

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“Valor del ancho de distribución eritrocitaria en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital General de Jaén, 2021-2023”

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

AUTOR:

MC. ABRAHAM MOISES VERA CACHO

ASESOR:

MC. MARCO ANTONIO BARRANTES BRIONES

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

CÓDIGO ORCID: 0000-0002-2747-5204

Cajamarca, Perú

2024

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador: Abraham Moisés Vera Cacho
DNI: 40163468
Escuela Profesional/Unidad UNC: Unidad de Segunda Especialización – Residentado Médico
2. Asesor: M.C. Marco A. Barrantes Briones
Facultad/ Unidad UNC: Facultad de Medicina
3. Grado Académico o título Profesional: Segunda Especialidad - Médico Especialista en Pediatría.
4. Tipo de Investigación: Trabajo Académico
5. Título de Trabajo de Investigación: **"Valor del ancho de distribución eritrocitaria en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital General de Jaén, 2021-2023"**
6. Fecha de Evaluación: 05/03/2024
7. Software Antiplagio : TURNITIN
8. Porcentaje de Informe de Similitud: 15%
9. Código Documento: oid: 3117:337630657
10. Resultado de la Evaluación de Similitud: **APROBADO**

Cajamarca, 11 de Marzo del 2024



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Mg. MC. Wilder A. Guevara Ortiz
DIRECTOR

CAPITULO I: GENERALIDADES

1. TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

Valor del ancho de distribución eritrocitaria en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital General de Jaén, 2021-2023.

2. NOMBRE DEL AUTOR DEL PROYECTO:

AUTOR: MC. Abraham Moisés Vera Cacho Residente de Pediatría

SEDE: Hospital General de Jaén.

3. ESPECIALIDAD: Pediatría.

4. ASESOR DEL PROYECTO:

ASESOR: MC. Marco Antonio Barrantes Briones; especialista en Pediatría

5. ÁREA Y LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ÁREA: Salud materna, perinatal y neonatal.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Causas, determinantes y repercusiones de la morbi-mortalidad neonatal.

6. TIPO DE INVESTIGACIÓN: analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles.

7. RÉGIMEN DE LA INVESTIGACIÓN: Libre.

8. INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO: Hospital General de Jaén.

9. LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO: Distrito de Jaén, Cajamarca.

10. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO: 6 meses.

11. CRONOGRAMA DEL PROYECTO

N°	Actividades	Personas responsables	2023					
			ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
1	Planificación y elaboración del proyecto	Investigador-Asesor						
2	Presentación y aprobación del proyecto	Investigador						
3	Recolección de datos	Investigador-Asesor						
4	Procesamiento y análisis	Investigador-Estadístico						
5	Elaboración del informe final	Investigador-Asesor						
	DURACIÓN DEL PROYECTO		1	2	3	4	5	6

12. RECURSOS DISPONIBLES:

Recursos humanos (asesor), Recursos materiales (útiles de escritorio), Recursos económicos (Pasajes)

13. PRESUPUESTO:

BIEN O SERVICIO	TIEMPO DE USO	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Papelería	6 meses	20.00	40.00
Útiles de escritorio	6 meses		20.00
Copias		-	150.00
Internet	6 meses	30.00	180.00
Pasajes	6 meses		300.00
Trámites	1 mes		200.00
Estadista	2 meses		500.00
TOTAL			1390.00

14. FINANCIAMIENTO:

Recursos propios del autor.

CAPITULO II: PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

Casi un 26% de todas las muertes infantiles por debajo de los 5 años es la principal causa de la sepsis neonatal (SN), especialmente en países con ingresos medios y bajos (1). Su incidencia a nivel global, va de 1 a 8 por cada 1000 nacidos vivos; en cuanto a Latinoamérica, esta entre 3.5 y 8.9 por cada 1000 nacidos vivos. En el Perú, la incidencia está entre 1.93 y 2.46 por cada 1000 nacidos vivos (2). En 2016, la SN y la prematuridad se señalaron como las causas más importantes de mortalidad neonatal en nuestro país, 28.5% y 21.7%, respectivamente (3).

Además, es importante destacar que diversos estudios han demostrado que las tasas de mortalidad aumentan hasta cerca de un 50% conforme menor es la edad gestacional; asimismo, gran parte de estas investigaciones fueron realizadas en países de altos ingresos, es de suponer que la morbilidad es mucho más alta en países de bajos ingresos. En nuestro país, los partos neonatos prematuros representan el 7% del total de nacimientos, y de estos, entre un 60 y 70% fallecen en sus primeros días, siendo la sepsis una de las principales causas de ello (4).

