01 a 2,73 | 0,048   | 1,75            | 0,92 a 3,34  | 0,087   |
| <b>IADEP (Liu-Youden)</b>              |              |             |         |                 |              |         |
| < 0,047                                |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| ≥ 0,047                                | 1,36         | 0,96 a 1,95 | 0,081   | 1,03            | 0,64 a 1,66  | 0,897   |
| <b>INIT (Liu)</b>                      |              |             |         |                 |              |         |
| < 0,0031                               |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| ≥ 0,0031                               | 1,29         | 0,89 a 1,88 | 0,174   | 1,44            | 0,94 a 2,20  | 0,089   |
| <b>INIT (Youden)</b>                   |              |             |         |                 |              |         |
| < 0,0003                               |              | Ref         |         |                 | Ref          |         |
| ≥ 0,0003                               | 0,66         | 0,32 a 1,35 | 0,257   | 0,88            | 0,35 a 2,20  | 0,8     |

## **V. Discusión:**

En el presente estudio, se encontró que la mayoría de los casos fueron del sexo femenino (53,49%). Por otro lado, en otros estudios realizados en India, (Meshram, R.M., Gajimwar, V.S., & Bhongade, S.D., 2019, p.216-222) China, (Li, X., Ding, X., Shi, P., Zhu, Y., Huang, Y., Li, Q., ... Zhu, L., 2019) y Turquía (Ozdemir, S.A., Ozer, E.A., Ilhan, O., & Sutcuoglu, S., 2018; Can, E., Hamilcikan, S., & Can, C., 2018) la mayoría de los casos de sepsis neonatal estudiados pertenecían al sexo masculino siendo 61,10%, 56,60%, 59,00%, y 64,00%, respectivamente. Con respecto a la edad gestacional de los neonatos, se obtuvo que la mayoría fue a término con una proporción de 70,54%, similar a lo reportado en un estudio realizado en India (Meshram, R.M., Gajimwar, V.S., & Bhongade, S.D., 2019, p.216-222) donde se reportó 73,41%. Mientras que un estudio realizado en China (Li et al., 2019) si bien la mayoría de neonatos fueron a término (51,03%) la proporción reportada fue menor. En el presente estudio se reportó que la mayoría de los casos (68,99%) obtuvieron un adecuado peso al nacer (2500 a 3999 gramos), siendo solo el 26,36% y el 1,55% los que fueron catalogados como bajo (<2500 gramos) y muy bajo peso al nacer (<1500 gramos), respectivamente. Similarmente, en un estudio realizado en China (Li et al., 2019) se reportó que la mayoría de sus neonatos (56,60%) tuvieron un adecuado peso al nacer, mientras que el 22,58% y el 20,82% tuvieron bajo y muy bajo peso al nacer, respectivamente, presentándose así una proporción similar de neonatos con bajo peso pero una proporción mayor de neonatos con muy bajo peso comparado con el presente estudio presentado como tesis.

En el presente estudio se reportó una proporción de 37,21% de neonatos con sepsis neonatal que presentaron neutropenia. Similarmente, en un estudio realizado en India (Meshram, R.M., Gajimwar, V.S., & Bhongade, S.D., 2019, p.216-222), se reportó una proporción de 39,12% de neonatos con sepsis y neutropenia. En otro estudio realizado

en China (Li et al., 2019) se reportó que 70,67% tuvieron un conteo de leucocitos normal, 57,58% un conteo de neutrófilos normal, 33,14% un conteo de plaquetas normal, y 35,19% un conteo de linfocitos normal. Dichos resultados son similares solo a la proporción de neonatos con un conteo de leucocitos normal en el presente estudio (95,35%), mientras que el 82,95% de los neonatos de la presente tesis tuvieron un conteo de plaquetas normal, y solo el 10,08% de los neonatos en estudio tuvieron un conteo de linfocitos normal.

Por otro lado, los síntomas más frecuentes en los neonatos con sepsis estudiados fueron fiebre (79,07%) y taquipnea (44,19%); mientras que en un estudio realizado en India (Meshram, R.M., Gajimwar, V.S., & Bhongade, S.D., 2019, p.216-222) fueron dificultad respiratoria (94,29%), letargia (83,08%), e hipotermia (64,62%) siendo dichos resultados totalmente discrepantes al de la presente tesis ya que letargia/hipoactividad representó al 17,05% de los casos, la dificultad respiratoria (considerando a los neonatos con taquipnea) fue el 45,75%, y no se reportó hipotermia en ningún neonato. De igual manera, en un estudio realizado en China (Li et al., 2019) el signo más frecuente fue ictericia neonatal (51,03%) mientras que en el presente estudio no se reportó ictericia.

