

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

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

AUTORES:

Delgado Dávila, Christian Eduardo

Mora Mazón, Patricio Alexander

**Trabajo de titulación previo a la
obtención del grado de**

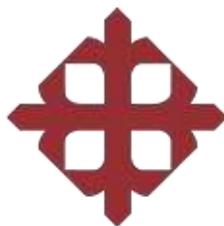
MÉDICO

TUTOR:

Briones Jiménez, Roberto Leonardo

Guayaquil, Ecuador

2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Delgado Dávila, Christian Eduardo** y **Mora Mazón, Patricio Alexander**, como requerimiento para la obtención del Título de **Médico**.

TUTOR

f. _____

DR. BRIONES JIMÉNEZ, ROBERTO LEONARDO

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

DR. AGUIRRE MARTÍNEZ, JUAN LUIS, MGS.

Guayaquil, 1 de mayo del 2021



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, **Delgado Dávila, Christian Eduardo,**
Mora Mazón, Patricio Alexander

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **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**, previo a la obtención del Título de **médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

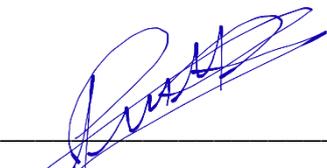
En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 1 de mayo del 2021

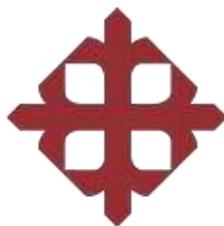
LOS AUTORES

f. 

Delgado Dávila, Christian Eduardo

f. 

Mora Mazón, Patricio Alexander



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Delgado Dávila, Christian Eduardo,**
Mora Mazón, Patricio Alexander

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **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**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 1 de mayo del 2021

LOS AUTORES

f. 
Delgado Dávila, Christian Eduardo

f. 
Mora Mazón, Patricio Alexander

REPORTE URKUND



Document Information

Analyzed document	TESIS FINAL.docx (D102026634)
Submitted	4/18/2021 3:39:00 PM
Submitted by	
Submitter email	christian.delgado02@cu.ucsg.edu.ec
Similarity	0%
Analysis address	robertobriones.ucsg@analysis.orkund.com

Sources included in the report

f. _____

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "R. Briones", written over a horizontal line.

DR. BRIONES JIMÉNEZ, ROBERTO LEONARDO
TUTOR

AGRADECIMIENTOS

Este agradecimiento va dirigido a las personas que estuvieron presentes durante toda mi formación no solo como profesional si no también como persona, aquellas personas que estuvieron apoyándome directa e indirectamente, personas a las cuales les tengo mucho cariño y mediante esta presente, espero quede plasmado mis sentimientos hacia ellos.

Primero deseo agradecerle a mis padres, Patricio Mora y Nancy Mazón, que son mis primeros maestros no solo me dieron la vida si no también un hogar, una educación y lo más importante me enseñaron valores que son los que he de poner en práctica todos los días de mi vida y como profesional de la misma manera que lo hacen ellos, nunca voy a poder agradecerles lo suficiente, por todo el amor que me han brindado de manera desinteresada y este triunfo de estar completando esta etapa en mi vida va dedicada a ellos.

De la misma manera le agradezco a mi abuelita Nancy María Jara que ha sido mi segunda madre durante este proceso, ha sido mi apoyo incondicional y gracias a ella es que he podido afrontar este arduo camino, si no fuera por su cariño y apoyo hubiera sido mucho más difícil.

También quiero agradecer a mi novia Camila Rodríguez que me ha acompañado desde antes de iniciar en mi carrera como médico y ha sido la que me ha apoyado todos los días sin fallarme nunca, siempre ha estado ahí alentándome a seguir e impulsándome siempre a ser una mejor versión de mi como persona y como profesional.

Patricio Alexander Mora Mazón.

AGRADECIMIENTOS

A Diosito, que desde algún lugar y mediante maneras incomprensibles al pensamiento humano, abre caminos de posibilidad infinita a todos aquellos que sepan apreciar el milagro de su creación.

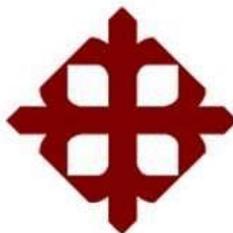
A mis padres: Jaime Delgado y Karina Dávila, por entregar sus vidas enteras al cuidado y formación mía y de mis hermanos. Por sacarnos adelante, recordándonos siempre que somos capaces de lograr lo que nosotros nos proponemos en la vida; porque en gran parte gracias a ustedes, hoy estoy donde estoy, graduándome como médico. Por el orgullo que sienten por mí, que me motiva a perder la modestia al momento de plantear mis metas, y a dar todo de mí hasta el final.

A mis hermanos, Jaime, David y Beatriz, por la paciencia y el regalo que involucró el crecer juntos tanto en cuerpo como en mente y espíritu.

A Eddie, Sebastián, Patricio, Domenika, Sandi y Fernanda, que hicieron de este camino más placentero, y en quienes confiaré eternamente mi amistad.

A la mejor organización, AEMPPI – UCSG, y a los amigos que hice en torno al mundo de AEMPPI e IFMSA. Con su liderazgo y voluntad, tienen todo el potencial para cambiar la realidad de nuestras generaciones.

Christian Eduardo Delgado Dávila.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

DR. AGUIRRE MARTÍNEZ, JUAN LUIS, MGS

DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

DR. AYÓN GENKUONG, ANDRÉS MAURICIO

COORDINACIÓN DE TITULACIÓN

f. _____

OPONENTE

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	XIV
ABSTRACT.....	XV
CAPÍTULO I.....	2
INTRODUCCIÓN	2
1.1. DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.3. OBJETIVOS	4
OBJETIVO GENERAL	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
CAPÍTULO II.....	6
MARCO TEÓRICO	6
2.1. SEPSIS NEONATAL	6
DEFINICIÓN.....	6
EPIDEMIOLOGÍA.....	6
CLASIFICACIÓN.....	7
FISIOPATOLOGÍA	7
CUADRO CLÍNICO	9
DIAGNÓSTICO	9
TRATAMIENTO	10
2.2. ÍNDICES NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y PLAQUETA/LINFOCITO	11
CAPÍTULO III.....	12
MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	12
TIPO DE ESTUDIO	12
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	12
3.2. POBLACIÓN DE INVESTIGACIÓN.....	12
POBLACIÓN.....	12
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	14
3.3. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	15
3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	15
TÉCNICA	15
INSTRUMENTO	15
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO	15

3.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	15
CAPÍTULO IV	17
RESULTADOS	17
CAPÍTULO V.....	25
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	25
5.1. DISCUSIÓN.....	25
5.2. CONCLUSIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	30

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución de frecuencia de valores de NLR en hemograma a las primeras 24 horas	16
Gráfico 2: Distribución de frecuencia de valores de PLR en hemograma a las primeras 24 horas	17
Gráfico 3: Área bajo la curva ROC del índice neutrófilos-linfocitos y del índice plaquetas-linfocitos como predictores de sepsis neonatal.....	18

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Punto de corte óptimo y área bajo la curva ROC del índice neutrófilos-linfocitos como predictor de sepsis neonatal	19
Tabla 2: Punto de corte óptimo y área bajo la curva ROC del índice plaquetas-linfocitos como predictor de sepsis neonatal	19
Tabla 3: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica del índice neutrófilos-linfocitos como predictor de sepsis neonatal	20
Tabla 4: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica del índice plaquetas-linfocitos como predictor de sepsis neonatal	21
Tabla 5: Concordancia diagnóstica del índice de neutrófilos-linfocitos como predictor de sepsis neonatal	23
Tabla 6: Concordancia diagnóstica del índice de plaquetas-linfocitos como predictor de sepsis neonatal	23