En este sentido, es importante un diagnóstico temprano y preciso a fin de instaurar un tratamiento adecuado y oportuno mejorando los resultados y, al mismo tiempo, disminuir el uso excesivo de antibióticos; sin embargo, dada la especificidad de sus síntomas, en muchos casos es difícil su diagnóstico. Actualmente, se debe contar con cultivo positivo, que consumen tiempo y retrasa el tratamiento. Por lo tanto, recientemente se ha empezado a utilizar como métodos diagnósticos por biomarcadores, como el ancho de distribución eritrocitaria (ADE), que puede indicar de manera indirecta la afectación general producto de la inflamación descontrolada que se presenta en el cuadro de sepsis (5).

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.

Esta investigación reunirá la información necesaria de los archivos correspondientes a prematuros nacidos en el Hospital General de Jaén entre enero del 2021 y junio del 2023.

2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿El ancho de distribución eritrocitaria tiene valor en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital General de Jaén, 2021-2023?

2.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.3.1. OBJETIVO GENERAL:

Establecer si el ancho de distribución eritrocitaria tiene valor en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital General de Jaén atendidos entre 2021 y 2023.

2.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Calcular la sensibilidad del ancho de distribución eritrocitaria como valor diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros.
- Calcular la especificidad del ancho de distribución eritrocitaria como valor diagnóstico de la sepsis neonatal temprana en prematuros.
- Calcular el valor predictivo positivo del ancho de distribución eritrocitaria como valor diagnóstico de la sepsis neonatal temprana en prematuros.
- Calcular el valor predictivo negativo del ancho de distribución eritrocitaria como valor diagnóstico de la sepsis neonatal temprana en prematuros.

2.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En el Perú, muchas de las normas del Ministerio de Salud (MINS) van direccionadas a velar por la integridad de los neonatos pretérminos y las potenciales comorbilidades que pueden adquirir debido a las particularidades durante el parto, en tal sentido, busca asegurar una atención integral, cuidado y protección de acuerdo a sus necesidades. La

presente investigación brindará una herramienta que permita disminuir las altas tasas de complicaciones que provoca la sepsis en esta población.

La SN aún representa uno de los motivos relevantes en cuanto a mortalidad y morbilidad entre los lactantes, especialmente en países subdesarrollados, como es el caso del Perú, además que la SN temprana tiene consecuencias negativas a largo plazo en cuanto al aprendizaje, la visión y audición en los sobrevivientes a ésta patología. La dificultad en su detección es notoria, debido a lo inespecífico de su presentación clínica y la variabilidad en sus pruebas de detección, por ello se están investigando nuevos marcadores que permitan una detección precoz, rápida, práctica y que no provoque daño a los pacientes. El ADE es una opción viable como predictor de sepsis y a su vez de mortalidad en prematuros, por ello se podrá ofrecer nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento que permitan una detección temprana y costos razonables tanto para los padres como para los servicios de salud.

2.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Aunque se dispone del tiempo, recurso y viabilidad para realizar la presente investigación, el diseño retrospectivo del mismo podría condicionar en algún tipo de sesgo, como el de selección, debido a que la historia clínica podría no reunir correctamente los criterios diagnósticos para sepsis neonatal temprana, por ello, la revisión será exhaustiva tratando de evitar cualquier duda en cuanto a las definiciones operacionales de las variables.

2.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio observacional, no se realizará contacto directo con algún paciente, por lo que no será pertinente incluir algún consentimiento. Debido a que se incurrirá en la revisión de datos de las historias clínicas, es necesario preservar el anonimato de todos los participantes, siguiendo la normatividad plasmada en la Declaración de Helsinki (art. 11-23) (6) y los decretos supremos 017-2006 y 006-2007 de la Ley General de Salud (7) que especifican la confidencialidad de la información obtenida para estos estudios.

CAPITULO III: MARCO TEÓRICO

3.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Ashoura R, et al. (8), ejecutaron un estudio de casos y controles, el grupo casos estuvo conformado por 100 neonatos con SN, el grupo controles estuvo conformado por 50 neonatos a quienes se les evaluó de forma clínica y laboratorial. Para lo cual, se evaluó el patrón de marcadores de respuesta inflamatoria periférica sistémica como predictores tempranos para sepsis en neonatos. Evidenciaron una media de 15.3% en el ADE en ambos grupos; así mismo, se estableció asociación estadísticamente significativa ($p=0.00$). Concluyeron que el ADE fue más elevado en SN que en el grupo control.

