

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**“RAZÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS
NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, 2020”**

AUTOR:

Valencia Carrasco, Wilson

ASESOR:

M.C. Víctor Raúl Chávez Rojas

Cajamarca-Perú

2021

DEDICATORIA

A mis padres por haberme ayudado a lograr este tan importante trabajo y a seguir adelante.

A mis hermanos, sobrinos, amigos y a todos los que me apoyaron en el desarrollo de esta tesis.

A mi asesor por brindarme su consejo.

AGRADECIMIENTOS

Al Creador Cielo y de la Tierra, por darnos la vida y por permitir estos momentos agradables de sustentación de tesis.

A mi familia por su apoyo incondicional.

A mi asesor Dr. Víctor Raúl Chávez Rojas, por su tiempo brindado en guiarme en la elaboración de esta tesis.

GRACIAS.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad diagnóstica del índice neutrófilo linfocito (INL) en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo, como predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2020.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, de test diagnóstico. Estuvo formado por 49 neonatos con sepsis neonatal, de ellos 24 fue confirmado con hemocultivo positivo y clínica, 49 fueron casos probables con hemocultivo negativo.

Resultados: En la curva ROC al graficar las coordenadas de sensibilidad y de 1-especificidad se encontró que el mejor punto de corte para nuestro estudio fue de 2.92 a partir de lo cual se logró encontrar una sensibilidad de 54.2%, especificidad de 60%, valor predictivo positivo de 56.5%, valor predictivo negativo de 57.7% y exactitud diagnóstica de 57.1%. Es decir, a este nivel de corte, la prueba es útil para utilizarlo en el diagnóstico de la sepsis. El área bajo la curva fue mayor a 0.5 lo cual significa que es una prueba diagnóstica ideal, que permitirá discernir con menos error entre los enfermos de los sanos. En cuanto a la concordancia, el coeficiente kappa fue de 0.78 (buena concordancia), lo que significa que hay buena correlación entre hemocultivo y INL.

Conclusiones: El índice neutrófilo linfocito es un buen marcador rápido, sencillo, útil, y costo-efectivo en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca

Palabras clave: Índice neutrófilo linfocito, hemocultivo, curva ROC, coeficiente kappa.

ABSTRACT

Objective: To determine the diagnostic utility of the neutrophil lymphocyte index (INL) in terms of sensitivity, specificity, positive predictive value and predictive value, as a predictor of early neonatal sepsis in the neonatology service of the Cajamarca Regional Teaching Hospital, during the year 2020.

Material and methods: An analytical, diagnostic test study was carried out. It consisted of 49 neonates with neonatal sepsis, of which 24 were confirmed with positive blood culture and clinical, 49 were probable cases with negative blood culture.

Results: In the ROC curve, when plotting the sensitivity and 1-specificity coordinates, it was found that the best cut-off point for our study was 2.92, from which it was possible to find a sensitivity of 54.2%, specificity of 60%, predictive value 56.5% positive, 57.7% negative predictive value and 57.1% diagnostic accuracy. That is, at this cut-off level, the test is useful for use in the diagnosis of sepsis. The area under the curve was greater than 0.5, which means that it is an ideal diagnostic test, which will allow discerning with less error between the sick and the healthy. Regarding agreement, the kappa coefficient was 0.78 (good agreement), which means that there is a good correlation between blood culture and INL.

Conclusions: The neutrophil lymphocyte index is a good, fast, simple, and cost-effective biomarker in the diagnosis of early neonatal sepsis at the Regional Teaching Hospital of Cajamarca

Keywords: Neutrophil lymphocyte index, blood culture, ROC curve, kappa coefficient.

ÍNDICE

1. Introducción.....	8
2. El problema científico y los objetivos.....	9
A. Definición y delimitación del problema.....	9
B. Formulación del problema.....	9
C. Justificación.....	9
D. Objetivos de la investigación.....	10
Objetivo general.....	10
Objetivo específico.....	10
3. Marco teórico.....	11
A. Antecedentes del problema.....	11
B. Bases teóricas.....	14
C. Definición de términos básicos.....	20
4. Formulación de hipótesis y delimitación de variables.....	22
A. Hipótesis.....	22
B. Variables.....	23
C. Operación de variables.....	23
5. Metodología.....	24
A. Tipo de estudio.....	24
B. Población.....	24
C. Muestra.....	24
D. Criterios de inclusión.....	24
E. Criterios de exclusión.....	24
Técnicas de recolección de datos.....	24
Análisis estadístico de datos.....	25
6. Resultados	27
7. Discusión.....	40
8. Conclusiones.....	42
9. Recomendaciones.....	43
10. Referencias bibliográficas.....	44
11. Anexos.....	48

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS:

Tabla N °1. Características de los recién nacidos incluidos en la investigación...	27
Tabla N °2. Microorganismos aislados en las muestras.....	28
Tabla N °3. Antecedentes maternos incluidos en la investigación.....	29
Tabla N °4. Valores de INL obtenido de las historias clínicas	29
Tabla N °5. Valores predictivos del INL para un valor de corte de 6.7.....	30
Tabla N °6. Coeficiente kappa del INL para un valor de corte de 6. 7.....	30
Tabla N °7. Punto de corte ideal obtenido de la curva ROC.....	37
Tabla N °8. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del INL a un punto de corte de 2.92.....	38
Tabla N °9. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del INL a un punto de corte de 2.92.....	38
GráficoN°1. Frecuencia de microorganismos hallados en el estudio.....	31
Gráfico N°2. Antecedentes maternos y sus porcentajes.....	31
Gráfico N°3. Valores de INL obtenido del hemograma, de las 24 muestras con hemocultivo positivo.....	31
Gráfico N° 4. Gráfico de la curva ROC en términos de sensibilidad y 1-especificidad.....	35

1. INTRODUCCIÓN:

El diagnóstico precoz de la sepsis neonatal ha sido muy decisivo ya que de ella depende la vida de los neonatos, su pronóstico y su calidad de vida.

La sepsis neonatal representa un problema de salud pública mundial ya que la incidencia general de sepsis neonatal varía de uno a ocho casos por cada 1000 nacimientos¹.

Cerca de 500,000 neonatos fallecen por año debido a infecciones neonatales, que es un 15 por ciento del total de fallecimientos en recién nacidos.

La prevalencia es más elevada en pre términos tardíos respecto a los nacidos a término.

En estados unidos se realizó una investigación de cohorte observacional durante 11 años, lo cual detectó una frecuencia de 4.4 casos de sepsis en cada mil RN prematuros tardíos.

La sepsis neonatal también es un problema de salud en Perú ya que su incidencia fue de 4,1 por cada 1000 nacimientos³. La mortalidad fue de 0,97 por cada 1000 nacimientos y letalidad: 23,5%; de acuerdo a lo publicado en una investigación hecha en lima.

Los métodos de laboratorio en la sepsis neonatal son variados y cada vez van en aumento con el avance de la ciencia, para lo cual deberíamos estar preparados para elegir el método que es más costo beneficio, según la necesidad y circunstancia que tiene cada paciente y de acuerdo a la capacidad resolutive del hospital.

2. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS:

A. Definición y delimitación del problema:

El éxito en el rápido diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal temprana ha disminuido la morbimortalidad de los recién nacidos en los hospitales de todo el mundo.

La sepsis neonatal es un problema grave, debido a la elevada incidencia y prevalencia en uci neonatales. Existen varias pruebas creados para el diagnóstico de sepsis, siendo el Gold estándar el hemocultivo positivo. El problema es que no es un procedimiento rápido, y debido a sus falsos negativos¹⁷; hace necesario crear test diagnósticos rápidos que tengan sensibilidad cercana al 100%, para dar un diagnóstico oportuno y toma de decisiones más óptimas. Faltan investigaciones locales para comprobar cual método diagnóstico es el más útil. Debido a ello se decide investigar la efectividad de un método diagnóstico: razón neutrófilo linfocito (INL) en relación al hemocultivo y así ser corroborar el valor predictivo que tiene en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca. Y eso reflejara su grado de impacto positivo que tiene en los hospitales.

B. Formulación del problema.

¿Es el índice neutrófilo linfocito factor predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020?

C. Justificación:

Esta investigación es importante para conocer el verdadero valor práctico que tiene el índice neutrófilo linfocito en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana

La finalidad que tiene esta investigación es para determinar el valor predictivo de este método diagnostico que es muy rápido (se obtiene del hemograma), accesible y que es costo-beneficio ¹⁸ en el diagnóstico de la sepsis neonatal. Se desarrolla esta investigación para definir la utilidad y la capacidad diagnóstica que tiene la razón neutrófilo linfocito.

D. Objetivos de la Investigación:

OBJETIVO GENERAL:

Establecer si el índice neutrófilo linfocito es factor predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo de la razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020

Calcular la exactitud diagnóstica del índice neutrófilo linfocito a través de las curvas ROC en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.

Identificar al microorganismo más frecuente en sepsis neonatal temprana el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.

Identificar el mejor punto de corte en la curva ROC, del índice neutrófilo linfocito en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.

Calcular el coeficiente Kappa para determinar el grado de concordancia entre el hemocultivo y el índice neutrófilo linfocito en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.

