



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIECNIA DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

Índice neutrófilolinfocito como predictor de sepsis neonatal temprana.
Hospital Carlos Andrade Marín, 2021

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autor:

Jacho Loachamin, Alexis David

Tutor:

Dra. Denny Mabel Carrera Silva

Riobamba, Ecuador. 2022

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Alexis David Jacho Loachamin** con cédula de ciudadanía **175037544-4**, autor del trabajo de investigación titulado: **Índice neutrófilolinfocito como predictor de sepsis neonatal temprana. Hospital Carlos Andrade Marín, 2021**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad. Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, julio 2022



Alexis David Jacho Loachamin

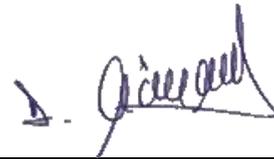
C.I: 175037544-4

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Índice neutrófilolinfocito como predictor de sepsis neonatal temprana. Hospital Carlos Andrade Marín, 2021**, presentado por **Alexis David Jacho Loachamin**, con cédula de identidad número 175037544-4, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 11 julio 2022

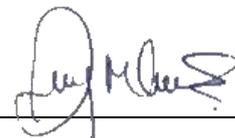
Dr. Wilson Nina Mayancela
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Dayssy Crespo Vallejo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Mabel Carrera Silva
TUTOR

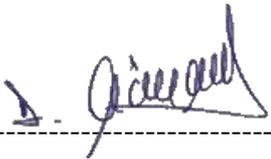


CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Índice neutrófilolinfocito como predictor de sepsis neonatal temprana. Hospital Carlos Andrade Marín, 2021**, presentado por **Alexis David Jacho Loachamin**, con cédula de identidad número **175037544-4**, bajo la tutoría de **Dra. Mabel Carrera Silva**; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba julio 2022

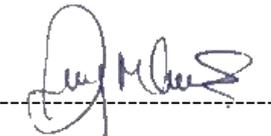
Presidente del Tribunal de Grado
Dr. Wilson Nina Mayancela



Miembro del Tribunal de Grado
Dra. Dayssy Crespo Vallejo



Tutora
Dra. Mabel Carrera Silva





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 14 de junio del 2022
Oficio N° 152-URKUND-CU-CID-TELETRABAJO-2022

Dr. Patricio Vásquez Andrade
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH

Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la **Dra. Denny Mabel Carrera Silva**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 1898-D-FCS-TELETRABAJO-2020, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	D- 137902055	Índice neutrófilolinfocito como predictor de sepsis neonatal temprana. Hospital Carlos Andrade Marín, 2021	Alexis David Jacho Loachamin	11	x	

Atentamente,

CARLOS
GAFAS
GONZALEZ
Firmado digitalmente
por CARLOS GAFAS
GONZALEZ
Fecha: 2022.06.14
08:05:36 -05'00'

Dr. Carlos Gafas González
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/e Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

Debido a que la respuesta del análisis de validación del porcentaje de similitud se realiza mediante el empleo de la modalidad de Teletrabajo, una vez que concluya la Emergencia Sanitaria por COVID-19 e inicie el trabajo de forma presencial, se procederá a recoger las firmas de recepción del documento en las Secretarías de Carreras y de Decanato.

DEDICATORIA

Al amor de vida, con ojos de capulí como ella misma lo dice, de dedico este nuevo paso de mi vida, por ser quien con su mirada llena de amor me vio crecer, y siempre me espera con un plato de comida en la mesa a mi madre a quien amo infinitamente. Al hombre que me enseñó el valor de sacrificio, y me inculco la chispa de la perseverancia, no he conocido a otro hombre igual, siempre he querido que se sienta orgulloso de mi, a mi padre a quien amo y que ha sido el ejemplo que necesitaba. Por los constantes golpes, caídas que me dio la vida, y por estar siempre para mí cuando más necesitaba de quien aférrame para continuar, a mis hermanos que siempre tuvieron fe ciega en mí, dándome ese empujón que todos en algún momento de la vida necesitamos. Son autores de este libro que llamo mi vida, y que en muchas de las paginas también son protagonistas. Ahora no paso mucho en casa y cuando tengo la oportunidad voy a un hospital, y a diferencia de hace unos años ya no voy como paciente, ahora soy el hombre de pijama quirúrgica y de bata blanca a quien hace años mientras estaba postrado en una cama hospitalaria le hacía preguntas, y le decía doc... la sensación es algo difícil de explicar, y es que no he sentido algo igual. Así que no se preocupen solo estoy aprendiendo, y aprender toma mucho tiempo. A ustedes va dedicado los pasos que voy dando, que, si me esfuerzo tanto por alguien más, tengan por seguro que es por ustedes. Porque mi mayor motivación que es a ustedes nunca le pase nada, FAMILIA.

Alexis David Jacho Loachamin.

AGRADECIMIENTO

Por los constantes golpes, caídas que me dio vida, y por estar siempre para mí, cuando más necesitaba de quien aférrame para continuar, agradezco a mis padres y hermanos que siempre tuvieron fe ciega en mí, dándome ese empujón que todos en algún momento de la vida necesitamos. Fueron autores de este libro que llamo mi vida, que en muchas de las paginas también son protagonistas.

Por la ignorancia en la que me sumergía y la falta de carácter que tenía, agradezco a mi alma mater Universidad Nacional de Chimborazo, por abrirme sus puertas y permitirme llevar su símbolo, por darme las herramientas para luchar y soñar con ser mejor cada día. A mi tutora la Dra. Denny Mabel Carrera Silva, quien hizo de su tiempo momentos de enseñanza que nutrían mi conocimiento y me guío en la realización de este proyecto de investigación.

Finalmente agradezco a quienes participaron de esta formación integral, dándome carácter, enseñándome, demostrándome que la vida es un campo vacío y uno es quien siembra, cuida y cosecha, a partir de hoy sé lo que soy, y a donde quiero llegar gracias amigos.

Alexis David Jacho Loachamin

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	6
AGRADECIMIENTOOr.....	7
RESUMEN	12
CAPITULO I.....	14
1.1 INTRODUCCIÓN	14
1.2 PANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	15
1.4 JUSTIICACION	16
1.5 OBJETIVOS	17
1.5.1 Objetivo General.	17
1.5.2 1.5.2 Objetivos Específicos.....	17
2. CAPITULO II.....	18
2.1 MARCO TEÓRICO.....	18
2.1.1 Definición Sepsis Neonatal	18
2.1.2 Clasificación.....	18
2.1.3 Etiología	18
2.1.4 Epidemiología	20
2.1.5 Fisiopatología	21
2.1.6 Manifestaciones Clínicas.....	24
2.1.7 Diagnóstico.....	25
2.1.8 2.1.7 Tratamiento	29
3. CAPITULO III. METODOLOGIA.....	31
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	31
3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	31
3.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	31
3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE MUESTRA	31
3.5 HIPÓTESIS.....	32
3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	32
3.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	32
3.8 VARIABLES DE ESTUDIO.....	32
3.9 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	33

3.10 MÉTODO DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS.....	34
4. CAPÍTULO IV.....	35
4.1 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
5. CAPITULO V.....	45
5.1 CONCLUSION.....	45
5.2 RECOMENDACIONES.....	45
6. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	46
8. ANEXOS.....	48
Anexo 1. Sección de siglas.....	48

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Hallazgos clínicos en la sepsis neonatal	24
Tabla 2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	33
Tabla 3 Edad gestacional de los neonatos diagnosticados con sepsis neonatal temprana, sepsis clínica temprana o sospecha de sepsis temprana.	35
Tabla 4 Factores de riesgo de neonatos diagnosticados con sepsis neonatal temprana, sepsis clínica temprana o sospecha de sepsis temprana.	35
Tabla 5 Sexo de neonatos con diagnosticados con sepsis neonatal temprana, sepsis clínica temprana o sospecha de sepsis temprana.	36
Tabla 6 Vía de parto de neonatos con diagnosticados con sepsis neonatal temprana y sepsis clínica temprana	36
Tabla 7 Manifestaciones clínicas de neonatos diagnosticados con sepsis neonatal temprana y sepsis clínica temprana	36
Tabla 8 Resultados de hemocultivo (Gold Stándar)	37
Tabla 9 Microorganismo aislados en hemocultivos positivos.	38
Tabla 10 Valores de Índice Neutrófilo Linfocito, obtenidos de Biometría hemática dentro de las primeras 6 horas en relación con resultados de hemocultivo.	39
Tabla 11 Área bajo la curva	40
Tabla 12 Coordenadas de la curva ROC	41
Tabla 13 Índice de Youden	42
Tabla 14 Pruebas cruzadas, INL (3,45) vs Hemocultivo	43
Tabla 15 Prueba de chi-cuadrado	43
Tabla 16 Concordancia de pruebas diagnósticas entre PCR y INL (3.45)	44
Table 17 Medidas Simétricas KAPPA	44

INDICE DE ILUSTRACIONES

Figure 1 Microorganismos aislados frecuentemente de los hemocultivos de neonatos con sepsis	19
Figure 2 Etiología de sepsis neonatal	20
Figure 3 Activación de células inmunes centinela.	22
Figure 4 Patogenesis de sepsis neonatal, Patrones moleculares asociados al daño (DAMPs); Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)	23
Figure 5 Diagnóstico de Sepsis Neonatal	26
Figure 6 Marcadores inflamatorios de sepsis	27
Figure 7 Rango de recuento de neutrófilos para rn con una edad gestacional > 36 semanas durante las primeras 72 horas de vida.	28
Figure 8 Tratamiento de sepsis neonatal	30
Figure 9 Microorganismo aislados en hemocultivo	38
Figure 10 Curva ROC	40
Figure 11 Gráfico del punto más alto de Índice de Youden	42

RESUMEN

El presente trabajo de titulación con el tema Índice neutrófilo/linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana. Hospital Carlos Andrade Marín, 2021, pretende determinar la relación existente entre el valor del índice neutrófilo/linfocitario, con la sepsis neonatal temprana valorándolo como predictor de la misma. Se sabe que actualmente las defunciones en los primeros 28 días de vida se deben a diversos trastornos y enfermedades que incluyen a la terapia innecesaria o al no tratamiento inmediatamente después del parto por enfermedades infecciosas, la incidencia de sepsis neonatal en los países en vías de desarrollo sigue siendo mayor que en países desarrollados. Motivo por el cual es de capital importancia conocer y cuestionar herramientas o exámenes de fácil acceso, que reduzcan sustancialmente la morbimortalidad neonatal.

Se trata de un estudio analítico, observacional, transversal en virtud que todos los datos se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas en el sistema AS400 del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, con muestra de 135 recién nacidos con diagnóstico de sospecha de sepsis neonatal y sepsis clínica neonatal, en una etapa de tiempo determinado que cumplían criterios de selección y no fueron considerados datos posteriores, ni anteriores al estudio.

El análisis de datos fue realizado vía SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 25. Se aplicó el análisis de la curva de ROC para cálculo de especificidad y sensibilidad óptima para valores de índice neutrófilo/linfocitario y hemocultivo, al igual que el cálculo del coeficiente Kappa para medir concordancia diagnóstica PCR y INL.

Para evaluar la presencia o no de relación entre Hemocultivo y el índice neutrófilo/linfocito, se hicieron pruebas de significancia estadística mediante la herramienta SPSS como lo es Chi², para interpretar dirección e intensidad de la relación entre las dos variables. Los resultados obtenidos no demostraron asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre hemocultivo y INL, dando un valor de Chi² $p = 0,433$, en tanto, que el cálculo del coeficiente de kappa da una concordancia diagnóstica moderada entre INL y PCR.

Palabras claves: índice neutrófilo/linfocito, hemocultivo, sepsis neonatal temprana

Abstract

The present work, named Neutrophil-lymphocyte index as a predictor of early neonatal sepsis. Hospital Carlos Andrade Marín, 2021, aims to determine the relationship between the neutrophil/lymphocyte index values with early neonatal sepsis, assessing it as a predictor of it. Deaths in the first 28 days of life are now known to be due to various disorders and diseases including unnecessary therapy or non-treatment immediately after delivery for infectious diseases, the incidence of neonatal sepsis in developing countries is still higher than in developed countries. This is why it is of paramount importance to know and question easily accessible tools or tests that substantially reduce neonatal morbidity and mortality.

This is an analytical, observational, cross-sectional study because all the data will be obtained from the review of the medical records in the AS400 system of the Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, with a sample of 135 newborns with a diagnosis of suspected neonatal sepsis or neonatal clinical sepsis, at a given time stage that met the selection criteria and was not considered data after or before the study.

Data analysis was performed via SPSS version 25. ROC curve analysis was applied to calculate specificity and optimal sensitivity for values of the neutrophil-lymphocyte index and blood culture, as well as the calculation of the Kappa coefficient to measure diagnostic concordance PCR and INL.

