



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y PROTEINA C REACTIVA,
COMO PREDICTORES DE SEPSIS NEONATAL PRECOZ EN
RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL REGIONAL MANUEL
NUÑEZ BUTRON 2020-2021.**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. CHRISTIAN KELVIN MANZANO CATARI

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

PUNO – PERÚ

2022



DEDICATORIA

Esta tesis la dedico a Dios, quien me ha guiado por el buen camino y me ha otorgado una familia maravillosa, que me ha dado ejemplo de superación, humildad y sacrificio.

Christian Kelvin Manzano Catari.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por ser mi apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y debilidad.

A mi madre por su apoyo incondicional, que siempre me guio y me formo como una persona de bien con valores y principios.

A toda mi familia que siempre estuvieron apoyándome y acompañándome a lo largo de esta etapa.

A mis docentes universitarios, por los conocimientos otorgados para mi formación como Médico Cirujano.

A todas las autoridades y personal del hospital regional Manuel Núñez Butron por abrirme las puertas y permitirme realizar el presente trabajo de investigación.

A los Doctores que fueron parte fundamental para la realización del presente trabajo de investigación, por su interés, motivación y apoyo (mi asesor Dr. René Mamani Yucra mis jurados Dr. Juan Carlos Cruz de la Cruz, Dr. Elias Alvaro Aycacha Manzaneda y Dr. Felix Gomez Apaza).

Christian Kelvin Manzano Catari.



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN 12

ABSTRACT..... 13

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA 14

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 15

1.2.1. Problema General 15

1.2.2. Problemas Específicos..... 15

1.3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN 16

1.3.1. Hipótesis Específicas..... 16

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN..... 17

1.4.1. Objetivo General 17

1.4.2. Objetivos Específicos 17

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES..... 19

2.1.1. A Nivel Internacional 19

2.1.2. A Nivel Nacional..... 26

2.2. BASES TEÓRICAS..... 27



2.2.1. Proteína C reactiva	27
2.2.2. Plaquetas.....	30
2.2.3. Volumen plaquetario medio	34
2.2.4. Sepsis neonatal precoz.....	39
2.2.5. Epidemiología	39
2.2.6. Factores de riesgo	40
2.2.7. Fisiopatología	42
2.2.8. Manifestaciones clínicas.....	43
2.2.9. Exámenes complementarios	44
2.2.10. Algoritmos de diagnóstico.....	50
2.2.11. Escala de Töllner	51
2.3. MARCO CONCEPTUAL.....	55

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DELIMITACIÓN DEL ESTUDIO	56
3.1.1. Delimitación espacial	56
3.1.2. Delimitación temporal.....	56
3.2. TIPO DE ESTUDIO	56
3.3. POBLACIÓN	56
3.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN	57
3.4.1. Criterios de inclusión.....	57
3.4.2. Criterios de exclusión.....	57
3.5. UNIDAD DE ANÁLISIS	57
3.6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	58
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS.....	58
3.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	60



CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS	61
4.2. DISCUSIÓN	71
V. CONCLUSIONES	74
VI. RECOMENDACIONES	76
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
ANEXOS	92

Área: Ciencias Biomédicas.

Línea de investigación: Ciencias Médicas Clínicas.

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 03 de octubre 2022



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de töllner.....	52
Tabla 2. Sepsis neonatal precoz, según diagnóstico por crecimiento de microorganismos patógenos en cultivo, hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.	61
Tabla 3. Sepsis neonatal precoz, según características clínicas y diagnóstico por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021. ...	63
Tabla 4. Sepsis neonatal precoz, según signos clínicos y diagnóstico por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.....	64
Tabla 5. Área bajo la curva AUC del volumen plaquetario medio y proteína c reactiva, correlacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz según escala de Töllner, en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.....	66
Tabla 6. Punto de corte óptimo del MPV según índice de Youden para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz.....	66
Tabla 7. Punto de corte óptimo de la PCR según índice de Youden para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz.....	67
Tabla 8. Tabla de contingencia de 2x2 para volumen plaquetario medio, correlacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.	67
Tabla 9. Tabla de contingencia de 2x2 para volumen proteína c reactiva, correlacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.	68



- Tabla 10.** Valor diagnóstico del volumen plaquetario medio y la proteína c reactiva, correlacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021..... 68
- Tabla 11.** Valores predictivos del volumen plaquetario medio y proteína c reactiva, para la sepsis neonatal de inicio temprano según escala de Töllner, en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021..... 70



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de evaluación de prueba diagnóstica	60
Figura 2. Sepsis neonatal precoz, según diagnóstico por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.....	62
Figura 3. Sepsis neonatal precoz, según características clínicas y diagnóstico por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021..	63
Figura 4. Valor diagnóstico del volumen plaquetario medio y la proteína c reactiva, según la curva AUC para sepsis neonatal precoz en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.	65



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

MPV	: Volumen plaquetario medio
UCIN	: Unidad de cuidados intensivos neonatales
SN	: Sepsis neonatal
EOS	: Sepsis neonatal de inicio precoz
CID	: Coagulación intravascular diseminada
PCR	: Proteína C reactiva
PCT	: Procalcitonina
MSAF	: Líquido amniótico teñido con meconio
LOS	: Sepsis neonatal de inicio tardío
TXA2	: Tromboxano A2
PAF	: Factor activador de plaquetas
TNF-α	: Factor de necrosis tumoral alfa
IL	: Interleucina
TPO	: Trombopoyetina
PMP	: Proteína microbicida de plaquetas
TGF-β	: Factor de crecimiento transformador beta
PDGF	: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
VEFG	: Factor de crecimiento vascular endotelial
GBS	: Estreptococo del grupo B
CONS	: Estafilococos coagulasa negativo
WBC	: Recuento de glóbulos blancos
PLT	: Recuento de plaquetas
I/T	: Relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales



hs-CRP	: Proteína C reactiva de alta Sensibilidad
EMA	: Agencia europea de medicamentos
SARM	: Estafilococo aureus meticilinoresistente
BLEE	: Betalactamasas de espectro extendido
LCR	: Líquido cefalorraquídeo
SPSS	: Paquete estadístico para las ciencias sociales
PMN	: Polimorfonucleares
S	: Sensibilidad
E	: Especificidad
VPN	: Valor predictivo negativo
VPP	: Valor predictivo positivo
ITU	: Infección de tracto urinario
RPM	: Ruptura prematura de membranas
LA	: Líquido amniótico



RESUMEN

Objetivos: Determinar el valor predictivo, y los puntos de corte óptimos del volumen plaquetario medio y de la proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano. **Material y Métodos:** Estudio de diseño no experimental descriptivo, analítico, transversal y retrospectivo. Se incluyeron 125 pacientes recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal de inicio precoz, que ingresaron en el servicio de neonatología, del hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, durante los años 2020-2021, para ordenar los datos se usó Microsoft Excel 2016, el análisis estadístico se calculó en el programa estadístico IBM SPSS V26.0 para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, área bajo la curva AUC. **Resultados:** el volumen plaquetario medio con valores superiores a 7.66fl, usado para la sepsis neonatal de inicio temprano obtuvo una sensibilidad: 75%, especificidad: 91%, valor predictivo positivo: 66%, valor predictivo negativo: 93% y área bajo la curva(AUC) de 0.867. La proteína C reactiva con valores superiores a 5.45mg/L usado para la sepsis neonatal de inicio temprano obtuvo una sensibilidad del 70.8%, especificidad del 94%, VPP del 73%, VPN del 93 % y área bajo la curva(AUC): 0.918. **Conclusión:** La proteína C reactiva y el volumen plaquetario medio demostraron tener un alto valor predictivo para sepsis neonatal de inicio temprano, ambos con buen valor predictivo negativo al momento de valorar a los pacientes con sospecha de sepsis neonatal.

Palabras clave: sepsis neonatal; inicio temprano; biomarcadores.



ABSTRACT

Objectives: To determine the predictive value and optimal cut-off points of mean platelet volume and C-reactive protein for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis.

Material and Methods: Non-experimental descriptive, analytical, cross-sectional and retrospective design study. 125 newborn patients with suspected early-onset neonatal sepsis were included, who were admitted to the neonatal service of the Manuel Núñez Butron Puno regional hospital, during the years 2020-2021, Microsoft Excel 2016 was used to order the data, the analysis statistical was calculated in the statistical program IBM SPSS V26.0 to calculate the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, area under the AUC curve. **Results:** the mean platelet volume with values greater than 7.66fl, used for early-onset neonatal sepsis, obtained a sensitivity: 75%, specificity: 91%, positive predictive value: 66%, negative predictive value: 93% and low area. curve(AUC) of 0.867. C-reactive protein with values greater than 5.45mg/L used for early-onset neonatal sepsis obtained a sensitivity of 70.8%, specificity of 94%, PPV of 73%, NPV of 93% and area under the curve (AUC): 0.918. **Conclusion:** C-reactive protein and mean platelet volume were shown to have a high predictive value for early-onset neonatal sepsis, both with good negative predictive value when evaluating patients with suspected neonatal sepsis.

Keywords: early onset neonatal sepsis; biomarkers.



CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una patología muy frecuente en la población neonatal a nivel mundial, y aún más en los países en vías de desarrollo como el nuestro. La sepsis neonatal de inicio temprano (EOS, por sus siglas en inglés) produce en los neonatos un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se desarrolla durante las primeras 72 horas de vida y se piensa que los agentes infecciosos son transmitidos verticalmente de la madre al recién nacido (1). La sepsis neonatal (SN) tiene clínica inespecífica, es un reto diagnóstico para los especialistas y en esto radica la importancia de los biomarcadores como exámenes de apoyo al diagnóstico. El hemocultivo es el estándar de oro para la EOS y los microorganismos cultivados más frecuentes según varios estudios son estreptococos del grupo B y E. Coli (2) sin embargo, la ausencia de crecimiento de microorganismos patógenos no excluye el diagnóstico de EOS, ni excluye al neonato de tratamiento.

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En nuestra población existen muchos factores de riesgo perinatales para la EOS como: controles prenatales insuficientes, alta prevalencia de infecciones de tracto urinario en el tercer trimestre, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis y otros (3) , (4). Además la frecuencia de sepsis durante la hospitalización después del parto, varía de forma inversa a la edad gestacional al nacimiento y llega al 60% en los recién nacidos prematuros (5). Por tal motivo es importante realizar el diagnóstico temprano con métodos de fácil acceso y bajo costo.



1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

1.2.1. PROBLEMA GENERAL

¿Cuál es el valor predictivo del volumen plaquetario medio y la proteína c reactiva como biomarcadores de aparición temprana en el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano, cuando se está a la espera de los resultados en los cultivos en el hospital regional Manuel Nuñez Butrón Puno, años 2020-2021?

1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS

¿Cuántos recién nacidos con sospecha de sepsis, tienen diagnóstico confirmado por cultivo y por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, años 2020-2021?

¿Cuáles fueron las manifestaciones clínicas y los signos clínicos de los recién nacidos con sepsis neonatal de inicio temprano, en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, años 2020-2021?

¿Hay algún valor de volumen plaquetario medio que sea óptimo como valor predictivo para sepsis neonatal de inicio temprano, en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, años 2020-2021?

¿Hay algún valor de la proteína c reactiva que sea óptimo como valor predictivo para la sepsis neonatal de inicio temprano, en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, años 2020-2021?

¿Es alta la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del volumen plaquetario medio como predictor de sepsis



neonatal de inicio temprano, en recién nacidos con sospecha de sepsis atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, años 2020-2021?

¿Es alta la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano, en recién nacidos con sospecha de sepsis atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, años 2020-2021?

1.3. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

El volumen plaquetario medio y la proteína c reactiva tienen valores predictivos altos en la sepsis neonatal de inicio temprano, en neonatos atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron, Puno años 2020-2021.

1.3.1. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Hay recién nacidos con sospecha de sepsis con diagnóstico confirmado por cultivo y por escala de Töllner, en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, años 2020-2021.
- Existen diferentes manifestaciones clínicas y signos clínicos en recién nacidos con sepsis neonatal de inicio temprano, en el hospital regional Manuel Núñez Butrón, años 2020-2021.
- Hay un valor óptimo de volumen plaquetario medio como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano, en recién nacidos con sospecha de sepsis atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butrón, años 2020-2021.
- Hay un valor óptimo de la proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano, en recién nacidos con sospecha de sepsis atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butrón, años 2020-2021.



- La sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del volumen plaquetario medio como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano, en recién nacidos con sospecha de sepsis atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno durante los años 2020-2021, es alta.
- La sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano, en recién nacidos con sospecha de sepsis atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno durante los años 2020-2021, es alta.

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Demostrar que el volumen plaquetario medio y la proteína c reactiva tienen alto valor predictivo para la sepsis neonatal de inicio temprano, en pacientes atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butrón 2020-2021.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar cuántos recién nacidos tienen diagnóstico confirmado de sepsis neonatal precoz por cultivo y por escala de Töllner, en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno, años 2020-2021.
- Determinar cuáles fueron las características clínicas y los signos clínicos de los pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano en el hospital regional Manuel Núñez Butrón en el periodo enero 2020 a diciembre 2021.



- Estimar el mejor punto de corte del volumen plaquetario medio como prueba predictiva para la sepsis neonatal de inicio temprano, en pacientes atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butrón en el periodo enero 2020 a diciembre 2021.
- Estimar el mejor punto de corte de la proteína c reactiva como prueba predictiva para la sepsis neonatal de inicio temprano, en pacientes atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butrón en el periodo enero 2020 a diciembre 2021.
- Estimar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del volumen plaquetario medio como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano, en pacientes atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butrón en el periodo enero 2020 a diciembre 2021.
- Estimar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la proteína c reactiva como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano, en pacientes atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butrón en el periodo enero 2020 a diciembre 2021.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. A NIVEL INTERNACIONAL

Aydemir C, et al. (Turquía-2018) publicaron en relación a PCR y MPV lo siguiente, “The cut-off levels of procalcitonin and C reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis”. Con el objetivo de determinar el valor óptimo para proteína C reactiva y volumen plaquetario medio en recién nacidos con edad gestacional menor a 37 semanas de gestación, con sepsis en el hospital de Zonguldak, Turquía. Sus resultados indicaron: En la sepsis neonatal de inicio tardío, comprobada por cultivo el valor óptimo de PCR fue de 2,6 mg/L, con la sensibilidad(S): 80,6; especificidad(E); 83,0; valor predictivo positivo(VPP): 67,5 y valor predictivo negativo(VPN) de 90,7%, respectivamente con alto valor estadístico ($p < 0,001$). En el grupo de EOS el punto de corte para (PCR) fue de 7,0 mg / L con S: 76,5%, E: 98,2%, VPP: 94,9% y VPN: 90,5% con alto valor estadístico ($p < 0,001$), MPV en EOS probada por cultivo fue de 7,9fL con S: 73,5% (63,6–81,9), E: 54,3% (47,5–60,9), VPP: 41,4 y VPN:82,3, los autores encontraron un alto rendimiento de PCR y PCT con significancia estadística muy alta en comparación al MPV para el diagnóstico de EOS. Por estos resultados concluyeron que los parámetros de laboratorio de PCT, PCR y MPV aumentan en los recién nacidos prematuros con sepsis neonatal, concluyeron también que las mediciones de PCT y PCR tienen más valor que MPV en las primeras 24 horas de nacido, para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz (6).



Hebatallah A. Shaaban & Nesma Safwat (Egipto-2018) publicaron en relación a MPV lo siguiente, “Mean platelet volume in preterm: A predictor of early onset neonatal sepsis”. Con el objetivo de correlacionar la medición en serie de MPV y EOS en recién nacidos prematuros y determinar cuál era realmente la efectividad para diagnosticar EOS al combinar MPV con PCR y su valor predictivo de mortalidad. Su estudio se hizo en el Hospital Universitario Ain Shams, El Cairo, Egipto. Los autores determinaron el punto de corte en 8,6 fl para MPV para los pacientes que tengan alta probabilidad de presentar EOS con S: 97,14% y E: 100%. Los autores determinaron otro punto de corte en 10,4 fl para MPV en pacientes que tengan alta probabilidad de muerte con una S: 70% y E: 82,5%. Además mencionan que la combinación del MPV con PCR el día 1 resulto en mejorar el VPN: 93,1% y S: 80% (7).

Sridevi B. Hanaganahalli, et al. (India-2018) publicaron en relación a MPV lo siguiente, “Is MPV a Predictive Marker for Neonatal Sepsis? A Pilot Study”, con el objetivo de comprobar el valor de MPV como una prueba de alto valor diagnóstico para sepsis neonatal en neonatos admitidos en cuidados intensivos neonatales (UCIN) de un centro hospitalario de tercer nivel de atención en la región sur de la India. Los autores mencionaron lo siguiente: los participantes fueron 210 recién nacidos agrupados en: Grupo 1 (Sepsis con cultivo positivo), grupo 2 (Sepsis clínica) y grupo 3 (Grupo de control) conformados por 64, 75 y 71 casos respectivamente. El punto de corte para MPV fue de 9.56fl; 8.86fl y 8.58fl, respectivamente con significancia estadística ($P < 0,05$). Los autores concluyeron que el valor de MPV fue significativamente más alto en los pacientes con EOS confirmada por cultivo positivo en comparación al valor de MPV de los



controles y con alta significancia estadística. Por eso, el MPV tiene alta valor en el diagnóstico de EOS, al ser barato, de fácil acceso y eficaz (8).

Ahmed Omrana, et al. (Egipto-2016) publicaron en relación a MPV y PCR lo siguiente “Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis”, con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica de varias pruebas de laboratorio entre ellas nos importan MPV y PCR para el diagnóstico de EOS. Los resultados que obtuvieron fueron que la PCR salival estuvo elevada cuando los pacientes presentaron valores elevados de PCR sérica en neonatos sépticos. MPV obtuvo diferencias significativas al comparar neonatos sépticos y su grupo control ($10 \pm 1,2$ fL contra $8 \pm 0,5$ fl). El punto de corte óptimo según los autores fue de 10,2 fl para MPV y reportaron una S:80% y E:80%. Con tales resultados concluyeron que su estudio demostró el alto valor de las pruebas como PCR en saliva, MPV y NLR para diagnosticar sepsis neonatal, y proporcionan un antecedente útil para seguir estudiando estos biomarcadores en EOS (9).