3. MARCO TEÓRICO:

A. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

INTERNACIONALES Y NACIONALES:

Karabulut B, et al ; desarrollaron un estudio con la finalidad de ver la utilidad del índice neutrófilo linfocito Trabajaron con 63 archivos de recién nacidos para incluir 30 recién nacidos a término con sepsis temprana, incluyeron 30 recién nacidos a término con ictericia fisiológica como grupo de control. NLR tenía un área bajo la curva (AUC) de 0,891 para la predicción de sepsis temprana. A un nivel de corte de 1,42, el NLR tenía una sensibilidad del 88%, una especificidad del 84%, un valor predictivo positivo (VPP) del 84,6% y un valor predictivo negativo (VPN), del 87,5%².

Ávalos S, et al; en un estudio calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la neutrofilia para valorar la utilidad diagnóstica de los neutrófilos en sepsis neonatal. Para lo cual incluyo a 30 pacientes con hemocultivo positivo Se comparó con un grupo control, dados de alta sin sospecha de infección. Se utilizó la prueba de chi cuadrado, comparación de medias por pruebas no paramétricas y la curva operativa dependiente del operador (ROC). El análisis de los verdaderos positivos y los falsos positivos con la curva ROC mostró un área bajo la curva para los leucocito para los neutrófilos 0,57 (IC 95% 0,43 - 0,71, lográndose una sensibilidad de 43 %, Especificidad 80 %; VPP: 44% y un VPN: 58%³.

Omran A, et al; llevaron a cabo una investigación con el propósito de determinar la utilidad del INL en sepsis neonatal temprana (SNT), a través de estudio prospectivo, trabajaron con muestras de 70 recién nacidos (RN) a término: 20 fueron casos con sepsis probable y 15 presentaron sepsis clínica confirmada; los restantes hicieron de controles sanos; se logró determinar que el INL a un punto de corte de 2.7, llegó a una 80% de sensibilidad frente a un 57.1% de especificidad⁴.

Alkan S, et al; realizaron un estudio con el propósito de verificar la utilidad del INL en el diagnóstico de SNT, incluyó a 127 RN pre término con sospecha de sepsis quienes a quienes se les tomó la muestra del hemocultivo; detectándose que el INL logró: sensibilidad (73%), especificidad (78%) y exactitud diagnóstica (76%)⁵.

Can E, et al; llevaron a cabo una investigación utilidad del INL en el diagnóstico de SNT, incluyó 122 neonatos con sepsis sospechada; concluyendo que el punto de corte óptimo del INL fue 6.7; a través de ello se logró una 97.4% de sensibilidad, 100% de especificidad; y exactitud diagnóstica (99%)⁶.

Gürol G, et al; hicieron un estudio cuya finalidad fue de identificar la utilidad del INL en sepsis neonatal temprana, incluyó a 1468 RN, según niveles de pro calcitonina; se detectó que un INL a un punto de corte de 5 tenía una buena correlación con los valores elevados de pro calcitonina⁷.

Nayak M, et al; realizaron un estudio cuyo Objetivo fue Encontrar la utilidad diagnóstica de la relación entre neutrófilos y linfocitos (NLR) en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal. Se revisaron los registros de casos de todos los neonatos sépticos con hemocultivo positivo ingresados en el 2018. Resultado Un total de 41 recién nacidos con hemocultivo positivo y 52 recién nacidos no sépticos se inscribieron en este estudio.

El NLR medio de los recién nacidos sépticos ($3,88 \pm 1,78$) fue significativamente mayor en comparación con los recién nacidos no sépticos ($2,3404 \pm 1,98$) ($p = 0,045$). Para el diagnóstico de sepsis, NLR en el punto de corte $> 1,7$ tuvo una sensibilidad y especificidad de 68,3% y 46,2%, respectivamente; logró una AUC: 0,623 ($p = 0,042$), respectivamente⁸.

Sumitro K, et al. Se buscó analizar la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) como marcador alternativo de sepsis neonatal. Realizó un estudio transversal, Se obtiene un valor de corte de NLR utilizando una curva característica de funcionamiento del receptor.

Sus resultados fueron lo siguiente: Los recién nacidos con NLR de 2,12 tienen el área bajo la curva de 0,630 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,528-0,741). Los recién nacidos con $NLR \geq 2,12$ en sepsis neonatal clínica tenían casi el doble de riesgo de proporcionar resultados de hemocultivos positivos¹²

Huang Z, et al. Se seleccionaron pacientes de 14 estudios (n = 11.564) para su evaluación. Nueve estudios (1371 pacientes) analizaron el NLR en estos pacientes. Nueve estudios (10 685 pacientes) evaluaron el valor pronóstico de NLR para la sepsis; los resultados combinados mostraron que un NLR más alto se asoció con un pronóstico desfavorable en pacientes con sepsis, concluyendo que este metanálisis indica que NLR puede ser un biomarcador pronóstico útil de pacientes con sepsis y que valores más altos de NLR pueden indicar pronósticos desfavorables en estos pacientes¹⁰.

En el estudio publicado por Rumi Pérez, Shirley M, se realizó la investigación para determinar la sensibilidad y especificidad, valores predictivos y la exactitud diagnóstica del INL como predictor de sepsis temprana en RN, incluyendo 213 pacientes de distintas edades gestacionales, logró determinar el punto de corte más óptimo y la mejor área debajo de la curva (ROC). Respecto al INL logró una sensibilidad de 55.4%, especificidad (86.9%), VPP (73.0%), VPN (75.3%) y una exactitud diagnóstica de 75% a un punto de corte de 6.18¹⁶.

LOCAL:

No existen estudios locales, por lo que he decidido realizar este test diagnóstico y aplicarlo en el hospital de Cajamarca y así hallar el verdadero valor práctico del Índice neutrófilo linfocito.

B. BASES TEÓRICAS:

La sepsis neonatal temprana es la que ocurre entre las 72 primeras horas porque fuera de ella ya se considera tardía⁹.

La sepsis representa un desafío para los servicios de neonatología a nivel mundial. La infección puede ser de origen bacteriano, viral, fúngico o por rickettsias. La sepsis neonatal causa varias infecciones sistémicas del recién nacido afectando distintos órganos.

Se asocian con un aumento de estancia hospitalaria prolongada y resultados del neurodesarrollo a largo plazo potencialmente deficientes. De los recién nacidos (RN) que sobreviven, aproximadamente un cuarto tienen secuelas neurológicas significativas como consecuencia de la afectación del sistema nervioso central (SNC), shock séptico o hipoxemia secundaria a enfermedad pulmonar.

Las estrategias que pueden prevenir y tratar a los neonatos con sepsis son esenciales para acelerar el progreso de la supervivencia del recién nacido. Sin embargo, en muchos países en desarrollo, la identificación y el tratamiento de los recién nacidos con infección no es satisfactorio y los datos epidemiológicos de los países en desarrollo mostraron diferencias en la incidencia.

Incidencia:

La incidencia general de sepsis neonatal varía entre 1 y 8 casos por cada 1000 Recién nacidos vivos. En el continente americano, el 17% de las muertes neonatales en Sudamérica se atribuyen a la sepsis neonatal.

En la selva peruana, la sepsis neonatal es también una causa importante de morbilidad y muertes neonatales después de la prematurez y la asfixia del nacimiento es responsable del 24% de las muertes neonatales con una tasa de incidencia tan alta como 10 por cada 1000 nacidos vivos.

Incidencia:

Sepsis de inicio temprano

.Según la edad gestacional (EG):

- EG <25 semanas: 3.5 por ciento
- EG 25 a 28 semanas: 1.9 por ciento
- EG ≥29 semanas: 1 por ciento

.Según el peso al nacer (PN):

- PN <400 a 500 g: 1.7 por ciento
- PN 501 a 750 g: 2.2 por ciento
- PN 751 a 1000 g: 1.9 por ciento
- PN 1001 a 1250 g: 1.5 por ciento
- PN 1251 a 1500 g: 0.8 por ciento

Microorganismos asociados:

Los microorganismos más abundantes en sepsis neonatal tempranos son el *estreptococo del grupo b* (SGB) y la *E. Coli* en aproximadamente 67 % de los casos, seguido por la infección por *listeria monocytogenes*²⁶.

Los *Enterococcus* son gérmenes gran positivos del grupo “D” de Lance Field (Clasificación de los estreptococos), los cuales junto a los *Staphylococcus coagulasa negativo* juegan un rol destacado en la SNT¹¹.

Estafilococo coagulasa negativo (CoNS): La importancia de CoNS como patógeno de sepsis temprana es incierta, ya que es difícil determinar si un hemocultivo positivo para CoNS se debe a sepsis o es un contaminante. Las infecciones por

Staphylococcus aureus generalmente se asocian en afectaciones de la piel y de huesos.

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y las asociadas a *enterobacterias* no se asocian a sepsis neonatal temprana sino más bien a la tardía. Entre los hongos la *cándida* también es representativa.

Los patrones de patógenos asociados con la sepsis neonatal han cambiado con el tiempo. La incidencia de GBS de inicio temprano ha disminuido con el uso de profilaxis antibiótica intraparto (IAP).