Omer I, et al. (9), realizaron un estudio transversal prospectivo, la muestra incluyó 111 recién nacidos con cultivo positivo de SN. Para lo cual evaluaron el papel del ADE como marcador predictivo en el diagnóstico de SN. La media del ADE fue de 19.3%, además, hubo una correlación significativa entre un ADE alto con hemocultivo positivo y una PCR positiva ($p<0.01$). Encontraron que valores elevados del ADE se asociaron significativamente con hemocultivos y PCR positivos, en relación a ello, el estudio recomienda que el ADE sea utilizado como predictor de SN.

Cai N, et al. (10), en su investigación de cohorte retrospectivo, con un total de 73 neonatos prematuros con sepsis en el grupo de sobrevivientes y 10 casos en el grupo de no sobrevivientes, buscaron “evaluar el valor pronóstico del ADE en la sepsis entre recién nacidos prematuros”. La media del ADE fue significativamente menor en el grupo de sobrevivientes (15.4%) respecto al grupo de no sobrevivientes (16.5%) ($p= 0.00$), así mismo, en el análisis de regresión logística, el ADE demostró ser potencial como predictor independiente de pronóstico para cuadros de SN (OR: 2.05, IC95%: 0.99-1.00, $p=0.01$), además, en el análisis de características operativas del receptor se mostró una sensibilidad (SE) y especificidad (ES)

del 80% y 62% respectivamente. Concluyeron que el ADE podría considerarse como un predictor de pronóstico en neonatos prematuros con sepsis en etapa temprana.

Bulut O, et al. (11), realizaron una investigación de cohorte retrospectivo, de 2463 neonatos, se seleccionó una muestra de 838, que incluían 145 casos de sepsis y 693 controles. Para lo cual, evaluaron el valor diagnóstico del ADE para cuadros de SN. Evidenciaron un ADE fue superior en los casos de sepsis, a diferencia de los controles (17.8% y 15.9%, respectivamente, $p=0.001$), así mismo, el 60% de los neonatos con sepsis presentó ADE elevado (mayor a 17.4%), incrementando el riesgo del mismo en 2.71 veces (IC95%: 2.19-3.36, $p=0.00$), Concluyeron que el valor del ADE podría usarse como una alternativa para diagnóstico SN.

Barrios N (12), ejecutó un estudio analítico, ambispectivo, en 214 de neonatos con sospecha de sepsis, 191 con sepsis, así mismo, 43 neonatos presentaron choque séptico y 15 llegaron a fallecer. Para lo cual, valoraron la utilidad del ADE como biomarcador pronóstico para SN. El ADE no resultó significativo como marcador diagnóstico (OR: 1.11, IC95%: 0.79-1.56, $p=0.53$), con una media de 16.8% para sepsis y de 16.6% en sepsis descartada, así mismo, no resultó significativo como predictor de choque séptico (OR: 1.09, IC95%: 0.93-1.29, $p=0.27$) con una media de 16.63% en el grupo con choque séptico y de 16.8% en el grupo sin tal desenlace, como marcador de mortalidad tampoco resulto significativo (OR: 0.89, IC95%: 0.70-1.13, $p=0.35$) con una media de 16.9% en el grupo de defunciones y de 16.8% en el grupo de sobrevivientes. Concluyó que el ADE no es un biomarcador para diagnóstico ni pronóstico en neonatos para cuadros de sepsis.

Reyes (13), realizó un estudio analítico, observacional, en una muestra de 125 neonatos prematuros, de los cuales 46 tuvieron el diagnóstico de sepsis y 79 no presentaron tal diagnóstico. Buscaron determinar si el valor del ADE predice SN temprana en las primeras 72 horas. La media del ADE en el grupo sin sepsis fue de 16.1%, mientras en el grupo con sepsis fue de 16.2%, además se analizó su papel como predictor de sepsis temprana (OR: 1.07, IC95%: 0.83-1.35, $p=0.58$); de shock séptico (OR: 1.07, IC95%:

0.71-1.56, $p=0.71$) y de mortalidad por sepsis (OR: 1.15, IC95%: 0.72-1.78, $p=0.53$). Concluyó que el ADE no se asocia como predictor de sepsis temprana en prematuros, sin embargo, muestra una elevación evidente en estas circunstancias.