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RN: Recién nacido

SPSS: Paquete estadístico para las ciencias sociales

ROC: Característica operativa del receptor

AUC: Área bajo la curva ROC

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

NLR: Índice de neutrófilos-linfocitos

PLR: Índice de plaquetas-linfocitos

IC: Intervalo de confianza

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar la eficacia de los biomarcadores NLR versus PLR como predictores tempranos de sepsis neonatal, en pacientes del Hospital General Guasmo Sur. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de diseño descriptivo, observacional, retrospectivo, de cohorte transversal, con muestra de 78 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal, que cumplían criterios de selección. El análisis de datos fue realizado vía SPSS versión 26. Se aplicó el Test de Fisher para comparación de pruebas diagnósticas, el análisis de la curva de ROC para cálculo de especificidad y sensibilidad óptima para valores de NLR y PLR, y el cálculo del coeficiente Kappa para medir concordancia diagnóstica. **RESULTADOS:** El punto de corte más óptimo para el índice neutrófilo-linfocito como predictor de sepsis neonatal fue 4.427, AUC=0.495 ($p = 0.334$). El punto de corte más óptimo para el índice plaqueta-linfocito es 164.749, AUC=0.534 ($p = 0.067$). Se observó una S 20%, E 94.8 %, VPP 57.1%, VPN 77.5% y exactitud diagnóstica de 69.23% en el NLR, versus S 30%, E 82.8 %, VPP 37.5%, VPN 77.4% y exactitud diagnóstica de 75.64% en el PLR. Se evidencia además una índice kappa de 0.137 en el NLR versus 0.188 en el PLR, que corresponden a niveles de concordancia pobres. **CONCLUSIÓN:** El índice plaquetas-linfocitos es más eficaz que el índice neutrófilos-linfocitos como predictor de sepsis neonatal en pacientes del Hospital General Guasmo Sur, pese a que ninguno alcanza la significación estadística aceptada para ser pruebas diagnósticas de utilidad por sí solas.

CONCEPTOS CLAVE

Sepsis neonatal, índice neutrófilos-linfocitos, índice plaquetas-linfocitos, NLR, PLR, neonatos, neutrófilos, linfocitos

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare the efficacy of biomarkers NLR versus PLR as early predictors of neonatal sepsis, in patients from the Hospital General Guasmo Sur. **MATERIALS AND METHODS:** A descriptive, observational, retrospective, transversal study was made with a sample constituent of 78 newborns with diagnosis of neonatal sepsis, who were selected according to inclusion and exclusion criteria. Data analysis was performed through SPSS statistical package version 26, using a registry matrix. Fisher's exact test was utilized for comparing both diagnostic tests. An ROC curve permitted the finding of optimal Sensibility and Specificity values for the Neutrophile-Lymphocyte Ratios and Platelet-Lymphocyte Ratios. Kappa Index was used for measuring diagnostic concordance. **RESULTS:** The optimal cutoff value for NLR as a predictor of neonatal sepsis was 4.427, the ROC's Area Under Curve showed off a value of $AUC=0.495$ ($p = 0.334$, with 95% C.I.). The optimal cutoff value for PLR as a predictor of neonatal sepsis was 164.749, the ROC's Area Under Curve showed off a value of $AUC=0.534$ ($p = 0.067$, with 95% C.I.). The NLR obtained values of S 20%, E 94.8 %, VPP 57.1%, VPN 77.5% and diagnostic precision of 69.23%; versus PLR values of S 30%, E 82.8 %, VPP 37.5%, VPN 77.4% and diagnostic precision of 75.64%. Furthermore, the NLR had a kappa coefficient of 0.137, versus 0.188 of PLR, both of which correspond to por concordance levels. **CONCLUSION:** PLR is more effective than NLR in predicting neonatal sepsis in newborns of Hospital General Guasmo Sur, although neither of these ratios achieved commonly-accepted statistical significance to be employed as useful diagnostic tests on their own.

KEY CONCEPTS

Neonatal sepsis, Neutrophil-lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, NLR, PLR, newborns, neutrophils, platelets

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal es un problema a nivel mundial al ser la principal causa de muerte en neonatos tanto a nivel nacional como internacional. La dificultad de su diagnóstico plantea un problema, al ser diferente y sutil su presentación en las diferentes etapas del neonato. Actualmente, se realiza mediante una combinación de criterios clínicos y parámetros de laboratorio, siendo entre éstos últimos el hemocultivo el método auxiliar de diagnóstico más confirmatorio. Sin embargo, la gran variedad de presentación clínica de la enfermedad y del tiempo que se requiere para la obtención de los resultados del hemocultivo hacen que se retrase la posibilidad del diagnóstico certero de sepsis neonatal, por lo que es común el uso de varios esquemas antibióticos de duración cada vez más prolongada. Esto ha contribuido a la problemática del desarrollo de la resistencia bacteriana, por lo cual es de índole necesario empezar a definir algunas alternativas diagnósticas que permitan reducir este tiempo. (1)

Los parámetros celulares biométricos como linfocitos, neutrófilos y plaquetas, son reconocidos por cumplir un papel importante en la determinación de un proceso inflamatorio infeccioso. Bajo este contexto, estudios han sugerido que los índice neutrófilos-linfocitos (NLR, por sus siglas en inglés “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio”) y plaquetas-linfocitos (PLR, por sus siglas en inglés “Platelet-to-Lymphocyte Ratio”) son herramientas útiles y comparativamente más estables para la detección temprana de la sepsis en neonatos, al combinar valores de dos elementos sanguíneos en el cálculo, en vez de recaer en un solo valor absoluto. (2)

El NLR y el PLR son parámetros que se pueden calcular a partir de valores absolutos obtenidos de un examen médico de rutina o de protocolo ante cada ingreso, que es la biometría hemática. Estudios recientes les otorgan eficaces valores predictivos de evolución de la enfermedad, apareciendo como una señal de advertencia temprana en el transcurso de la misma, hacia un curso crítico. Los índices son de fácil obtención, lo cual permite su rápido análisis al momento de la valoración diagnóstica de recién nacidos bajo sospecha o riesgo de sepsis neonatal. (2)

Para nuestro estudio, se realizó un análisis descriptivo, observacional, retrospectivo, de cohorte transversal, utilizando la base de datos de pacientes del Hospital General Guasmo Sur. El estudio buscó comprobar de manera retrospectiva la eficacia del NLR versus el PLR como potenciales herramientas predictivas tempranas del desarrollo de sepsis neonatal en la población de recién nacidos (RN) de las Unidades de Cuidados Neonatales.

1.2. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Las Guías Clínicas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, similarmente a 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. Por ende, en nuestro medio se están usando principalmente criterios clínicos para establecer el pronóstico de la enfermedad. Entre ellos, inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca >180 o <100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria > 60 respiraciones por minuto, evidencia de quejidos respiratorios, retracción esternal o desaturación, alteración del estado mental, glucosa $>10\text{mmol/l}$, intolerancia digestiva, entre otros. Sin embargo, 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. Entre los estudiados, está la procalcitonina, PCR, los valores de elementos formes en sangre (neutrófilos, linfocitos, plaquetas) y, últimamente con creciente frecuencia, las relaciones

entre valores absolutos de estos elementos formes: es decir, los índices neutrófilos-linfocitos y de plaquetas-linfocitos. (1) (3)

El NLR y PLR en los pacientes neonatales podrían ayudar a predecir qué pacientes tendrán un curso clínico más destinado al desarrollo de sepsis. No obstante, es importante determinar cuál índice tiene predominio sobre el otro, para enfatizar la práctica del cálculo del mismo en el estudio diagnóstico de la población de recién nacidos al ingreso de las Unidades de Cuidados Neonatales. Ante valores de índices elevados, 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. 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. (4)

1.3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia de los biomarcadores NLR versus PLR como predictores tempranos de sepsis neonatal, en pacientes del Hospital General Guasmo Sur.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Hallar la distribución de frecuencia de valores iniciales de NLR y PLR de los neonatos admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del hospital, por medio de los valores absolutos de elementos sanguíneos de sus biometrías hemáticas a las primeras 24 horas de ingreso.