To evaluate the presence or not of a relationship between blood culture and the neutrophil/lymphocyte ratio, statistical significance tests were performed using the SPSS program, such as χ^2 , to interpret the direction and intensity of the relationship between the two variables. The results obtained did not show a statistically significant association ($p < 0.05$) between blood culture and INL, giving a χ^2 value of $p = 0.433$, while the calculation of the kappa coefficient gives a moderate diagnostic agreement between INL and CRP.

Keywords: neutrophil-lymphocyte index, blood culture, early neonatal sepsis



**ALEXANDER
PEREZ**

Reviewed by:
Lcdo. Alexander Pérez Herrero
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 1757815798

CAPITULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos (RN) se encuentran expuestos a procesos infecciosos que determinan el bienestar de su salud. La sepsis neonatal (SN) se refiere a una infección que afecta el torrente sanguíneo en recién nacidos menores de 28 días, que se divide en sepsis neonatal temprana o sepsis neonatal tardía siendo el punto de corte 72 horas (Singh et al., 2021).

A nivel mundial, cada año mueren 2.8 millones de RN y se producen 420 mil muertes debidas a SN, siendo así un problema de salud pública mundial, más agudizado en los países en vías de desarrollo y, que junto con la asfixia y la prematuridad, causa el 80% de muertes en RN (Uscanga-Carrasco et al., 2021).

En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), la sepsis en el periodo neonatal representa la sexta causa de morbilidad infantil y es la quinta causa de mortalidad en este grupo (Escobar Imbaquingo, 2019).

El Gold estándar como métodos de diagnóstico actual se basan en métodos de cultivo convencionales, lo que requiere mucho tiempo y puede retrasar decisiones terapéuticas críticas (Celik et al., 2021), permitiendo el uso de varios esquemas antibióticos con duraciones cada vez más extensas, lo que ha resultado en el desarrollo de la resistencia bacteriana; y el uso prolongado (> 5 días) de antibioterapia empírica en ausencia de aislamiento microbiológico que está relacionado con riesgo aumentado de enterocolitis y muerte, por lo cual se vuelve necesario definir algunas alternativas diagnósticas que permitan reducir dicho tiempo (Escobar Imbaquingo, 2019) (Puello-Ávila & Cataño-Villegas, 2021). En estudio realizado en 2015 por Constanza et al, en el servicio de neonatología del HUC, menciona una incidencia de SN de 2.25 por cada 1000 NV entre 2005-2010 con un mínimo de 0.98 por 1000 NV en el 2010 (Barreto González et al., 2020). Siendo importante hablar sobre biomarcadores que bien podría reducir el tiempo de establecimiento del diagnóstico de la sepsis neonatal y, por tanto, optimizar la dirección terapéutica (Escobar Imbaquingo, 2019).

El diagnóstico temprano y preciso de la infección mejorará los resultados clínicos y disminuirá el uso excesivo de antibióticos (Celik et al., 2021). Esta investigación tiene como objetivo conocer la relación que tiene el índice neutrófilo linfocito en el diagnóstico como predictor de sepsis neonatal temprana.

1.2 PANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, las defunciones en los primeros 28 días de vida se deben a diversos trastornos y enfermedades asociados a la falta de atención de calidad durante el parto, o de atención por parte de personal cualificado y la decisión terapéutica inmediatamente después del parto y/o en los primeros días de vida ((OMS), 2020).

Se estima que 4 millones de muertes neonatales ocurren en el mundo cada año y aproximadamente un tercio de estas se deben a enfermedades infecciosas, la incidencia de sepsis neonatal en los países desarrollados varía de 1 a 8 por 1000 neonatos mientras que en los países en vías de desarrollo va de 3 a 12 por cada 1000 neonatos. En América Latina la

incidencia se encuentra entre 3,5 a 8,9 por cada 1000 neonatos (Barreto González et al., 2020). En un estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes recién nacidos ingresados con el diagnóstico de sepsis neonatal a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos, durante el periodo comprendido entre mayo de 2017 a agosto de 2018, se logró identificar una importante incidencia de sepsis neonatal en esta región del país (Gomez, 2020), apoyándose para su diagnóstico en pilares básicos para el diagnóstico: la anamnesis (para investigar los factores de riesgo), la evaluación clínica (variabilidad anormal del ritmo cardiaco, la falta de tolerancia oral, presencia de ictericia, reflejo nauseoso etc.), paraclínicos de control y los datos bacteriológicos diagnóstico de SN.

Las Guías Clínicas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, al igual que la literatura internacional, indican que no hay un biomarcador o prueba única para el diagnóstico de sepsis de inicio temprano o tardío, y señalan como único método Gold Estándar al hemocultivo (MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR, 2015). Sin embargo, existen estudios en los que mencionan gran beneficio a la hora de establecer en diagnóstico temprano en SN, entre los estudiados, está la procalcitonina, PCR, los valores de elementos formes en sangre (neutrófilos, linfocitos, plaquetas) (Escobar Imbaquingo, 2019), otros países están empezando a recaer en pruebas diagnósticas complementarias basadas en la disparidad de marcadores biométricos al ingreso de los pacientes, para tratar de dar con factores predictivos de gravedad de la enfermedad.

El índice neutrofilolinfocito es un parámetro sencillo y económico, que podría predecir la aparición de complicaciones mayores desde el primer día, es así que ante valores de índice neutrofilolinfocito elevado, se podría instaurar un régimen más agresivo de tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad, ayudando en la disminución de la morbimortalidad de los mismos y ante valores de índices bajos, se podría prevenir el uso indiscriminado de antibioticoterapia extensiva temprana, para evitar contribuir al problema global creciente de resistencia antimicrobiana (Can et al., 2018).

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la relación del Índice neutrófilo linfocito como predictor diagnóstico de sepsis neonatal temprana en pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín año 2021?

1.4 JUSTIFICACION

La sepsis neonatal temprana se ha tornado un problema para la salud pública, con alto impacto social, elevando el riesgo de la morbilidad neonatal, por tal motivo, el presente trabajo de investigación pretende proporcionar una actualizada base de datos obtenida del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, sobre la relación y la utilidad del índice neutrofilolinfocito en pacientes con sepsis neonatal temprana.

Analizando el problema, el objetivo fundamental de este trabajo es proporcionar datos estadísticos, así como pautas para un diagnóstico temprano, eficaz y de bajo costo si fuese el caso, valorado el índice neutrofilolinfocito ante pautas ya establecidas, pudiendo servir como apoyo en caso de no disponer de estas. Al brindar un manejo terapéutico adecuado y oportuno se logrará disminuir las complicaciones al mejorar los resultados en los pacientes neonatales.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo General.

Determinar la relación del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana probable en neonatos del Hospital Carlos Andrade Marín enero – diciembre 2021.

1.5.2 Objetivos Específicos.

- Hallar los valores de neutrófilos y linfocitos, de neonatos admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Carlos Andrade Marín, mediante una búsqueda en el sistema AS400.
- Calcular los valores del índice neutrofilolinfocito y comparar con el método diagnóstico por hemocultivo, mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo, a través de tabulaciones cruzadas.
- Establecer puntos de corte de valores del índice neutrofilolinfocito, para predecir diagnóstico de sepsis neonatal en la población de recién nacidos del Hospital Carlos Andrade Marín a partir de un análisis de curva ROC.
- Calcular el nivel de concordancia diagnóstica del neutrofilolinfocito versus PCR, como métodos predictores de sepsis neonatal, mediante el coeficiente de kappa.

CAPITULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 Definición Sepsis Neonatal

Existen varias definiciones para sepsis neonatal que suelen incluir datos clínicos, microbiológicos y biomarcadores séricos, sin embargo, la sepsis neonatal generalmente se define como un síndrome clínico en el recién nacido, caracterizado por signos sistémicos de infección, es decir manifestaciones de dos o más signos como: Taquipnea (frecuencia respiratoria > 60 rpm), taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 180 lpm) o bradicardia (menor de 100 lpm), inestabilidad térmica (<36 o >37,9°C), llenado capilar >3 segundos (Bethou & Bhat, 2022). Aunado a esto la Guía de Práctica Clínica de Sepsis neonatal menciona quejido, retracción, desaturación, intolerancia digestiva, compromiso del estado neurológico, alteración en las variables hemodinámicas, definiéndola, así como Sospecha clínica de infección. (MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR, 2015)

Inclusive se hace uso de exámenes complementarios como conteo de leucocitos <4.000 o >34.000, proteína C reactiva (PCR) positiva y fiebre o aislamiento de un microbio en sangre que lo lleva a una disfunción orgánica potencialmente mortal por respuesta desregulada del huésped a la infección, manifestándose en los primeros 28 días de vida (Martínez, 2022).

A pesar de la falta de uniformidad de las definiciones utilizadas, la sepsis neonatal se ha dividido en sepsis de inicio temprano y sepsis de inicio tardío según la edad de presentación después del nacimiento con diferentes expertos utilizando 72 horas o 7 días como punto de corte (Singh et al., 2021).

2.1.2 Clasificación

Sepsis de inicio temprano

Sepsis de inicio temprano generalmente se debe una transmisión vertical de madre a hijo y puede adquirirse antes o durante el parto. Las manifestaciones clínicas suelen ser evidentes dentro de primeras 72 h después del parto. Los organismos causales son similares a los que infectan/colonizan a la madre.

Sepsis de inicio tardío

Se debe a los microbios recogidos después del nacimiento de la comunidad o el hospital por lo general se manifiesta 72 h después del parto. A veces, los organismos pueden adquirirse durante el parto, pero los hallazgos clínicos pueden detectarse 72 h después del parto. Muchos de edad gestacional extremadamente baja y término de alto riesgo bebés que se ven obligados a permanecer en el hospital por más tiempo debido a varias razones también son susceptibles a la infección.

Los microorganismos más frecuentemente asociados con la sepsis temprana y tardía se describen en la **figura 1, figura 2**.

2.1.3 Etiología

Según datos occidentales, los principales causantes de sepsis neonatal temprana son *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*, sin embargo, según datos de la India, las bacterias importantes que causan sepsis neonatal de inicio temprano y tardío son *klebsiella*

(23 %), *E. coli* (14 %) y *acinetobacter* (8 %). En un estudio internacional recientemente completado que incluyó 19 hospitales en 11 países de Asia (Bangladesh, China, India, Tailandia y Vietnam), África (Kenia, Sudáfrica, Uganda), Europa (Italia, Grecia) y América del Sur (Brasil), los agentes patógenos, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Acinetobacter* y *Staphylococcus aureus*, fueron los patógenos aislados importantes de recién nacidos con sepsis. (Bethou & Bhat, 2022)

Según un estudio del 2018 de tipo no experimental, descriptivo transversal, con enfoque cuantitativo de una población de 39 pacientes hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital General Docente Ambato, con reportes de laboratorio clínico de hemocultivos positivos para crecimiento bacteriano, se aislaron bacterias Gram positivas en un 66,66 %. Entre los principales agentes etiológicos de sepsis identificados se distinguen *S. epidermidis* (51,28%), seguido de *E. coli* (17,94%) y *S. aureus* (15,38%) (Martínez, 2022).

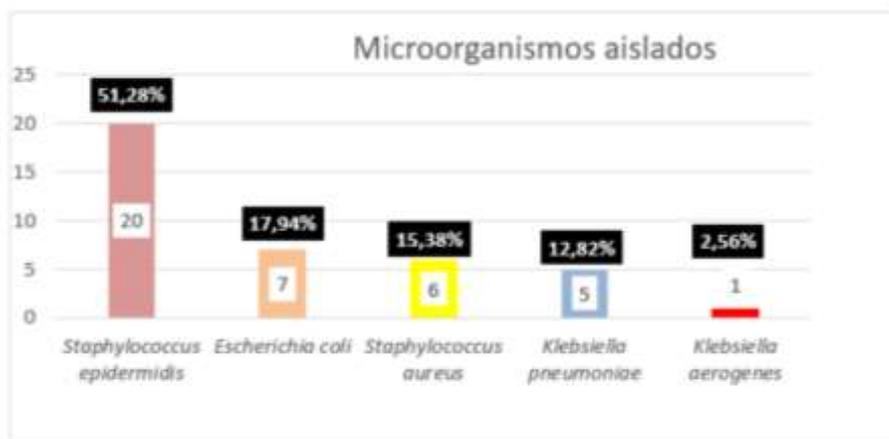


FIGURE 1 MICROORGANISMOS AISLADOS FRECUENTEMENTE DE LOS HEMOCULTIVOS DE NEONATOS CON SEPSIS

Fuente: Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal

Elaborado por: Martínez.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en sepsis neonatal asociados a cuidados de la salud son especies de *Staphylococcus* o enterobacterias, para estas bacterias, el medio hospitalario es un ambiente que favorece la adquisición y transmisión de genes de resistencia debido a la presión selectiva que ejercen los antibióticos. Los mecanismos de resistencia como la producción de betalactamasas de espectro extendido en especies de *Klebsiella* o la resistencia a meticilina en *Staphylococcus* spp., pueden causar fracasos terapéuticos (Martínez, 2022).