En el presente estudio las medias de los biomarcadores hematológicos en estudio fueron 3,17 (DE=2,62) para INL, 96,6 (DE=171,11) para IPL, 0,05 (DE=0,01) para IADEP, y 0,007 (DE=0,014) para INIT. La media de INL obtenida en el presente estudio fue similar a la reportada en un estudio turco (Ozdemir, S.A., Ozer, E.A., Ilhan, O., & Sutcuoglu, S., 2018) donde fue 3,69 (DE=3,0); no obstante, discrepa de las medias presentadas en otro estudio turco (Can, E., Hamilcikan, S., & Can, C., 2018) donde fue 2,88 (DE=0,16), así también, dicho estudio presentó una media de 52,2 (DE=5,2) para IPL mientras que en la presente tesis la media mayor con una desviación estándar más

amplia ( $96,6 \pm 171,11$ ). Igualmente, el resultado de la presente tesis discrepa con un estudio realizado en Indonesia (Wilar, R., 2019, p. 217-223) donde se reporta una media de 2,82 (DE=2,29) para INL. Sin embargo, al evaluar las medianas de los valores de INL (Me=2,63) e IPL (Me=49,47) se observó que concuerdan con los estudios en los cuales las medias fueron diferentes. Por otro lado, los valores del IADEP tanto en media como mediana presentados en la presente tesis fueron similares a los reportados en un estudio realizado en Turquía (Karabulut & Arcagok, 2020, p. 297-306). No obstante, los resultados discreparon con dicho estudio al comparar el INIT.

En el presente estudio se utilizaron dos métodos para la determinación de los indicadores de validez diagnóstica: el índice de Liu mediante el cual se halla el punto de corte donde se maximiza tanto la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica y el índice de Youden que halla el punto de corte donde se maximiza la detección de casos.

Para INL, mediante el método de Liu, se halló como punto de corte el valor de 2,59 con sensibilidad de 53,15%, especificidad de 61,11%, VPP de 89,39% y VPN de 17,46%. Mientras que mediante el método de Youden, se halló como punto de corte el valor de 0,83 con sensibilidad de 89,18%, especificidad de 27,78%, VPP de 88,39% y VPN de 29,41%. Un estudio realizado en Turquía (Ozdemir, S.A., Ozer, E.A., Ilhan, O., & Sutcuoglu, S., 2018) halló como punto de corte el valor de 1,77 con sensibilidad de 73,1% y especificidad de 78,7%. Mientras que otro estudio realizado en Indonesia (Wilar, R., 2019, p. 217-223) halló como punto de corte el valor de 1,245 con sensibilidad de 83,3% y especificidad de 93,3%.

Para IPL, mediante el método de Liu, se halló como punto de corte el valor de 53,43 con sensibilidad de 45,94%, especificidad de 66,67%, VPP de 89,47%, y VPN de 16,67%. Mientras que mediante el método de Youden se halló como punto de corte el

valor de 30,07 con sensibilidad de 88,28%, especificidad de 27,78%, VPP de 88,28%, y VPN de 27,78%. En un estudio realizado en Turquía (Arcagok & Karabulut, 2019) se halló como punto de corte al valor de 57,7 con sensibilidad de 91,3%, especificidad de 97,6%, VPP de 97,4%, y VPN de 91,8%.

Para IADEP, mediante el método de Liu, se halló como punto de corte el valor de 0,047 con sensibilidad de 48,64%, especificidad de 72,22%, VPP de 91,52%, y VPN de 18,57, siendo los resultados iguales para el método de Youden. En un estudio realizado en Turquía (Karabulut & Arcagok, 2020, p. 297-306) se halló como punto de corte el valor de 0,052 con sensibilidad de 79,3%, especificidad de 93,7%, VPP de 92,6%, y VPN de 81,9%.

Para INIT, mediante el método de Liu, se halló como punto de corte el valor de 0,0031 con sensibilidad de 34,23%, especificidad de 88,89%, VPP de 95,00%, y VPN de 17,97%, mientras que con el método de Youden se halló el punto de corte en 0,0003 con sensibilidad de 96,39%, especificidad de 27,78%, VPP de 89,16%, y VPN de 55,56%. En un estudio realizado en Turquía (Karabulut & Arcagok, 2020, p. 297-306) se halló el punto de corte en 0,22 con sensibilidad de 54,3%, especificidad de 98,1%, VPP de 96,6% y VPN de 68,2%.