- Establecer el mejor punto de corte de los valores de NLR y PLR para predecir un diagnóstico de sepsis neonatal en la población de recién nacidos del Hospital General Guasmo Sur, a partir de un análisis de curva ROC.
- Comparar los índices NLR y PLR 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.
- Calcular el nivel de concordancia diagnóstica del NLR versus PLR, como métodos predictores de sepsis neonatal, mediante el coeficiente de kappa.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. SEPSIS NEONATAL

DEFINICIÓN

Según el Consenso Internacional para Definición de Sepsis y Choque Séptico, la sepsis no es más que una desregulación del sistema inmune del huésped, que tiene una elevada mortalidad gracias a que causa un fallo multiorgánico, pudiendo llevar a un estado de shock. Se entiende luego por sepsis neonatal, a la situación clínica derivada de bacterias, virus u hongos que invaden y proliferan en el torrente sanguíneo del recién nacido, manifestándose hasta en los primeros 28 días de vida. (5)

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis neonatal es una de las principales causas de muerte en recién nacidos en Ecuador y en el mundo; los más afectados son los recién nacidos con menos de 1500 gramos. A nivel mundial, la estimación de los casos es de 1 por cada 1000 nacidos vivos, representando esto en las unidades de cuidados intensivos valores más preocupantes, donde el estimado es de 15 a 35 por cada 1000 nacidos vivos, con una tasa de mortalidad del 20 al 60 % del total de pacientes de este grupo etario. Esto lleva a un aproximado de muertes por año de 420 000. Basándose en cifras del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, la sepsis neonatal se encuentra en la sexta posición de morbilidad y la quinta en mortalidad en nuestro país. (1)

CLASIFICACIÓN

La sepsis se ha clasificado en: la sepsis de inicio temprano, la cual es la que se da en las primeras 72 horas de vida, y sepsis de inicio tardío, la cual se da luego de este periodo de tiempo hasta los 28 días de vida. La finalidad de la clasificación es intentar establecer una sospecha más certera de espectros patógenos causales, pues de manera general, los cuadros de sepsis que se instauran dentro de las primeras 72 horas son aquellos dados por gérmenes transmitidos de manera vertical, que contaminan al feto por vía ascendente desde el canal del parto hasta alcanzar el líquido amniótico, mientras que las de inicio tardío están dadas por microorganismos del propio ambiente del neonato, generalmente nosocomiales, de los Servicios de Neonatología. Al tener una idea de los posibles agentes infecciosos implicados, es posible instaurar un régimen de tratamiento inicial rápido de manera más acertada. (6) (7)

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente, la sepsis es una entidad que no esta encasillada solamente en el concepto de infección. En gran medida, lo que conduce al daño que se produce en la misma es el proceso inflamatorio descontrolado que se da por la colonización, actuando independientemente y ocasionando la clínica en torno a daño sistémico. (8)

De manera ordenada las bacterias poseen endotoxinas con lipopolisacáridos de pared , estas son reconocidas por el sistema inmune especialmente por fagocitos los cuales presentan el antígeno para la producción de citoquinas proinflamatorias entre ellas las que más destacan son : factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas IL 1,6,8 las cuales son secretadas en el orden antes mencionado luego de iniciado este proceso también se activan células endoteliales, neutrófilos y derivados del ácido araquidónico, toda la cadena de eventos que se dan lugar luego del inicio del proceso séptico son los que dan lugar a la clínica. (6)

Todo este proceso proinflamatorio, que también da lugar a la activación de las células endoteliales, hace que se active el sistema de coagulación y de complemento produciendo coagulación intravascular diseminada (CID) que provoca micro-trombosis y a su vez ayuda a dar lugar a más hipoxia de los tejidos. (7)

El proceso mencionado también hace que se dé lugar a la secreción de fosfolipasa A2. Esto hace que la maquinaria celular comienza a metabolizar fosfolípidos de las paredes de las células inflamatorias y se producen dos resultados. El primer metabolito derivados del ácido araquidónico: estos son (prostaciclina tromboxano A2 leucotrienos). También se produce factor activador de las plaquetas, o FAP, que tiene una acción muy marcada en la pared vascular específicamente con su vasomodulación y permeabilidad proceso que origina vasoconstricción y alteraciones en la contractilidad de los músculos cardíacos, además de la alteración antes mencionada en la coagulación, que no sólo da lugar a trombosis si no que la agregación excesiva de plaquetas también produce hemorragias. (9)

Por otro lado, el cuerpo en respuesta a esta sobreexcitación del sistema inflamatorio produce la liberación de mediadores antiinflamatorios donde intervienen sustancias tales como IL 4, IL 10, IL 11, IL 13, las cuales tienen una función antagonista a los procesos que se están dando en el cuerpo -es decir, contrarrestan la fiebre, frenan el reclutamiento de células inflamatorias y ayudan a frenar la cascada de coagulación, en este proceso se marca una homeostasis donde, si la respuesta inflamatoria es mayor que la antiinflamatoria, el pronóstico del paciente es peor. (6) (8) (9)

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la sepsis neonatal se presenta de maneras diferentes, dependiendo del estado de la enfermedad. Al inicio, los síntomas pueden ser leves y discretos, tales como mala regulación de la temperatura, mala capacidad para alimentarse, taquicardia, entre otros. Posteriormente se instauran síntomas digestivos (vómitos, diarreas, distensión abdominal), síntomas respiratorios (quejido, taquipnea, cianosis, apnea) y/o síntomas neurológicos (apatía, temblores, convulsiones, fontanela tensa). Finalmente, llega a su estadio final y más grave donde se acentúa la clínica y los síntomas se vuelven característicos de un cuadro de shock séptico, donde hay fallo multiorgánico. El paciente padece de un llenado capilar lento, se pueden presentar púrpuras, ictericia y hemorragias, además de hepatoesplenomegalia y respiración paradójica. (10) (11)

DIAGNÓSTICO

El examen diagnóstico y que ha sido catalogado como Gold Estándar para la sepsis en neonatos es el hemocultivo. Se trata de un examen basado en extraer una muestra de sangre del paciente para demostrar la colonización de los microorganismos en la sangre del mismo. No obstante, también podemos apoyarnos en otros biomarcadores, tales como: proteína C reactiva, procalcitonina, amiloide sérico A, hepcidina, además de algunas citocinas y quimiocinas e incluso antígenos de superficie celular propuestos como apoyo en el diagnóstico. Aun así, al momento de iniciar con terapéutica ante sospecha de sepsis neonatal, sin confirmación de hemocultivo, la clínica es la herramienta diagnóstica predominante, a pesar de ser inespecífica. La historia clínica del paciente y factores de riesgo asociados, tales como un diagnóstico materno de ruptura prematura de membrana, corioamnionitis, síndrome de aspiración de meconio, entre otros, alimentan la sospecha de un posible cuadro séptico. 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. (11)