Birol Karabulut, et al. (Turkey-2020) publicaron en relación a MPV y PCR lo siguiente, “Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume on Early Onset Neonatal Sepsis on Term Neonate”. Para evaluar la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLP) y MPV como exámenes de laboratorio útiles para el diagnóstico de EOS. Los autores reportaron lo siguiente: Se dividió a los participantes estudiados en un grupo de casos y un grupo de controles. El área bajo la curva de NLR fue 0.891: mayor que el de MPV: 0,666; cuando los autores le designaron el punto de corte en 9.3 fl, obtuvieron una S: 84%, E: 32%, VPP 55,2% y VPN 66,6%. Mientras que el área bajo la curva de PCR fue 0,826; y cuando los autores le designaron el punto de



corte en 6.1 mg / L, reportaron una S: 77,8%, E: 68,3%, VPP: 71% y VPN: 75,4%. Los autores concluyeron que NLR y MPV obtuvieron valores estadísticamente significativos para ser utilizados para el diagnóstico de EOS, también mencionan que estos resultados son comparables a PCR y PCT comúnmente usados como pruebas auxiliares en el diagnóstico de EOS. Además, recalcan que el MPV es muy económico y se encuentra ampliamente disponible en comparación con los reactivos necesarios para poder realizar la prueba de PCT. Por último los autores recomiendan realizar estudios multicéntricos comparando los resultados obtenidos por ellos, con los hallazgos que se obtengan en futuros estudios con una menor cantidad sesgos, que comparen NLR y MPV en el diagnóstico de EOS (10).

Ahmet Taskın, et al. (Turkey-2020) publicaron en relación a MPV lo siguiente, “Suspected or Proven Early-Onset Sepsis and NLR, PLR, and MPV Parameters in Neonates with Born through MSAF”. Con el objetivo de evaluar los cambios en los parámetros hematológicos en recién nacidos con líquido amniótico teñido de meconio (MSAF) y diagnóstico de EOS. El estudio fue realizado en el hospital de tercer nivel de atención Bagcilar Estambul Turquía. Los autores mencionan una población de 3.096 recién nacidos participantes, de los cuales 272 presentaron MSAF (8,7%), esta población fue dividida en grupo 1 con 76 (27,9%) y grupo 2 con 196 (72,1%) neonatos respectivamente. El grupo 1 reporto valores significativamente más altos para PCR en comparación al grupo 2, pero no hubo diferencias entre los 2 grupos para los parámetros hematológico estudiados. Mencionan que no hubo cambios con significancia estadística para MPV, índice de plaquetas, ancho de distribución de plaquetas, y otros parámetros hematológicos en pacientes con EOS asociado a MSAF. El área bajo la curva para MPV fue 0.49 (0.36-0.55). Acorde a estos resultados concluyeron que el MPV no



se puede considerar como una prueba con buena precisión diagnóstica para EOS en recién nacidos con MSAF (11).

Mohsen M. Shalaby, et al. (Egipto-2017) publicaron en relación a MPV lo siguiente, “Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: A case control study.” Con el objetivo de determinar la precisión diagnóstica que presentan MPV y el nivel de ácido úrico sérico (SUA) para el diagnóstico de SN. La población estudiada fue neonatos prematuros que fueron hospitalizados en UCIN del hospital universitario Benha Egipto. El valor óptimo de MPV fue alto en el grupo con diagnóstico de SN confirmada y la significancia estadística fue más alta que en los niveles de SUA. El punto de corte óptimo fue de 10,2 fl para MPV y su S:71%, E:63% VPP:74% VPN:59%. Con tales resultados los autores concluyeron que necesitamos más estudios de MPV, y su eficacia para el diagnóstico de SN (12).

Na Cai, et al. (China-2021) publicaron en relación a MPV lo siguiente, “Mean platelet volume and red blood cell distribution with is associated with prognosis in premature neonates with sepsis”. Con el objetivo de determinar el valor diagnóstico que ofrecen MPV y el ancho de distribución eritrocitaria (RDW), para el diagnóstico de SN y sus valores predictivos de mortalidad en un establecimiento sanitario de atención primaria del ejército en Chongqing, China. Los resultados obtenidos fueron que MPV y RDW tenían valores más altos en el grupo con mortalidad en comparación al grupo con supervivientes ($P < 0.05$). El resultado estadístico de MPV ($OR = 3.226, P = 0.017 < 0.05$) y RDW ($OR = 2.058, P = 0.019 < 0.05$) demuestran que ambos son buenos predictores de mortalidad para recién nacidos pretérmino con SN. El área bajo la curva fue de 0,768 solo para MPV y 0,854 para MPV junto a RDW. Se concluyó: MPV y RDW fueron



predictores estadísticamente significativos para predecir mortalidad y el uso de ambos potencia su valor predictivo en recién nacidos pretérmino con SN al inicio de la enfermedad (13).

Eschborn S, et al. (USA-2019) publicaron en relación a MPV lo siguiente, “Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis”. Para determinar si PCR y PCT son biomarcadores con alto valor diagnóstico en la SN realizaron una revisión sistemática de la literatura. Los resultados fueron: S: 73,6 % para EOS en comparación a una S: 65,6% para PCR, respectivamente. La E: 82,8% para PCT y E: 82,7% para PCR para el diagnóstico de EOS. Según los autores son necesarios más estudios comparando ambos biomarcadores para EOS y sepsis neonatal tardía (LOS), para poder dar el tratamiento empírico sin duda diagnóstica (14).

Martin Stocker, et al. (USA-2020) realizaron una publicación titulada “C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study”. Con el objetivo de realizar un análisis secundario de los resultados del Neonatal Procalcitonin Intervention Study, un estudio prospectivo, estudio de intervención multicéntrico, aleatorizado y controlado. Los resultados indicaron que 1678 neonatos con 10 899 mediciones de biomarcadores (4654 PCR, 2047 PCT y 4198 WBC) obtenidas dentro de las primeras 48 horas tras el inicio de la antibioticoterapia por sospecha de sepsis neonatal. Las áreas bajo la curva (AUC) que comparan sepsis frente a sepsis comprobada para los valores máximos de PCR, PCT y WBC dentro de las 36 horas fueron 0,986, 0,921 y 0,360, respectivamente. Las AUC para PCR y PCT aumentaron con marcos de tiempo prolongados hasta 36 horas, pero no hubo más



diferencias entre el inicio y las 36 horas. Los valores de corte de 16mg/L para PCR y 2,8ng/L para PCT proporcionaron sensibilidad: 100 % para discriminar la sepsis comprobada. Se concluyó que las mediciones seriales normales de PCR y PCT dentro de las 36 horas posteriores al inicio de la terapia antibiótica empírica pueden excluir la presencia de Sepsis neonatal con alta probabilidad (15).

Nati Friedman, et al. (Israel-2021) realizaron una publicación titulado “C-reactive protein and the neonatal early-onset sepsis calculator for the diagnosis of neonatal sepsis”. Con el objetivo de evaluar el uso de la calculadora de riesgo de sepsis neonatal precoz y la proteína C reactiva para el diagnóstico de EOS neonatal. Los resultados indicaron: de un total de 382 recién nacidos que se sometieron a un estudio de sepsis debido a síntomas inequívocos. Las recomendaciones de la calculadora habrían reducido la cantidad de neonatos que se sometieron a estudios de sepsis en un 82,5 % y tratamiento con antibióticos en un 83,4 %. Considerando que (97,6%) finalmente no tuvieron sepsis, la especificidad de la calculadora fue mayor que la de la PCR (83,9% versus 76,1%). Se concluyó: La alta especificidad de la calculadora permite evitar de forma segura múltiples análisis de sangre y tratamientos con antibióticos para recién nacidos sospechosos que no están infectados. Las pruebas de PCR pueden reducir la cantidad de recién nacidos infectados que la calculadora puede pasar por alto, a costa de análisis de sangre innecesarios y terapia con antibióticos para muchos recién nacidos (16).

Yuna Liu, et al. (China-2019) realizaron una publicación titulada “Accuracy of C-Reactive Protein Test for Neonatal Septicemia: A Diagnostic Meta-Analysis”. Evaluaron la precisión diagnóstica de proteína C reactiva en la detección de septicemia neonatal. Los resultados indicaron: En diez estudios con



1819 participantes. Encontramos que el VPP, la sensibilidad, la VPN, la especificidad y el área bajo la curva de la prueba de CRP para la septicemia neonatal fueron 5,63 (IC del 95% = 2,86 a 11,09), Los valores de PCR estaban entre 5,82 y 10 mg/l. Se concluyó: La prueba PCR parece ser apropiada para usarse en la detección de septicemia neonatal y para guiar el tratamiento adecuado en la práctica clínica (17).

2.1.2. A NIVEL NACIONAL

Cruces Tirado, Nicolás realizó una tesis para optar el título de médico cirujano titulado “VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO COMO PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL DE INICIO TEMPRANO”. Dicho autor evaluó el valor diagnóstico de la prueba MPV en los casos de EOS por tal motivo revisó sistemáticamente cuatro bases de datos, revisó las publicaciones de cohorte, casos y controles. Reportando que los valores de MPV eran significativamente altos en el grupo de casos que en el grupo de control con la siguiente significancia estadística (IC95% 1.0-1.7; $p < 0.0001$) con valores de VMP entre 7.4fL y 10.4fL en los grupos de casos. Sin embargo, su estudio no publicó el valor óptimo para el diagnóstico de EOS, porque las técnicas de medición diferían entre los estudios. La conclusión fue: el aumento del VMP durante el primer día es predictor de EOS, asimismo se encuentra relacionada a un aumento en el valor de PCR y a un mayor riesgo de mortalidad neonatal (18).



2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Proteína C reactiva

La proteína C reactiva durante la fase aguda de una infección reacciona y es prototípico en seres humanos. Tillet y Francis descubrieron PCR hace 70 años en la sangre de pacientes con *Streptococcus pneumoniae* (19), la descubrieron como sustancia que precipita el polisacárido “C” de la pared celular del neumococo y lo llamaron sustancia reactiva C, que luego se cambió a Proteína C reactiva (20).