Se empleó la regresión de Cox como método para hallar el riesgo instantáneo para valorar pronóstico debido a la inclusión del tiempo dentro del modelo de regresión ya que para el diagnóstico definitivo de sepsis neonatal diversas guías de práctica clínica refieren el diagnóstico definitivo mediante un cultivo positivo y dicho resultado toma un promedio de 48 horas desde que la muestra es ingresada a la incubadora.

Se encontró en la regresión de Cox ajustada que la única variable estadísticamente significativa fue obtener un valor de IPL menor a 53,43 con un

HR=1,82 (IC95%: 1,06 a 3,11) lo cual significa que un valor de IPL<53,43 aumenta el riesgo instantáneo de tener sepsis neonatal en un 82%.

## VI. Conclusiones:

- La mayoría de los neonatos con sepsis neonatal fueron de sexo masculino, nacieron a término, con adecuado peso al nacer y vía vaginal. Clínicamente, la alteración en la serie blanca más frecuente fue la linfopenia (84,50%), hemocultivo positivo en el 86,05%, en el 95,35% de los neonatos con sepsis el diagnóstico demoró menos de 72 horas, y 3,10% tuvieron un desenlace fatal.
- Los valores del INL, IADEP, e INIT fueron similares en casos y controles, mientras que los valores de IPL mostraron una distribución más amplia con valores más altos en los casos que en los controles.
- Los indicadores de validez diagnóstica fueron adecuados para especificidad (>60%) y VPP (>85%) cuando se tomaba el punto de corte mediante el método de Liu, mientras que la sensibilidad (>85%) y el VPP (>88%) fueron adecuados al tomar el punto de corte con el método de Youden.
- El único biomarcador hematológico estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) fue IPL para valores menores a 53,43 aumentando el riesgo instantáneo para el diagnóstico de sepsis neonatal en 82%.

## **VII. Recomendaciones:**

- Se recomienda realizar un estudio con múltiples hemogramas en el seguimiento ya que el presente estudio solo incluyó un hemograma que se ejecutó al inicio del seguimiento.
- Se recomienda realizar un estudio de cohortes para poder evaluar mejor la relación de riesgo entre las variables de estudio.
- Se recomienda realizar un estudio multicéntrico incluyendo de esta forma, poblaciones de otros hospitales de la ciudad de Lima o del Perú a mayor escala y así poder aumentar el poder del análisis y la solidez de los resultados y las conclusiones.

### VIII. Referencias:

- Arcagok & Karabulut, B. (2019). Platelet to lymphocyte ratio in neonates: A predictor of early onset neonatal sepsis. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 11(1), e2019055.
- Barton, M., Shen, A., O'Brien, K., Robinson, J.L., Davies, H.D., Simpson, K., ... Richardson, S.E. (2017). Early-onset invasive candidiasis in extremely low birth weight infants: Perinatal acquisition predicts poor outcome. *Clinical Infectious diseases*, 64(7), 921-927.
- Can, E., Hamilcikan, S., & Can, C. (2018). The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset neonatal sepsis. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 40(4), e229-e232.
- Celik, I.H., Arifoglu, I., Arslan, Z., Aksu, G., Bas, A.Y., & Demirel, N. (2019). The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. *Early Human Development*, 131, 6-9.
- Celik, I.H., Demirel, F.G., Uras, N., Oguz, S.S., Erdeve, O., Biyikli, Z., ... Dilmen, U. (2010). What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? *Journal of clinical laboratory analysis*, 24(6), 407-412.
- Cortese, F., Scicchitano, P., Gesualdo, M., Filaninno, A., De Giorgi, E., Schettini, F., ... Ciccone, M.M. (2016). Early and late infections in newborns: where do we stand? A review. *Pediatrics and neonatology*, 57(4), 265-273.
- Delanghe, J.R., & Speeckaert, M.M. (2015). Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clinica chimica acta*, 451(Pt A), 46-64.
- Dursun, A., Ozsoylu, S., & Akyildiz, B.N. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 34(4), 918-922.