En cuanto al hemocultivo, se trata de un examen que dura como mínimo una media de 3 días para que se den los resultados y éste un tiempo valioso en el cual si iniciamos una antibioticoterapia rápida puede disminuir en gran medida la morbimortalidad del neonato. Por otro lado, un hemocultivo negativo también se ha catalogado como no excluyente si hay pese a todo prevalencia de los antes nombrados biomarcadores, además de clínica sugestiva. En este caso, la entidad se conoce como sepsis clínicamente diagnosticada. (3) (11)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis consiste en un manejo precoz ante la sospecha clínica ya que es importante un tratamiento rápido y se inicia con gentamicina y ampicilina, ya que estas dan cobertura a los gérmenes que más comúnmente se relacionan con esta patología y se da de manera empírica antes de tener el cultivo y su respectivo antibiograma sin embargo una vez que ya se tenga listos los resultados de estos la antibioticoterapia va orientada a en base a la resistencia y los gérmenes asociados. 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. (12)

2.2. ÍNDICES NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y PLAQUETA/LINFOCITO

Los índices neutrófilo-linfocitos y plaquetas-linfocitos son parámetros calculables a partir de un cociente entre valores absolutos de los elementos formes respectivos (neutrófilos entre linfocitos, para el NLR, y plaquetas entre linfocitos, para el PLR). Recientemente, se los toma en cuenta con más frecuencia como marcadores de inflamación, siendo estudiados como índices predictores de enfermedad o calificadores de morbimortalidad en diversas patologías como neumonías, infecciones que lleven a cuadros sépticos e incluso algunas neoplasias. Aunque ya se ha demostrado el impacto negativo de un NLR y PLR incrementado, hay mucha discrepancia entre los puntos de corte más sensibles y específicos al momento de establecer un diagnóstico de sepsis neonatal. Algunos estudios prefieren categorizar pacientes en intervalos, otros utilizan puntos de corte definitivos mediante curvas ROC e índices de Youden. En el 26^{vo} Congreso Europeo de Pediatría, se expusieron varios reportes sobre el uso de NLR y PLR en la población neonatal, donde evidenciaban mayor correlación diagnóstica de infección bacteriana que otros biomarcadores como la proteína C reactiva. Sin embargo, existía una correlación más fuerte entre NLR y sepsis que entre PLR y sepsis. Existen actualmente más estudios realizados sobre la evaluación de NLR en cuadros de sepsis neonatal, que artículos evaluando el PLR. (13) (14) (15)

Aunque muchas investigaciones nuevas reportan y comprueban eficacia predictiva del NLR y PLR, también existen estudios que descartan la utilidad de los índices. Ahmet T. Et al., por ejemplo, no encontraron asociación entre la presencia de sepsis neonatal temprana en recién nacidos con líquido amniótico teñido con meconio, y valores elevados de NLR o PLR. Además, estudios de países occidentales suelen utilizar puntos de corte elevados de NLR comparado con países orientales, reflejando una discrepancia lo que se consideraría un rango normal en el conteo de neutrófilos y leucocitos dependiendo de raza, sexo y lugar de nacimiento. Esto no descarta el potencial uso de los índices como herramienta diagnóstica adicional si el punto de corte se adecúa a su población, sobre todo en países en vías de desarrollo, por su facilidad de obtención. (16) (17)

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, de cohorte transversal.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación fue de carácter observacional no experimental, al ser realizada utilizando datos del sistema de registro de historias clínicas y laboratorios de pacientes del Hospital General Guasmo Sur.

3.2. POBLACIÓN DE INVESTIGACIÓN

POBLACIÓN

Como población de estudio, se utilizó el universo de pacientes recién nacidos atendidos y hospitalizados en el servicio de cuidados intensivos de neonatología del Hospital General Guasmo Sur, con diagnóstico de sepsis neonatal al ingreso o en su evolución, en el periodo de septiembre de 2019 a diciembre de 2020. La unidad de análisis estuvo constituida por el total de pacientes utilizados como población de estudio, que a su vez cumplían con criterios de selección (n = 78 neonatos).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Pacientes recién nacidos con sospecha diagnóstica de sepsis dentro de las primeras 72 horas de vida con hemocultivo recabado
- ✓ Pacientes nacidos en periodo septiembre 2019 – diciembre 2020 en el Hospital General Guasmo Sur
- ✓ Pacientes con biometrías hemáticas tomadas en las primeras 24 horas desde el ingreso

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Pacientes sin diagnóstico eventual de sepsis neonatal en su evolución
- ✓ Pacientes con historias clínicas y valores de laboratorio incompletas
- ✓ Pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	INDICADOR	TIPO	ESCALA	RESULTADO FINAL
<p>Variable dependiente</p> <p>Diagnóstico de sepsis neonatal</p>	Valoración clínica / analítica	Cualitativa	Nominal dicotómica	<p>Hemocultivo (+)</p> <p>Hemocultivo (-)</p>
<p>Variabes independientes</p> <p>Índice neutrófilos-linfocitos (NLR)</p> <p>Índice plaquetas-linfocitos (PLR)</p>	<p>Punto de corte de curva ROC</p> <p>Punto de corte de curva ROC</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Cualitativa</p>	<p>Nominal dicotómica</p> <p>Nominal dicotómica</p>	<p>Por encima / por debajo del punto de corte</p> <p>Por encima / por debajo del punto de corte</p>
<p>Variabes intervinientes</p> <p>Edad materna</p> <p>Antecedente de edad gestacional</p> <p>Vía de parto</p>	<p>Edad de la madre en años</p> <p>Semanas de gestación de la madre del paciente</p> <p>Alternativa para terminación de la etapa de gestación</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Cualitativa</p>	<p>Discreta</p> <p>Discreta</p> <p>Nominal dicotómica</p>	<p>Años</p> <p>Semanas de gestación previo al parto</p> <p>Eutócico / cesárea</p>

3.3. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

- ✓ Se solicitó el permiso y autorización para acceder a las diferentes bases de datos del Hospital General Guasmo Sur (Anexo A).
- ✓ Se acudió a la unidad de Estadística del Hospital General Guasmo Sur para el acceso al número de historias clínicas con CIE-10 correspondientes a la temática de estudio.
- ✓ Se acudió a las oficinas de Docencia e Investigación del Hospital General Guasmo Sur para la recopilación de datos pertinentes de las historias clínicas.

3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÉCNICA

Revisión documentaria de historias clínicas de los neonatos registrados en las bases de datos del Hospital General Guasmo Sur, de septiembre 2019 a diciembre 2020.

INSTRUMENTO

Recolección de datos mediante hojas de Excel, para la recopilación de la información de registros médicos pertinentes, y el cálculo del NLR y PLR respectivo a cada paciente.

VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

No requerida, al tratarse de un instrumento de colecta de información bruta registrada en las bases de datos.

3.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El procesamiento de información se llevó a cabo en una computadora de Intel Core i7. Se efectuó el análisis de datos mediante el software IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 26 en inglés. Se realizó un análisis univariado inicial empleando medidas de frecuencia de porcentaje, y medidas de tendencia central. Posteriormente, se efectuó un análisis bivariado empleando tablas con tabulaciones cruzadas.

Para comparar pruebas diagnósticas de sepsis neonatal, entre los índices NLR y PLR, versus el hemocultivo (Gold Estándar), se aplicó el test de Fischer, teniendo bajo previa consideración el cálculo del mejor punto de corte a utilizar para el NLR y PLR, que garantice mayor precisión diagnóstica.