Fisiopatología:

Después del reconocimiento de una señal que puede provenir de un agente patógeno o señales de daño endógenas, se presenta un aumento en la producción de varias clases de mediadores inflamatorios y antiinflamatorios, como los reactantes de fase aguda, interleucinas y otras moléculas. Se ha planteado que estos mediadores podrían servir como biomarcadores de SN y que podrían ser de ayuda para establecer su diagnóstico, ayudando así con la disminución del uso innecesario de antibióticos.

La frecuencia de linfocitos T y B circulantes diferenciados a células de memoria y efectoras solo alcanzan hasta el 10% del total de linfocitos del RN. 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. Adicionalmente, los RN pretérmino carecen de la habilidad de formar redes extracelulares y péptidos antimicrobianos que eliminan microorganismos mediante las especies reactivas de oxígeno. Los factores del sistema del complemento como C3a, Factor H, Factor I también están disminuidos en los RN pretérmino, lo que limita el reconocimiento, opsonización y aclaramiento de patógenos. El plasma neonatal tiene una disminución importante en la actividad opsonizadora, comparada con los adultos, lo que incrementa el riesgo de sepsis.

Clínica:

La clínica es inespecífica entre los cuales incluye a: taquicardia fetal, fiebre o hipotermia, taquipnea, dificultad respiratoria, uso de la musculatura accesorio, tirajes, apnea, ictericia, alteraciones en el sueño vigilia, llanto, pobre succión, entre otros¹².

Debido a que los signos y síntomas de la sepsis pueden ser sutiles, cualquier desviación del patrón habitual de actividad o alimentación de un bebé debe considerarse como una posible indicación de infección bacteriana sistémica.

Sepsis grave y shock séptico: la sepsis se considera grave cuando se asocia con disfunción cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda o disfunción en dos o más sistemas de órganos. La respuesta inflamatoria sistémica del huésped produce mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, lo que contribuye a la disfunción multiorgánica (SIRS). El shock séptico produce una perfusión tisular inadecuada.

El agente etiológico subyacente también puede influir en la presentación clínica. Por ejemplo, la sepsis gramnegativa se asocia con un curso más fulminante de sepsis grave y / o shock séptico, que puede provocar la muerte en 48 horas. En un estudio retrospectivo de un solo centro de salud, 49 de 825 episodios de sepsis neonatal de inicio tardío fueron fulminantes (definidos como letales dentro de las 48 horas). El patógeno bacteriano aislado y sus frecuencias relativas fueron especies de Pseudomonas (56 %), E. coli (19 %), especies de Enterobacter (14 %), especies de Klebsiella (13 %). Incluyó a neonatos de diversas edades gestacionales.

Diagnóstico:

Lo primero es la sospecha diagnóstica según los antecedentes maternos, al corroborarse con proteína C reactiva (PCR) positiva (que un marcador inflamatorio), pro calcitonina con niveles altos u otros análisis de laboratorio logramos clasificarlo como sepsis probable. Y una vez hayamos demostrado el germen en el hemocultivo se hablará de sepsis confirmada¹³.

Hemocultivo: Puede obtenerse mediante punción venosa o punción arterial, o mediante muestreo de una arteria umbilical o un catéter de acceso vascular recién insertados. La sensibilidad del hemocultivo para detectar bacteriemia neonatal

depende del número de cultivos obtenidos y del volumen de sangre utilizado para inocular cada frasco de cultivo.

Sin embargo, la sensibilidad en enfermos de muy bajo peso al nacer. Además, el uso de antibióticos ante parto puede afectar negativamente la sensibilidad del hemocultivo²

Cabe resaltar que también existen falsos negativos y falsos positivos en los hemocultivos ya sea por motivos inherentes o no a la prueba, a la obtención de la muestra, o al número de colonias de la muestra. En caso de falsos negativos el resultado del hemocultivo sale negativo pero el neonato presenta clínica muy sugestiva o clínica no explicada por otras afecciones.

Muestreo de sangre: Las siguientes consideraciones son importantes al obtener un hemocultivo:

- ✚ Número de cultivos: Obtenemos al menos un cultivo antes de iniciar la terapia antibiótica empírica en recién nacidos con una alta sospecha clínica de sepsis.
- ✚ Volumen de sangre: El volumen óptimo de sangre se basa en el peso del bebé. Un volumen sanguíneo mínimo de 1 ml es deseable para la detección óptima de bacteriemia cuando se usa una botella de cultivo de sangre. El volumen óptimo sugerido es de 2 ml para bebés que pesan ≤ 3 kg y 3 ml para aquellos que pesan > 3 a 5 kg. Se desaconseja dividir este volumen en dos alícuotas para inocular una botella de cultivo anaeróbico y aeróbico, ya que es probable que disminuya la sensibilidad.
- ✚ Tiempo para la positividad: Los sistemas automatizados para el monitoreo continuo de los hemocultivos han acortado el tiempo para identificar hemocultivos positivos. En la mayoría de los casos de sepsis neonatal, los hemocultivos se vuelven positivos en 24 a 36 horas
- ✚ Distinguir la infección de la contaminación: Un hemocultivo positivo es diagnóstico de sepsis cuando se aísla un patógeno bacteriano conocido. El aislamiento de la flora de la piel (p. Ej., Difteroides) sugiere contaminación en lugar de infección.

El PCR es pues un reactante que aumenta en situaciones agudas, una gran variedad de afectaciones puede elevarlo por lo que no es útil su valor aislado. Presenta elevada diferencia entre sensibilidad vs especificidad.¹⁴

Un nivel elevado de PCR por sí solo no justifica la continuación de los antibióticos empíricos durante más de 48 horas en lactantes con buena apariencia y con resultados de cultivo negativos. Se puede justificar una evaluación adicional para investigar explicaciones alternativas para valores de PCR persistentemente elevados.

El índice neutrófilo inmaduro/total, también nos ayuda en el diagnóstico ya que un valor de mayor o igual a 0.2 tiene una elevada sensibilidad. Pero tiene el error de que puede presentarse elevado en lactantes no infectado.

En nuestro estudio incluimos al índice neutrófilo linfocito (INL) que según los científicos es un marcador de bacteriemia muy útil y rápida.

Uno de las explicaciones más convincentes de utilizar el índice neutrófilo linfocito se basa principalmente en el vínculo fisiológico entre neutrofilia y linfopenia con inflamación sistémica. Los linfocitos actúan regulación de la respuesta inflamatoria, y su pérdida debido a la apoptosis continúa inducida por sepsis puede conducir a la supresión del sistema inmune y la no resolución de la inflamación¹⁶

Cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR): Se debe considerar una punción lumbar en todos los recién nacidos para los que se realiza una evaluación de sepsis por hemocultivo y clínica neurológica. La interpretación del LCR debe tener en cuenta las variaciones debidas a la edad gestacional, la edad cronológica y el peso al nacer. Métodos de diagnóstico molecular: Las técnicas moleculares (por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa, microarrays, y la fluorescencia en técnicas de análisis de hibridación in situ) pueden ofrecer un método más oportuna fiable para el diagnóstico de cultivos de sangre, ya que tienen un tiempo de respuesta más rápido, requieren más pequeña volúmenes de sangre, y no se ven afectados por la administración de antibióticos ante parto.

Radiografía de tórax en pacientes con dificultad respiratoria para diferenciar de neumonía y síndrome de dificultad respiratoria .La glucosa en suero para diferenciarse de la hipoglucemia.

Detección metabólica para diferenciar de los errores innatos del metabolismo

El cultivo de orina obtenido por sonda o toma de vejiga debe incluirse en la evaluación de sepsis para lactantes > 6 días de edad. No es necesario realizar un uro cultivo de forma rutinaria porque es altamente sugestivo de infección.

Pro calcitonina: Las concentraciones aumentan 2 horas después del inicio de un episodio infeccioso, máximo a las 12 horas. La pro calcitonina igual o mayor que 0,34 ng/mL es tomada como el valor de corte, la sensibilidad en el diagnóstico de sepsis neonatal es de 100 %, la especificidad de 96,5 % y el valor predictivo negativo (VPN) de 100 %. La pro calcitonina en sangre de cordón umbilical también es útil ¹⁵.

Interleucina 6: La elevación de IL6 es, por tanto, muy precoz y puede cuantificarse a partir de la primera hora de infección. A partir de las 24 - 48 horas del inicio de la infección, los niveles de IL6 disminuyen hasta ser indetectables, por lo que no existen diferencias entre neonatos sanos y enfermos en ese momento por eso deberíamos tener buena capacidad para diferenciar aquello.

Tratamiento: Primero es el tratamiento empírico, luego el tratamiento específico según los hallazgos microbiológicos.

Ampicilina + amino glucósido (Amikacina o Gentamicina).

Si hay sospecha de meningitis: Ampicilina + Cefotaxima

En casos de aislamientos de Gram + distintos de SGB (*S. aureus* o *Staphylococcus coagulasa negativos*): Iniciar vancomicina u oxaciclina (si es meticilina-sensible)

Si es *Candida albicans*: Fluconazol. Si hay antecedentes de profilaxis con fluconazol o hay compromiso del SNC: Anfotericina B desoxicolato.

Recién nacido infectado VHS: Aciclovir IV (60mg/kg) en 3 dosis, etc.

C. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS:

- Sensibilidad: Es la capacidad de la prueba en resultar positivo en sujetos verdaderamente enfermos. A una mayor sensibilidad habrá menores casos de falsos negativos.
- Especificidad: Es la capacidad de la prueba de dar negativo en los casos realmente sanos²². Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten, por lo tanto, valorar la validez de una prueba diagnóstica. Sin embargo,

carecen de utilidad en la práctica clínica. Tanto la sensibilidad como la especificidad proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad.

- Curva ROC: Traducido significa, curva característica de funcionamiento del receptor. Método estadístico útil para hallar el nivel de exactitud diagnóstica de un test en estudio. Se utiliza además ubicar el punto de corte punto en el cual se obtiene la sensibilidad y especificidad más elevada. Además, se emplea para calcular el área debajo de la curva y así ver el grado de discriminación diagnóstica del test. Medida única e independiente de la prevalencia de la enfermedad en estudio. El AUC refleja qué tan bueno es el test para discriminar pacientes con y sin la enfermedad a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles.
- Valor predictivo positivo (VPP): Probabilidad de que un positivo este enfermo.²¹
- Valor predictivo negativo (VPN): Probabilidad de que un negativo este sano. Los valores predictivos (positivo y negativo) miden la eficacia real de una prueba diagnóstica. Dan la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado de la prueba diagnóstica. Dependen de la prevalencia de una enfermedad, es decir, del porcentaje de una población que está afectada por esa determinada patología.
- índice neutrófilo linfocito: (INL): Obtenido del hemograma, usado en enfermedades infecciosas.
- Exactitud diagnóstica: Probabilidad de que el test prediga la presencia o ausencia de la enfermedad.
- Sepsis: Disfunción orgánica potencialmente mortal.²³ La sepsis es la respuesta abrumadora y extrema de su cuerpo a una infección. La sepsis es una emergencia médica que puede ser mortal. Sin un tratamiento rápido, puede provocar falla orgánica e incluso la muerte.
- Sepsis temprana: la que ocurre antes de las 72 horas según la mayoría de autores.

- Sospecha de sepsis: Cuando tiene clínica sugestiva, y antecedentes maternos llamativos²⁴.
- Sepsis probable: Cuando a una sepsis probable lo sacamos un PCR, un hemograma positivo o un hemocultivo negativo en neonatos con síntomas.
- Sepsis confirmada: Se logra a través de un hemocultivo positivo. Tener cuidado con los hemocultivos falsos positivos generalmente asociado a la contaminación de la muestra.
- Kappa: Coeficiente que determina el nivel de concordancia entre dos test diagnósticos. Sin considerar las concordancias atribuidas al azar ²⁵. Es una medida estadística que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para elementos cualitativos (variables categóricas). En general se cree que es una medida más robusta que el simple cálculo del porcentaje de concordancia, ya que κ tiene en cuenta el acuerdo que ocurre por azar.
- Chi cuadrado: Estadístico, que tiene distribución de probabilidad del mismo nombre, sirve para someter a prueba hipótesis referidas a distribuciones de frecuencias. En términos generales, esta prueba contrasta frecuencias observadas con las frecuencias esperadas de acuerdo con la hipótesis nula.

4. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

A. Hipótesis:

Hipótesis nula: el índice neutrófilo linfocito carece de valor predictivo en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.

Hipótesis alterna: el índice neutrófilo linfocito posee valor predictivo en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.

B. Variables:

5. Variable independiente: INL

6. Variable dependiente: Sepsis temprana

7. Variable interviniente: edad gestacional, sexo.

Operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador/índice	Tipo de variable	Fuente
Índice neutrófilo linfocito	Los neutrófilos y linfocitos se hacen positivo cuando hay infección	Coeficiente neutrófilo linfocito	≥ 2.92 (en caso de nuestro estudio).	Cuantitativa Continua	Historia Clínica
Sepsis neonatal Temprana	Infección que ocurre antes de las 72h de haber nacido	Situación del recién nacido: si es que tiene o no la enfermedad	Sano/Enfermo	Cualitativa Nominal	Historia Clínica
Sexo	Identificación sexual del neonato	Sin considerar genitales ambiguos	Masculino/ Femenino	Cualitativa Nominal	Historia clínica
Edad gestacional	Edad de desarrollo fetal	Considerado a partir de la FUR	Semanas	Cuantitativa Discreta	Historia clínica

5. METODOLOGÍA

- A. Tipo de estudio: Observacional, analítico y de pruebas diagnósticas.
- B. Población:
 - Población universo: neonatos atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.
 - Población elegible: neonatos con cuadro sugestivo de sepsis neonatal atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.
- C. Muestra: neonatos que cumplan los criterios de selección en los intervalos de plazo definido (2020).
- D. Criterios de inclusión
 - Recién nacidos con sepsis confirmada con hemocultivo positivo y clínica
 - Recién nacidos de ambos sexos
 - Recién nacidos con historias clínicas completas.
 - Sólo casos de sepsis bacteriana.
- E. Criterios de exclusión:
 - Neonatos que recibieron antibiótico profilaxis antes de obtener la muestra sanguínea del hemocultivo.
 - Neonatos con clínica no relacionada a sepsis y con eventos que pueden generar falsos positivos.
 - Recién nacidos con historias clínicas no completas.

Técnicas de recolección de datos:

- Presente el documento al hospital de Cajamarca para que nos autoricen las historias clínicas de los pacientes con sepsis bacteriana confirmada y sepsis bacteriana probable. Ubiquemos a las historias clínicas del estudio a través del cie 10.
- Acudí al almacenamiento de historias clínicas con el formato de recolección de datos para recolectar información contributaria al estudio, entre ellos el valor del INL.

- A continuación, recopilé la información, ordené, lo organicé, y lo pasé a Word y Excel, para empezar a sistematizar la información. Desarrollé con éxito el desarrollo de la tesis a través de toda la información recolectada.

Análisis estadístico de datos:

Utilicé el programa SPSS, para determinar los valores predictivos del test diagnóstico. Además, se calculó el coeficiente kappa (mide la concordancia de test) Realicé la gráfica y la interpretación de la curva ROC para determinar la exactitud diagnóstica y para determinar el grado de discriminación del INL lo hice a través de la medición del AUC (Área bajo de la curva, por sus siglas en inglés).

Se calculó el valor del Chi cuadrado (utilizado en el contraste de hipótesis) ²⁹, para ver si es que la hipótesis nula se acepta o se rechaza (p<0.05)

Fórmulas para calcular la índice kappa, el chip cuadrado, y el tamaño de la muestra:
CÁLCULO DEL ÍNDICE DE KAPPA:

$K = (P_0 - P_e) / (1 - P_e)$; En donde:

P₀: Acuerdo observado; P_e: Acuerdo esperado.

VALORACIÓN DEL ÍNDICE KAPPA ⁽²⁷⁾

VALOR DE KAPPA	FUERZA DE LA CONCORDANCIA
0.20	Pobre
0.21-0.40	Débil
0.41-0.60	Moderada
0.61-0.80	Buena
0.81-1.00	Muy buena

CÁLCULO DE CHI CUADRADO(χ^2); $\chi^2 = \sum (O_i - E_i)^2 / E_i$;

En donde:

O_i : Evento observado.

E_i : Evento esperado

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Usamos la fórmula que se aplica para muestras de una sola población:

$$n_0 = \frac{(z_{\alpha})^2 p q}{E^2}$$

E^2

En donde:

N : Tamaño de la muestra buscado.

$Z(\alpha)$: Coeficiente de confiabilidad: toma el valor de 1.96 debido a que el nivel de confianza es 95%.

E : Es el error máximo aceptado en el estudio de investigación.

p : Probabilidad de que ocurra el evento estudiado.

q : probabilidad de que no ocurra el evento estudiado

OBTENEMOS:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (p) (q)}{(0.05)^2}$$

$$(0.05)^2$$

Resultando:

$$n=44$$

6. RESULTADOS

Tabla N°1. Características recolectadas de los neonatos incluidos en el estudio del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020

Características	SEPSIS NEONATAL TEMPRANA		
	HEMOCULTIVO POSITIVO n=24	HEMOCULTIVO NEGATIVO n=25	
Sexo			
-Masculino	19(79.2%)	12(48.0%)	
-Femenino	5(20.8%)	13(52.0%)	
Edad gestacional			
-Pos término	0(0.0%)	0(0.0%)	p<0.05
-A término	12(50.0%)	13(52.0%)	
-Pre término leve	9(37.5%)	8(32.0%)	
-Pre término moderado	3(12.5%)	4(16.0%)	
-Pre término extremo	0(0.0%)	0(0.0%)	
Clínica			
-Dificultad respiratoria	10(41.7%)	6(24.0%)	
-Fiebre	3(12.5%)	1(4.0%)	
-Ictericia	5(20.7%)	4(16.0%)	
-Hipotónico	1(4.2%)	2(8.0%)	
-Pobre succión	3(12.5%)	3(12.0%)	
-Asintomático (Sólo antecedente)	1(4.2%)	7(28.0%)	
-Otros	1(4.2 %)	2(8.0%)	
Condición al alta			
Mejorado	19(79.2%)	23(92%)	
Fallecido	5(20.8%)	2(8%)	