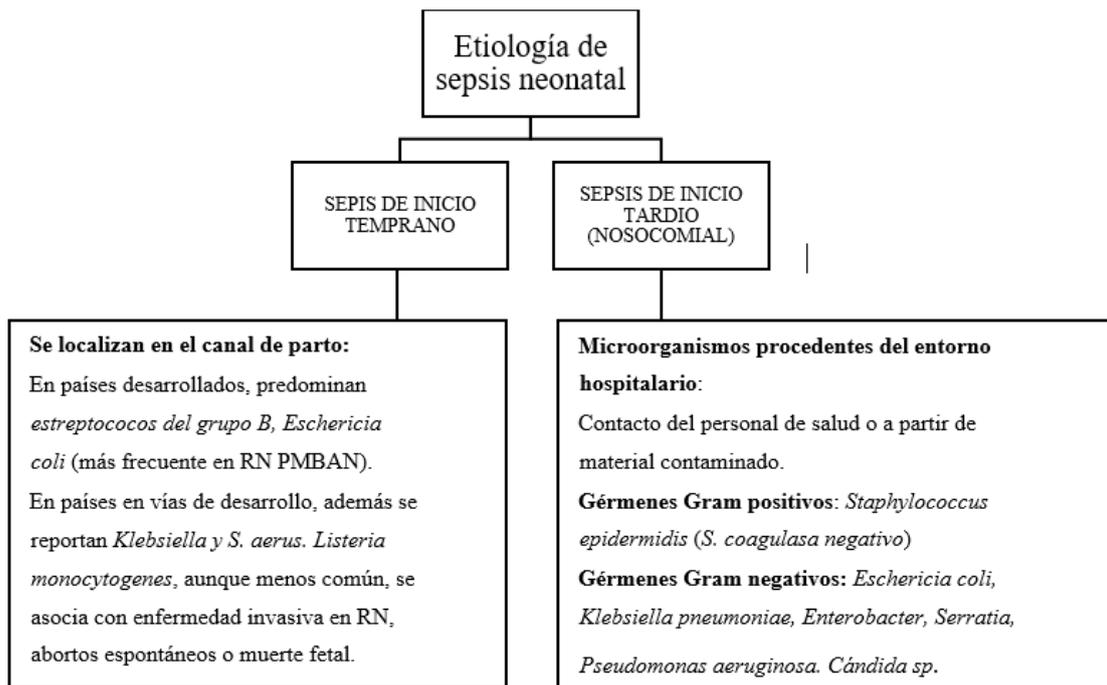


FIGURE 2 ETIOLOGÍA DE SEPSIS NEONATAL

Fuente: Guía Clínica Practica de Sepsis Neonatal 2015

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

2.1.4 Epidemiología

Se atribuye a la sepsis neonatal el 15% de todas las muertes neonatales a nivel mundial (Henry et al., 2022). Cada año se presentan cuatro millones de muertes neonatales en el mundo y 35% son debidas a procesos infecciosos. En Estados Unidos de América se estima una incidencia de 1 a 2 casos por 1.000 nacidos vivos; sin embargo, en países en vías de desarrollo varía de 2,2 a 9,8 eventos por 1.000 nacidos vivos. En países de Latinoamérica como México, la sepsis bacteriana del recién nacido es la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida (Oswaldo Pérez et al., 2015).

En un estudio del 2017 descriptivo, prospectivo, que incluyó a los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal. Se recolectaron datos como edad, sexo, lugar de nacimiento, lugar de procedencia, factores de riesgos, manifestaciones clínicas, se concluyó que la sepsis neonatal es más frecuente en el grupo de edad de 15-21 días, sexo masculino, lugar de nacimiento Distrito Capital, procedencia estado Miranda, factores de riesgo más frecuentes infección materna en el 3er trimestre, prematuridad, bajo peso al nacer, procedimientos invasivos. (Barreto González et al., 2020).

En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, la sepsis en el periodo neonatal representa la sexta causa de morbilidad infantil y es la quinta causa de mortalidad en este grupo (Escobar Imbaquingo, 2019). Según la gaceta epidemiológica de mortalidad evitable del Ecuador entre la semana 1 a la semana 30 del 2020, el Hospital Carlos Andrade Marín se encontró en la 7ma posición entre los hospitales con más muertes neonatales de dicho periodo, con un porcentaje de 3,06%. Del total de muertes neonatales el 68,80% se

presentó de forma temprana y 31,20% de forma tardía. (MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR, 2020)

2.1.5 Fisiopatología

Nuestra comprensión de la fisiopatología de la sepsis proviene en gran parte de investigaciones en poblaciones adultas, y se debe tomar en cuenta que incluso en comparación con los niños, la sepsis neonatal tiene una respuesta inmunitaria única al shock séptico. Al nacimiento el neonato cuenta con barreras físicas, incluidas la piel y las superficies mucosas, que son el primer punto de contacto entre el huésped y los patógenos potenciales. Las barreras mucosas contienen las células inmunitarias centinela, tales son los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos polimorfonucleares y las células T que se activan ante agentes patógenos. (Wynn & Wong, 2017)

La flora microbiana del útero, la placenta, el canal vaginal y la piel cercana se modifica cerca al nacimiento. Los RN a término que nacen por vía vaginal generalmente son colonizados por la flora cutánea, intestinal y vaginal de la madre. En el caso de los RN pretérmino, más de la mitad nacen por cesárea, lo que probablemente altera la colonización normal, además, frecuentemente presentan algún déficit nutricional o están expuestos a tratamientos antibióticos prolongados, lo que puede alterar aún más la colonización normal y aumenta el riesgo de SN. (Cortés et al., 2020)

Debido al tiempo que necesita la maduración del sistema inmune adaptativo, los mecanismos de defensa en los neonatos se fundamentan en el sistema inmune innato.

Los neutrófilos son un brazo esencial de la respuesta inmune innata durante la sepsis y liberan citocinas inflamatorias, quimiocinas y citocinas reguladoras. Los neutrófilos también pueden engullir patógenos invasores y matarlos a través de una variedad de péptidos antimicrobianos, proteasas y oxidantes. En los últimos años, el descubrimiento de trampas extracelulares de neutrófilos ha descubierto una nueva arma en las defensas del sistema inmunitario contra la infección por patógenos. (Li et al., 2020), pero los neutrófilos representan una cifra mínima de los leucocitos circulantes antes de las 32 semanas de gestación, además, tienen defectos en el reclutamiento, la actividad fagocítica, la expresión de moléculas de adhesión y liberación de péptidos antimicrobianos y especies reactivas de oxígeno (ROS), y aunque los linfocitos también están involucrados en la respuesta inmune contra infecciones por bacterias y virus, reconocieron los antígenos microbianos y presentado a las células T, para posteriormente, las T CD4⁺ secretar citoquinas que ayuden a las células fagocíticas a matar las bacterias intracelulares. Durante la sepsis, el número de linfocitos también disminuye significativamente debido a la apoptosis, provocando una diseminación sistémica y el agravamiento del proceso séptico. (Cortés et al., 2020) (Li et al., 2020)

Actualmente es aceptado que la patogénesis de la SN se caracteriza por una respuesta inmune bimodal excesiva o suprimida, cuyas dos fases pueden ocurrir simultáneamente. El inicio de este proceso se da entonces como respuesta por los receptores de reconocimiento de patrones que sirven como detectores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), es decir componentes de los organismos invasores, lo cual estimula la liberación de una variedad de citosinas. (Wynn & Wong, 2017). Los PAMP que existen en la membrana y pared celular

de las bacterias, incluidos los peptidoglicanos, las lipoproteínas y los lipopolisacáridos se unen a los receptores tipo toll (TLR) catalizando las vías de inflamación. Los procesos de inflamación continúan incluso después de la muerte del patógeno, por las señales intracelulares llamados patrones moleculares asociados al daño (DAMP). (Bethou & Bhat, 2022).

Los PAMP de las bacterias gramnegativas son los lipopolisacárido (LPS, o endotoxina) y es reconocido principalmente por el TLR 4 y su vía de señalización, de la que hacen parte las proteínas de membrana CD14 y MD2. El ácido lipoteicoico, de las bacterias grampositivas, es reconocido por medio del TLR 2. (Wynn & Wong, 2017)

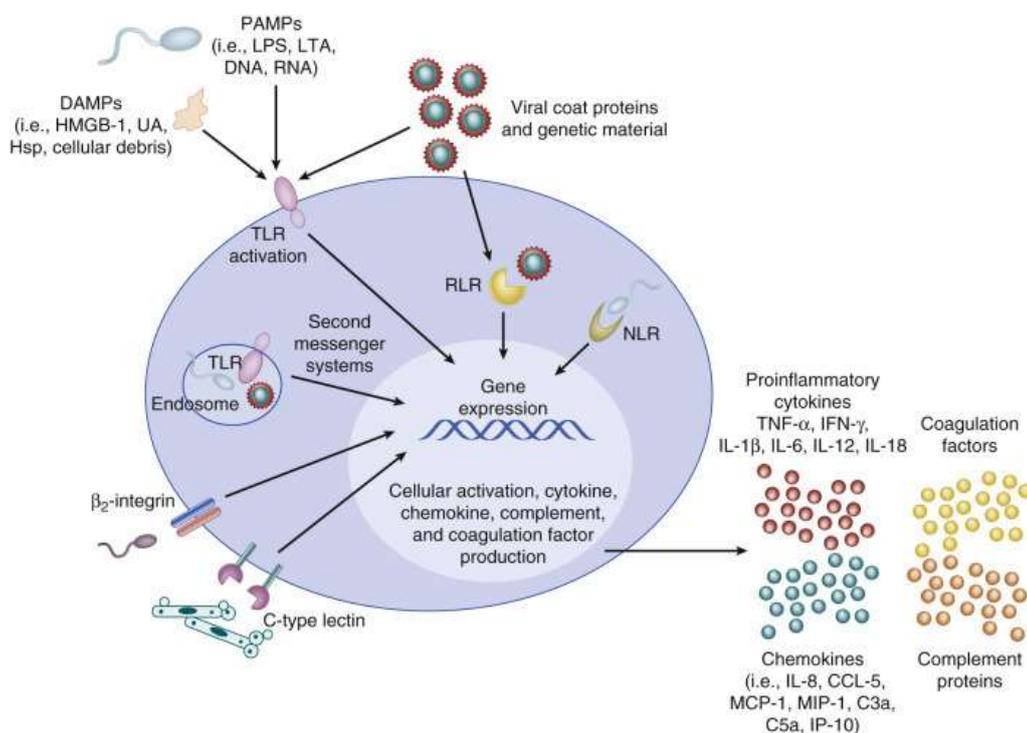


FIGURE 3 ACTIVACIÓN DE CÉLULAS INMUNES CENTINELA.

FUENTE: PATHOPHYSIOLOGY OF NEONATAL SEPSIS

2ELABORADO POR: WYNN Y WONG 2017

El $TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$, la $IL-1\beta$, la $IL-6$ y la $IL-8$ son citocinas proinflamatorias, abundantes en la primera fase de la SN, conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, en inglés). La estimulación de los neutrófilos, plaquetas, células endoteliales y otras células inmunes llevan a la producción de mediadores biológicamente activos como el factor de activación plaquetaria, metabolitos del ácido araquidónico, histamina, bradicinina, proteínas del complemento, péptidos vasoactivos y óxido nítrico, mediadores proinflamatorios que contribuyen con la respuesta inflamatoria sistémica característica del SIRS **figura 3**. Se cree que el incremento moderado de estas citocinas proinflamatorias tiene un rol protector al promover las respuestas antimicrobianas, mientras que una elevación excesiva se asocia con lo que se conoce como tormenta de citocinas, se asocia con un desenlace fatal debido a fallas multiorgánicas. (Cortés et al., 2020)

Aunque los neonatos en el contexto de una infección tienen mayor actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y el glutatión peroxidasa, en comparación con los adultos, los neonatos tienen menores niveles de agentes antioxidantes como vitamina E, β -carotenos y grupos sulfhidrilo, por lo cual, frente a un desbalance oxidativo y proinflamatorio, ocurre un significativo aumento en los niveles de PCR.