Se utilizó el análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic curve) y el índice de Youden para determinar el punto de corte de los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos, en donde se alcance la máxima sensibilidad y especificidad respectiva a cada uno. Se evaluó la capacidad discriminativa de cada índice como test diagnóstico mediante la medición del área bajo la curva (AUC). Se calculó además la Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo (VPP), y Valor predictivo negativo (VPN) tanto del índice neutrófilo/linfocito como del índice plaquetas/linfocitos, en comparación con el test de hemocultivo, al ser éste el test diagnóstico de excelencia de sepsis neonatal en la literatura médica actual.

Se efectuó el cálculo del Coeficiente Kappa (κ), con la finalidad de evaluar la reproducibilidad de instrumentos de medida cuyo resultado es categórico, en este caso de los índices NLR y PLR, en su punto de corte basado en las curvas ROC, para el diagnóstico de sepsis neonatal. El Coeficiente Kappa fue de utilidad para determinar el nivel de concordancia entre las pruebas diagnósticas de hemocultivo (Gold Estándar) y los índices NLR y PLR. El cálculo fue realizado a un intervalo de confianza al 95%. Para la interpretación del Coeficiente Kappa (κ), siguiendo la aplicación de rangos dada por Landis y Koch, la fuerza de concordancia se estimó según los siguientes valores:

Valoración del Coeficiente Kappa	
Valor de k	Fuerza de concordancia
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

La población como unidad de estudio estuvo constituida por 78 pacientes diagnosticados con sepsis neonatal que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, seleccionados de un total de 162 pacientes neonatos registrados en las bases de datos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Guasmo Sur. De los 78 pacientes, 20 habían obtenido confirmación de diagnóstico por hemocultivo, y 58 fueron diagnosticados en base a clínica y valores de laboratorios. La media del valor de NLR de los 78 pacientes fue de 3.21, con una desviación estándar de 1.93; la media del valor de PLR, por su parte, fue de 87.72, con desviación estándar de 60.70. (Gráficos 1 y 2).

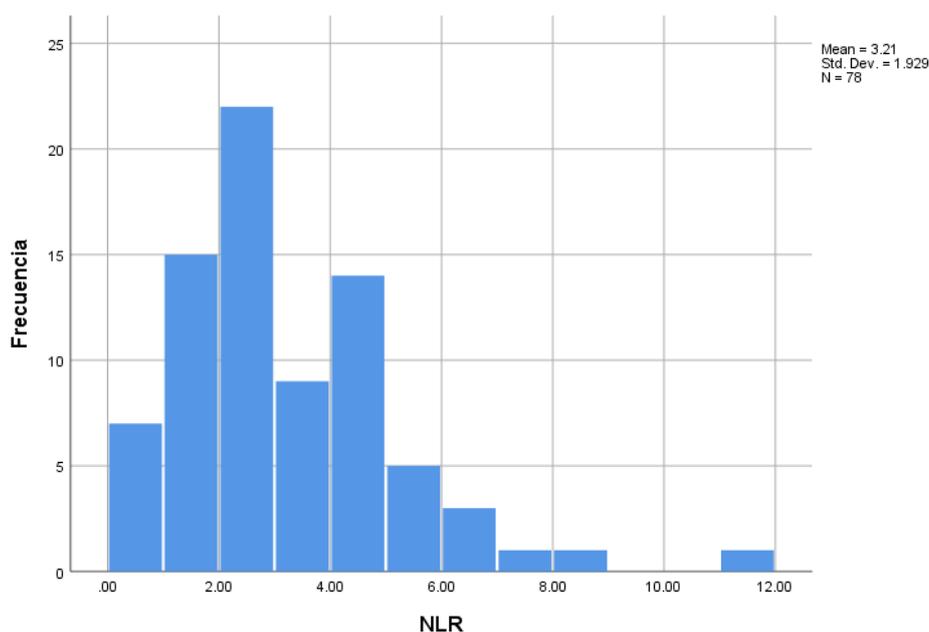


Gráfico 1: Distribución de frecuencia de valores de NLR en hemograma a las primeras 24 horas.

FUENTE: Elaboración propia

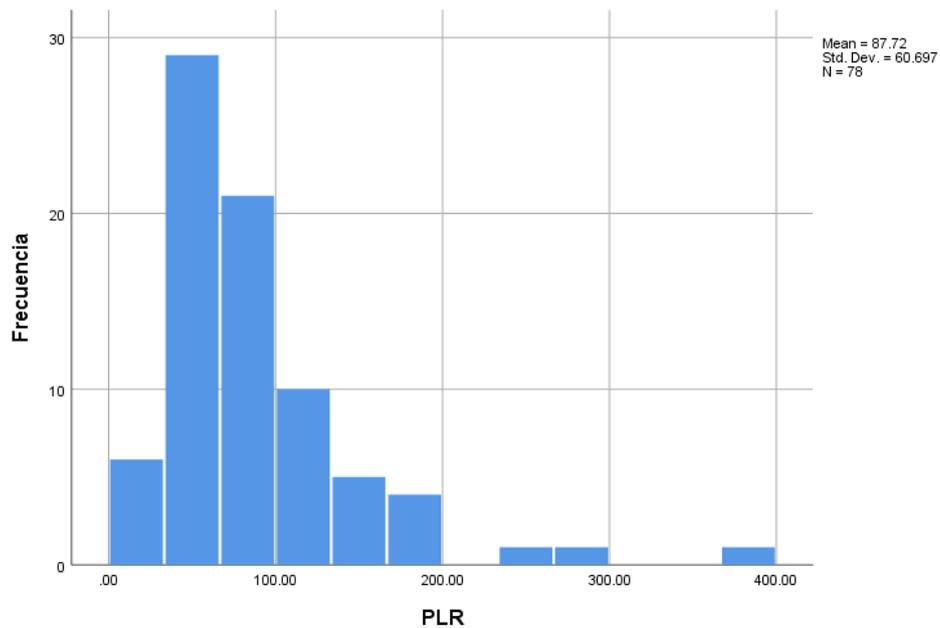


Gráfico 2: Distribución de frecuencia de valores de PLR en hemograma a las primeras 24 horas

FUENTE: Elaboración propia

El análisis de la curva ROC (gráfico 3) reflejó un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.495 para el índice neutrófilos/linfocitos, y una AUC de 0.534 para el índice plaquetas/linfocitos. Los valores de AUC, por consiguiente, indican que el NLR tiene una capacidad discriminativa del 49.5%, versus 53.4% de capacidad discriminativa del PLR. Esto quiere decir que, para clasificar correctamente a los positivos dentro de los positivos y a los negativos dentro de los negativos, disminuyendo en lo mayormente posible la tasa de falsos positivos y falsos negativos, el valor del NLR tiene una probabilidad de 49.5%, versus 53.4% de probabilidad utilizando el valor del PLR.