Ellahony D, et al (14), realizaron una investigación de tipo correlacional, incluyeron a 500 recién nacidos con sepsis. Tuvieron como objetivo evaluar el valor del ADE como predictor pronóstico de la SN, el ADE fue significativamente mayor en los no sobrevivientes, 19.1%, en comparación con los sobrevivientes, 15.6% ($p<0.001$), así mismo, fue significativamente mayor en lactantes con shock séptico, 20.8%, en comparación con los aquellos con sepsis severa, 17.6%, y sepsis, 14.4%, ($p<0.001$), tras el análisis multivariado, mostraron una asociación positiva entre el ADE y la mortalidad por sepsis (OR: 1.31; IC95%: 1.24-1.39). Concluyeron que el ADE mostró utilidad como predictor pronóstico de sepsis en neonatos.

Martin S, et al. (15) realizaron un estudio observacional prospectivo en una muestra de 251 neonatos sépticos junto con 251 controles, para lo cual, analizaron la asociación del ADE como predictor de mortalidad en SN. Los niveles de ADE fueron superiores entre los casos de SN (19.9%) en comparación con los controles (18.9%) ($p<0.001$), y a su vez, fue significativamente mayor en los no sobrevivientes (20.3%) respecto a los sobrevivientes (19.8%) ($p<0.001$), además mostraron que los recién nacidos sépticos que tenían valores de ADE $\geq 20\%$ tenían una mortalidad significativamente mayor ($p<0.02$) con un cociente de riesgos instantáneos de 0.5. Concluyeron que un valor alto de ADE es un predictor de mortalidad en SN.

ANTECEDENTES NACIONALES

Vizcarra D (16), publicó un estudio de cohortes retrospectivo que recopiló información de 288 neonatos con sepsis. De forma principal, quiso averiguar si el ADE es útil para el estudio de la SN. La media del ADE no mostró diferencia significativa ($p=0.55$) entre los grupos con un 15.3% en el grupo de sepsis y un 16.2% en los no sépticos. Concluye que un ADE alto no es lo suficientemente útil para el diagnóstico de SN temprana.

Vilca J (17), realizó un estudio cohorte de prueba diagnóstica, en donde incluyeron a 196 prematuros, de los cuales 31 habían fallecido y el resto fue dado de alta. En todos, analizaron si el ADE podía ser un predictor de mortalidad en cuadros de SN en neonatos prematuros. Los resultados obtenidos mostraron que un punto de corte de 15% cuenta con SE del 84% y ES del 87%. Concluyeron que el ADE sirve como marcador de mortalidad en prematuros con sepsis.

3.2. BASES TEÓRICAS

La SN, representa aproximadamente el 26% de muertes en neonatos. En Latinoamérica, se ha observado que las tasas de incidencia pueden llegar a alcanzar las 43 defunciones por cada 1000 nacidos vivos, volviéndose la principal causa de mortalidad en neonatos, en países con menor sistema de salud o en desarrollo (2,18).

Su prevalencia e incidencia se ven influenciadas por varios factores, dentro de ellos, tal vez el más importante es la prematuridad; esto es particularmente importante en nuestro país, donde nacen prematuramente hasta 7 de cada 100 recién nacidos, y de los cuales entre un 60 y 70% mueren de sepsis dentro del primer mes de vida, además se conoce que 6 de cada mil prematuros menores de 34 semanas llegan a presentar sepsis temprana, manteniendo así un patrón inverso entre la edad gestacional y la sepsis (19). Otros trabajos han reportado incidencias hasta 10 veces mayor entre recién nacidos prematuros; así mismo han reportado que a menor edad gestacional, la mortalidad asociada se acerca a un 50% (20).

Se define como un “síntomatología clínica en un recién nacido de menos de 28 días y signos sistémicos de infección, que se corrobora con el aislamiento de una bacteria patógena en la sangre”. El cuadro clínico aparece como resultado de la invasión y reproducción del patógeno en la sangre (8). Dependiendo del daño celular causado, puede dar lugar a un estado de choque séptico, que a su vez puede llevar a la muerte del paciente (21,22).

La edad de aparición de la infección en los recién nacidos permite clasificar los cuadros de SN en tempranos o tardíos, definimos sepsis temprana

(antes de las 72 horas de nacido), aunque, otros autores incluyen en esta definición a la sepsis que tiene como etiología al *Streptococo agalagtie*, el cual puede aparecer hasta los 7 días de vida; y sepsis tardía, cuyo desarrollo es después de las 72 horas relacionados al ambiente hospitalario (23,24).

Su etiología es principalmente microorganismos pertenecientes al canal vaginal materno, aunque esto va depender de diversos factores como el tiempo de presentación, la edad gestacional, antecedente de profilaxis antimicrobiana, entre otros. De manera general, en sepsis de inicio temprano encontramos principalmente patógenos como: estreptococos del grupo B; mientras en la de inicio tardío predominan *staphylococcus epidermidis*, *e. coli*, *klebsiella pneumoniae*, entre otros (6,25).