Fuente: Hospital Regional Docente de Cajamarca-archivo de historias clínicas 2020

Tabla N°2. Microorganismos aislados en sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020

Microorganismos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido (hi)	Porcentaje acumulado
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	10.2%	10.20	10.20
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	8.2%	8.16	18.36
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	8.2%	8.16	26.52
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	6.1%	6.12	32.64
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	4.1%	4.08	36.72
<i>Staphylococcus Warner</i>	1	2.0%	2.04	38.77
<i>Staphylococcus pentas</i>	1	2.0%	2.04	40.81
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	2.0%	2.04	42.85
<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	1	2.0%	2.04	44.89
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	2.0%	2.04	46.93
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	2.0%	2.04	48.98
Ninguno	25	51%	51.02	100
Total	49	100	100	

Fuente: Hospital Regional Docente de Cajamarca-archivo de historias clínicas: 2021

Tabla N°3. Antecedentes maternos incluidos en el estudio del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020

SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

	HEMOCULTIVO POSITIVO n=24	HEMOCULTIVO NEGATIVO n=25
Antecedentes		
ITU	1(4.2%)	1(4.0%)
RPM	1(4.2%)	3(12.0%)
VULVOVAGINITIS	1(4.2%)	0(0.0%)
CORONAVIRUS	1(4.2%)	3(12.0%)
NINGUNO	20(83.2%)	18(72.0%)

Fuente: Hospital Regional Docente de Cajamarca-archivo de historias clínicas: 2020

Tabla N°4. Valores del índice Neutrófilo Linfocito (INL) recolectado de los hemogramas.

MUESTRAS CON HEMOCULTIVO (+)	VALOR DEL INL	MUESTRAS CON HEMOCULTIVO (-)	VALOR DEL INL
Muestra N°1	13.5	Muestra N°25	12.63
Muestra N°2	5.96	Muestra N°26	6.38
Muestra N°3	4.80	Muestra N°27	5.94
Muestra N°4	4.58	Muestra N°28	4.55
Muestra N°5	4.50	Muestra N°29	4.23
Muestra N°6	4.40	Muestra N°30	3.89
Muestra N°7	4.34	Muestra N°31	3.79
Muestra N°8	4.05	Muestra N°32	3.75
Muestra N°9	3.45	Muestra N°33	3.43
Muestra N°10	3.40	Muestra N°34	3.05
Muestra N°11	3.27	Muestra N°35	2.90
Muestra N°12	3.07	Muestra N°36	2.60
Muestra N°13	2.92	Muestra N°37	2.50
Muestra N°14	2.70	Muestra N°38	2.33
Muestra N°15	2.59	Muestra N°39	2.22
Muestra N°16	2.53	Muestra N°40	2.09
Muestra N°17	2.02	Muestra N°41	1.79
Muestra N°18	2.00	Muestra N°42	1.77
Muestra N°19	1.86	Muestra N°43	1.69
Muestra N°20	1.80	Muestra N°44	1.42
Muestra N°21	1.58	Muestra N°45	1.28
Muestra N°22	1.42	Muestra N°46	1.19
Muestra N°23	1.25	Muestra N°47	1.09
Muestra N°24	1.22	Muestra N°48	1.08
		Muestra N°49	0.61

Tabla N°5. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos del INL, como predictor de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020

PUNTO DE CORTE 6.7			
INL	HEMOCULTIVO POSITIVO	y HEMOCULTIVO NEGATIVO	TOTAL
≥ 6.7	1(4.2%)	1(4.0%)	2(4.1%)
< 6.7	23(95.8%)	24(96.0%)	47(95.9%)
TOTAL	24(100.0%)	25(100%)	49(100.0%)

Fuente: Hospital Regional Docente de Cajamarca-archivo de historias clínicas: 2020

Sensibilidad: $1/24=4.2\%$

Especificidad: $24/25=96.0\%$

(VPP): $1/2=50.0\%$

(VPN): $24/47=51.1\%$

Exactitud diagnóstica: $25/49=51.02\%$

Chi cuadrado(x^2) = 0.00082

Tabla N°6. Concordancia de pruebas diagnósticas entre el hemocultivo y el INL a un punto de corte de: 6.7

PUNTO DE CORTE DEL INL: 6.7

Valor

Medida de acuerdo kappa 0.509

Número de casos válidos 49

Nivel de concordancia según coeficiente kappa: 0.51 (moderada concordancia)

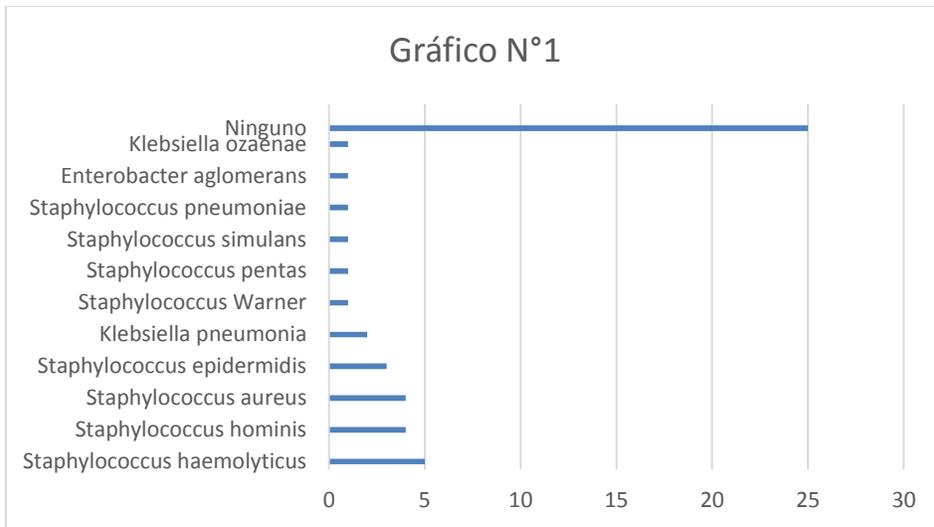


Gráfico N°1. Frecuencia de microorganismos hallados en el estudio.

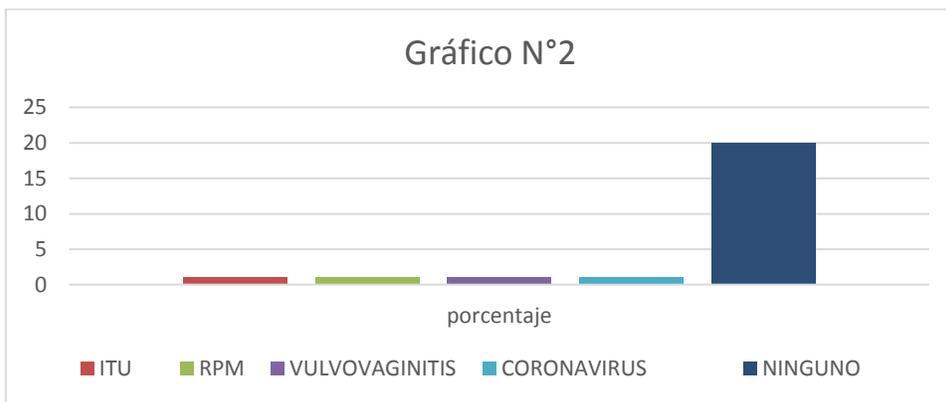


Gráfico N°2. Antecedentes maternos y sus porcentajes.

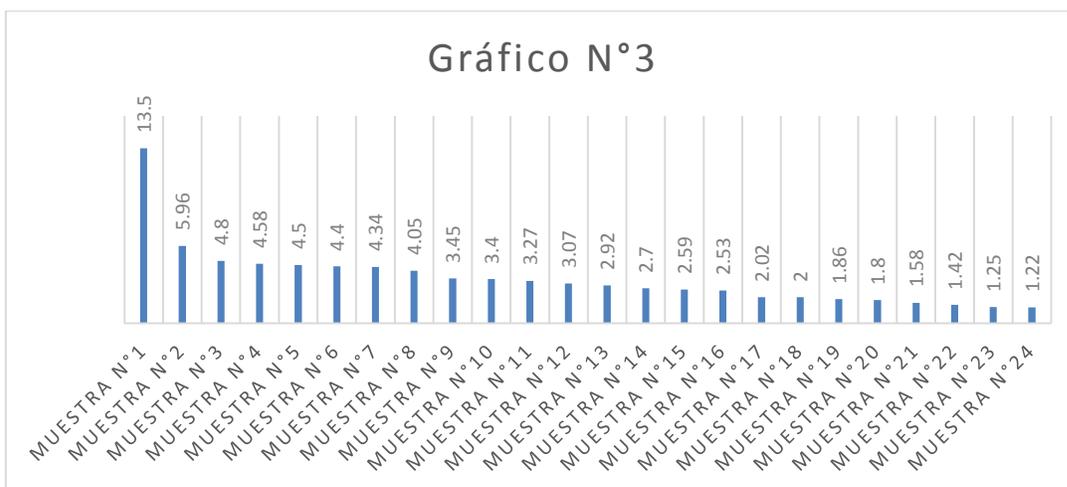


Gráfico °3. Valores de INL obtenido del hemograma, de las 24 muestras con hemocultivo positivo.