La naturaleza reactante de la fase aguda de la PCR se observó en estos primeros estudios, era indetectable en condiciones normales en la sangre, pero apareció en concentraciones altas al inicio del proceso infeccioso. Si el paciente se recuperaba, la PCR volvía a ser indetectable en sangre. Esta sustancia también fue encontrada en la sangre de pacientes con otras enfermedades, como la infección por estreptococo β hemolítico, fiebre reumática e infección por estafilococos. Clínicamente, la PCR es utilizada para detectar infecciones agudas y evaluar la respuesta al tratamiento. También es utilizada para evaluar la respuesta inflamatoria en enfermedades crónicas como, vasculitis y artritis reumatoide. Además, los niveles de PCR ligeramente por encima de lo normal han sido presentados como un indicador de inflamación leve asociada con enfermedad vascular aterosclerótica (21).

Síntesis

La PCR se produce principalmente en el hígado como respuesta a la IL-6, esta síntesis es potenciada sinérgicamente por IL-1 (22).



La inducción de IL-6 está mediada por factores de transcripción STAT3. La transcripción también se controla a través de elementos de E-box. Se encontró además que cada uno de estos E-boxes influyen en los niveles de PCR de referencia en los individuos estudiados, es decir, los individuos con el haplotipo 409G/ 390T tenían los niveles más altos de PCR de referencia y los individuos con el haplotipo 409A/390T tuvieron el más bajo (23) . Los niveles de PCR pueden influir si inducen una respuesta proinflamatoria o antiinflamatoria. Por tal motivo, es importante entender cómo los polimorfismos genéticos influyen en estos niveles en una determinada población.

Estructura

PCR pertenece a la familia de proteínas pentraxina y tiene 5 enlaces no covalentes en sus idénticas subunidades o protómeros. La estructura cristalina ha sido determinada con sitios de unión para 2 iones de calcio y una fosfocolina (24).

Dos regiones en la IgG son importantes para la unión con secuencias homologas de PCR. También la unión de PCR a C1q provoca la activación de la vía clásica del complemento (25).

Ligandos

El mejor ligando de PCR es el polisacárido C. Esta interacción necesita calcio y es responsable de la unión a varios microorganismos, incluido el polisacárido C de neumococo, la repetición fosforilada de disacárido en *Leishmania donovani* y el lipopolisacárido de *Hemophilus influenzae*. Aunque el reconocimiento de la PCR al Polisacarido C o moléculas similares en microorganismos juega un papel importante en nuestra defensa contra ellos, un



papel más importante es la unión de PCR a membranas dañadas. El polisacárido C normalmente no está expuesta en la superficie de las células, pero queda expuesta por el daño debido al complemento, o ciertas fosfolipasas. Por tal motivo PCR se une a células apoptóticas y necróticas y su elevación se han asociado con enfermedades autoinmunes. La unión de PCR a la superficie celular apoptótica depende del calcio que promueve la vía clásica del complemento de forma temprana, aumentando la unión de C1q y C3b/bi, pero reduciendo la cantidad del complejo de ataque a la membrana. PCR también mejora la opsonización y la fagocitosis de células por los macrófagos, y también promueve una respuesta antiinflamatoria (26).

La PCR también se une a antígenos nucleares que son prominentes autoantígenos. En 1977, Gitlin et al. (27) informo localizar PCR en núcleos de células de la membrana sinovial en pacientes con artritis reumatoide. Estudios posteriores demostraron que la PCR se une a la cromatina a través de interacciones con las histonas y no se une al ADN desnudo.

Activación del complemento

Una propiedad muy importante de la PCR es su capacidad de unirse a C1q para activar la cascada clásica del complemento. La activación del complemento es un factor para la destrucción de microorganismos y media la protección que ofrece la PCR frente a bacterias patógenas como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. La activación del complemento por PCR difiere de la activación por anticuerpos en que hay una activación selectiva de componentes tempranos sin la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). Se plantea la hipótesis de que la PCR depositada en los sitios de daño tisular podría reclutar el factor H y, por lo



tanto, reducir la inflamación. Se encontró PCR con productos de activación del complemento en el suero de pacientes después de un aloinjerto renal, colocalizada con C4d en el miocardio humano con infarto, la PCR se colocaliza con lipoproteínas modificadas en lesiones ateroscleróticas tempranas y activa el complemento, lo que indica que la contribución de la PCR al daño tisular no se limita a procesos infecciosos. (28)

Uso de la proteína c reactiva en la sepsis neonatal

La proteína C reactiva es una prueba de laboratorio muy utilizada para detectar la sepsis neonatal. Dado que la PCR atraviesa la placenta a niveles muy bajos, cualquier aumento en los niveles de PCR neonatal representa su producción endógena (29).

La sensibilidad de la PCR se informó que es el más bajo durante la fase temprana de la infección. Los puntos de corte observados en la literatura varían de 1,5 a 20 mg/l con diferentes rangos de sensibilidad y especificidad (30). La principal ventaja de la PCR es un valor predictivo negativo muy alto en mediciones repetidas. Sin embargo, la sensibilidad de la PCR en la detección precoz de la sepsis neonatal es insuficiente, situándose en tan solo el 35% en el cribado inicial, aunque asciende al 78,9% en medidas repetidas (29).

2.2.2. Plaquetas

Los trombocitos son pequeños, sin embargo, son extremadamente reactivos, y son componentes morfológicos de la sangre. Ellos intervienen en primer lugar en los procesos de trombosis y mantenimiento de la hemostasia normal.



Estudios recientes han proporcionado abundante evidencia de su carácter multifuncional. Las plaquetas de la sangre son los primeros elementos formes de la sangre en acumularse en la lesión, donde cambian su forma, muestran formación de pseudópodos y liberan su contenido granular citoplasmático, además hay agregación plaquetaria, cuando se activa por agonistas clásicos, como ADP, TXA₂, PAF e IL-1, IL-6 y TNF alfa (31).

Formación de plaquetas sanguíneas

Las plaquetas sanguíneas se forman durante la trombocitopoyesis como fragmentos no nucleados y discoidales de megacariocitos. La trombopoyetina (Tpo) es una citocina hematopoyética que juega un papel importante en la formación de plaquetas (32). La activación del receptor c-MPL para TPO en la superficie de un megacariocito conduce a la proliferación celular, síntesis intracelular de proteínas plaquetarias. A continuación, el núcleo poliploide del megacariocito se forma debido a procesos repetidos de endomitosis (33), esto conduce a un mayor metabolismo celular, formación del sistema de membranas, orgánulos celulares y gránulos, que es necesario para la formación normal de plaquetas (34).

El número y tamaño de las plaquetas de origen, dependen del grado de ploidía de los megacariocitos. Cuando está activado, la célula forma procesos citoplasmáticos similares a pseudópodos, denominadas proplaquetas, que constituyen una forma indirecta entre megacariocitos y trombocitos que contienen orgánulo característico de los trombocitos pero sin características distintivas de trombocitos (35). Las proplaquetas maduras se liberan a los vasos de la médula ósea y son capaz de migrar a los vasos periféricos debido a su pequeño tamaño.



Las proplaquetas están presentes, en los vasos pulmonares y su tamaño puede ser incluso 100 veces más grande que plaquetas sanguíneas, lo que indica que su citoplasma sufre fragmentación ya en la sangre periférica, dando lugar a trombocitos (36).

Se ha demostrado que, en condiciones inflamatorias inducidas por IL-6, IL-1 y TNF- α pueden estimular las células precursoras de plaquetas sanguíneas. La acción de la IL-6 está asociada con aumento de la generación de TPO en el hígado y su efecto directo sobre megacariocitos a través del receptor membranoso IL-6R. Esto significa que el recuento de plaquetas en la sangre puede aumentar notablemente en un estado inflamatorio. (37).

Por lo tanto la desviación en el conteo de la masa plaquetaria total hacia la trombocitopenia o trombocitosis, la morfología, la ploidía de los megacariocitos, la madurez de las células progenitoras, dependerán de la activación y el desgaste de las plaquetas sanguíneas durante la coagulación y los procesos inflamatorios (38).

Los trombocitos están presentes en la sangre durante 8 a 12 días (39). En promedio, el plasma de individuos sanos muestra el recuento de plaquetas de aproximadamente 140.000-350.000/ μ l, formando el pool circulante (alrededor del 70% del total de plaquetas) y el llamado grupo de intercambio (30% de trombocitos), presentes en el bazo (40).

Plaquetas sanguíneas y respuesta inflamatoria

Las plaquetas participan en la respuesta inflamatoria, cuando hay liberación de citocinas como las interleucinas y quimiocinas a favor de la



inflamación que atraen leucocitos y mediante la agregación plaquetaria facilitan su adhesión al endotelio vascular donde se produjo el daño. En este proceso, los trombocitos se relacionan con los leucocitos, formando estos elementos formes de la sangre agregados (41).

Además, los trombocitos apoyan a los leucocitos a combatir procesos infecciosos bacterianos por contacto directo, encapsulando los microorganismos patógenos y liberando derivados reactivos del oxígeno y proteínas bactericidas de plaquetas. Factores de crecimiento derivados de plaquetas, como como TGF-beta, PDGF o VEGF, también participan en la curación heridas (42).