Las alteraciones en la coagulación ocurren en casi todos los pacientes sépticos. Durante un proceso infeccioso, la cascada de la coagulación empieza con el aumento de la expresión de factor tisular en los neutrófilos, monocitos o el endotelio, lo que lleva a un aumento de proteínas de la coagulación incluyendo el complejo trombina antitrombina, el inhibidor del activador del plasminógeno y el complejo plasmina- α 2 antiplasmina. Además, también hay una inactivación de la proteína S y otras proteínas anticoagulantes, como la antitrombina III. Estos desórdenes de la coagulación que se presentan en la sepsis pueden ir desde hipercoagulabilidad localizada, lo que es en realidad un mecanismo de defensa que tiene como fin limitar la infección, pero que puede llevar a tromboembolismo y hasta coagulación intravascular diseminada, caracterizada por la presencia de trombosis microvascular. (Cortés et al., 2020)

Además de la alteración antes mencionada de la coagulación, que no sólo da lugar a trombosis si no que la agregación excesiva de plaquetas también produce hemorragias (Dávila et al., 2021). **Figura 4**

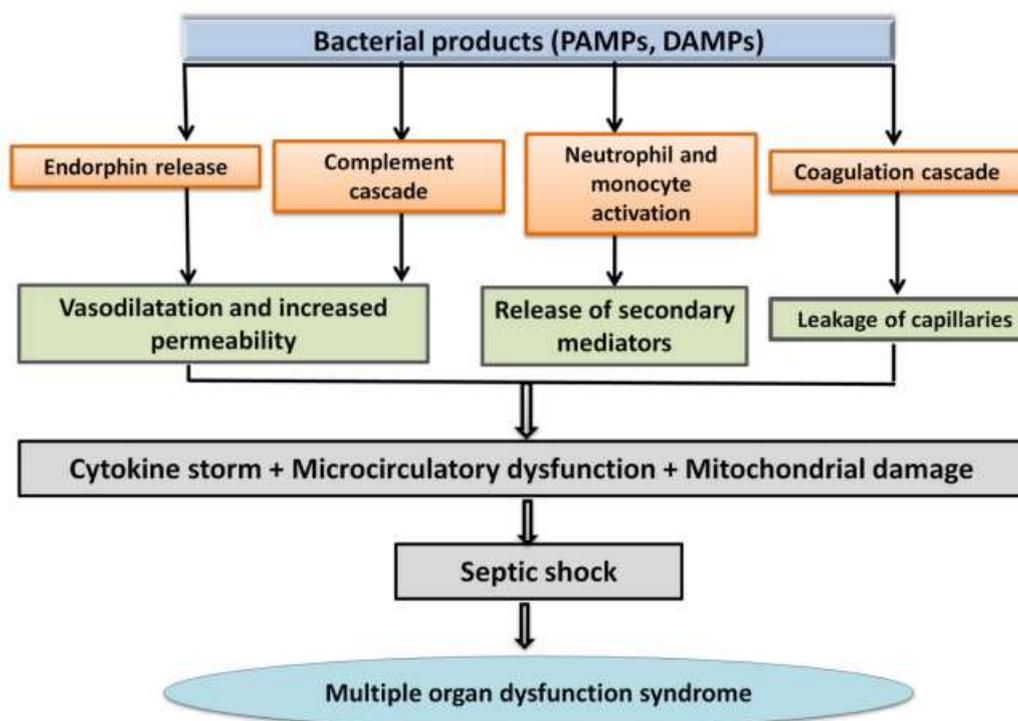


FIGURE 4 PATOGENESIS DE SEPSIS NEONATAL, PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS AL DAÑO (DAMPs); PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS (PAMPs)

Fuente: Neonatal Sepsis—Newer Insights

Elaborado por: Bethou & Bhat, 2020

Durante la infección, la mielopoyesis en la médula ósea neonatal se disminuye rápidamente, lo que conduce a neutropenia, especialmente común en la SN por gramnegativos, lo que afecta negativamente la inmunidad antimicrobiana. Los neutrófilos neonatales tienen reducida elasticidad en comparación con los neutrófilos en los adultos, lo que asociado a una presión arterial baja aumenta el riesgo de oclusión microvascular. En los neonatos ocurre una agregación irreversible de los neutrófilos en el espacio vascular, lo que lleva a disminución en la diapédesis, depleción de las reservas medulares e incremento del riesgo de problemas de perfusión tisular, llevando finalmente a disfunción orgánica. (Cortés et al., 2020). Otros factores que contribuyen con el establecimiento del choque son la limitación del corazón del neonato para incrementar el volumen latido y la contractilidad, la vaso-regulación periférica anormal, alteraciones metabólicas y nutricionales, que incluyen aumento del gasto energético y el consumo de oxígeno, con una disminución en la función mitocondrial, ocasionada por la hipoxia y la presencia de ROS. (Cortés et al., 2020)

La identificación de biomarcadores pueden tener relevancia clínica para el control inmunológico, la predicción de resultados o incluso agentes terapéuticos dirigidos, tomando en cuenta que la función inmadura de los neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos T hace que estas células sean incapaces de llevar a cabo una respuesta inflamatoria completa en los recién nacidos. El tiempo insuficiente que tienen los prematuros en el útero disminuyen la transferencia de inmunoglobulinas al feto. La deficiencia de inmunoglobulinas hace que los bebés prematuros tengan un riesgo mucho mayor de sepsis en comparación con los bebés a término. (Bethou & Bhat, 2022) (Akhmaltdinova et al., 2021) (Singh et al., 2021).

2.1.6 Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas van desde síntomas sutiles hasta un shock séptico profundo. Según Barreto González et al., en su estudio del 2017 descriptivo, prospectivo enumeraron la manifestaciones clínicas más frecuente que eran fiebre, ictericia, palidez o aspecto séptico, incidencia de 3.92 por 1000 nacidos vivos y 2,6% de casos atendidos con sepsis neonatal (Barreto González et al., 2020). Los signos y síntomas de la sepsis son inespecíficos e incluyen inestabilidad de temperatura (principalmente fiebre), irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios (p. Ej., Taquipnea, gruñidos, hipoxia), mala alimentación, taquicardia, mala perfusión e hipotensión). En la **tabla 1**, se describen los hallazgos clínicos por grados de frecuencia.

TABLA 1 HALLAZGOS CLÍNICOS EN LA SEPSIS NEONATAL

Hallazgo	Frecuencia
Hipertermia	+++
Dificultad respiratoria	+++
Taquicardia	+++
Letargo	++
Mala alimentación	++
Apnea	++

Bradicardia	++
Mala perfusión/ hipotensión	++
Vómitos	++
Ictericia	++
Hepatomegalia	++
Cianosis	+
Hipotermia	+
Irritabilidad	+
Convulsiones	+
Distensión abdominal	+
Diarrea	+

Fuente: Morven S Edwards, MD www.uptodate.com © 2021 UpToDate
 Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Debido a que los signos y síntomas de la sepsis pueden ser sutiles e inespecíficos, es importante identificar a los recién nacidos con factores de riesgo de sepsis y tener un alto índice de sospecha de sepsis cuando un bebé se desvía de su patrón habitual de actividad o alimentación. Además, se debe identificar si se está en frente de una de inicio temprano o tardío. (MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR, 2015)

2.1.7 Diagnóstico

A veces, el diagnóstico de sepsis en un recién nacido puede ser un desafío, ya que los síntomas pueden ser inespecíficos y pueden ser imitados por condiciones no infecciosas. El estándar de oro, para el diagnóstico de SN es el hemocultivo, examen basado en extraer una muestra de sangre del paciente para demostrar la colonización de los microorganismos en la sangre del mismo. cuyo resultado se obtienen en un periodo de 36 h hasta 6 días de cultivo. Sin embargo, no se puede descartar SN con un resultado negativo ya que solo son positivos en 30 – 70% de los casos, debido a muestra insuficiente, niveles de bacteriemia, antibioticoterapia previa, entre otros. (Aliefendioglu et al., 2014). Como prueba diagnóstica adjunta al hemocultivo, podemos apoyarnos en otros biomarcadores, tales como: PCR, procalcitonina (PCT), amiloide sérico A, hepcidina, además de algunas citocinas y quimiocinas e incluso antígenos de superficie celular. En la **figura 5**, se muestran los diferentes tipos de pruebas diagnósticas.

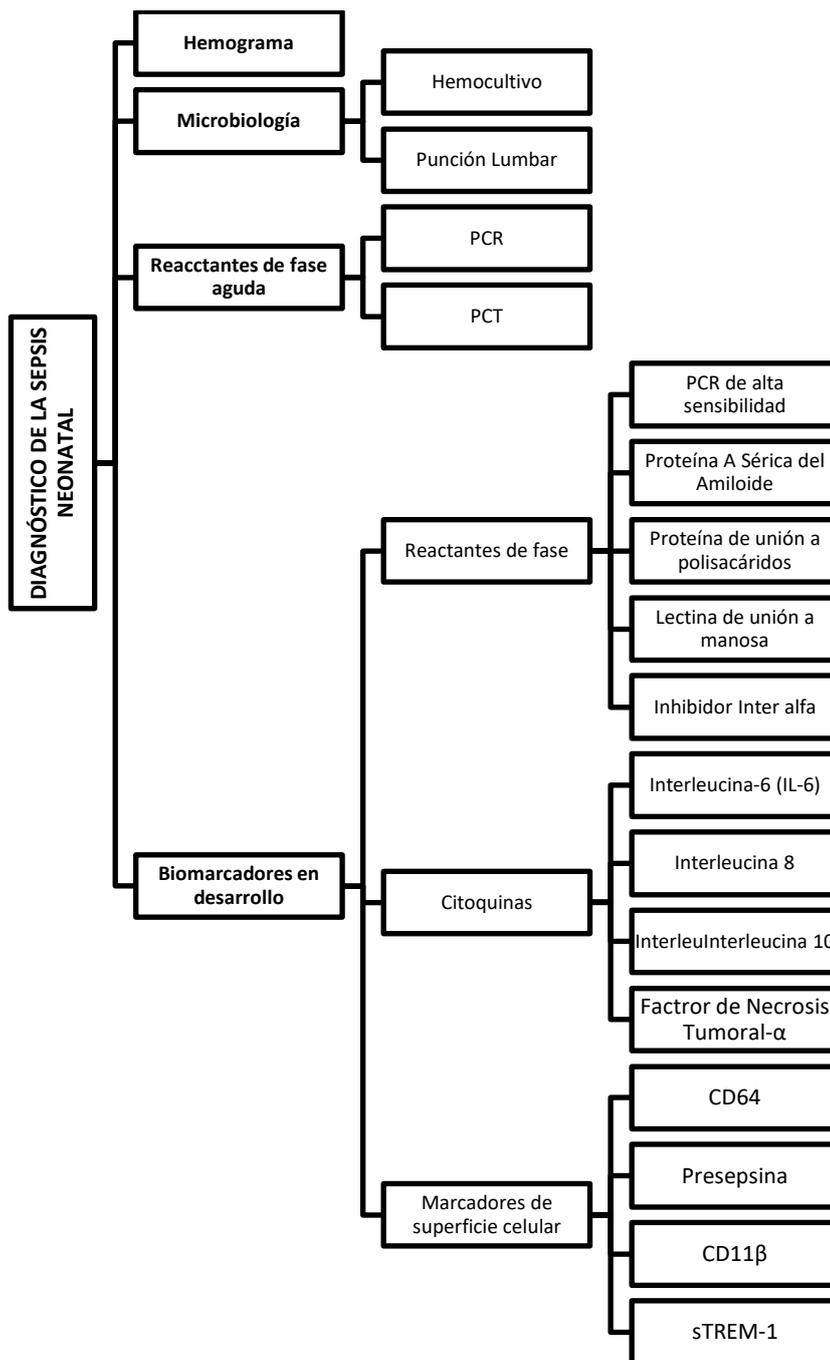


FIGURE 5 DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL
 Fuente: Avances en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis, 2022
 Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

La PCR y la procalcitonina son los biomarcadores de laboratorio más utilizados para la detección de sepsis neonatal temprana. Las respuestas inmunes fisiológicas de los leucocitos circulantes a numerosos eventos estresantes se caracterizan por un recuento elevado de neutrófilos y un recuento mínimo de linfocitos.