PROCESO DE FORMACIÓN DE LA CURVA ROC:

PRIMERO: Asignamos el valor de 1 a los hemocultivos positivos y 0 a los negativos.

INL	HEMOCULTIVO
6.38	0
3.27	1
12.63	0
1.79	0
1.42	1
3.07	1
5.94	0
1.25	1
2.09	0
4.55	0
1.22	1
2.22	0
4.23	0
2.33	0
2.92	1
1.42	0
2.50	0
1.58	1
1.80	1
3.89	0
2.60	0
1.86	1
3.79	0
3.75	0
2.90	0
2.00	1
3.43	0
2.02	1
3.05	0
1.28	0
2.53	1
1.19	0
0.61	0
2.59	1
1.09	0
1.08	0
2.70	1

INL	HEMOCULTIVO
4.40	1
5.96	1
4.34	1
4.58	1
1.77	0
3.45	1
13.5	1
3.40	1
1.69	0
4.50	1
4.05	1
4.80	1

SEGUNDO: Generamos 2 grupos: al grupo de los hemocultivos positivos le asignamos como INL (1), y al grupo de los hemocultivos negativos le asignamos como INL (0)

INL(1)	INL(0)
13.5	12.63
5.96	6.38
4.80	5.94
4.58	4.55
4.50	4.23
4.40	3.89
4.34	3.79
4.05	3.75
3.45	3.43
3.40	3.05
3.27	2.90
3.07	2.60
2.92	2.50
2.70	2.33
2.59	2.22
2.53	2.09
2.02	1.79
2.00	1.77
1.86	1.69
1.80	1.42
1.58	1.28
1.42	1.19
1.25	1.09
1.22	1.08
	0.61

TERCERO: Unimos todos los valores de los INL.

INL (1,0)
0.61
1.08
1.09
1.19
1.22
1.25
1.28
1.42
1.58
1.69
1.77
1.79
1.80
1.86
2.00
2.02
2.09
2.22
2.33
2.50
2.53
2.59
2.60
2.70
2.90
2.92
3.05
3.07
3.27
3.40
3.43
3.45
3.75
3.79
3.89
4.05
4.23
4.34
4.40
4.50

...Continúa
4.55
4.58
4.80
5.94
5.96
6.38
12.63
13.5

-INL (1,0): Está conformado por valores de INL tanto de hemocultivos positivos como de negativos, de forma ascendente y no olvidar quitar los valores repetidos.

CUARTO: Realizamos el conteo de valores mayores o iguales al valor de INL (1,0) en INL (1) y INL (0)

INL (1)	INL(0)
24	25
24	24
24	23
24	22
24	21
23	21
22	21
22	20
21	19
20	19
20	18
20	17
20	16
19	16
18	16
17	16
16	16
16	15
16	14
16	13
16	12
15	12
14	12
14	11
13	11
13	10
12	10
12	9
11	9
10	9
9	9
9	8
8	8
8	7
8	6
8	5
7	5
7	4
6	4
5	4
4	4

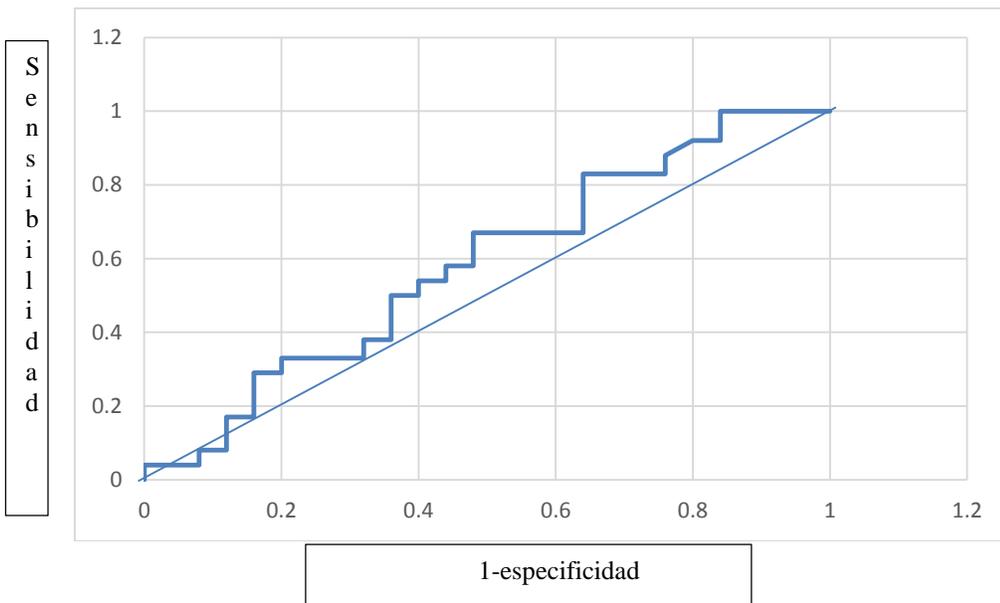
4	3
3	3
2	3
2	2
1	2
1	1
1	0

QUINTO: ahora dividimos a todos los valores entre la mayor frecuencia que es 25, resulta lo siguiente:

Sensibilidad: INL(1)	1-especificidad: INL(0)
1	1
1	0.96
1	0.92
1	0.88
1	0.84
0.96	0.84
0.92	0.84
0.92	0.80
0.88	0.76
0.83	0.76
0.83	0.72
0.83	0.68
0.83	0.64
0.79	0.64
0.75	0.64
0.71	0.64
0.67	0.64
0.67	0.60
0.67	0.56
0.67	0.52
0.67	0.48
0.63	0.48
0.58	0.48
0.58	0.44
0.54	0.44
0.54	0.40
0.50	0.40
0.50	0.36
0.46	0.36
0.42	0.36
0.38	0.36
0.38	0.32

0.33	0.32
0.33	0.28
0.33	0.24
0.33	0.20
0.29	0.20
0.29	0.16
0.25	0.16
0.21	0.16
0.17	0.16
0.17	0.12
0.13	0.12
0.08	0.12
0.08	0.08
0.04	0.08
0.04	0.04
0.04	0
0	0

Gráfico N° 4. Representación gráfica de la sensibilidad y 1- especificidad (CURVA ROC)



AUC > 0.5

AUC (Área bajo la curva): Si es mayor de 0.5 entonces significa que la prueba diagnóstica si es útil, debido a que si podrá diferenciar a los enfermos entre los sanos.

Tabla N° 7. Punto de corte ideal del INL como predictor de sepsis neonatal temprana.

Coordenadas de la curva

Positivo, si es que el INL es \geq que:	Sensibilidad	1-especificidad	Especificidad
0.61	1,000	1.000	0%
1.08	1,000	0.960	4%
1.09	1,000	0.920	8%
1.19	1,000	0.880	12%
1.22	1,000	0.840	16%
1.25	0.958	0.840	16%
1.28	0.917	0.840	16%
1.42	0.917	0.800	20%
1.58	0.875	0.760	24%
1.69	0.833	0.760	24%
1.77	0.833	0.720	28%
1.79	0.833	0.680	32%
1.80	0.833	0.640	36%
1.86	0.792	0.640	36%
2.00	0.750	0.640	36%
2.02	0.708	0.640	36%
2.09	0.667	0.640	36%
2.22	0.667	0.600	40%
2.33	0.667	0.560	44%
2.50	0.667	0.520	48%
2.53	0.667	0.480	52%
2.59	0.625	0.480	52%
2.60	0.583	0.480	52%
2.70	0.583	0.440	56%
2.90	0.542	0.440	56%
2.92	0.542	0.400	60%
3.05	0.500	0.400	60%
3.07	0.500	0.360	64%
3.27	0.458	0.360	64%
3.40	0.416	0.360	64%
3.43	0.375	0.360	64%
3.45	0.375	0.320	68%
3.75	0.333	0.320	68%
3.79	0.333	0.280	72%
3.89	0.333	0.240	76%
4.05	0.333	0.200	80%
4.23	0.292	0.200	80%
4.34	0.292	0.160	84%
4.40	0.250	0.160	84%
4.50	0.208	0.160	84%

4.55	0.167	0.160	84%
4.58	0.167	0.120	88%
4.80	0.125	0.120	88%
5.94	0.083	0.120	88%
5.96	0.083	0.080	92%
6.38	0.042	0.080	92%
12.63	0.042	0.040	96%
13.5	0.042	0.000	100%

Punto de corte óptimo de la sensibilidad y especificidad del test
(Sensibilidad: 54.2%; Especificidad: 60%)

Tabla N° 8. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos, del INL como predictor de sepsis neonatal temprana del Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2020.