Clínicamente, la SN es inespecífica hasta ocasionar shock séptico, complicando el diagnóstico, por tanto, se debe realizar exámenes auxiliares a todo recién nacido con factores de riesgo y cuadro clínico compatible. prematuros en particular se ven significativamente afectados a una exposición a agentes productores de exotoxinas, debido a su respuesta inflamatoria precoz e inmadura, provocando de esta forma cuadros descontrolados e irregulares, haciendo a esta población más susceptible a la sepsis de aparición temprana (26).

Los cultivos de secreciones se utilizan para confirmar el diagnóstico, los cuales pueden ser en sangre o líquido cefalorraquídeo. Aunque se consideran el estándar de oro, se ha observado falsos positivos y negativos en más del 20%, debido a contaminación o cantidad insuficiente de muestra, así como situaciones de bacteriemia baja o antibioticoterapia materna previa; también se debe tener en cuenta que los resultados no están disponibles de inmediato, lo que lleva a una demora en la decisión terapéutica (27).

Frente a las deficiencias en el uso de cultivos como método diagnóstico, se han buscado buscar nuevos marcadores que sean más fáciles de obtener e interpretar y, a su vez, que sean lo menos invasivos posible; entre ellos tenemos a la prueba de proteína C reactiva en donde un valor mayor a 0.5 mg/dl más clínica asociada puede hacer el diagnóstico, así mismo, estudios

de índice neutrófilos y linfocitos o plaquetas, sin embargo, aún existe cierta incertidumbre respecto a su uso y sus puntos de corte (28).

El ADE representa “el coeficiente de variabilidad del volumen de eritrocitos” en la muestra de sangre, cuantificando la heterogeneidad del volumen de eritrocitos (anisocitosis) como la relación entre la desviación estándar del volumen total y el volumen corpuscular medio. El "ancho" en ADE se refiere al coeficiente de variación en el histograma de distribución de volumen; en muestras con mezclas eritrocitos pequeños y grandes, el histograma es más ancho, por lo que su valor es mayor, por el contrario, con un tamaño homogéneo de eritrocitos, el histograma es más estrecho, por lo que su valor es más bajo (29).

Se calcula como parte de un conteo sanguíneo completo automatizado de rutina a partir de la distribución de los volúmenes de glóbulos rojos, medidos por impedancia; y se ha asociado con patología cardiovascular, peor cáncer y diabetes (30). Si bien no se han elaborado los mecanismos responsables del aumento de ADE en pacientes sépticos, se ha sugerido una serie de factores causales que incluyen inflamación y estrés oxidativo, supervivencia reducida de glóbulos rojos, función de membrana de glóbulos rojos alterada e inhibición de la maduración eritrocitaria y liberación de glóbulos rojos nucleados en la circulación (31).

El estado inflamatorio en los cuadros de sepsis induce una amplia gama de efectos sobre los eritrocitos, entre los que destacan la alteración del metabolismo, la disminución del 2,3-bisfosfoglicerato, la disminución de su deformabilidad y la redistribución de los fosfolípidos en su membrana, especialmente estos dos últimos factores influyen en su eliminación (32). En este sentido, el ADE es un marcador que evidencia la variación entre el tamaño de los hematíes, es decir indica la anisocitosis presente; se acepta como rango normal valores entre 11 y 15%. Y un aumento en estos valores sugeriría una producción ineficiente o mayor degradación de eritrocitos, lo que evidencia cuadros de infecciones o reacciones inflamatorias alteradas (7,33).

3.3. MARCO CONCEPTUAL

3.3.1. Sepsis neonatal

Síndrome clínico causado por ocupación de la vía hematógica del neonato que da signos clínicos en los primeros veintiocho días. Será SN temprana si se detecta entre las 72 horas de vida (4).

3.3.2. Ancho de distribución eritrocitaria

Prueba laboratorial que mide el coeficiente de variación del volumen y tamaño de los eritrocitos en una muestra sanguínea, permite cuantificar la heterogeneidad del volumen de eritrocitos como la relación entre la desviación estándar del volumen total y el volumen corpuscular medio (34).

3.3.3. Prematuridad

Se denomina así al producto obtenido de un parto que tomo lugar con anterioridad a cumplir las treinta y siete semanas de gestación, menos de 259 días (35).