La reacción inflamatoria da lugar a leucocitos totales elevados y recuentos de neutrófilos causados por una infección por microorganismos. Por esta razón, estos recuentos podrían usarse como marcadores de diagnóstico de infección por microorganismos. El INL se está

convirtiéndose en un marcador de inflamación más valioso que la neutrofilia o la linfocitopenia solas para predecir la infección bacteriana, convirtiéndose en marcadores inflamatorios de sepsis. En un estudio observacional prospectivo, Emrah Can et al, 2018, encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre la INL y los recién nacidos con Sepsis de inicio temprano, además, que se pueden calcular simplemente a partir de los recuentos sanguíneos totales de rutina sin costo adicional. En ese mismo estudio, se encontró, con respecto a la sospecha de SN en bebés prematuros, la INL podría predecir sepsis con cultivo positivo y que sería un mejor indicador que la PCR. (Can et al., 2018)

Actualmente, el INL se utiliza para predecir la actividad de la enfermedad, el pronóstico y las tasas de supervivencia en algunas enfermedades inflamatorias sistémicas: pacientes con cáncer hepatocelular, cáncer de mama y otros tipos de cáncer, e infecciones bacterianas y del torrente sanguíneo (Can et al., 2018). Recientemente, el INL ha atraído una atención sustancial como un nuevo factor de riesgo con potencial para su uso en el diagnóstico de sepsis. La sepsis podría dar lugar a recuentos elevados de neutrófilos y recuentos reducidos de linfocitos como resultado de la infección de microorganismos patógenos, lo que indica que los pacientes con sepsis podrían tener un nivel más alto de INL. (Li et al., 2020)

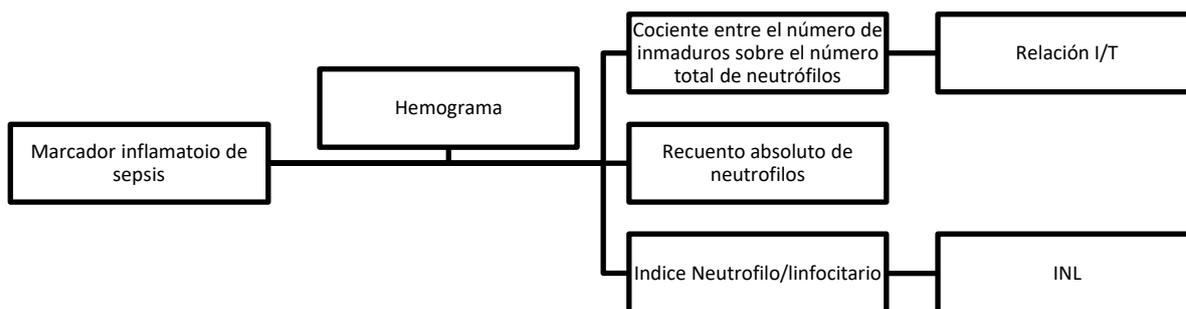


FIGURE 6 MARCADORES INFLAMATORIOS DE SEPSIS

Fuente: avances en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis, 2022

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Una **relación I / T** normal puede ayudar a descartar la sepsis; sin embargo, un valor elevado no es muy predictivo de sepsis y puede observarse en el 25 al 50 por ciento de los lactantes no infectados. La relación I / T está limitada por el amplio rango de valores normales, lo que reduce su valor predictivo positivo, especialmente en pacientes asintomáticos. Las diferencias entre lectores en la identificación de neutrófilos en banda con recuentos diferenciales manuales es otra limitación. Además, el agotamiento de las reservas de la médula ósea, que puede ocurrir durante una enfermedad crítica, dará como resultado un recuento de bandas bajo y conducirá a proporciones falsamente bajas.

Recuento absoluto de neutrófilos: aunque tanto el recuento de neutrófilos elevado como el bajo se pueden asociar con la sepsis neonatal, la neutropenia tiene una mayor especificidad, ya que pocas afecciones distintas de la sepsis y la preeclampsia deprimen el recuento de neutrófilos de los recién nacidos. El límite inferior de un recuento normal de neutrófilos para bebés > 36 semanas de gestación es 3500 / microL al nacer y 7500 / microL seis a ocho horas después del parto. Para los bebés nacidos entre las 28 y las 36 semanas de gestación, los

límites inferiores del recuento normal de neutrófilos al nacer y entre las seis y ocho horas después del nacimiento son 1000 / microL y 1500 / microL, respectivamente **figura 7** (Hornik et al., 2012)

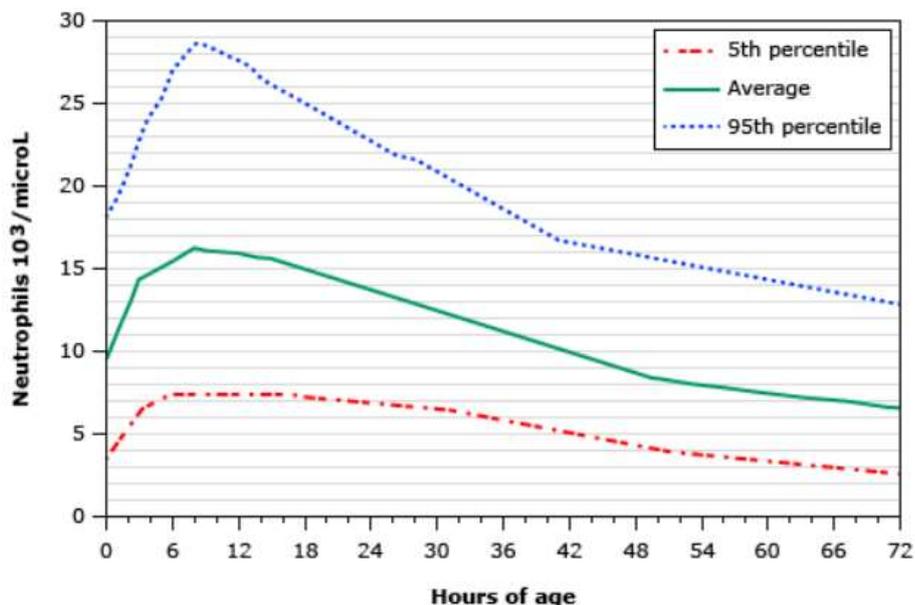


FIGURE 7 RANGO DE RECUENTO DE NEUTRÓFILOS PARA RN CON UNA EDAD GESTACIONAL > 36 SEMANAS DURANTE LAS PRIMERAS 72 HORAS DE VIDA.

Fuente: Hornik et al., 2012

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Según Sharma et al., 2018 en su revisión a la literatura, en diferentes estudios los biomarcadores ha mostrado sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) variados. Pero si el diagnóstico se realizara con una sola prueba, su detección es baja, reportándose una sensibilidad = 17,16%, especificidad = 58,33%, VPP = 72,72% y VPN = 9,81%) (Khan, 2019).

En la actualidad, la prueba diagnóstica más utilizada para sepsis neonatal temprana es la PCR, por su detección rápida de infecciones nosocomiales en RN pretérmino, además ha demostrado, buena sensibilidad y especificidad. (Cortés et al., 2020) (Puello-Ávila & Cataño-Villegas, 2021). En un análisis realizado por Hisamuddin et al. (2015) se revisó la fiabilidad de la PCR cuantificada a las 72 horas en los recién nacidos con factores de riesgo de sepsis. En este estudio se obtuvieron los siguientes resultados para la cuantificación de la PCR a las 72 horas: una sensibilidad del 76.92 %, una especificidad del 53.49 %, un valor predictivo positivo del 80 %; un valor predictivo negativo del 48.94 %, lo que indica que la PCR puede descartar enfermos con sepsis neonatal e incluso predecir el pronóstico. (Escobar Imbaquingo, 2019)

En un estudio sobre el uso de hemograma en sepsis neonatal de inicio temprano se evidencio que los recuentos bajos de glóbulos blancos, los recuentos absolutos bajos de neutrófilos y las proporciones altas de neutrófilos inmaduros a totales se asociaron con un aumento de las probabilidades de infección (cocientes de probabilidades más altos: 5,38, 6,84 y 7,97, respectivamente). La especificidad y los valores predictivos negativos fueron altos (73,7-

99,9 % y >99,8 %). Sin embargo, las sensibilidades fueron bajas (0,3–54,5 %). (Hornik et al., 2012)

El INL mediano muestra la mejor capacidad de distinción de este indicador para la sepsis Gram-positiva (Gram (+) vs. control; Gram (-) vs. control,). Como herramienta diagnóstica con un punto de corte superior a 1, cabe destacar que en bacteriemias por grampositivos su poder diagnóstico es mayor (DOR 24 vs 12,6). Sin embargo, es estadísticamente aplicable en ambos grupos de sepsis (control vs. Gram (+),; control frente a Gram (-),).

En el estudio de Omran et al, se compararon los valores de INL de los recién nacidos sépticos y los de los bebés sanos y se descubrió que los valores de INL eran mucho más altos en los recién nacidos sépticos. A su vez, se observó que, con un punto de corte de 2,7, el nivel de sensibilidad y especificidad fue del 80 % y 57,1 %, respectivamente. En otro ensayo de Akhmaltdinova et al., 2021 el punto de corte para INL fue 1,77, la sensibilidad fue 0,73 y la especificidad fue 0,78. En el mismo estudio se identificó que INL es un método rápido y fácil para detectar sepsis comprobada por cultivo, ya que el Área bajo la curva (AUC) correspondió a $0,78 \pm 0,04$ (INL) frente a $0,55 \pm 0,05$ (PCR). (Akhmaltdinova et al., 2021)

La gravedad de la sepsis neonatal requiere de un diagnóstico temprano para poder iniciar el tratamiento lo antes posible y así evitar sus potenciales complicaciones, entre las que se incluye la muerte.

Sin embargo, la clínica sigue siendo la herramienta diagnóstica predominante, a pesar de ser inespecífica. La historia clínica del paciente, identifica factores de riesgo materno como, ruptura prematura de membrana, corioamnionitis, síndrome de aspiración de meconio, entre otros, Si el paciente cumple con el aumento de marcadores inflamatorios tiene la clínica y además de esto tenemos un cultivo positivo, se denomina sepsis probada (Singh et al., 2021).

2.1.8 Tratamiento

Se recomienda que el tratamiento se efectúe de preferencia en UCIN en segundo y tercer nivel, que disponga de medición continua y permanente de signos vitales (medir con monitor: frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, oximetría de pulso, temperatura, tensión arterial), consta de medida de soporte, uso de antibióticos con se señala en la **figura 8** .(MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR, 2015).

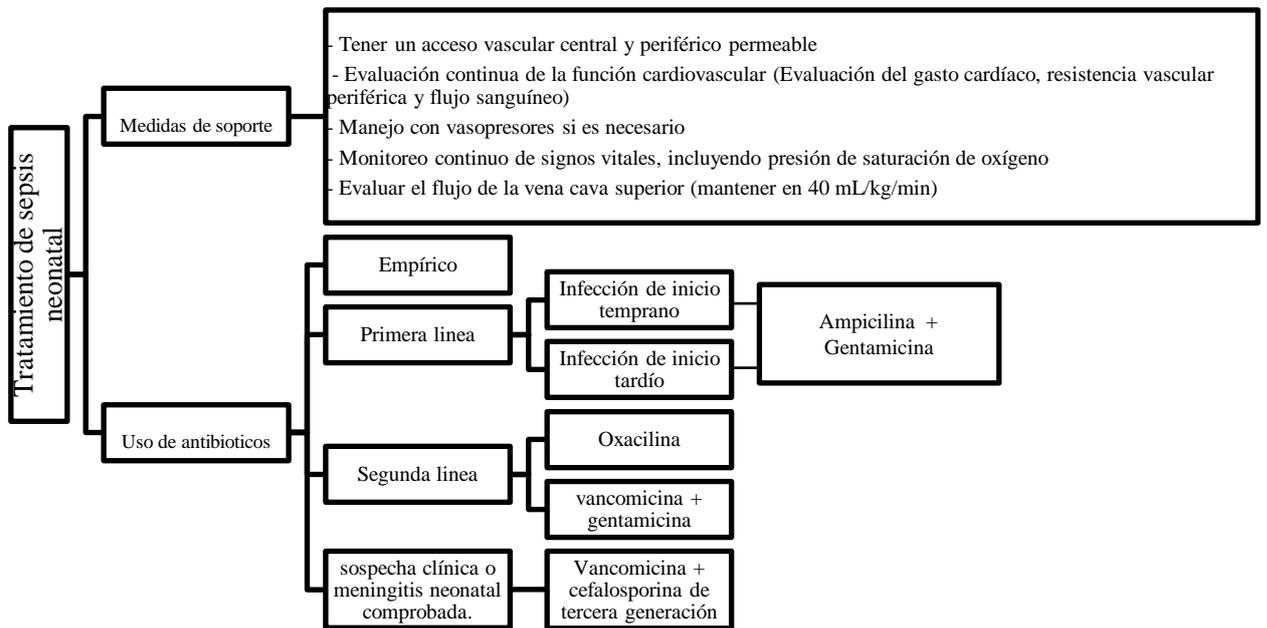


FIGURE 8 TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL

Fuente: Guía Práctica Clínica, MSP 2015

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Se recomienda como esquema de tratamiento inicial en recién nacidos tanto pretérmino como a término para sepsis neonatal temprana la combinación de ampicilina y gentamicina, ya que el uso de esta combinación es de amplio espectro y es aceptada por la comunidad médica además de que los daños son mínimos ya que no existen reportes de efectos adversos por el uso de la combinación de antibióticos en el manejo de la sepsis temprana en neonatología. (Dávila Aliaga et al., 2020)

Esta combinación se da de manera empírica antes de tener el cultivo y su respectivo antibiograma. En RN con hemocultivos positivos y con evolución clínica favorable, se recomienda completar 7 días de tratamiento antibiótico. En caso de pobre respuesta o fracaso terapéutico, debe pasar a segunda línea de antibiótico **figura 6** (Dávila Aliaga et al., 2020). Con respecto a la terapia de soporte estos pacientes tienen un manejo completo ya que por lo general necesitan mantenerse con ventilación mecánica además de nutrición parenteral por otro lado ya que están en un estado de desregulación de la mecánica circulatoria precisan un soporte con drogas vasoactivas especialmente si ingresan en estado de shock.