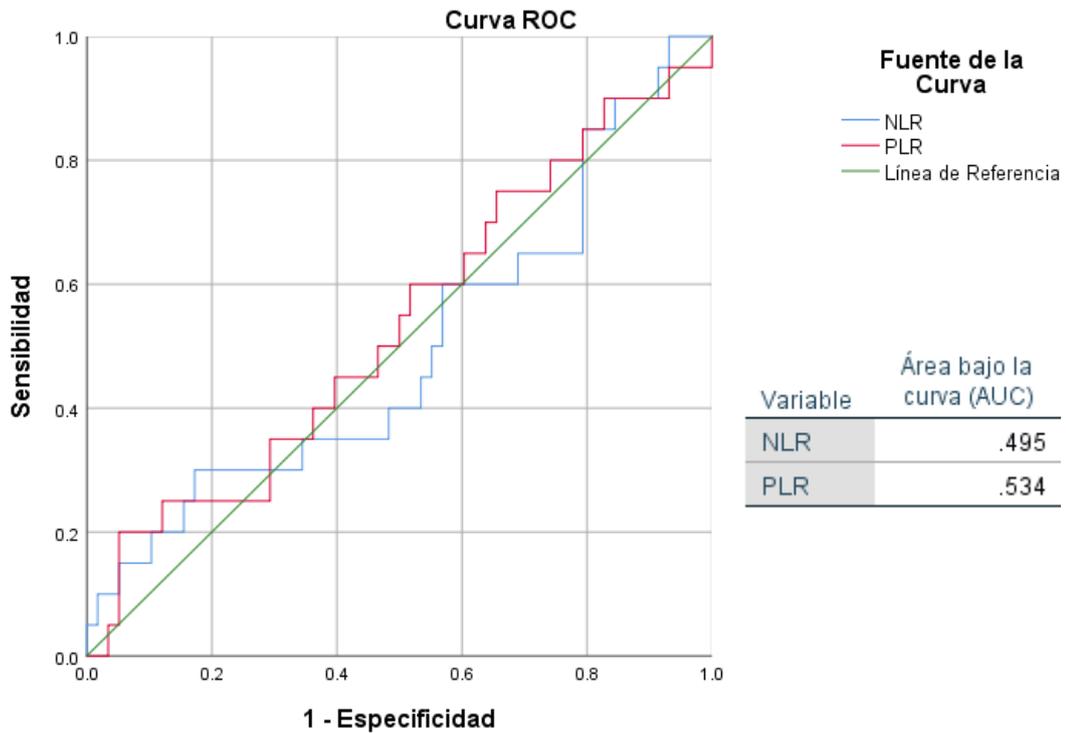


Gráfico 3: Área bajo la curva ROC del índice neutrófilo-linfocito y del índice plaquetas-linfocitos como predictores de sepsis neonatal

FUENTE: Elaboración propia

Según los índices de Youden encontrados, los cuales maximizan la diferencia entre el número de verdaderos positivos y falsos positivos, el mejor punto de corte del NLR para este estudio fue de 4.427, mientras que, para el PLR, el mejor punto de corte fue de 164.749 (tablas 1 y 2).

Coordenadas de la Curva ROC del Índice Neutrófilos/Linfocitos (NLR)			
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
4.1444	0.3	0.293	0.007
4.166	0.3	0.276	0.024
4.1878	0.3	0.259	0.041
4.2025	0.3	0.241	0.059
4.2184	0.3	0.224	0.076
4.3066	0.3	0.207	0.093
4.3988	0.3	0.19	0.11
4.4271	0.3	0.172	0.128
4.526	0.25	0.172	0.078
4.6556	0.25	0.155	0.095
4.7064	0.2	0.155	0.045
4.715	0.2	0.138	0.062
4.9339	0.2	0.121	0.079
5.1948	0.2	0.103	0.097
5.2821	0.15	0.103	0.047

Tabla 1: Punto de corte óptimo y área bajo la curva ROC del índice neutrófilos-linfocitos como predictor de sepsis neonatal

FUENTE: Elaboración propia

Coordenadas de la Curva ROC del Índice Plaquetas/Linfocitos (PLR)			
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
121.4391	0.25	0.155	0.095
126.0839	0.25	0.138	0.112
132.213	0.25	0.121	0.129
137.7354	0.2	0.121	0.079
139.6973	0.2	0.103	0.097
144.2658	0.2	0.086	0.114
152.8144	0.2	0.069	0.131
164.7491	0.2	0.052	0.148
171.987	0.15	0.052	0.098
175.7539	0.1	0.052	0.048
179.0962	0.05	0.052	-0.002
212.6552	0.05	0.034	0.016
271.4849	0	0.034	-0.034
345.5263	0	0.017	-0.017
395.0828	0	0	0

Tabla 2: Punto de corte óptimo y área bajo la curva ROC del índice plaquetas-linfocitos como predictor de sepsis neonatal

FUENTE: Elaboración propia

Bajo la utilización de estos puntos de corte, se realizó la comparación entre el método diagnóstico por hemocultivo y los índices de NLR y PLR, respectivamente. En la tabulación cruzada, se obtuvo una Sensibilidad de 30.00% y una Especificidad de 82.80% para el NLR [OR= 2.057; p = 0.334 por test de Fisher], versus una Sensibilidad de 20.00% y una Especificidad de 94.80% para el PLR [OR= 4.583; p = 0.067 por test de Fisher] (tablas 3 y 4).

NLR * Hemocultivo Tabulación Cruzada

		Hemocultivo		Total	
		Positivo	Negativo		
NLR	≥ 4.42	Recuento	6	10	16
		% dentro de índice ≥ 4.42	37.50%	62.50%	100.00%
		% dentro de hemocultivo	30.00%	17.20%	20.50%
< 4.42	Recuento	14	48	62	
		% dentro de índice < 4.42	22.60%	77.40%	100.00%
		% dentro de hemocultivo	70.00%	82.80%	79.50%
Total	Recuento	20	58	78	
		% dentro del índice	25.60%	74.40%	100.00%
		% dentro de hemocultivo	100.00%	100.00%	100.00%

S	30.00%
E	82.80%
VPP	37.50%
VPN	77.40%
p	0.334
Exactitud	69.23%

Tabla 3: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica del índice neutrófilos-linfocitos como predictor de sepsis neonatal

FUENTE: Elaboración propia

PLR * Hemocultivo Tabulación Cruzada

		Hemocultivo		Total	
			Positivo	Negativo	
PLR	\geq 164.74	Recuento	4	3	7
		% dentro de índice \geq 164.74	57.10%	42.90%	100.00%
		% dentro de hemocultivo	20.00%	5.20%	9.00%
	$<$ 164.74	Recuento	16	55	71
		% dentro de índice $<$ 164.74	22.50%	77.50%	100.00%
		% dentro de hemocultivo	80.00%	94.80%	91.00%
	Total	Recuento	20	58	78
	% dentro del índice	25.60%	74.40%	100.00%	
	% dentro de hemocultivo	100.00%	100.00%	100.00%	

S	20.00%
E	94.80%
VPP	57.10%
VPN	77.50%
p	0.067
Exactitud	75.64%

Tabla 4: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica del índice plaquetas-linfocitos como predictor de sepsis neonatal

FUENTE: Elaboración propia

Por tanto, un valor de $NLR \geq 4.427$, en el estudio presente, adquiere una capacidad del 30% en clasificar como sepsis neonatal a un recién nacido bajo sospecha de la misma, versus un 20% de capacidad de clasificación correcta que reciben valores de $PLR \geq 164.749$. Sin embargo, para descartar correctamente un diagnóstico sepsis neonatal en un recién con sospecha se sepsis neonatal, los valores de $NLR < 4.427$ alcanzan una probabilidad de 82.80%, versus la probabilidad alcanzada de 94.80% en valores de $PLR < 164.749$, para descartar un episodio séptico en la misma población de estudio. El valor predictivo positivo (VPP) del índice NLR fue de 37.50% vs 57.10% del índice PLR, otorgando así mayor probabilidad de eficacia real al PLR como prueba diagnóstica. Por otro lado, la diferencia en el valor predictivo negativo (VPN) entre ambos índices no fue sustancial (77.40% para el NLR, versus 77.50% para el PLR), otorgándoles similar probabilidad de que, con una prueba diagnóstica negativa bajo el punto de corte respectivo de cada índice, el paciente no padezca de sepsis neonatal. Es de importancia recalcar el valor $p = 0.334$ obtenido del NLR con el punto de corte empleado, versus $p = 0.067$ del PLR en su punto de corte, que califica a las pruebas diagnósticas como estadísticamente no significativas, asumiendo que se acepta un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo para negar la hipótesis nula.