CAPITULO IV: FORMULACIÓN DE HIPOTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

4.1. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN E HIPOTESIS NULA

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El ancho de distribución eritrocitaria si tiene valor en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital General de Jaén atendidos entre 2021 y 2023.

HIPÓTESIS NULA

El ancho de distribución eritrocitaria no tiene valor en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital General de Jaén atendidos entre 2021 y 2023.

4.2. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICES
Sepsis neonatal temprana	Presentar cultivo positivo o clínica asociada a proteína C reactiva mayor a 0.5 mg/dl en los 72 primeras horas de vida (27)	Cualitativa	Nominal	Hemocultivo o PCR más historia clínica	SI No
Ancho de distribución eritrocitaria	Parámetro que indica la heterogeneidad del tamaño eritrocitario, obtenido del hemograma tomado en las 6 primeras horas de nacido, siendo Elevado (>15%) o no elevado (\leq 15%) (11,34)	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Elevado No elevado
Variables intervinientes					
Edad gestacional	Semanas de gestación en la cual se produjo el parto según evaluación física.	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	#Semanas
Sexo del neonato	Género del recién nacido, según carné perinatal	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Femenino

					Masculino	
Peso nacimiento	al	Peso en gramos según atención inmediata	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Cantidad de gramos
Parto cesárea	por	Nacimiento por cesárea, según carné perinatal	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si No
Proteína reactiva	C	Valor de la PCR en mg/dl, tomado en las primeras 6 horas de vida.	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	Valor en mg/dl

CAPITULO V: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1. TIPO Y NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN

Investigación observacional, analítica, de pruebas diagnósticas.

5.2. TÉCNICAS DE MUESTREO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: recién nacidos prematuros del Hospital General de Jaén atendidos entre 2021 y 2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Recién nacidos entre 32 y 37 semanas de gestación, registrados en las historias clínicas.
- Neonatos en quienes se haya realizado la toma de hemograma y/o PCR en las primeras 6 horas de vida y hemocultivo bacteriano en las primeras 72 horas de vida.
- Neonatos de ambos sexos, con historias clínicas completas.

Criterios de exclusión

- Recién nacidos hijos de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional, sepsis materna, alteraciones sanguíneas o inmunitarias y que hayan sido ingresadas a la unidad de cuidados intensivos.

- Recién nacidos con sepsis tardía, enfermedades congénitas o anomalías cromosómicas, así como discrasias sanguíneas, anemia o enfermedades que alteren la morfología de los eritrocitos.

MUESTRA:

Unidad de Análisis:

Cada uno de los recién nacidos prematuros del Hospital General de Jaén entre 2021 y 2023.

Tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa EPIDAT 4.2, de acceso gratuito, en donde se consideró datos de un estudio previo (17), en la cual determinó al ADE como punto de corte 15%, mostrando una sensibilidad del 84% y especificidad del 87%, dichos datos fueron incluidos en el programa estadístico y se procedió a analizar, obteniendo así un total de 149 recién nacidos.

Tamaños de muestra. Pruebas diagnósticas:

Datos:

Sensibilidad esperada:	84,000%
Especificidad esperada:	87,000%
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra		
	Enfermos	No enfermos	Total
5,000	81	68	149

El tipo de muestreo será aleatorio simple.

Diseño específico

No experimental, analítico, de pruebas diagnósticas.

RECIÉN NACIDOS				
		CON SNT	SIN SNT	TOTAL
ADE	ADE>15%	a	b	a+b
	ADE≤15%	c	d	c+d
	TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d

ADE: ancho de distribución eritrocitaria; **SNT:** sepsis neonatal temprana

Sensibilidad (Se) = $a / (a + c)$

Especificidad (Es) = $d / (b + d)$

Valor predictivo positivo (VPP) = $a / (a + b)$

Valor predictivo negativo (VPN) = $d / (c + d)$

Descripción de variables y escalas de medición:

Variables:

- Ancho de distribución eritrocitaria, cualitativa nominal
- Sepsis neonatal temprana, cualitativa nominal

Variables intervinientes

- Edad gestacional, cuantitativa discreta
- Sexo del neonato, cualitativa nominal
- Peso al nacimiento, cuantitativa discreta
- Parto por cesárea, cualitativa nominal
- Proteína C reactiva, cuantitativa continua

5.3. FUENTES E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Solicitado y con la autorización correspondiente para la ejecución del proyecto, por parte de la Universidad Nacional de Cajamarca y del Hospital General de Jaén, se solicitarán las historias clínicas de los RN prematuros en el tiempo dispuesto, y se procederá a:

- Elegir por muestreo aleatorio simple todos los que tienen sepsis neonatal hasta completar la muestra según cumplan los criterios de selección.
- Se verificará que cuenten con el cultivo y la medición del hemograma automatizado, necesarios para la clasificación y evaluación del ADE.
- Se recolectará toda la información necesaria, para lo cual se utilizará una ficha de recolección de datos (Anexo 1), la cual será el instrumento a emplear, este mismo reúne los datos de las variables consideradas en la investigación.
- Obtenidos los datos, estos serán codificados en una base de datos en Excel 2019 para su análisis estadístico.