La participación de plaquetas sanguíneas en estos procesos se asocia con cambios en su recuento y morfología. Durante la coagulación, el recuento puede disminuir debido al desgaste de las plaquetas, mientras que la activación de megacariocitos por citocinas proinflamatorias puede conducir a un aumento considerable en la producción y liberación de trombocitos. En algunas enfermedades, se observan alteraciones específicas en los parámetros de plaquetas, que pueden ser así utilizados como marcadores de diagnóstico de estas condiciones.

Parámetros morfológicos de las plaquetas

Se evalúan durante una prueba de morfología sanguínea de rutina, proporcionan información valiosa sobre PLT, MPV y ancho de distribución plaquetaria.

Los analizadores permiten evaluar el porcentaje de plaquetas grandes con $MPV > 15$ fl, el número de plaquetas gigantes con $MPV > 20$ fl, Las últimas



investigaciones han demostrado que los parámetros plaquetarios pueden contribuir al diagnóstico del estado general del paciente y tienen un valor pronóstico en algunas patologías (43). A pesar que las evaluaciones de rutina de los parámetros plaquetarios han estado disponibles durante muchos años, su significado clínico no ha sido aclarado completamente. hoy en día, la determinación de PLT y MPV es comúnmente aceptada y recomendado por el Comité Internacional de Normalización en Hematología (ICSH). (33).

2.2.3. Volumen plaquetario medio

Es un parámetro de laboratorio, que es medido por analizadores hematológicos que evalúan los elementos formes de la sangre, y es una prueba de rutina en los establecimientos sanitarios.

Se ha demostrado que las plaquetas circulante en plasma varían de tamaño, densidad, edad y función, pero la causa y el significado clínico de esta variabilidad siguen siendo controvertidos, MPV disminuye cuando el recuento plaquetario aumenta, esto se relaciona con la hemostasia y al mantenimiento de un número de plaquetas constante en la sangre (44). En tal situación MPV varía entorno a los 7 a 10fl mientras que el porcentaje de trombocitos grandes debe aumentar o disminuir en torno a 0.20-5.00% del total de trombocitos (45).

En diversas patologías el estado fisiológico se altera aumentando la trombocitopoyesis, por desgaste o por factores activadores en las plaquetas de la sangre que pueden conducir a cambios en las proporciones entre MPV y el recuento de PLT (46). Por lo tanto, varios autores han sugerido aplicar estos parámetros al diagnóstico de ciertas enfermedades que cursan con un proceso



inflamatorio ya sea agudo o crónico. Además, MPV es considerado un marcador de actividad plaquetaria (47).

El valores del MPV pueden proporcionar información importante sobre el curso y el pronóstico de muchas enfermedades como: enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico juvenil, enfermedades respiratorias, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y la mayoría de enfermedades neoplásicas (33).

El MPV aumentado, respecto a valores basales antes de un proceso inflamatorio indica que las plaquetas son inmaduras, tienen más gránulos caracterizados porque reaccionan más rápido. Su origen está relacionado con la estimulación de los megacariocitos por citoquinas proinflamatorias, que incrementa la ploidía de dichas células y potencia la liberación de trombocitos de mayor tamaño (48). También se sugiere que las plaquetas con MPV mayor tienen más cuantía de gránulos celulares, más moléculas de adhesión en su superficie, y se activan con rapidez, lo que conlleva a la hiperactividad de los trombocitos y un riesgo incrementado de formar coágulos (49). MPV aumentado también está relacionado con mayor agregación de trombocitos, mayor síntesis y liberación de TXA₂ y β -tromboglobulina (50).

MPV en inflamación

En individuos sanos, el aumento del recuento de plaquetas, se controla mediante la retroalimentación negativa, inhibiendo la síntesis de TPO por el hígado y la liberación de plaquetas por los megacariocitos, para mantener una masa plaquetaria constante. Sin embargo, en pacientes con inflamación continua, el aumento de la concentración de citoquinas proinflamatorias, principalmente IL-



6, puede conducir a la liberación de plaquetas. Esto está relacionado con la estimulación de la generación de TPO por IL-6 y con un efecto directo de esta citocina sobre los megacariocitos. IL-6 también aumenta de la ploidía de los núcleos megacariocíticos y aumenta el volumen del citoplasma, lo que en consecuencia conduce a la producción de un gran número de plaquetas sanguíneas (51).

Un mayor porcentaje de plaquetas grandes en la circulación, refleja la síntesis intracelular de sustancias procoagulantes y proinflamatorias, y liberación de la reserva de plaquetas almacenada en el bazo (52). Simultáneamente, estas células migran rápidamente al sitio de la inflamación donde sufren activación y desgaste (53).

Por otro lado, Gladwin y Martin (54) demuestran que la hipoxia aumenta la producción, así como destrucción de las plaquetas sanguíneas, lo que conduce al crecimiento de MPV.

Factores que influyen en los valores de PLT y MPV

Algunos investigadores indican que MPV siempre debe ser evaluado junto con el recuento de plaquetas, ya que hay una relación inversa fisiológica entre el recuento PLT y MPV (55). Sin embargo, también otros factores como la edad, el sexo, la raza y el origen étnico, el estilo de vida (incluyendo la dieta), y los factores genéticos pueden influir fuertemente en el MPV y PLT (56). Una alta heredabilidad del 84% y de 75% para PLT y MPV, respectivamente, se ha demostrado (57). Vasudeva y Munshi (58) en su revisión destacan fuertemente el papel de las variantes genéticas en la respuesta de reactividad plaquetaria en el



sitio de lesión. Produciendo variaciones en la reactividad plaquetaria (en términos de PLT y MPV) para modular el curso de los eventos trombóticos.

Datos relativos al valor MPV en función del género es contradictorio. Algunos autores identificaron valores MPV más altos en mujeres, mientras que otros en hombres. También podemos encontrar estudios que no informan diferencias en el valor MPV entre mujeres y hombres (33).

Factores preanalíticos y analíticos que influyen en el MPV

Hoy en día, la evaluación de MPV está ampliamente disponible en la práctica clínica ya que se mide rutinariamente dentro de pruebas de hemograma. Aunque este parámetro tiene fue evaluado durante muchas décadas, la medición de MPV todavía ha sufrido de falta de estandarización tanto en lo preanalítico como en lo analítico, para los diferentes analizadores hematológicos, métodos utilizados, y la falta de una calibración externa universal (59).

Entre los factores preanalíticos que pueden influir en el valor de MPV, podemos distinguir:

- El método de punción venosa (con o sin estasis).
- El llenado apropiado del tubo con sangre.
- La precisión de la mezcla de muestras.
- El anticoagulante utilizado (el anticoagulante citrato puede conducir a la activación plaquetaria resultando en la presencia de plaquetas grandes más activas; el uso de EDTA como anticoagulante puede causar aumento del MPV).



Además, enfriar la muestra a la temperatura ambiente o más baja aumenta el MPV; recalentando la muestra a la temperatura corporal de 37°C restaura las plaquetas a su tamaño inicial (60).

Diversidad de métodos utilizados para la evaluación de la morfología plaquetaria es otro factor responsable de las diferencias de valor MPV entre laboratorios. Según Jagroop y Mikhailidis, se debe prestar más atención a la interpretación del valor MVP según el método utilizado para la evaluación del tamaño de las plaquetas (61). Este sesgo analítico puede dar lugar a un falso aumento del recuento de plaquetas, que a su vez causa la incapacidad de dar un valor MPV apropiado, o puede resultar con dar un valor de MPV falso, basado solo en la población de plaquetas que se está midiendo. En analizadores ópticos, las plaquetas se reconocen en función de su volumen (dispersión hacia adelante) y densidad (dispersión lateral). Usando el método óptico puede dar lugar a una situación en la que los microcitos se cuenten como plaquetas grandes. Otro tema a tener en cuenta es el valor del umbral de MPV, como la disponible en la literatura presenta diferentes puntos de corte dependiendo del método y analizador hematológico utilizado (62). Pathepchotiwong et al. (63) ,utilizando Beckman Coulter Analizador STKS (método de impedancia), la población sana resulto con un valor MPV promedio de 7,90 fl (5,60-10,90 fl).

Noris et al. (64) también evaluaron el valor medio de MPV en una población sana, pero usando dos analizadores diferentes, y recibieron diferentes valores medios dependiendo del analizador. Los autores obtuvieron el valor MPV promedio 8.20 fl (7.80- 8,70 fl) utilizando el analizador ADVIA 2120 (método óptico) y el valor 10,50 fl (10,20-11,20 fl) medido con el Analizador XE-2100 (impedancia y métodos ópticos basados sobre fluorescencia). De manera similar,



Latger Cannard et al. (62) encontró que el valor MPV promedio es de aproximadamente 20-25% inferior cuando se mide con el analizador ADVIA 2120 en comparación al analizador XE-2100. Esto indica claramente la necesidad de establecer valores de referencia individuales para MPV entre los laboratorios. Finalmente, no tenemos un calibrador externo universal para MPV (65).

2.2.4. Sepsis neonatal precoz

La sepsis neonatal precoz o de inicio temprano se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que ocurre durante las primeras 72 horas de vida o antes de la primera semana de vida según otros autores y se piensa que es causado por transmisión vertical de microorganismos patógenos de la madre (7), según otros autores se define como un conjunto de signos y síntomas que inician en los primeros 3 días de vida como resultado de una infección demostrada o no microbiológicamente, pero actualmente no existe una definición aceptada por consenso a nivel mundial.