- Ershad, M., Mostafa, A., Dela Cruz, M., & Vearrier, D. (2019). Neonatal sepsis. *Current emergency and hospital medicine reports*, 7(3), 83-90.
- Fariza, I. (2020). El virus condena a Perú a la mayor recesión de América Latina en 2020 tras Venezuela. EL PAIS. Recuperado de <https://elpais.com/economia/2020-10-27/el-virus-condena-a-peru-a-la-mayor-recesion-de-america-latina-en-2020-tras-venezuela.html>
- Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D.M., Schlattmann, P., Schlapbach, L.J., Reinhart, K., & Kissoon, N. (2018). The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respiratory Medicine*, 6(3), 223-230.
- Garcia Ortiz, K.G. (2021). Sepsis neonatal temprana y sus factores de riesgo en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Sergio E. Bernales en el 2018. Tesis para optar el título profesional de médico cirujano. Universidad Ricardo Palma. Recuperado de [http://repositorio.urp.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/URP/3440/MED-T030\\_73076804\\_T%20GARCÍA%20ORTIZ%2C%20KEVIN%20GIAMPIER.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.urp.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/URP/3440/MED-T030_73076804_T%20GARCÍA%20ORTIZ%2C%20KEVIN%20GIAMPIER.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Gerdes, J.S. (2004). Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics of North America*, 51(4), 939-959.
- Giannoni, E., Agyeman, P.K.A., Stocker, M., Posfay-Barbe, K.M., Heininger, U., Spycher, B.D., ... Schlapbach, L.J. (2018). Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: A prospective population-based cohort study. *Journal of pediatrics*, 201, 106-114.
- Heo, J.S., Shin, S.H., Jung, Y.H., Kim, E.K., Choi, E.H., Kim, H.S., ... Choi, J.H. (2015). Neonatal sepsis in a rapidly growing, tertiary neonatal intensive care unit: Trends in 18 years. *Pediatrics international*, 57(5), 909-916.

- Karabulut, B., & Arcagok, B.C. (2020). New diagnostic possibilities for early onset neonatal sepsis: Red cell distribution width to platelet ratio. *Fetal and pediatric pathology*, 39(4), 297-306.
- Kaufman, D.A., Coggins, S.A., Zanelli, S.A., & Weitkamp, J.H. (2017). Congenital Cutaneous Candidiasis: Prompt systemic treatment is associated with improved outcomes in neonates. *Clinical Infectious diseases*, 64(10), 1387-1395.
- Li, X., Ding, X., Shi, P., Zhu, Y., Huang, Y., Li, Q., ... Zhu, L. (2019). Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore)*, 98(12), e14686.
- Mamani Cori, C.V. (2019). Índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros, en el Hospital Regional Manuel Núñez Butron-Puno, 2018. Universidad Nacional del Altiplano. Tesis para optar el título profesional de médico cirujano. Recuperado de [http://tesis.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/9725/Mamani\\_Cori\\_Cintia\\_Vanesa.pdf?sequence=3&isAllowed=y](http://tesis.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/9725/Mamani_Cori_Cintia_Vanesa.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
- Meshram, R.M., Gajimwar, V.S., & Bhongade, S.D. (2019). Predictors of mortality in outborns with neonatal sepsis: A prospective observational study. *The Nigerian postgraduate medical journal*, 26(4), 216-222.
- Ministerio de salud (MINSA). (2017). Boletín epidemiológico del Perú. Vol. 26 – SE16. Recuperado de <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/16.pdf>
- Munaico Abanto, M.E. (2010). Utilidad de los parámetros hematológicos y la proteína C reactiva en neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de “Honadomani San Bartolomé” enero-diciembre 2007. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Tesis para optar por el título de especialista en Pediatría. Recuperado de

[http://ateneo.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/123456789/3994/Munaico\\_Abanto\\_Manuel\\_Eduardo\\_2010.pdf?sequence=1](http://ateneo.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/123456789/3994/Munaico_Abanto_Manuel_Eduardo_2010.pdf?sequence=1)

- Newman, T.B., Draper, D., Puopolo, K.M., Wi, S., & Escobar, G.J. (2014). Combining immature and total neutrophil counts to predict early onset sepsis in term and late preterm newborns: use of the I/T2. *Pediatric infectious disease journal*, 33(8), 798-802.
- Ocviyanti, D., & Wahono, W.T. (2018). Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *Journal of pregnancy*, 2018, 4823404.
- Ozdemir, S.A., Ozer, E.A., Ilhan, O., & Sutcuoglu, S. (2018). Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(4), e22338.
- Polin, R.A. (2012). Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 129(5), 1006-1015.
- Saboohi, E., Saeed, F., Khan, R.N., & Khan, M.A. (2019). Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(1), 241-246.
- Schrag, S.J., Farley, M.M., Petit, S., Reingold, A., Weston, E.J., Pondo, T., ... Lynfield, R. (2016). Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*, 138(6), 1-9.
- Shah, B.A., & Padbury, J.F. (2014). Neonatal sepsis: an old problema with new insights. *Virulence*, 5(1), 170-178.
- Shane, A.L., Sanches, A.J., & Stoll, B.J. (2017). Neonatal sepsis. *Lancet*, 390(10104), 1770-1780.
- Shane, A.L., Sánchez, P.J., & Stoll, B.J. (2017). Neonatal sepsis. *Lancet*, 390(10104), 1770-1780.