En cuanto a concordancia diagnóstica del NLR y PLR como predictores de sepsis neonatal, se evidencia un nivel de concordancia pobre para ambos, según los rangos de Landis y Koch, al obtener un índice de kappa de 0.137 para el NLR, versus 0.188 para el PLR (tablas 5 y 6).

NLR Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico (a)	T aproximada (b)	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	0.137	0.121	1.218	0.223
N de casos válidos		78			

a. No se presupone la hipótesis nula.

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

Tabla 5: Concordancia diagnóstica del índice neutrófilos-linfocitos como predictor de sepsis neonatal

FUENTE: Elaboración propia

PLR Medidas simétricas

		Valor	Error estandarizado asintótico (a)	T aproximada (b)	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	0.188	0.115	2.001	0.045
N de casos válidos		78			

a. No se presupone la hipótesis nula.

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

Tabla 6: Concordancia diagnóstica del índice plaquetas-linfocitos como predictor de sepsis neonatal

FUENTE: Elaboración propia

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

5.1. DISCUSIÓN

Con el fin de evaluar cualitativamente las variables de pruebas diagnósticas, se calculó el mejor punto de corte para el valor de NLR y el PLR, según el índice de Youden. El índice de Youden permite maximizar la diferencia entre el número de verdaderos positivos y falsos positivos a través de los valores de una curva de ROC. Fue de importancia en este estudio el cálculo de un punto de corte en base a la muestra estudiada, para adecuarla así a nuestra población particular de pacientes del Hospital General Guasmo Sur.

El punto de corte óptimo del NLR dentro del estudio presente es de 4.427, obteniendo una sensibilidad de 30%, especificidad de 82.8% y exactitud diagnóstica de 69.23%. Los resultados difieren de estudios previos de puntos de corte óptimo en esta población de estudio. Alkan S. et al., encontraron un punto de corte de 1.77, una sensibilidad de 73%, especificidad de 78%, y exactitud diagnóstica de 76%; Rumi SM., obtuvo un punto de corte 6.18, con una sensibilidad de 55.4%, especificidad de 86.9% y una exactitud diagnóstica de 75%. Como se percibe en la comparación, investigaciones previas revelan diferentes puntos de corte óptimos obtenidos de poblaciones de estudio con similares criterios de selección. (18) (19)

Lo mismo ocurre en el caso del PLR, que en nuestro estudio recibe un punto de corte de 164.749, con una sensibilidad de 20%, especificidad de 94.80% y exactitud diagnóstica de 75.64%. Baran C. et al., encontraron un valor de corte ideal de 39.5 a 57.7, con S de 88.9% a 91.3%, y E de 94.7% a 97.6%. Dado que no existen valores de laboratorio referenciales mundiales para el NLR y PLR, cada estudio adecúa puntos de corte válidos basándose en el índice de Youden calculado a través de curvas ROC. (20)

La variabilidad de los puntos de corte probablemente se deba a factores intrínsecos característicos de las poblaciones respectivas de cada investigación. Estudios como los de Wu L., et al, Lee JS., et al, y Ahmet T., et al, sugieren que diferentes puntos de corte deben ser aplicados a diferentes poblaciones de pacientes, tomando en cuenta edad, sexo y lugar de nacimiento. (21) (22)

En nuestro estudio, se hizo uso del test de Fisher para valorar la asociación entre positividad/negatividad del hemocultivo y el punto de corte respectivo de los índices, tomando ambas variables como categóricas/cualitativas. Se prefirió el valor del test de Fisher, al ser más preciso en muestras pequeñas que sus tests equivalentes aproximados, como chi cuadrado de independencia. Aun así, el test de Fisher mostró valores p estadísticamente no significativos para las pruebas diagnósticas ($p = 0.334$ NLR, $p = 0.067$ PLR). Sin embargo, el valor de p del PLR se aproxima bastante más que el valor p del NLR a un valor aceptado de $p < 0.05$, otorgándole en este estudio mayor eficacia al PLR como prueba diagnóstica para sepsis neonatal.

Pese a que existen pocos estudios de NLR y PLR en relación a sepsis neonatal, y pese a que en nuestro estudio en particular las pruebas no alcanzaron valores estadísticamente significativos, no se descarta la eficacia diagnóstica de estos índices en medios más controlados. Can E. et al., encontraron en su estudio un punto de corte de NLR de 6.76, con sensibilidad 97.4%, especificidad de 100% y AUC 0.99 en curva ROC ($p = 0.01$); y un punto de corte de PLR de 94.05, con sensibilidad y especificidad similar, de 97.4% y 100%, respectivamente, y AUC 0.93 ($p = 0.01$). Su estudio se basó en una muestra que incluía similarmente 78 neonatos diagnosticados con sepsis neonatal, pero con amplios criterios de exclusión, entre ellos prematuridad, posmaturidad, preeclampsia, diabetes gestacional, corioamnionitis, cardiopatías congénitas cianóticas, y otras anomalías congénitas mayores. Por lo tanto, demuestran el valor estadísticamente significativo del NLR y PLR como pruebas diagnósticas al momento de sospechar de sepsis neonatal, siempre y cuando se mantengan los criterios de exclusión, mas no en una muestra de pacientes más aleatoria y menos excluyente, como en el caso de nuestro estudio, que asemeja más al panorama del día a día hospitalario. (2)

5.2. CONCLUSIÓN

A pesar de la últimamente creciente cantidad de estudios respecto a los índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito en relación a sepsis neonatal, que revelan cierta eficacia en su uso como prueba diagnóstica temprana, nuestro estudio no demostró significación estadística en la utilización de estos índices como predictores por sí solos de sepsis neonatal. No obstante, el PLR con su valor de punto de corte óptimo se acercó mucho más a un valor $p < 0.05$ que el NLR, haciéndolo más útil que el NLR como herramienta diagnóstica complementaria de sepsis neonatal en neonatos del Hospital General Guasmo Sur. Se recomienda utilizar varias herramientas diagnósticas, clínicas, imagenológicas y de laboratorio, de la mano del NLR y PLR al momento de establecer apropiadamente un diagnóstico temprano de sepsis neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar I. 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 los biomarcadores de sepsis neonatal. *Rev Ecuat de Pediatr.* 20(1/2019):21–33.
2. Can E, Hamilcikan S, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 May;40(4):e229.
3. GPC-Sepsis-neonatal.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GPC-Sepsis-neonatal.pdf>
4. Sumitro KR, Utomo MT, Widodo ADW. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Alternative Marker of Neonatal Sepsis in Developing Countries. *Oman Med J.* 2021 Jan 15;36(1):e214–e214.
5. Colomer et al. - Servicio de Neonatología Hospital Universitario Ce.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_0.pdf
6. Cortés JS, Fernández Cruz LX, Beltrán Zúñiga E, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Rev Médicas UIS.* 2020 Jan 30;32(3):35–47.
7. Colomer BF, Sastre JL, Cotallo GDC, Aparicio AR, Fernández AI. Sepsis del recién nacido. *Serv Neonatol Hosp Univ Cent Astur.* 21:18.
8. Poggi C, Dani C. Sepsis and Oxidative Stress in the Newborn: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Aug 2;2018:e9390140.
9. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology of Neonatal Sepsis. *Fetal Neonatal Physiol.* 2017;1536-1552.e10.
10. Sepsis neonatal - Pediatría [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [cited 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/pediatr%C3%ADa/infecciones-en-reci%C3%A9n-nacidos/sepsis-neonatal>
11. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Apr 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>