2.2.5. Epidemiología

La estimación a nivel de la población mundial de recién nacidos con sepsis fue de 2202 (IC 95 % 1099–4360) por 100 000 nacidos vivos, con una mortalidad entre el 11.0 % y el 19.0 %, lo que equivale a 3 millones de casos de sepsis neonatal anualmente (1). Oza S, Lawn JE, et al. (66) determinó que 2.8 millones de recién nacidos fallecieron en el área neonatal y 430.000 de estos bebés fallecieron por sepsis e infecciones graves, Liu L, Johnson HL, et al. (67) determinó que la sepsis neonatal tiene el tercer puesto entre las causas de muerte neonatal después de la prematuridad y las complicaciones intraparto. En sus



informes presentó datos epidemiológicos, en los que el 99.0% de las muertes de recién nacidos ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos y 1.0% en países desarrollados.

Se informó que la incidencia de EOS varía de 1.0 a 4.5 casos por 1000 nacidos vivos aproximadamente, el Perú la incidencia es de 2.5 por cada 1000 nacidos vivos (2). En recién nacidos prematuros con un peso al nacer de 1000 a 1500 gramos, la incidencia aumenta a 8 por 1000 nacidos vivos. Además, la sepsis neonatal tiene el segundo puesto en muerte neonatal en el Perú (21%), luego de la prematuridad (28%) (3).

La incidencia de sepsis neonatal de inicio temprano varía de 1 a 5 por 1000 nacidos vivos. Esta incidencia se ha demostrado disminuir con la terapia antibiótica intraparto (68), pero cuando se clasifica según el peso al nacimiento, la tasa de sepsis neonatal de aparición temprana en 1000 nacidos vivos fue de 0,57 en recién nacidos de más de 2500 gramos, y 10,96 en recién nacidos con un peso al nacer entre 401- 1500 gramos (69), por tal motivo en 2017, la Asamblea Mundial de la Salud emitió una resolución sobre la sepsis como una prioridad clave para la próxima década (70).

2.2.6. Factores de riesgo

Respecto a los factores de riesgo asociados con el recién nacido, los más importantes causantes del desarrollo de sepsis en el periodo neonatal es el parto prematuro y el bajo peso al nacer. Los bebés prematuros con bajo peso al nacer tienen riesgo de desarrollar sepsis de tres a diez veces más alto que a término con peso normal al nacer. Además, bajos niveles de IgG materna transplacentaria en



bebés prematuros se encuentran entre los factores de riesgo (71), sufrimiento fetal, APGAR de baja puntuación, reanimación del bebé y los embarazos múltiples aumentan el riesgo de sepsis de aparición temprana, mientras que los procedimientos invasivos, aumentan el riesgo de sepsis de aparición tardía.

En los países en vías de desarrollo también incluyen otros factores de riesgo como: controles prenatales inadecuada, alta tasa de parto domiciliario, parto insalubre y un reconocimiento tardío de las condiciones que presentan un riesgo de infección en la madre o el bebé (72).

Los factores de riesgo maternos como: La corioamnionitis, ruptura prematura de membranas (>18 horas), fiebre materna intraparto (>38 °C), parto pretérmino, colonización materna por estreptococo del grupo B, detección de bacteriuria positiva asintomática durante el embarazo, aumenta el riesgo de sepsis neonatal de inicio temprano. Sin embargo, la detección de GBS y la profilaxis antibiótica intraparto no eliminan, pero disminuyen el riesgo de infección por GBS (73).

En presencia de ruptura temprana de membranas y corioamnionitis, la incidencia de sepsis de aparición temprana es del 1-3%, es decir, el riesgo de sepsis neonatal temprana aumenta 10 veces (74). A menudo se desarrolla debido a la microinvasión del líquido amniótico como resultado de la ruptura prolongada de membranas. Cursa con fiebre, leucocitosis, secreción intensa mal oliente, sensibilidad abdominal en la madre y el feto, la taquicardia se encuentra entre los hallazgos clínicos de la corioamnionitis. Sin embargo, también puede presentarse solo con hallazgo de laboratorio sin clínica (71).



2.2.7. Fisiopatología

Los microorganismos causantes de sepsis neonatal de inicio temprano comúnmente se transmiten verticalmente desde la madre. Microorganismos del canal de parto, cuello uterino, la vagina y el recto, causan corioamnionitis al cruzar las membranas placentarias intactas o rotas antes o durante el trabajo de parto (75).

Los patógenos más comunes en la sepsis neonatal de inicio temprano son GBS y *Escherichia coli*, los estafilococos coagulasa negativos están excluidos, aunque algunos centros consideran CONS como patógenos para la enfermedad, algunos centros los consideran como crecimientos contaminados, pero pacientes con crecimiento CONS en dos hemocultivos consecutivos tomados dentro de dos días, o con crecimiento CONS en un solo hemocultivo y elevación de la proteína C reactiva (PCR) se definieron como una infección definitiva.

En países emergentes, sin embargo, las bacterias gramnegativas (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *E. coli*) están en primer plano (76). *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* son los más comúnmente aislados de la placenta y líquido amniótico en pacientes con corioamnionitis detectada histológicamente; sin embargo, la colonización de cepas de *Ureaplasma* en las vías respiratorias se ha asociado con displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros (77).

En el Perú, los microorganismos que se cultivaron con más frecuencia fueron estafilococos coagulasa negativo y el estafilococo aureus (78).



En caso de transmisión vertical, factores metabólicos como: hipoxia, acidosis, hipotermia y trastornos hereditarios (por ejemplo, galactosemia), es probable que contribuyan al riesgo y la gravedad de la sepsis neonatal (79).

Se informa que las infecciones por *S. aureus* son más frecuentes, en pacientes con catéteres, comúnmente en recién nacidos con hospitalización prolongada debido a la prematuridad (80).

2.2.8. Manifestaciones clínicas

los signos y síntomas son muy inespecíficos en neonatos con septicemia. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial es importante, si bien pueden ocurrir hallazgos en más de un órgano o sistema en la sepsis neonatal de inicio temprano, signos de infección en la sepsis neonatal de inicio tardío pueden ser multisistémicas o focales (como meningitis, neumonía, onfalitis, osteomielitis, artritis séptica) (81).

Los signos de infección también pueden estar asociados con la prematuridad o la transición a la vida extrauterina. Sin embargo, la presentación asintomática no descarta por completo la infección en el entorno de alto riesgo, ya que se ha visto en un estudio de 5,135 participantes con sepsis neonatal de inicio temprano evaluaciones en recién nacidos a término donde se identificaron hemocultivos positivos en el 0,5% de los lactantes asintomáticos, en comparación con el 3,2 % de los lactantes sintomáticos (82).

La sepsis neonatal puede presentarse con quejidos, contracción de los músculos accesorios de la respiración, respiración nasal, apnea, cianosis, taquipnea; bradicardia/taquicardia, alteración circulatoria periférica, hipotensión,



tiempo de llenado capilar prolongado; intolerancia nutricional, dificultad para succionar, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, ictericia; esclerema, cutis marmoratus, pústulas, abscesos, petequias, púrpura en la piel, letargo, hipotonicidad, somnolencia, llanto débil o agudo, fontanela abombada, irritabilidad, convulsiones, hipoactividad, problemas para regular la temperatura corporal y dificultad de succión

2.2.9. Exámenes complementarios

Cultivo de sangre: es el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal el cultivo de microorganismos patógenos en fluidos corporales (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular) que se espera que sean estériles. Por lo tanto, la calidad en la toma de muestra y el método de obtención de la muestra son importantes. La cantidad mínima de sangre para el hemocultivo debe ser de 0,5 a 1 ml. Se recomienda tomar dos muestras diferentes, preferiblemente de dos regiones diferentes (83).

El 90% del crecimiento tiene lugar en las primeras 48 horas (84). Si bien el crecimiento del microorganismo en el hemocultivo es diagnóstico en el período neonatal, el hemocultivo sin crecimiento no excluye el diagnóstico, esto puede estar relacionada con una muestra insuficiente, uso de antibióticos por la madre, una cantidad baja de bacterias en la sangre o un crecimiento bacteriano insuficiente para su detección a corto plazo (85).

Usando métodos de laboratorio automatizados, el 94 % de los cultivos tomados antes del tratamiento con antibióticos dieron positivo en las primeras 24 horas (excepto para *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Corynebacteria* o levadura) y el 97 % dieron positivo dentro de las 36 horas (86).



Cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR): el uso de cultivo de LCR en recién nacidos con sospecha de sepsis es controvertido. Los hemocultivos no pueden detectar los microorganismos causales en 15 a 50 % de los bebés con meningitis bacteriana. Tomar un cultivo de LCR antes o justo después de la administración de antibióticos puede aumentar la probabilidad de un diagnóstico bacteriológico (87). Sin embargo, la antibioterapia no debe retrasarse para realizar una punción lumbar.

La meningitis bacteriana comprobada por cultivo ocurre en alrededor de 0,25 por cada 1000 nacidos vivos. Acompaña al 20-25 % de los recién nacidos con sepsis y al 13 % de la sepsis neonatal de aparición temprana (88), la meningitis todavía se considera una complicación de la sepsis neonatal y hay fuentes que sugieren realizar la punción lumbar en todos los recién nacidos enfermos (89).

Cultivo de orina: en lactantes con diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano, no es necesario evaluar el urocultivo como parte de la sepsis neonatal de inicio temprano ya que la cantidad de orina es limitada y la tasa de positividad en el urocultivo es baja, especialmente en los primeros 72 horas de vida. Pero si se realiza debe ser con sonda vesical o aspiración vesical suprapúbica ya que existe un alto riesgo de contaminación en muestras tomadas con bolsas de orina (85).