5.4. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

5.4.1. Procesamiento y análisis de la información:

Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS versión 28, en donde se hará la comparación de grupos cuantitativos usando la prueba T de student que evalúa grupos independientes ($p < 0.05$); además de utilizarse la curva ROC y el índice de Youden para obtener los valores predictivos positivo y negativo, además de la sensibilidad y especificidad como predictor de la sepsis neonatal temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adatara P, Afaya A, Mohammed S, Adongo R, Diema K, gyabeng E, et al. Risk Factors Associated with Neonatal Sepsis: A Case Study at a Specialist Hospital in Ghana. *Sci. World J.* 2019; 2019(1):1-8.
2. Milton R, Gillespie D, Dyer C, Taiyari K, Carvalho M, Thomson K, et al. Neonatal sepsis and mortality in low-income and middle-income countries from a facility-based birth cohort: an international multisite prospective observational study. *Lancet.* 2022; 10(22):661-72.
3. Barreto O, Baloa D, García M. Sepsis neonatal: epidemiología. *Revista digital de la Universidad Central de Venezuela.* 2020; 9(1):1-12.
4. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de sepsis temprana en el recién nacido [Internet]. Perú: Hospital Cayetano Heredia; 2021, 02 de julio [actualizado 2021, 02 de julio; consultado 2023, 15 de febrero]. Disponible en: https://www.hospitalcayetano.gob.pe/PortalWeb/wp-content/uploads/resoluciones/2021/RD/RD_282-2021-HCH-DG.pdf
5. Cárdenas M, Franco G, Riega P. La mortalidad neonatal: un reto para el país y la universidad. *An. Fac. Med.* 2019; 80(3):281-82.
6. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
7. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009
8. Ashoura R, Waaela Z, Rashwanb N, Fayed H. The pattern of systemic inflammatory markers response in neonatal sepsis. *SVU Int J Vet Sci.* 2022; 5(1):252-60.
9. Omer I, Mohammed B. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Sudan J Paediatr.* 2021; 21(1):42-7.
10. Cai N, Chen Z, Tao M, Fan W, Liao W. Mean platelet volume and red blood cell distribution width is associated with prognosis in premature neonates with sepsis. *Open Med.* 2021; 16(1):1175-81.

11. Bulut O, Akcakaya A, Bulut N, Ovali F. Elevated Red Cell Distribution Width as a Useful Marker in Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol Nurs*. 2021; 43(5):180-85.
12. Barrios N. Ancho de distribución eritrocitario como biomarcador pronóstico en el neonato con sepsis [Tesis de especialidad]. México: Repositorio UASLP; 2020. Disponible en: [https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/5961/Tesis E.FM.2020.Ancho.Barrios.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/5961/Tesis_E.FM.2020.Ancho.Barrios.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
13. Reyes A. Amplitud de distribución eritrocitaria en los primeros 3 días de vida como predictor de sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino de menos de 35 semanas de gestación, eutróficos [Tesis de especialidad]. México: Repositorio UASLP; 2020. Disponible en: [https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/7311/Tesis E.FM.2020.Amplitud.Reyes.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/7311/Tesis_E.FM.2020.Amplitud.Reyes.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
14. Ellahony D, El-Mekawy M, Farag M. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Pediatr Emerg Care*. 2021; 36(8):378-83.
15. Martin S, Desai S, Nanavati R, Colah R, Ghosh K, Mukherjee M. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med*. 2019; 31(12):1925-1930.
16. Vizcarra D. predictores de mortalidad en sepsis neonatal en la ucín del hospital hipólito unanue de tacna en los años 2014 al 2022 [Tesis de pregrado]. Perú: Repositorio UPT; 2022. Disponible en: <https://repositorio.upt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12969/2437/Vizcarra-Jimenes-Dariela.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Vilca J. Amplitud de distribución eritrocitaria como factor predictor de mortalidad por sepsis neonatal en prematuros [Tesis de pregrado]. Perú: Repositorio UPAO; 2020. Recuperado a partir de: [https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/6182/1/REP_MED_HUMA_JHONATAN.VILCA_DISTRIBUCI%
c3%93N.ERITROCITARIA.pdf](https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/6182/1/REP_MED_HUMA_JHONATAN.VILCA_DISTRIBUCI%c3%93N.ERITROCITARIA.pdf)
18. Dávila C, Hinojosa R, Mendoza E, Gómez W, Espinoza Y, Torres E, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal: Guía de práctica

clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. *A Fac Med.* 2020; 81(3):351-61.