		(PUNTO DE CORTE 2.92)		
		HEMOCULTIVO POSITIVO	y HEMOCULTIVO NEGATIVO	TOTAL
INDICE (INL) ≥ 2.92	Recuento	13	10	23
	%	54.2%	40%	46.9%
<2.92	Recuento	11	15	26
	%	45.8 %	60%	53.1%
Total	Recuento	24	25	49
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Hospital Regional Docente de Cajamarca-archivo de historias clínicas: 2020

Sensibilidad: $13/24 = 54.2\%$

Especificidad: $15/25 = 60\%$

$x^2 = 1.018$

Valor predictivo positivo: $13/23 = 56.5\%$

Valor predictivo negativo: $15/26 = 57.7\%$

Exactitud diagnóstica: $28/49 = 57.1\%$

Tabla N°9. Cálculo de la kappa de cohen entre el hemocultivo y el INL

INL (PUNTO DE CORTE 2.92)	
	Valor
Medida de acuerdo kappa	0.784
Número de casos válidos	49

Nivel de concordancia según coeficiente kappa: 0.78 (buena concordancia)

7. DISCUSIÓN:

La sepsis neonatal es una entidad severa y mortal si no se diagnostica a tiempo, es un reto entre los médicos en la práctica clínica ya que su retraso en el diagnóstico y tratamiento puede resultar en resultados indeseables y perjudiciales para el recién nacido incluyendo la muerte¹⁹.

En el afán médico de evitar aquello, ha surgido la investigación 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 es inespecífico la clínica.

El hemocultivo positivo es un Gold estándar²⁸ en el diagnóstico, pero debido a que demora 7 días para su resultado y a que también tiene una tasa de falsos negativos surge el interés de buscar otros métodos accesibles que ayuden a la decisión médica de la mejor manera y oportuna en el tiempo y con iguales resultados.

Can E⁶, en su estudio indicó que la sepsis cursa con síntomas sutiles y no específicos por lo cual es indispensable tener un elevado grado de sospecha diagnóstica, sobre todo cuando tiene factores maternos de riesgo asociados.

La apnea fue la clínica más abundante en su estudio con más del 39% de los casos, en nuestro estudio la clínica predominante fue la dificultad respiratoria (40%) seguido de la ictericia (20), la fiebre (12%), entre otros. En cuanto a las circunstancias maternas, las de mayor prevalencia fueron la ITU, y la RPM con el 4% cada uno, en recién nacidos con hemocultivo positivo.

Omran⁴ y sus colaboradores, demostró en su estudio que los microorganismos más abundantes fueron los *S. coagulase negativo* (71.5%) frente al 24.5% de nuestra investigación. Alkan⁵ S.et al, en cambio encontró que en su estudio el más frecuente fueron los grandes negativos, en el nuestro fue de 6.1%, lo que va a limitar para comparar dichos resultados.

Can E⁶, y sus colaboradores, incluyeron en su trabajo a 78 recién nacidos, 26 casos confirmados, y 52 con probable infección séptica; se determinó la 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%. Para compararlo se aplicó tal punto de corte en nuestro trabajo, lo cual resultó en una sensibilidad: 4.2%, especificidad: 96.0%, VPP: 50.0%, VPN: 51.1% y una exactitud diagnóstica: 51.02%, lo que significa que nuestro estudio a ese punto de corte no es útil debido a su baja sensibilidad, por lo cual decidimos crear la curva ROC, y a partir del cual sacar la verdadera sensibilidad y verdaderos valores predictivos que definirán la utilidad diagnóstica de nuestra investigación.

Identifiquemos en el gráfico del AUC, el mejor punto de corte (2.92), punto en el cual se logra un buen balance entre sensibilidad y especificidad. A partir de lo cual logramos valores más confiables: sensibilidad 54.2%, especificidad: 60% valor predictivo positivo: 56.5%, valor predictivo negativo: 57.7% y Exactitud diagnóstica: 57.1%. Es decir, a este nivel de corte, la prueba se hizo más útil para utilizarlo en el diagnóstico de la sepsis.

Gurol⁷ y sus colaboradores, en su trabajo de 1468 neonatos, incluyó a casos de sepsis confirmado y sospechosos, comparó a la pro calcitonina y el INL, ubicó un punto de corte mayor o igual a 5, lo cual lo ayudó a encontrar un coeficiente de 0.19 que, según el tipo de estadístico de concordancia utilizado, logró una correlación entre la pro calcitonina y el INL.

En cambio, en el presente trabajo que determino la concordancia entre el INL y el hemocultivo a través del cálculo del coeficiente de Kappa de Cohen²⁵ calculó que a un punto de corte de 6.7 la kappa fue de 0.51 (moderada concordancia), y a un punto de corte ideal de 2.92, el coeficiente kappa fue de 0.78 (buena concordancia), lo cual significa que nuestra investigación tiene más correlación entre hemocultivo y INL. En conclusión: el INL tiene una buena concordancia respecto a pro calcitonina y hemocultivo, de ahí decimos que el índice neutrófilo linfocito es un buen predictor de sepsis neonatal temprana.

8. CONCLUSIONES:

1. El índice neutrófilo linfocito es un predictor muy útil en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.
2. La sensibilidad encontrada fue de 54.2%, la especificidad fue de 60% el valor predictivo positivo fue de 56.5%, el valor predictivo negativo fue de 57.7% con un punto de corte de 2.92.
3. La exactitud diagnóstica fue de 57.1% del índice neutrófilo linfocito con un punto de corte de 2.92.
4. El microorganismo más aislado fue el *Staphylococcus haemolyticus* en un 10.2%.
5. El mejor punto de corte en la curva ROC, del índice neutrófilo linfocito en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, fue de 2.92.
6. El coeficiente kappa encontrado en nuestra investigación fue de 0.78 lo que significa que hay buena concordancia entre el INL y el hemocultivo.

9. RECOMENDACIONES

1. Teniendo en cuenta que el índice neutrófilo linfocito es precoz y muy útil, es necesario que se utilice como guía en los hospitales y así disminuir la mortalidad en sepsis neonatal temprana.
2. Es necesario realizar investigaciones que incluyan mayor muestra y de esta manera obtener mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, (tal como se han obtenido en otros estudios internacionales) y así establecer el verdadero valor práctico que tiene ésta prueba diagnóstica.
3. Es importante hacer estudios observacionales a largo plazo para hacer el seguimiento de casos de sepsis neonatal, y de esta manera evaluar de manera indirecta la exactitud diagnóstica del índice neutrófilo linfocito.
4. Debido a que el *Staphylococcus haemolyticus* es un estafilococo cogulasa negativo entonces es probable que su mayor incidencia este influenciada por una probable contaminación de la muestra. Para evitar tal inconveniente es necesario seguir los protocolos correctos al momento de obtención de la muestra.
5. La curva ROC, ayudará a discernir los sanos de los enfermos, siempre y cuando se grafique correctamente la sensibilidad y 1-especificidad Además deberíamos comparar a través de la curva ROC varias pruebas diagnósticas y definir de esta manera cual prueba tiene la mayor utilidad en sepsis neonatal temprana.
6. Para calcular con mayor eficacia el coeficiente kappa se requeriría un modelo explícito de cómo afecta el azar a las decisiones de los observadores. El llamado ajuste por azar del estadístico kappa supone que; cuando no están absolutamente seguros, los evaluadores obtendrán simplemente una correlación poco realista.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ¹ Morven E, Kaplan S, García J, et al. Características clínicas, evaluación y diagnóstico de sepsis neonatal en recién nacidos a término y tardíos. Uptodate. 2019;1(1):1-37. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>
- ² Karabulut B, Ozdem S. Valor diagnóstico de la proporción de neutrófilos a linfocitos y el volumen medio de plaquetas en la sepsis neonatal de inicio temprano en el recién nacido a término. J Pediatr Cuidados intensivos. 2021;10 (2):143-147. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33884215/>
- ³ Avalos S, Godoy L, Álvarez E, et al. Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. Pediatría (Asunción). 2017;38(1),23-30. Disponible en: <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatricia/article/view/213>
- ⁴ Omran A, Maarooif A, Saleh H, et al. Razón neutrófilo linfocito como marcador diagnóstico en sepsis neonatal. J Pediatr. 2018;94(1):82-97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002175571630403X>
- ⁵ Alkan O, Arun E, Sutcuoglu S, et al. ¿Puede la razón neutrófilo linfocito predecir sepsis en neonatos pre términos?. J Clin. 2017;10(1):1-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2905>
- ⁶ Can E, Hamilcikan S, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. Pediatr Oncol. 2017;12(2):1-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219889/>
- ⁷ Gürol G, Ciftci H, Terizi A, et al. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis?. Microbiol Biotechnol. 2015;25(4):5-521. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341467/>
- ⁸ Nayak M, Panda K, Rath S, et al. La utilidad de la relación neutrófilos linfocitos como marcador de diagnóstico temprano en la sepsis neonatal. Cureus. 2021;13 (1):1-1. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33643735/>