Cultivo de aspirado traqueal: el cultivo de aspirado traqueal puede ayudar al diagnóstico en recién nacidos con ventilación mecánica debido a insuficiencia respiratoria, pero su valor diagnóstico es bajo; sin embargo, se debe considerar el riesgo de colonización y contaminación al evaluar el resultado (79).

Hemograma Completo Y Frotis Periférico: se han realizado muchos estudios sobre el diagnóstico de la sepsis neonatal, usando el hemograma



completo, el recuento de glóbulos blancos, el recuento absoluto de neutrófilos y la relación entre el recuento de neutrófilos inmaduros y el recuento total de neutrófilos. El límite superior de WBC se establece en 30 000-40 000/mm³ en muchos protocolos de detección de sepsis. Sin embargo, la leucocitosis no se detectó en un tercio de los casos diagnosticados con sepsis. Aunque el valor normal de WBC tiene un rango muy amplio, puede verse alterado por el momento y el lugar de recolección de la muestra, la semana de gestación del bebé y factores distintos a la sepsis. (85). Entre los factores distintos a la sepsis que modifican el valor de WBC se encuentran condiciones como: preeclampsia, hemorragia intraventricular, asfixia perinatal, aspiración de líquido amniótico teñido de meconio, neumotórax, convulsiones y llanto prolongado (90).

El hemograma completo tomado inmediatamente después del nacimiento tenía un débil valor predictivo positivo y negativo, por lo tanto, no se ha demostrado el beneficio del uso del hemograma completo como biomarcador en la sepsis neonatal. Sin embargo, varios estudios muestran que las mediciones seriadas de hemogramas completos normales pueden ser confiables para excluir la sepsis. (91). Otro parámetro utilizado en la evaluación de la sepsis es el recuento de neutrófilos. La presencia de neutropenia es más valiosa que la neutrofilia, especialmente en las primeras 48 horas posnatales para el diagnóstico de sepsis de inicio temprano. Cabe señalar que a medida que disminuye la edad gestacional, disminuye el límite inferior del recuento absoluto de neutrófilos. (92). Además, entidades como: hipertensión, fiebre materna, asfixia, síndrome de aspiración de meconio, tipo de parto, hemorragia periventricular, reticulocitosis, enfermedad hemolítica y se sabe que el neumotórax afecta el recuento de neutrófilos.



En la evaluación del frotis periférico, la vacuolización, los cuerpos de Döhle y la granulación tóxica son orientativos en el diagnóstico de sepsis bacteriana. La relación neutrófilos inmaduros/totales (I/T) desciende de 0,16 al nacer a 0,12 a las 60 horas. La relación I/T de $\geq 0,2$ se considera significativa en el diagnóstico de sepsis. Sin embargo, la relación I/T puede causar una interpretación errónea en casos como la asfixia perinatal, la hipertensión materna y la inducción de oxitocina a largo plazo. También se debe tener en cuenta que la técnica de frotis periférico, el conocimiento y la experiencia del investigador puede afectar los resultados (93).

La trombocitopenia es un hallazgo tardío e inespecífico de la sepsis neonatal. Se encontró que el recuento de plaquetas por debajo de 100000/mm³ durante los primeros 10 días del período posnatal se asocia con sepsis. En el 50 % de los casos con infección bacteriana, se encontró que el recuento de plaquetas estaba por debajo de 100 000/mm³. Acompañando a las infecciones bacterianas con más frecuencia, la trombocitopenia también se observa en las infecciones virales (93).

Proteína C reactiva: que es una proteína reactante de fase aguda, es una de las pruebas de laboratorio más fácilmente disponibles y más utilizadas en el diagnóstico de la sepsis neonatal (94). Se estimula su síntesis por citoquinas, principalmente interleuquina-6, internleucina-1 y factor de necrosis tumoral- α . Su vida media es de 24-48 horas.

El límite inferior normal se considera de 1 mg/dL en el período neonatal (95). Se necesitan de 10 a 12 horas para que alcance el nivel medible en el suero, por lo que su confiabilidad es baja en el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal. Pero se demostró que las mediciones seriadas de PCR aumentan la sensibilidad en el



diagnóstico de sepsis de 24 a 48 horas después del inicio de los síntomas. Las mediciones seriadas también se usan para evaluar la respuesta a los antibióticos. Aunque el nivel sérico de PCR aumenta principalmente con procesos infecciosos, también puede aumentar debido a causas no infecciosas, como ruptura prematura de las membranas, fiebre materna, sufrimiento fetal, parto difícil y asfixia perinatal. Lo que provoca una baja especificidad de la PCR para la sepsis neonatal temprana (81).

Proteína C reactiva de alta Sensibilidad: es más sensible que la PCR convencional en el diagnóstico de sepsis neonatal. Mientras que el valor más bajo normal de PCR convencional se acepta como 1 mg/dl, este valor es de 1 mg/l para hs-CRP. En estudios realizados, se informó que no hay riesgo de infección cuando el valor de hs-CRP se detecta como $<0,5$ mg/L, hay riesgo de infección bajo cuando el valor está entre 0,5 y 1 mg/L, riesgo de infección moderado cuando entre 1 y 3 mg/L, y hay un alto riesgo de infección en valores >3 mg/L, hs-CRP es menos confiable que PCR e IL-6 para identificar la sepsis neonatal precoz (96).

Procalcitonina: es la prohormona de la calcitonina y se utiliza como proteína reactante de fase aguda, consta de 116 aminoácidos y es sintetizada por macrófagos y hepatocitos. El nivel de PCT aumenta rápidamente de 2 a 4 horas después de la exposición a la endotoxina bacteriana, alcanza un pico en 6 a 8 horas y permanece alto durante 24 horas. La PCT tiene una vida media entre 24 a 30 horas. Debido a su rápido aumento desde el inicio de la sepsis bacteriana, se considera un mejor marcador para el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal en comparación con la PCR (97). En los recién nacidos sanos, las concentraciones plasmáticas de PCT aumentan gradualmente después del nacimiento, alcanzan niveles máximos en aproximadamente 24 horas (en el rango de 0,1 a 20 ng/mL) y



luego descienden a valores normales por debajo de 0,5 ng/mL en 48 a 72 horas. Procalcitonina superior a 2-2,5 ng/ml después de las 72 horas posnatales debe sugerir una infección (93).

La prematuridad, la hemorragia intracraneal, la asfixia, la hipoxemia neonatal, la reanimación, la corioamnionitis donde no se desarrolla la infección neonatal, la colonización materna por GBS, la ruptura prolongada de membranas, el uso de antibióticos prenatales, la administración de surfactante, el uso de antibióticos posparto y el peso muy bajo al nacer pueden causar falsos positivos. Por lo tanto, los aumentos en el nivel de PCT deben interpretarse correctamente (98).

Métodos moleculares: los métodos de análisis de ácidos nucleicos son importantes para reconocer las características morfológicas, metabólicas o citopáticas de microorganismos sin posibilidad de cultivo o que crecen lentamente. Actualmente se están estudiando tecnologías moleculares que permiten la identificación rápida de bacterias gramnegativas y grampositivas en el diagnóstico de sepsis. La amplificación de los ácidos nucleicos se realiza mediante métodos, como: La reacción en cadena de la polimerasa que se dirige a las regiones conservadas del gen del ARN ribosomal 16S, que es común a todas las bacterias y no se encuentra en organismos distintos de las bacterias. En el estudio realizado por Dutta et al. (99), el análisis de PCR se realizó antes y después del inicio de la terapia antibiótica en los casos con sospecha clínica de sepsis; la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, fueron de 96,2 %, 96,3 %, 87,7 % y 98,8 %, respectivamente. Se demostró que los pacientes que tenían resultado positivo en la muestra tomada antes de la antibioterapia, continuaban con su positividad a las 12 horas después de la antibioterapia, pero no había resultado positivo a las 24 y 48 horas. No se recomienda el uso de esta



prueba, que puede ser útil en el diagnóstico temprano, en pacientes cuyo tratamiento con antibióticos se continúa por más de 12 horas. Si bien hay una gran ventaja en que es necesaria una pequeña cantidad de muestra y que la prueba se pueda realizar en fluidos corporales, como tejidos quirúrgicos y derrames, la desventaja más importante es la incapacidad de distinguir entre una infección activa y una infección pasada y alta probabilidad de detectar contaminación (93).

2.2.10. Algoritmos de diagnóstico

Anteriormente se intentó crear puntajes de sepsis con diferentes combinaciones entre parámetros de respuesta inflamatoria, pruebas de laboratorio y hallazgos del examen físico. Töllner desarrolló el primer sistema conocido de puntuación de sepsis en recién nacidos en 1982 para identificar la sepsis mediante evaluaciones clínicas y de laboratorio básicas (100).

El Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamento propuso los criterios de sepsis clínica de la EMA para estandarizar la definición de sepsis neonatal en 2010. (101). Criterios clínicos:

- Temperatura corporal mayor a 38.5°C o menor a 36°C.
- Inestabilidad cardiovascular: bradicardia o taquicardia, hipotensión, flujo urinario menor a 1ml/kg/hora, petequias en piel, piel marmórea.
- Inestabilidad respiratoria: apnea, taquipnea, necesidad de soporte ventilatorio.
- Gastrointestinal: intolerancia, distensión abdominal
- No específicos: irritabilidad, letargia e hipotonía.