19. Achten N, Juliana A, Lissone N, Sinnige J, Holband N, Zonneveld R, et al. Epidemiology and Mortality of Early-Onset Neonatal Sepsis in Suriname: A 2-Year Surveillance Study. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 10(4):514-16.
20. Ministerio de Salud del Perú (MINSA) Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal [Internet]. Perú: Instituto Nacional Materno Perinatal; 2019, diciembre [actualizado 2019, diciembre; consultado 2023, 08 de marzo]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/cnsp/unagesp/publicaciones/gpc/GPS SEPSIS NEONATAL version extensa enero 2020.pdf>
21. Celik I, Hanna M, Canpolat, Pammi M. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr. Res.* 2022; 91(1):337-50.
22. Trevejo D. Predictores de sepsis neonatal temprana en recién nacidos prematuros atendidos en Hospital San Juan de Lurigancho, 2016 - 2020 [Tesis de especialidad]. Perú: Repositorio UPCH; 2021. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/9634/Predictores_TrevejoCharqui_Daysy.pdf?sequence=1&isAllowed=y
23. Vázquez P. Intervalos de referencia e interpretación del hemograma en recién nacidos sanos en sangre venosa [Tesis de especialidad]. Argentina: Repositorio UCC; 2020. Disponible en : http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/2801/1/TE_Vazquez.pdf
24. Schrag S, Farley M, Petit S, Reingold A, Weston E, Pondo T, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016; 138(6):e20162013.
25. Flannery D, Edwards E, Puopolo K, Horbar J. Early-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics.* 2021; 148(4):e2021052456.
26. Cantey J. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm neonates [Internet]. : UpToDate; 2023, 10 de enero [actualizado 2023, 12 febrero; consultado 2023, 01 de marzo].

27. Fleischmann C, Goldfarb D, Schlattmann P, Schlapbach L, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(3):223-30.
28. Haslam D. Capítulo 129. Epidemiología de las infecciones. En: Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R. Nelson. Tratado de Pediatría. 2. 21. España: Elsevier; 2020. 996-1005.
29. Liang L, Kotadia N, English L, Kissoon N, Ansermino J, Kabakyenga J, et al. Predictors of mortality in neonates and infants hospitalized with sepsis or serious infections in developing countries: A systematic review. *Front Pediatr.* 2018; 6(277):1-8.
30. Kim F, Polin R, Hooven T. Neonatal sepsis. *BMJ Med.* 2020; 2020(371):m3672.
31. Ocviyanti D, Wahono W. Risk factors for neonatal sepsis in pregnant women with premature rupture of the membrane. *J. Pregnancy.* 2018; 2018(1):4823404.
32. Pietrasanta C, Pugni L, Ronchi A, Bottino I, Ghirardi B, Sanchez G, et al. Vascular endothelium in neonatal sepsis: Basic mechanisms and translational opportunities. *Front Pediatr.* 2019; 7(340):1-16.
33. Procianoy R, Silveira R. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 2020; 96(1):80-6.
34. Bateman R, Sharpe M, Singer M, Ellis C. The effect of sepsis on the erythrocyte. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(9):1932.
35. Guevara E, Sánchez A, Luna A, Ayala F, Mascaro P, Carranza C, et al. Guías de práctica clínica y de procedimientos en obstetricia y perinatología. 1. 1. Perú: MINSAs; 2018. 351-59.
36. Soto A, Cvetkovich A. Estudios de casos y controles. *Rev Fac Med Hum.* 2020; 20(1): 138-43.

ANEXOS

ANEXO N° 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Valor del ancho de distribución eritrocitaria en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en prematuros del Hospital General de Jaén, 2021-2023”

Iniciales del RN: _____	Fecha: _____
Sexo Femenino () Masculino ()	Edad gestacional: ____ sem Peso: _____gramos
Sepsis neonatal temprana (Hemocultivo Positivo)	Sí () No ()
ADE: _____%	Elevado () No elevado ()
Parto por cesárea	Sí () No ()
PCR	_____ mg/dL