- ⁹ Odalis M, Clemades A, Guerra J, et al. Sepsis neonatal precoz en unidad de cuidados neonatales: Gérmenes asociados. Acta médica del centro. 2019;(32):1-9. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/932>
- ¹⁰ Huang Z, Zhaoyin F, Huang W ,et al. Valor pronóstico de la proporción de neutrófilos a linfocitos en la sepsis: un metanálisis . J Emerg Med. 2020 38 (3): 641-647. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785981/>
- ¹¹ Méndez A, Aríz O, Faure J. Factores de riesgo perinatal en la sepsis neonatal: Estudio de tres años. Acta médica del centro. 2019;13(1):1-16. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/931/1257>
- ¹² Sumitro K, Wahyu A,Utomo M. La proporción de neutrófilos a linfocitos como marcador alternativo de sepsis neonatal en países en desarrollo .Omán Med J2021; 36(1):1-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33437537/>
- ¹³ Urquizo G, Coariti A. Proteína C reactiva en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades infecciosas. Rev Bol Ped. 2017;23(2):1-5. Disponible en http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000200011
- ¹⁴ Lai M Y, Tsai H, Lee C, et al. Infecciones del torrente sanguíneo y proteína C reactiva. Rev Chil Infectol. 2015;32(5):1-597. Disponible en https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000600021
- ¹⁵ Salguero O, Mosquera J, González M, et al. Pro calcitonina en sangre de cordón umbilical en la valoración de riesgo de sepsis neonatal temprana. Ann Ped. 2017;82(2):1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1695403316302612>
- ¹⁶ Rumi M. Valor del índice neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Repositorio Upao. 2018;1(1):13-34. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/4086>

- ¹⁷ Reyes A. Hemocultivos negativos en sepsis neonatal en UCIN. *Pediatrics*. 2018; 35(2):1-2. Disponible en: <https://revinf.cl/index.php/revinf/article/view/87>
- ¹⁸ Pérez S, Girbal L, Fontán F, et al. Índice neutrófilo linfocito como marcador de infección. *Elsevier* 2019;36(4):333-364. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-el-indice-neutrofilo-linfocito-como-marcador-articulo-S0211699515002246>
- ¹⁹ Arunachalam A, Pammi M. Biomarkers in early onset neonatal sepsis: An update. *Ann Clin Med Microbio*. 2015;1(2):1-5. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2017/pdf/RFCMVol14-2-2017-5.pdf>.
- ²⁰ Grau S, Cruz J. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. *Rev Chil Radiol*. 2015;21(4):1-7. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071793082015000400007
- ²¹ Arias M. Características de las pruebas diagnósticas. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 15(58):1-5. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000200013
- ²² Thierer J. ¿Qué son el valor predictivo positivo y negativo?. *SAC (Argentina)* 2015; (1):1-4. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/cuestion-de-metodo/que-son-el-valor-predictivo-positivo-y-el-valor-predictivo-negativo/>
- ²³ Sánchez E, Málaga G. Sepsis y las nuevas definiciones, ¿Es tiempo de abandonar SIRS?. *Acta méd Peru Sci*. 2016;33(3):1-7. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000300008
- ²⁴ T Bravo T, Viqueira O, Rodríguez, et al. Actualización en la detección y manejo de la sepsis en el menor de un año. *AMC*. 2015;19(5):1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000500011

- ²⁵ Cerda J, Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. Rev Chil Pediatr. 79(1):54-58. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0370-41062008000100008&lng=es&nrm=iso
- ²⁶ Cossío N. Sepsis neonatal. Rev Bol Ped. 46(3):1-6. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752007030000009
- ²⁷ Galparsoro L, Fernández, S. Medidas de concordancia: el índice kappa. Esp. 6(1):1-171. Disponible en: <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/kappa/kappa.asp>
- ²⁸ Izquierdo G, García P, Aravena M, et al. Hemocultivos en recién nacidos: Optimizando la toma de muestra y su rendimiento. Rev Chil Infectol. 2018;35(2):1-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000200117
- ²⁹ Hernández Y, Moreno V, Batista N, et al. ¿Chi cuadrado o ji cuadrado?. Medicentro Electrónica Cubana. 2017;21(4):1-2. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000400001
- ³⁰ Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. Rev Chil Infect. 2012;29 (2):1-6. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000200003

11. ANEXOS:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA: _____

I. INFORMACIÓN GENERAL:

1.1. Historia clínica N°: _____

1.2. Identificación del neonato: _____

1.3. Género: Masculino () Femenino ().

1.4. Edad gestacional: _____

II. ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO

Neutrófilo: ()

Linfocito: ()

Índice neutrófilo linfocito: _____

III. HEMOCULTIVO

Positivo () Negativo ()

Microorganismo aislado: _____

IV. RECIBIÓ ANTIBIOTICOPROFILAXIS

Si () No ()

V. CLÍNICA:

VI. CONDICIÓN AL ALTA:



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA



RECIBIDO
22 FEB 2021

01
11:49

SOLICITO: AUTORIZACIÓN PARA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS

Dr. Carlos Delgado Cruces
Director del Hospital Regional Docente de Cajamarca

Yo Wilson Valencia Carrasco, interno de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Cajamarca, identificado con DNI 74949605 y código ANR 2014030053, domiciliado en Huambocancha Alta s/n, a usted me presento y expongo:

Que desarrollando mi tesis denominado: "RAZÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, 2020 me hace necesario la revisión de historias clínicas del periodo indicado, con la finalidad de culminar el desarrollo de mi tesis y poder obtener el título de médico cirujano. Por lo cual pido a usted que me autorice la revisión de historias clínicas. Por tanto a usted ruego accede a mi petición por ser justicia.

CAJAMARCA 22 de febrero del 2021

WILSON VALENCIA CARRASCO
INTERNO DE MEDICINA HUMANA
DNI 74949605
Correo: wvalencia@uncc.edu.pe
Celular: 928331628

SOLICITO ASIGNACIÓN DE JURADO DE TESIS

Dr. Herbert Martin Albán Olaya
DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CAJAMARCA

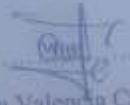
PRESENTE:

Yo, Wilson Valencia Carrasco, identificado con DNI: 74949605, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Cajamarca, ante usted me presento y expongo lo siguiente:

Que, habiendo culminado el pregrado voy a sustentar mi tesis denominado: " RAZÓN NEÚTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, 2020 ", para lo cual pido que se me asignen un jurado para sustentar mi tesis que sería indispensable para obtener el título de médico cirujano.

Por lo expuesto, pido a usted acceder a mi solicitud. Es justicia que espero alcanzar.

Cajamarca, 23 de mayo del 2021


Wilson Valencia Carrasco
74949605


Dr. Victor Chávez Rojas
PEDIATRA
C.M.P. 11042 PUNE 04822

Curiginal

Document Information

Analyzed document	UNC_2021_WILSON-VALENCIA_74949605-V1.pdf (0106823318)
Submitted	5/23/2021 6:41:00 PM
Submitted by	Victor
Submitter email	vc.havez@unc.edu.pe
Similarity	11%
Analysis address	vc.havez.undc@analysis.orkund.com


Dr. Victor Chavez Rojas
PEDIATRA
CAMP 11648 PUNO PERU

SOLICITO REVISIÓN Y APROBACIÓN FINAL DE TESIS

Dr. Herbert Martin Albán Olaya

DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

PRESENTE:

Yo, Wilson Valencia Carrasco, identificado con DNI: 74949605, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Cajamarca, ante usted me presento y expongo lo siguiente:

Que, habiendo culminado el pregrado voy a presentar mi tesis denominado " RAZÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, 2020 " , para lo cual pido su revisión y aprobación de dicha tesis que sería indispensable para obtener el título de médico cirujano.

Por lo expuesto, pido a usted acceder a mi solicitud. Es justicia que espero alcanzar.

Cajamarca, 23 de mayo del 2021



Wilson Valencia Carrasco
74949605



Dr. Victor Chávez Rojas
PEDIATRA
C.M.P. 11648 R.N.E. 04682

Adjunto:

Tesis en pdf.



Universidad Nacional de Cajamarca
"Norte de la Universidad Peruana"
Fundada por Ley 14015 del 13 de Febrero de 1962
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Escuela Académico Profesional de Medicina Humana
CAJAMARCA-PERU



CARTA DE ACEPTACIÓN DE ASESORAMIENTO DE TESIS

El que suscribe Dr. Víctor Raúl Chávez Rojas, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, me comprometo asesorar la tesis del alumno Valencia Carrasco Wilson, para obtener el título de Médico Cirujano con el proyecto titulado:

"RAZÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA DURANTE EL AÑO 2020"

En tal virtud asumo el asesoramiento de dicho tesis, actuando como asesor metodológico en calidad de tarea voluntaria y de cooperación académico expedido la presente solicitud de la parte interesada para los fines que estime conveniente.

Cajamarca, febrero del 2021

VICTOR CHAVEZ ROJAS
Médico Pediatra
C.M.P. 11546 R.U.E. 4532

Dr. Víctor Raúl Chávez Rojas
Profesor asesor.

SOLICITO: REVISIÓN Y APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

Dr. Herbert Martin Albán Olaya

DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

PRESENTE:

Yo, Wilson Valencia Carrasco, identificado con DNI: 74949605, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Cajamarca, ante usted me presento y expongo lo siguiente:

Que, estando cursando mi internado a presentar mi proyecto de tesis: "RAZÓN NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA DURANTE EL AÑO 2020", para lo cual pido su revisión y aprobación de dicha tesis que sería indispensable para obtener el título de médico cirujano.

Por lo expuesto, pido a usted acceder a mi solicitud. Es justicia que espero alcanzar.

Cajamarca, febrero del 2021



Wilson Valencia Carrasco

74949605

Adjunto:
Proyecto de investigación