12. Korang SK, Safi S, Gluud C, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC. Antibiotic regimens for neonatal sepsis - a protocol for a systematic review with meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Dec 5;8(1):306.
13. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8191254.
14. ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN PREMATUROS, EN EL HOSPITAL REGIONAL MANUEL NÚÑEZ BUTRÓN-PUNO, 2018. :81.
15. Neutrophil to lymphocyte ratio as diagnostic marker in neonatal bacterial infection [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.longdom.org/proceedings/neutrophil-to-lymphocyte-ratio-as-diagnostic-marker-in-neonatal-bacterial-infection-45611.html>
16. Taşkın A, Can E, Hamilçikan Ş. Suspected or Proven Early-Onset Sepsis and NLR, PLR, and MPV Parameters in Neonates with Born through MSAF. *Am J Perinatol*. 2020 Oct 8;s-0040-1718369.
17. Sumitro K, Utomo M, Widodo A. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Alternative Marker of Neonatal Sepsis in Developing Countries. *Oman Med J*. 2021 Jan 15;36:e214–e214.
18. Alkan Ozdemir S, Arun Ozer E, Ilhan O, Sutcuoglu S. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? *J Clin Lab Anal*. 2018 May;32(4):e22338.
19. Pérez y Mitzy - ASESORA Dra. Luz Herlinda Cisneros Infantas.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 12]. Available from: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/4086/1/REP_ME D.HUMA_SHERLY.RUMI_VALOR.RAZ%c3%93N.NEUTR%c3%93FILO .LINFOCITO.PREDICTOR.SEPSIS.NEONATAL.TEMPRANA.SERVICIO.NEONATOLOG%c3%8dA.HOSPITAL.NACIONAL.DOS.MAYO.pdf
20. Arcagok BC, Karabulut B. Platelet to Lymphocyte Ratio in Neonates: A Predictor of Early onset Neonatal Sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019055.
21. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2019 May 27 [cited 2021 Apr 12];19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537433/>
22. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Jun 29 [cited 2021 Apr 12];97(26). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039688/>

ANEXOS

ANEXO A

Permiso y autorización de acceso a las bases de datos del Hospital General Guasmo Sur

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
Hospital General Guasmo Sur
Gerencia Hospitalaria

Oficio Nro. MSP-CZ8S-HGGS-GERENCIA-2021-0053-O
Guayaquil, 03 de febrero de 2021

Asunto: En respuesta a: PERMISO PARA REALIZAR INVESTIGACION

Christian Eduardo Delgado Davila
En su Despacho

De mi consideración:

En respuesta al Documento No. MSP-CZ8S-HGGS-UAU-2021-0061-E, por medio del cual solicita autorización para desarrollar el tema de investigación *"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"*.

Por lo antes expuesto y en relación a la documentación entregada con antelación al Departamento de Docencia e Investigación, su solicitud es **FAVORABLE**.

Particular que comunico para fines pertinentes.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente
Dr. Rody Ecuador Santacruz Yépez
GERENTE DEL HOSPITAL GENERAL GUASMO SUR (E)

Referencias:
- MSP-CZ8S-HGGS-UAU-2021-0061-E

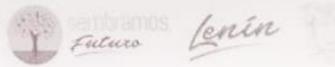
Anexos:
- tesis_delgado.pdf

Copia:
Señora Doctora
María Elena Vera Gordillo
Coordinadora de la Gestión de Docencia e Investigación del Hospital General Guasmo Sur

Señora Doctora
Bella Alicia Vicuña Muñoz
Director/a Asistencial del Hospital General Guasmo Sur

Señor Doctor

Dirección: Av. Cacique Tomalá y Callejón Eloy Alfaro. Código Postal: 090112 / Gye-Ecu
Teléfono: 593-4-3803-600 - www.salud.gob.ec



* Documento firmado electrónicamente por Guipox

1/2

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Hospital General Guasmo Sur
Gerencia Hospitalaria

Oficio Nro. MSP-CZ8S-HGGS-GERENCIA-2021-0053-O

Guayaquil, 03 de febrero de 2021

Marco Fabian Moya Borja
Líder de Investigación del Hospital General Guasmo sur

Señor Magister
Roberto Omar Ortega Sanchez
Responsable de la Gestión de Tecnologías de la Información y Comunicaciones del Hospital General Guasmo Sur

Señor
John Andres Romero Cordero
Responsable de Gestión de Admisiones del Hospital General Guasmo Sur (E)

mmu/MV/BV

Dirección: Av. Cacique Tomalá y Callejón Eloy Alfaro. **Código Postal:** 090112 / Gye-Ecu
Teléfono: 593-4-3803-800 - www.salud.gob.ec



sembramos
Futuro

Lenin



2/2

*Documento firmado electrónicamente por Quiqui



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Delgado Dávila, Christian Eduardo**, con CI: 0950369199 y **Mora Mazón, Patricio Alexander**, con CI: 0706572690, autores del trabajo de titulación **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**, previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 01 de mayo del 2021

f.

Delgado Dávila, Christian Eduardo

C.C: 0950369199

f.

Mora Mazón, Patricio Alexander

C.C: 0706572690



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	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		
AUTOR(ES)	Delgado Dávila, Christian Delgado Mora Mazón, Patricio Alexander		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Briones Jiménez, Roberto Leonardo		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Medicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	01 de mayo del 2021	No. DE PÁGINAS:	30
ÁREAS TEMÁTICAS:	Neonatales, Sepsis neonatal, Conocimientos, actitudes y prácticas del personal de salud, Estrategias de control perinatal, Nuevas tecnologías		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Sepsis neonatal, índice neutrófilos-linfocitos, índice plaquetas-linfocitos, NLR, PLR, neonatos, neutrófilos, linfocitos		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):	<p>OBJETIVO: Comparar la eficacia de los biomarcadores NLR versus PLR como predictores tempranos de sepsis neonatal, en pacientes del Hospital General Guasmo Sur. MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de diseño descriptivo, observacional, retrospectivo, de cohorte transversal, con muestra de 78 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal, que cumplían criterios de selección. El análisis de datos fue realizado vía SPSS versión 26. Se aplicó el Test de Fisher para comparación de pruebas diagnósticas, el análisis de la curva de ROC para cálculo de especificidad y sensibilidad óptima para valores de NLR y PLR, y el cálculo del coeficiente Kappa para medir concordancia diagnóstica. RESULTADOS: El punto de corte más óptimo para el índice neutrófilo-linfocito como predictor de sepsis neonatal fue 4.427, AUC=0.495 (p = 0.334). El punto de corte más óptimo para el índice plaqueta-linfocito es 164.749, AUC=0.534 (p = 0.067). Se observó una S 20%, E 94.8 %, VPP 57.1%, VPN 77.5% y exactitud diagnóstica de 69.23% en el NLR, versus S 30%, E 82.8 %, VPP 37.5%, VPN 77.4% y exactitud diagnóstica de 75.64% en el PLR. Se evidencia además una índice kappa de 0.137 en el NLR versus 0.188 en el PLR, que corresponden a niveles de concordancia pobres. CONCLUSIÓN: El índice plaquetas-linfocitos es más eficaz que el índice neutrófilos-linfocitos como predictor de sepsis neonatal en pacientes del Hospital General Guasmo Sur, pese a que ninguno alcanza la significación estadística aceptada para ser pruebas diagnósticas de utilidad por sí solas.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-96 761 1740 +593-99 787 3965	E-mail: patomoramazon@gmail.com christiandelgadodavila@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Briones Jiménez, Roberto Leonardo		
	Teléfono: +593-99 130 7242		
	E-mail: - rbriones57@gmail.com		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			