CAPITULO III. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo investigativo responde a un estudio analítico, observacional, transversal retrospectivo.

3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación responde a un estudio cuantitativo donde se registran datos estadísticos identificando la muestra neonatos a con sepsis temprana, tras la revisión de historias clínicas del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, antecedentes que corresponden a una investigación observacional que permite obtener la información sobre los pacientes.

Corresponde a un estudio analítico-descriptivo, dado que se analizó la información de sepsis temprana y su asociación con el cálculo del índice neutrófilo/linfocito de los neonatos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, es descriptivo ya que en base a la información contenida, se pretende describir la fisiopatología y asociarla a los marcadores bioquímicos en un índice neutrófilo/linfocito, de corte transversal dado que se desarrolló en una etapa de tiempo determinado, y no fueron considerados datos posteriores, ni anteriores al estudio.

3.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se analizaron los datos de las historias clínicas de neonatos que presentaron sepsis temprana, en el año 2021 entre los meses de enero y diciembre, a través de una búsqueda en el programa AS400 del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE MUESTRA

La investigación se realizó en el año 2021, el universo del estudio está formado por neonatos que nacieron en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, se trabajó con resultados de sus biometrías hemáticas, de neonatos que fueron atendidas en esta casa de salud y que presentaron sepsis temprana.

El tamaño de muestra se halló de una manera probabilística, utilizando la fórmula para cálculo de proporciones para una población finita, con un nivel de confianza del 95% con un margen de error del 5%.

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

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

Z= 1,96

p= 0,423

q=0,577

d= 0,05

Al realizarse la formula en excel, obtenemos una muestra de 120. En el estudio se utilizaron 135 historias clínicas de neonatos.

3.5 HIPÓTESIS

Hipótesis General

- Hipótesis nula: el índice neutrófilo linfocito carece de utilidad en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, 2021.
- Hipótesis alterna: el índice neutrófilo linfocito posee utilidad en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, 2021.

Hipótesis específicas

- El índice neutrófilo linfocito tiene utilidad como marcador de SNTP, ya que, en estos pacientes el valor calculado es mayor que el punto de corte.
- El índice neutrófilo linfocito tiene buena correlación con PCR en la utilidad como marcador de SNTP.

3.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Neonatos con presencia de signos clínicos de sepsis durante las primeras 72 horas de vida, con exámenes de reactantes de fase agudo positivo para sepsis o presencia de microbio en sangre. Recién nacidos de ambos sexos, con historias clínicas completas, con hemogramas completos y con casos de sepsis bacteriana. Pacientes que nacieron en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin.

3.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Neonatos con > de 72 h. de vida, que tuvieron historias clínicas incompletas, con presencia de clínica no relacionada a sepsis y con eventos que pueden generar falsos positivos.

3.8 VARIABLES DE ESTUDIO

Variable dependiente:

- Sepsis neonatal temprana

Variable independiente:

- INL
- PCR
- Hemocultivo
- Agente causal
- Sexo
- Edad gestacional
- Manifestaciones clínicas
- Antecedente de infección materna

3.9 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

TABLA 2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala	Fuente de verificación
Sepsis neonatal temprana	Hallazgos clínicos de infección que ocurre antes de las 72h de haber nacido, con hemocultivo positivo.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO 	Historia Clínica
Sepsis clínica temprana	Hallazgos clínicos de infección que ocurre antes de las 72h de haber nacido, con hemocultivo negativo.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO 	Historia Clínica
Sospecha de Sepsis temprana	Factores de riesgo para presentar sepsis neonatal antes de las 72h de haber nacido, sin resultados de hemocultivo.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO 	Historia Clínica
Índice neutrófilo linfocito	Los neutrófilos y linfocitos se hacen positivo cuando hay infección	Cuantitativa Continua	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo 	Historia Clínica
Hemocultivo	Examen sanguíneo de laboratorio.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo 	Historia Clínica
PCR	Examen sanguíneo de laboratorio.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo 	Historia Clínica
Agente Causal	Examen sanguíneo de laboratorio.	Cuantitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus epidermidis • Klebsiella pneumoniae • Escherichia coli • Staphylococcus aureus 	Historia Clínica
Sexo	Identificación sexual del neonato	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino	Historia Clínica
Edad gestacional	Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto	Cuantitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuro extremo • Muy prematuro • Prematuro moderado • Prematuro tardío • A termino precoz • A termino completo • A termino tardío • Pos-termino 	Historia Clínica
Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas presentes en una enfermedad.	Cuantitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad respiratoria • Hipotonía • Ictericia • Fiebre • Mala succión • Distensión abdominal • Vómito 	Historia Clínica

Antecedente de infección	Presencia de infección demostrada.	Cuantitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginosi • Infección de vías urinarias • Ruptura prematura de membranas 	Historia Clínica
---------------------------------	------------------------------------	----------------------	---	------------------

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Riobamba, 2021

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

3.10 MÉTODO DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS

La investigación fue realizada en la ciudad de Quito, perteneciente a la provincia de Pichincha en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el año 2020.

La información recopilada fue analizada en el programa SPSS, un software que permite un análisis estadístico avanzado, se trata de una amplia biblioteca de algoritmos, análisis de texto, caracterizado por su capacidad para trabajar con amplias bases de datos, las distribuciones de las pacientes fueron analizadas y tabuladas en Excel y para la presentación de resultados se realizaron tablas detalladas para la interpretación por parte del lector.

Se llevó a cabo las pruebas de asociación entre las variables del estudio, para lo cual se utilizó Chi², es un método de prueba de hipótesis, correlaciones, que pretende comprobar si las frecuencias observadas de una o más categorías se ajustan a las esperadas, por tanto, va a existir una relación estadísticamente significativa entre las variables de estudio solo si p es menor de 0.05, V de Cramer, este recurso estadístico permite determinar que campo tiene el número más alto de categorías, en otras palabras mide la intensidad de la relación entre dos o más variables, coeficiente de correlación Phi también llamado coeficiente de correlación de Mathews, sirve para determinar si existe una relación lineal entre las variables a nivel nominal con dos valores cada una, y que esta relación no sea al azar, sino que sea significativamente estadística.

CAPÍTULO IV.

4.1 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Revisamos un total de 1040 expedientes de pacientes con criterios para ser incluidos en el estudio; mediante el uso del libro de la vida y sistema AS400, de ellos, 135 tuvieron diagnóstico de sepsis temprana, sospecha de sepsis temprana y sepsis clínica temprana quienes cumplieron criterios. Todos los casos correspondieron a RN con diagnóstico sospecha de sepsis temprana y sepsis clínica temprano.

Huang et al, ponen énfasis en la evaluación cuidadosa del recién nacido para detectar presencia de factores de riesgo, uno de ellos que ha sido reportado para el desarrollo de EOS es la baja edad gestacional bebés prematuros < 37 semanas (Huang et al., 2016). En nuestra muestra la mayor frecuencia en edad gestacional de los RN, fue prematuro tardío, correspondiente 34 neonatos (25,3%) (**tabla 3**).

TABLA 3 EDAD GESTACIONAL DE LOS NEONATOS DIAGNOSTICADOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA, SEPSIS CLÍNICA TEMPRANA O SOSPECHA DE SEPSIS TEMPRANA.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Prematuro tardío	34	25,2
	A termino precoz	29	21,5
	Muy prematuro	28	20,7
	A termino completo	23	17,0
	Prematuro moderado	11	8,1
	Prematuro extremo	7	5,2
	A termino tardío	3	2,2
	Total	135	100,0

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Anaya-Prado et al., n.d. en su estudio de caso-control, de factores de riesgo para desarrollar sepsis neonatal temprana en 63 neonatos, encuentran relación de la patología durante el embarazo más frecuente las infecciones, específicamente la infección de vías urinarias y la cervicovaginitis (Anaya-Prado et al., n.d.). En nuestro estudio identificamos como patología materna más frecuente la vaginosis en 40 neonatos (29,6%), seguido de Ruptura prematura de membranas presentándose en 29 (21,5%) e Infección de vías urinarias en 25 (18,5%), pero no presentaron infección materna periparto (29,6 %) (**tabla 4**). En el mismo estudio caso-control se existe mayor incidencia en el sexo masculino del RN, en el estudio que presentamos también existe predominio de sexo masculino en 75 neonatos (55,6 %) en comparación al sexo femenino que son 60 (44,4%) (**tabla 5**) y una mayor frecuencia en cuanto a la vía de parto por cesárea siendo un total de 108 neonatos (80 %) (**tabla 6**).

TABLA 4 FACTORES DE RIESGO DE NEONATOS DIAGNOSTICADOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA, SEPSIS CLÍNICA TEMPRANA O SOSPECHA DE SEPSIS TEMPRANA.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Vaginosis	40	29,6
	Infección de vías urinarias	25	18,5

Ruptura prematura de membranas	29	21,5
Coronavirus	1	,7
Sin antecedente	40	29,6
Total	135	100,0

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

TABLA 5 SEXO DE NEONATOS CON DIAGNOSTICADOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA, SEPSIS CLÍNICA TEMPRANA O SOSPECHA DE SEPSIS TEMPRANA.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Femenino	60	44,4
	Masculino	75	55,6
	Total	135	100,0

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

TABLA 6 VÍA DE PARTO DE NEONATOS CON DIAGNOSTICADOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y SEPSIS CLÍNICA TEMPRANA

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cefalovaginal	27	20,0
	Cesárea	108	80,0
	Total	135	100,0

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Barreto González et al., en su estudio del 2017 descriptivo, prospectivo enumeraron las manifestaciones clínicas más frecuente que eran fiebre, ictericia, palidez o aspecto séptico, incidencia de 3.92 por 1000 nacidos vivos y 2,6% de casos atendidos con sepsis neonatal (Barreto González et al., 2020). En el estudio presentado el hallazgo clínico más frecuente fue la dificultad respiratoria en 109 RN (75,7 %), seguido de hipotonía 18 (12,5 %), hipertermia 14 (9,7 %), vómito 8 (5,6 %), Ictericia 6 (4,2 %), distensión abdominal 6 (4,2 %), pobre succión 5 (3,5 %), y en 8 RN (5,6 %) no se manifestaron hallazgos clínicos (**tabla 7**). Valencia en su estudio observacional, analítico y de pruebas diagnósticas obtuvo resultados similares siendo la clínica predominante la dificultad respiratoria (40%) seguido de la ictericia (20), la fiebre (12%), entre otros (Valeoncia Carrasco, 2021).

TABLA 7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE NEONATOS DIAGNOSTICADOS CON SEPSIS NEONATAL TEMPRANA Y SEPSIS CLÍNICA TEMPRANA

		Frecuencia	Porcentaje
Hallazgos clínicos	Dificultad respiratoria	109	75,7
	Hipotonía	18	12,5
	Hipertermia	14	9,7
	Vómito	8	5,6
	Ictericia	6	4,2
	Distensión abdominal	6	4,2
	Pobre succión	5	3,5

Antecedente de infección materna + reactante de fase aguda positiva.	8	5,6
--	---	-----

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

La identificación precisa de la sepsis neonatal temprana sigue siendo un gran desafío. El cultivo de sangre se ha considerado como un método estándar de oro, pero la identificación de EOS es complicada por un alto número de resultados falsos negativos (Memar et al., 2019). Motivación de ello ha surgido investigaciones para identificar marcadores que nos ayuden a definir de una manera rápida y sencilla la actitud y el tratamiento en determinadas situaciones clínicas ya que la clínica es inespecífica.