- Sherman, M.P. (2010). Long-term epidemiology of neonatal sepsis: benefits and concerns. *Neonatology*, 97, 29-30.
- Stoll, B.J., Hansen, N.I., Sánchez, P.J., Faix, R.G., Poindexter, B.B., Van Meurs, K.P., ... Higgins, R.D. (2011). Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*, 127(5), 817-826.
- van den Hoogen, A., Gerards, L.J., Verboon-Maciolek, M.A., Flier, A., & Krediet, T.G. (2010). Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*, 97(1), 22-28.
- Vergnano, S., Menson, E., Smith, Z., Kennea, N., Embleton, N., Clarke, P., ... Heath, P.T. (2011). Characteristics of invasive Staphylococcus aureus in United Kingdom neonatal units. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(10), 850-854.
- Wilar, R. (2019). Diagnostic value of eosinopenia and neutrophil to lymphocyte ratio on early onset neonatal sepsis. *Korean Journal of Pediatrics*, 62(6), 217-233.
- Zhou, B., Liu, X., Wu, J.B., Jin, B., & Zhang, B.B. (2016). Clinical and microbiological profile of babies born with risk of neonatal sepsis. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(6), 3621-3625.

## IX. Anexos

### Anexo 1: Ficha de recolección de datos

Edad: ..... horas

Sexo: Masculino ( ) Femenino ( )

Edad gestacional: .....semanas

Post-término ( ) A término ( ) Pretérmino ( ) Inmaduro ( )

Peso al nacer: .....kilogramos

Macrosómico ( ) Alto peso ( ) Adecuado peso ( ) Bajo peso ( )

Muy bajo peso ( )

Parto: Vaginal ( ) Cesárea ( )

Índice neutrófilo-linfocito (INL): .....

Índice plaqueta-linfocito (IPL): .....

Índice de amplitud de distribución eritrocitaria-plaquetas (IDEP): .....

Índice neutrófilo inmaduro-totales (INIT): .....

Leucocitos (conteo): .....x mm<sup>3</sup>

Plaquetas (conteo): .....x mm<sup>3</sup>

Neutrófilos (conteo): .....x mm<sup>3</sup>

Abastionados (conteo): .....x mm<sup>3</sup>

Linfocitos (conteo): ..... x mm<sup>3</sup>

Eosinófilos (conteo): .....x mm<sup>3</sup>

Proteína C reactiva: .....x mm<sup>3</sup>

Hemocultivo: Positivo ( ) Negativo ( ) No se le realizó ( )

Signos clínicos:

.....

.....

.....

Muerte neonatal: Si ( ) No ( )

Edad (en horas) de diagnóstico de sepsis neonatal:.....

Edad (en horas o días) de muerte: .....

## Anexo 2: PERMISO COMITÉ DE ÉTICA



### **MEMORANDO Nº 005 - CIEI -HNSEB-2021**

A : Srta. Nicole Quispe Palacios  
ASUNTO : Autorización para aplicación de instrumento  
FECHA : Comas, 02 de febrero de 2021

-----

Mediante el presente me dirijo a usted, para comunicarle que el Comité Institucional de Ética en Investigación del HSEB, luego de revisar su trabajo de investigación titulado: "UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS EN EL DIAGNOSTICO Y PRONOSTICO DE SEPSIS NEONATAL, EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES, -2020". Aprueba su trabajo mediante Acta N°21-0003 y se le brinda la autorización para la aplicación del instrumento de investigación.

Es todo cuanto comunico a usted según lo solicitado.

Atentamente

  
.....  
Alejandro Víctor Pérez Valle  
Presidente del Comité de Ética en Investigación



## Hospital Nacional Sergio E. Bernales

Comité Institucional de Ética en Investigación

*"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"*

ACTA N° 21-0003


CÓDIGO DE PROYECTO: N°0003

### ACTA DE EVALUACIÓN ÉTICA

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Sergio E. Bernales hace constar que el proyecto de investigación denominado "Utilidad de los Biomarcadores Hematológicos en el diagnóstico y pronóstico de sepsis neonatal en neonatos atendidos en el Hospital Sergio Bernales en el año 2020" presentado por la investigadora: Quispe Palacios Nicole, ha sido **APROBADO** por garantizar el cumplimiento de los lineamientos metodológicos y éticos establecidos por el Comité Institucional de Ética en Investigación.

La aprobación del proyecto de investigación tiene una vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 02 de febrero del 2022.

Lima, 02 de febrero del 2021

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Alejandro Pérez Valle

**Presidente**

**Comité Institucional de Ética en Investigación**