En el siguiente cuadro (**tabla 8**), se identifican los resultados de hemocultivos de los RN con diagnóstico de sospecha de sepsis temprana o sepsis clínica temprana. De los neonatos 36 (26,7 %) dan resultado para hemocultivo positivo y 99 RN (73,3 %) hemocultivo negativo. Anaya-Prado et al., n.d. mencionan que es importante tomar en cuenta que un resultado negativo, cuando existen factores de riesgo y datos clínicos compatibles con sepsis neonatal, no descarta la infección.

TABLA 8 RESULTADOS DE HEMOCULTIVO (GOLD STÁNDAR)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Positivo	36	26,7	26,7	26,7
	Negativo	99	73,3	73,3	100,0
	Total	135	100,0	100,0	

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Según datos de la Red Americana de Neonatología, los gérmenes gram positivos son los agentes etiológicos en el 62% de las sepsis neonatales tempranas (Procianoy & Silveira, 2020). En un estudio del 2018 de tipo no experimental, descriptivo transversal, con enfoque cuantitativo de una población de 39 pacientes hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital General Docente Ambato, con reportes de laboratorio clínico de hemocultivos positivos para crecimiento bacteriano, se aislaron bacterias Gram positivas en un 66,66 %. Entre los principales agentes etiológicos de sepsis identificados se distinguen *S. epidermidis* (51,28%), seguido de *E. coli* (17,94%) y *S. aureus* (15,38%) (Martínez, 2022). En el estudio presente microorganismo aislado más frecuente también fue *S. epidermidis* (44,4 %), seguido por *K. pneumoniae* (22,2 %), *E. coli* (16,7 %) y *S. aureus* (8,3%) (**Tabla 9**).

TABLA 9 MICROORGANISMO AISLADOS EN HEMOCULTIVOS POSITIVOS.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Staphylococcus epidermidis	16	44,4
	Klebsiella pneumoniae	8	22,2
	Escherichia coli	6	16,7
	Staphylococcus aureus	3	8,3
	No identificado	3	8,3
Total		36	100

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

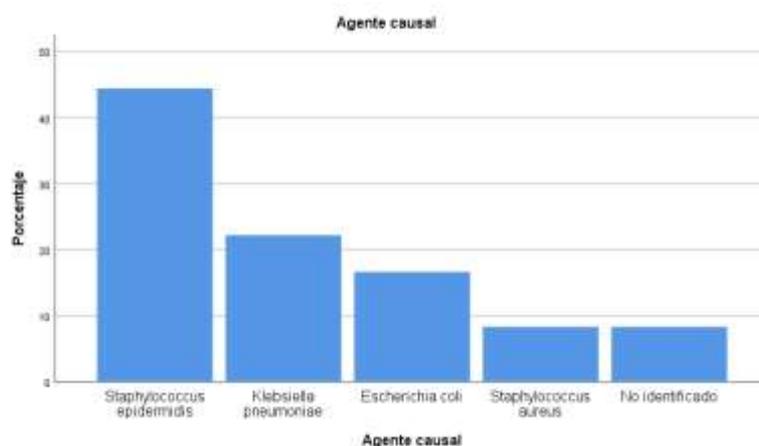


FIGURE 9 MICROORGANISMO AISLADOS EN HEMOCULTIVO

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Para la realización de la curva ROC, se utilizó el programa SPSS, previo a la digitación de datos, se calculó INL en Excel de los neonatos con diagnóstico de sospecha de sepsis temprana y sepsis clínica temprana, las cifras para el cálculo fueron obtenidas de la biometría hemática que se tomó dentro de las primeras 6 horas de vida. Con un total de 135 INL, cuyo valor mínimo fue 0,33 y valor máximo 17,88.

A continuación, se procede a explicar cómo se obtuvieron los datos:

En el programa SPSS se asignó el valor de 1 a los hemocultivos positivos y 2 a los negativos en la variable de hemocultivo. En el siguiente cuadro (**tabla 10**), se hace la relación hemocultivo positivo y hemocultivo negativo con su respectivo valor INL, Siento un total de 36 neonatos con hemocultivo positivo y 99 con hemocultivo negativo (**tabla 8**).

TABLA 10 VALORES DE ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO, OBTENIDOS DE BIOMETRÍA HEMÁTICA DENTRO DE LAS PRIMERAS 6 HORAS EN RELACIÓN CON RESULTADOS DE HEMOCULTIVO.

Hemocultivo (+)	Valor de INL	Hemocultivo (-)	Valor de INL	Hemocultivo (-)	Valor de INL	Hemocultivo (-)	Valor de INL
1.	2,57	1.	4,06	38.	0,51	75.	5,19
2.	1,32	2.	1,94	39.	3,79	76.	2,90
3.	4,22	3.	2,39	40.	3,54	77.	6,86
4.	8,51	4.	3,20	41.	2,85	78.	9,21
5.	2,72	5.	0,35	42.	1,21	79.	2,76
6.	0,33	6.	7,83	43.	1,27	80.	2,11
7.	3,47	7.	3,07	44.	3,36	81.	3,25
8.	1,55	8.	3,31	45.	2,07	82.	5,56
9.	2,34	9.	2,29	46.	3,11	83.	8,73
10.	1,21	10.	1,82	47.	6,38	84.	7,01
11.	4,10	11.	5,51	48.	3,05	85.	17,88
12.	2,08	12.	3,22	49.	1,94	86.	2,26
13.	3,61	13.	5,57	50.	7,12	87.	2,24
14.	6,54	14.	3,00	51.	5,72	88.	1,22
15.	2,32	15.	1,80	52.	5,24	89.	2,99
16.	2,96	16.	5,71	53.	3,22	90.	1,98
17.	5,57	17.	3,74	54.	3,96	91.	1,84
18.	5,22	18.	3,13	55.	0,97	92.	4,67
19.	2,07	19.	2,81	56.	1,88	93.	1,32
20.	4,85	20.	2,01	57.	7,69	94.	4,35
21.	11,41	21.	3,15	58.	3,43	95.	4,90
22.	2,84	22.	10,47	59.	4,89	96.	3,24
23.	1,52	23.	1,39	60.	1,85	97.	3,09
24.	1,37	24.	1,46	61.	4,84	98.	1,94
25.	4,59	25.	3,04	62.	2,42	99.	3,05
26.	2,63	26.	5,21	63.	2,60		
27.	1,86	27.	2,26	64.	3,96		
28.	6,18	28.	1,21	65.	4,10		
29.	5,10	29.	5,71	66.	3,24		
30.	5,08	30.	3,27	67.	4,26		
31.	3,20	31.	3,87	68.	5,42		
32.	3,49	32.	4,44	69.	4,87		
33.	6,66	33.	3,48	70.	3,05		
34.	3,85	34.	3,97	71.	3,88		
35.	2,39	35.	3,39	72.	2,93		
36.	6,38	36.	3,37	73.	5,98		
		37.	4,53	74.	4,81		

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Quito, 2021
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Una vez obtenidos estos datos, utilizamos el programa SPSS para realizar una prueba del Gold estándar con los INL, se seleccionó para poder visualizar, curva ROC (**figura 10**), con línea diagonal de referencia, error estándar e intervalo de confianza (**tabla 11**) y puntos de coordenadas de la curva ROC (**tabla 11**).

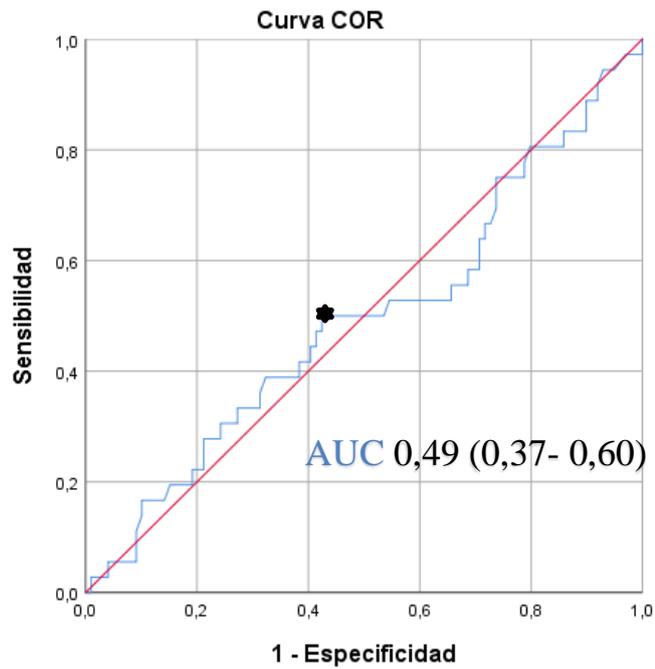


FIGURE 10 CURVA ROC

Fuente: Datos obtenidos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin (procesado en programa SPSS)
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

TABLA 11 ÁREA BAJO LA CURVA

Variables de resultado de prueba: Índice Neutrofilo/linfocito

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,494	,059	,911	,379	,609

Fuente: Datos obtenidos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin (procesado en programa SPSS)
Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Fuente: Datos obtenidos del hospital de especialidades carlos andrade marin (procesados en programa SPSS)
 Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

La curva ROC (**figura 10**), podemos observar una AUC de 0,49 y se necesita que sea de al menos 0,5 para que la prueba pueda diferenciar a los enfermos entre los sanos. Se utilizó la metodología de elección basado en el valor de punto de corte más cercano al punto (0,1) en la curva ROC, obteniendo un punto de corte de 3,45 pero también se aplicó Índice de Youden, a partir de las coordenadas de la curva ROC (**tabla 13**). Perkins y cols. justificaron la elección del punto de corte optimo en la curva ROC bajo el índice de Youden como el más apropiado (Mario et al., 2016). El punto de corte fue 3,45 aplicando la formula en Excel y eligiendo el valor más alto en la ilustración (**figura 9**).

TABLA 13 ÍNDICE DE YODEN

Coordenadas de la curva			
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
3,1400	0,528	0,556	-0,028
3,1750	0,528	0,545	-0,018
3,2100	0,500	0,535	-0,035
3,2300	0,500	0,515	-0,015
3,2450	0,500	0,495	0,005
3,2600	0,500	0,485	0,015
3,2900	0,500	0,475	0,025
3,3350	0,500	0,465	0,035
3,3650	0,500	0,455	0,045
3,3800	0,500	0,444	0,056
3,4100	0,500	0,434	0,066
3,4500	0,500	0,424	0,076
3,4750	0,472	0,424	0,048
3,4850	0,472	0,414	0,058
3,5150	0,444	0,414	0,030
3,5750	0,444	0,404	0,040
3,6750	0,417	0,404	0,013
3,7650	0,417	0,394	0,023
3,8200	0,417	0,384	0,033
3,8600	0,389	0,384	0,005
3,8750	0,389	0,374	0,015
3,9200	0,389	0,364	0,025
3,9650	0,389	0,343	0,045

Fuente: Datos de coordenadas de curva de ROC en Excel
 Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

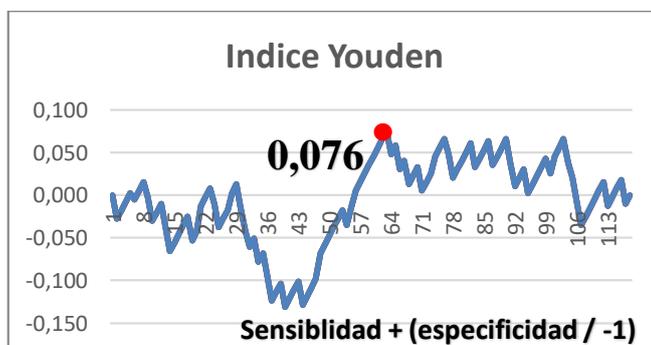


FIGURE 11 GRÁFICO DEL PUNTO MÁS ALTO DE ÍNDICE DE YODEN

Fuente: Datos de coordenadas de curva de ROC en Excel
 Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Can E, et al, incluyeron en su estudio observacional prospectivo a 78 neonatos, 26 casos confirmados, y 52 con probable infección séptica; determinaron utilidad diagnóstica del INL, con un punto de corte de 6.7, la sensibilidad resultó en 97%, especificidad en un 100%, exactitud diagnóstica del 99%. Carrasco V, en su estudio observacional, analítico y de pruebas diagnósticas utilizó punto de corte de 2.92, a partir de lo cual obtuvo sensibilidad 54.2%, especificidad: 60% valor predictivo positivo: 56.5%, valor predictivo negativo: 57.7% y Exactitud diagnóstica: 57.1%, ambos estudios utilizaron curva ROC para definir su punto de corte. En el estudio presente Identificamos en el gráfico del AUC y con el Índice de Youden, el mejor punto de corte 3.45, punto en el cual se logra un buen balance entre sensibilidad y especificidad. A partir de lo cual logramos valores de sensibilidad 50%, especificidad 57.5%, valor predictivo positivo 30%, valor predictivo negativo 76%, con una exactitud diagnóstica de 55% (**tabla 14**) (**tabla15**).

TABLA 14 PRUEBAS CRUZADAS, INL (3,45) VS HEMOCULTIVO

		Gold Standar (Hemocultivo)		Total
		Positivo	Negativo	
INL_3.45	> 3,45	18	42	60
	< 3,45	18	57	75
Total		36	99	135

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, 2021

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Verdadero Positivo (VP) = 18

Verdadero Negativo (VN) = 57

Falso Negativo (FN) = 18

Falso Positivo (FP) = 42

Sensibilidad: $VP/VP+FN = 50\%$

Especificidad: $VN/FP+VN = 57.5\%$

(VPP): $VP/VP+FP = 30\%$

(VPN): $VN/FN+VN = 76\%$

Exactitud: $(VP+VN)/(VP+FP+FN+VN) = 55\%$

Chi cuadrado (χ^2) = 0.433

TABLA 15 PRUEBA DE CHI-CUADRADO

	Valor	Df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,614 ^a	1	,433
N de casos válidos	135		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 16,00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, 2021

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

En el siguiente cuadro (**tabla 16**), se reúne a los neonatos que contaban con prueba PCR, siendo un total de 75, para realizar concordancias de pruebas diagnósticas con INL con el punto de corte de este trabajo 3.45.

TABLA 16 CONCORDANCIA DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ENTRE PCR Y INL (3.45)

		Proteína C reactiva		Total
		PCR Positivo para sepsis neonatal	PCR Negativo para sepsis neonatal	
INL_3.45	Positivo para sepsis neonatal	Recuento	30	3
		% del total	40,0%	4,0%
	Negativo para sepsis neonatal	Recuento	18	24
		% del total	24,0%	32,0%
Total		Recuento	48	27
		% del total	64,0%	36,0%

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Riobamba, 2021

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

TABLE 17 MEDIDAS SIMÉTRICAS KAPPA

		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,458	,093	4,303	,000
N de casos válidos		75			

a. No se presupone la hipótesis nula.

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

Fuente: Estadística Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marin, Riobamba, 2021

Elaborado por: Alexis David Jacho Loachamin

Gurol, et al, en su trabajo retrospectivo que incluyó a 1468 neonatos, con casos de sepsis confirmado y sospechosos, comparó a la pro calcitonina y el INL, según el tipo de estadístico de concordancia utilizado, concluyó que si existe una correlación entre la pro calcitonina y el INL (Gurol et al., 2015). En cambio, en el presente trabajo se determinó la concordancia entre el INL y PCR a través del cálculo del coeficiente de Kappa de Cohen, se calculó un punto de corte de 3.45 la kappa fue de 0.45 (moderada concordancia) (**tabla 17**), lo cual significa que nuestra investigación tiene buena correlación entre PCR y INL, y dado que el PCR es un examen de gran importancia para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Carlos Andrade Marin, podría ser utilizado el INL en caso de no contar con PCR..

CAPITULO V

5.1 CONCLUSION

El Índice Neutrófilo/linfocito, es un método fácil, económico y rápido, con buena relación para detectar sepsis, en el estudio presente el mejor punto de corte en la curva ROC, del índice neutrófilo linfocito en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana fue de 3.45, dando una sensibilidad de 50 %, una especificidad de 57 %, valor predictivo positivo 30%, valor predictivo negativo 76% y una exactitud diagnóstica de 55 %. El coeficiente kappa encontrado en nuestra investigación fue de 0.45 lo que significa que hay buena concordancia entre el INL y PCR por lo que el índice neutrófilo linfocito es una herramienta útil para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana, a tomar en consideración en ausencia otros biomarcadores como IL 6 o reactante de fase aguda como el PCR, en el Hospital de Especialidad Carlos Andrade Marín.

Además, se identificó que el microorganismo más aislado fue el *Staphylococcus epidermidis* en un 44.4 %, y se relacionó con factores de riesgo como la prematuridad tardía en un 25,2 %, vaginosis materna 29,6 %, y el hallazgo clínico más frecuente fue dificultad respiratoria 75,7%,

5.2 RECOMENDACIONES

Dar una definición de consenso de sepsis neonatal temprana para realización fluida de ensayos clínicos en neonatos, y una correcta interpretación de resultados que ayuden a futuros investigadores.

Motivar al personal médico de diferentes hospitales del país considerar este tema como una alternativa al diagnóstico de sepsis neonatal temprana, debido a ser una herramienta económica al considerar en la crisis en la que se encuentra el Sistema Nacional de Salud.

Confirmar por otros estudios futuros que tengan como objetivo investigar en un gran número de recién nacidos y otros marcadores probados en el diagnóstico de sepsis neonatal.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- (OMS), O. M. D. L. S. (2020). Mejorar la supervivencia y el bienestar de los recién nacidos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
- Akhmaltdinova, L., Kolesnichenko, S., Lavrinenko, A., Kadyrova, I., Avdienko, O., & Panibratce, L. (2021). Influence of Pathogen Type on Neonatal Sepsis Biomarkers. *International Journal of Inflammation*, 2021, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2021/1009231>
- Aliefendioglu, D., Gürsoy, T., Çağlayan, O., Aktaş, A., & Ovalı, F. (2014). Can Resistin be a New Indicator of Neonatal Sepsis? *Pediatrics & Neonatology*, 55(1), 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.04.012>
- Anaya-Prado, R., Valero-Padilla, C., Sarralde-Delgado, A., Sánchez-González, J. M., Montes-Velázquez, L., & Gil-Villarreal, F. (n.d.). [Early neonatal sepsis and associated factors]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 55(3), 317–323. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28440985>
- Barreto González, O. J., Baloa Tovar, D. C., & García León, M. M. (2020). Sepsis neonatal: epidemiología. *Revista Digital de Postgrado*, 9(1). <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.1.e192>
- Bethou, A., & Bhat, B. V. (2022). Neonatal Sepsis—Newer Insights. *Indian Journal of Pediatrics*, 89(3), 267–273. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03852-z>
- Can, E., Hamilcikan, Ş., & 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. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001059>
- Celik, I. H., Hanna, M., Canpolat, F. E., & Mohan Pammi. (2021). Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>
- Cortés, J. S., Fernández Cruz, L. X., Beltrán Zúñiga, E., Narváez, C. F., & Fonseca-Becerra, C. E. (2020). Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Revista Médicas UIS*, 32(3), 35–47. <https://doi.org/10.18273/revmed.v32n3-2019005>
- Dávila Aliaga, C., Hinojosa Pérez, R., Mendoza Ibáñez, E., Gómez Galiano, W., Espinoza Vivas, Y., Torres Marcos, E., Velásquez Vásquez, C., Ayque Rosas, F., Alvarado Zelada, J., Corcuera Segura, G., Beltrán Gallardo, N., Gonzáles Castillo, J., Guevara Ríos, E., Huamán Sánchez, K., Castillo Villacrez, C., Reyes Puma, N., & Caballero Ñopo, P. (2020). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal: Guía de práctica clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. *Anales de La Facultad de Medicina*, 81(3). <https://doi.org/10.15381/anales.v81i3.19634>
- Dávila, D., Eduardo, C., Mazón, M., & Alexander, P. (2021). Índice neutrófilo-linfocito (NLR) vs . índice plaqueta-linfocito (PLR) como factor pronóstico de sepsis neonatal en pacientes del Hospital General Guasmo Sur en el periodo septiembre 2019 – diciembre 2020 [UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL]. <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/16717>
- Escobar Imbaquingo, I. M. (2019). Estudio epidemiológico, descriptivo, multicéntrico, transversal, comparativo entre dos cohortes de recién nacidos a término y recién nacidos pretérmino, usando biometría hemática, proteína c reactiva, procalcitonina y hemocultivo para la identificación de. *Rev. Ecuat. Pediatr*, 20(1), 21–33. <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/ypgxp>
- Gomez, G. (2020). Sepsis neonatal en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 38(6). http://www.revistaavft.com/images/revistas/2019/avft_6_2019/19_sepsis_neonatal.pdf
- Gurol, G., Ciftci, I. H., Terzi, H. A., Atasoy, A. R., Ozbek, A., & Koroglu, M. (2015). Are There Standardized Cutoff Values for Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Bacteremia or Sepsis? *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(4), 521–525. <https://doi.org/10.4014/jmb.1408.08060>
- Henry, C. J., Semova, G., Barnes, E., Cotter, I., Devers, T., Rafae, A., Slavescu, A., Cathain, N. O., McCollum, D., Roche, E., Mockler, D., Allen, J., Meehan, J., Klingenberg, C., Latour, J. M., van den Hoogen, A., Strunk, T., Giannoni, E., Schlapbach, L. J., ... Molloy, E. J. (2022). Neonatal sepsis: a systematic review of core outcomes from randomised clinical trials. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01883-y>
- Hornik, C. P., Benjamin, D. K., Becker, K. C., Benjamin, D. K., Li, J., Clark, R. H., Cohen-Wolkowicz, M.,

- & Smith, P. B. (2012). Use of the Complete Blood Cell Count in Early-onset Neonatal Sepsis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(8), 799–802. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318256905c>
- Huang, F.-K., Chen, H.-L., Yang, P.-H., & Lin, H.-C. (2016). Bird's Eye View of a Neonatologist: Clinical Approach to Emergency Neonatal Infection. *Pediatrics & Neonatology*, 57(3), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.06.004>
- Khan, F. (2019). C-reactive Protein as a Screening Biomarker in Neonatal Sepsis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 29(10), 951–953. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.10.951>
- Li, T., Dong, G., Zhang, M., Xu, Z., Hu, Y., Xie, B., Wang, Y., & Xu, B. (2020). Association of Neutrophil–Lymphocyte Ratio and the Presence of Neonatal Sepsis. *Journal of Immunology Research*, 2020, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/7650713>
- Mario, J., Álvarez, E., De Dios, J., & Del, L. (2016). El índice de Youden y su aplicación a la determinación del punto de corte en un test cuantitativo [Universidad de Granada]. [http://masteres.ugr.es/moea/pages/curso201516/tfm1516/estrada_alvarez_tfm/!](http://masteres.ugr.es/moea/pages/curso201516/tfm1516/estrada_alvarez_tfm/)
- Martínez, R. L. L. Z. P. A. C. G. R. E. C. T. M. del C. C. (2022). Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal. *REVISTA EUGENIO ESPEJO*, 16(1), 4–17. <https://doi.org/10.37135/ee.04.13.02>
- Memar, M. Y., Alizadeh, N., Varshochi, M., & Kafil, H. S. (2019). Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(1), 143–153. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1366984>
- MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR, (MSP). (2015). SEPSIS NEONATAL GUIA DE PRACTICA CLINICA 2015 (E. general: D. N. de N. – MSP & Esta (eds.)). <https://www.salud.gob.ec/guias-de-practica-clinica/>
- MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DEL ECUADOR, (MSP). (2020). GACETA EPIDEMIOLOGICA MORTALIDAD EVITABLE. MORTALIDAD NEONATAL SE 1 A SE 30 ECUADOR 2020, 1 e 4. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/08/Gaceta-MNN-SE-30-.pdf>
- Oswaldo Pérez, R., Lona, J. C., Quiles, M., Verdugo, M. Á., Ascencio, E. P., & Benítez, E. A. (2015). Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Revista Chilena de Infectología*, 32(4), 447–452. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000500003>
- Procianoy, R. S., & Silveira, R. C. (2020). The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria*, 96, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.004>
- Puello-Ávila, A. C., & Cataño-Villegas, A. E. (2021). Utilidad de la proteína C-reactiva en la sepsis neonatal temprana. *Revista Chilena de Infectología*, 38(2), 169–177. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000200169>
- Singh, M., Alsaleem, M., & Gray, C. P. (2021). Neonatal Sepsis. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285373>
- Uscanga-Carrasco, H., Romero-Espinoza, L., Terrazas-Alonso, A., Yahuítl-González, C., Cruz-Reynoso, L., Castrejón-García, C., & García-Bello, J. A. (2021). [Impact of the use of an early neonatal sepsis calculator]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 59(3), 216–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34369942>
- Valencia Carrasco, W. (2021). Razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020. [Universidad Nacional de Cajamarca]. <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/4213>
- Wynn, J. L., & Wong, H. R. (2017). Pathophysiology of Neonatal Sepsis. In *Fetal and Neonatal Physiology* (pp. 1536-1552.e10). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35214-7.00152-9>

ANEXOS

Anexo 1. Sección de siglas

RN	Recién nacidos
SN	Sepsis neonatal
INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
DAMP	Patrones moleculares asociados al daño
SIRS	Respuesta inflamatoria sistémica
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
IL-6	Interleucina - 6
INL	Índice neutrófilo-linfocito
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
AUC	Área bajo la curva