Datos de laboratorio:



- Leucocitos: menor de 4000/mm³ o mayor a 20000/mm³.
- Radio PMN inmaduros/totales: mayor igual a 0.2.
- Recuento de plaquetas: Menor a 100000/mm³.
- PCR mayor a 15mg/L(1.5mg/dL) o procalcitonina mayor igual a 2ng/mL
- Glucosa: mayor a 180mg/Dl o menor a 45mg/Dl.
- Acidosis metabólica o Lactato sérico mayor a 2mMol/L.

Sin embargo, la adecuación y la fiabilidad del uso de un único sistema de puntuación en el diagnóstico de sepsis no ha sido probado todavía.

2.2.11. Escala de Töllner

Es un algoritmo de diagnóstico que evalúa parámetros clínicos, hematológicos y valora recién nacidos con factores de riesgo para sepsis neonatal precoz como ruptura prematura de membranas a veces asociado con infección del líquido amniótico, parto difícil o asfixia.

El diagnóstico de septicemia se hace sobre la base de la clínica, hemocultivo positivo y cambios hematológicos. Para la evaluación, tres momentos importantes son tomados en consideración: "antes de la enfermedad" a la vez cuando el paciente no tuvo síntomas clínicos ni hematológicos, "al comienzo de la enfermedad", ante la aparición de síntomas de septicemia o cambios hematológicos, y "en el pico de la enfermedad", con todos los síntomas clínicos de septicemia, a veces con shock séptico (100).

Criterios de diagnóstico

El sistema de puntuación se basa en 12 criterios mencionados en la Tabla 1. Puntuados de 0 a 3 en relación a la gravedad del cuadro de sepsis neonatal precoz.

El diagnóstico definitivo de sepsis neonatal precoz se considera con una puntuación de más de 10 puntos, de 5 a 10 puntos se considera como sospecha de sepsis y una puntuación de 0 a 5 es considerado normal.

Tabla 1. Escala de töllner

	ESCALA DE TÖLLNER PARA SEPSIS NEONATAL PRECOZ	PUNTAJE
1. Cambio en la coloración de la piel	Normal: piel rosada	0
	Cambio moderado: leve descoloración de la piel	2
	Cambio considerable: piel color verde sucio o gris	3
2. Trastorno circulatorio periférico	Normal: llenado capilar y presión normales	0
	Daño moderado: decoloración a la presión por 1 segundo	2
	Daño considerable: mayor tiempo de llenado capilar	3
3. Hipotonía	No	0
	Hipotónico	1



	Flácido: sin tono muscular, sin movimiento espontaneo	2
4. Bradicardia	No	0
	Si: latidos cardiacos menores a 80 latidos por minuto	1
5. Apnea	No	0
	Si: episodios mayores a 20 segundos de duración	1
6. Dificultad respiratoria	No	0
	Si: Cualquier signo de estos aleteo nasal, quejido espiratorio, retracción subxifoidea, tirajes intercostales y disociación toracoabdominal	1
7. Hepatomegalia	No: 0-2 cm, medido en la línea medioclavicular	0
	Si: mayor a 4 centímetros	1
8. Síntomas gastrointestinales	No	0
	Si: uno o más síntomas vómitos, distensión abdominal y diarrea	1



9. Conteo de leucocitos	Normal:	0
	Leucocitosis: mayor igual a 25000/uL	1
	Leucopenia: menor igual a 5000/uL	3
10. Desviación izquierda	No	0
	Moderada: hasta 25% de neutrófilos inmaduros	2
	Considerable: mayor a 25% de neutrófilos inmaduros	3
11. Plaquetopenia	No: mayor a 100000/m ³	0
	Si: menor a 100000/m ³	2
12. Acidosis metabólica	No: 7.35-7.45 de pH	0
	Ligera: 7.3-7.2 de pH	1
	Pronunciada: menor a 7.2 de pH	2
	Diagnóstico definitivo de sepsis	≥ 10

Fuente: Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score, de la revista European journal of pediatrics.



2.3. MARCO CONCEPTUAL

Sospecha de sepsis: La presencia de factores de riesgo de sepsis en el recién nacido o hallazgos que sugieren sepsis durante el seguimiento, independientemente de que exista o no síntomas.

Sepsis clínica: Los hallazgos clínicos y de laboratorio están presentes, con ausencia de demostración del microorganismo causante.

Sepsis comprobada: Los hallazgos clínicos y de laboratorio están presentes, y hay demostración del microorganismo patógeno en cultivos tomados del campo estéril.

Sensibilidad: Es la proporción de enfermos, evaluados con la prueba que tiene resultado positivo.

Especificidad: Es la proporción de pacientes sin enfermedad, evaluados con la prueba que tiene resultado negativo.

Valor predictivo positivo: Probabilidad que tiene un paciente de padecer la patología si obtiene un resultado positivo en la prueba.

Valor predictivo negativo: Es la probabilidad que tiene un paciente de estar sano si obtiene un resultado negativo en la prueba.



CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DELIMITACIÓN DEL ESTUDIO

3.1.1. Delimitación Espacial

El presente trabajo se realizó en el servicio de neonatología del hospital regional Manuel Núñez Butrón Puno, incluyéndose a pacientes recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano que fueron hospitalizados y tratados.

3.1.2. Delimitación Temporal

Ese estudio se realizó durante el periodo enero del año 2020 hasta diciembre del año 2021.

3.2. TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio descriptivo, analítico, transversal y retrospectivo; de diseño no experimental.

3.3. POBLACIÓN

125 recién nacidos con sepsis neonatal de inicio temprano, a quienes se les hospitalizo en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón desde el primero de enero del año 2020 - 31 de diciembre del año 2021.



Ingresaran al estudio todos los pacientes con sepsis neonatal que cumplan los criterios de inclusión y exclusión establecidos, ANEXO D. Por tal motivo no hubo cálculo de muestra.

3.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Neonatos de ambos sexos ingresadas en la unidad de hospitalización del servicio de neonatología con sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano.
- Pacientes con historia clínica completa.
- Pacientes con resultados de hemograma completo, PCR y MPV en la historia clínica.

3.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con historia clínica incompleta o con ausencia de resultados de PCR o MPV
- Pacientes con sepsis neonatal tardía
- Pacientes con antecedente reciente de transfusión de sangre.
- Pacientes con malformación congénita.
- Pacientes con enfermedad hemolítica del recién nacido.

3.5. UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de análisis se constituyó por las historias clínicas que cumplen con los criterios de selección, de pacientes con sospecha de sepsis neonatal precoz



que se hospitalizaron en el servicio de neonatología del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón Puno durante los años 2020-2021.

3.6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Primero se hizo la solicitud al director del hospital regional Manuel Núñez Butrón de Puno, para acceder a las historias clínicas, junto a la solicitud se adjuntó el proyecto de investigación más el acta de aprobación emitido por vicerrectorado de investigación de la universidad nacional del altiplano Puno. Después de ser aceptada la solicitud por la dirección del hospital y la jefa del área de capacitación y docencia (ANEXO B), se coordinó con el área estadística e informática del hospital para el acceso a las historias clínicas de todos los neonatos que cumplían con los criterios de inclusión del presente estudio.

Mediante la ficha de recolección de datos (ANEXO A), se registraron los datos de las historias clínicas de pacientes con sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano, también se tomaron datos de los reportes del hemograma completo y proteína C reactiva. A medida que se recolectaba la información eran descartadas las historias clínicas que presentaban criterios de exclusión.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS

La información obtenida mediante la ficha de recolección de datos en relación a los objetivos propuestos se procesó de forma mecánica. Luego se ingresaron los datos al software estadístico SPSS versión 26.0, para su procesamiento, análisis univariado y bivariado y emisión resultados que se presentaran en cuadros, gráficos de relevancia



Para determinar la validez del uso de MPV y PCR, se calculó la sensibilidad(S), especificidad(E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con una tabla de comparaciones binaria de 2x2 de prueba diagnóstica y los probables resultados tomando en cuenta: pacientes verdaderos positivos(VP), verdaderos negativos(VN), falsos positivos(FP), falsos negativos(FN) como se representa en el gráfico 1. Así mismo se realizarán cálculos bivariados y multivariados para: S: $VP/VP+FN$; E: $VN/FP+VN$; VPP: $VP/(VP+FP)$; VPN: $FN/(FN+VN)$. A falta de hemocultivos positivos, se determinó usar la escala de Töllner para el diagnóstico confirmado de sepsis neonatal precoz.

Ya que el volumen plaquetario medio y la proteína c reactiva son variables cuantitativas continuas, se analizarán en curvas de rendimiento diagnóstico, mediante la comparación del área bajo la curva(ROC), donde 1 significa un valor diagnóstico perfecto con sensibilidad y especificidad del 100% y 0.5 significa una prueba sin rendimiento diagnóstico o no discriminatoria entre sanos y enfermos

Se tomó como punto de corte óptimo para MPV y PCR el valor que alcance el índice de Youden mas alto calculado de la forma siguiente: (sensibilidad + Especificidad)-1, fórmula que representa lo siguiente:

$J = (VP/VP+FN + VN/VN+FP) - 1$, Cuyos resultados varían del -1 a 1, un valor de 1 representa que no hay falsos positivos o falsos negativos, una prueba perfecta

	ENFERMEDAD PRESENTE	ENFERMEDAD AUSENTE
PRUEBA POSITIVA	VERDADEROS POSITIVOS (VP)	FALSOS POSITIVOS (FP)
PRUEBA NEGATIVA	FALSOS NEGATIVOS (FN)	VERDADEROS NEGATIVOS (VN)

Figura 1. Esquema de evaluación de prueba diagnóstica

3.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio cumple las recomendaciones del documento técnico “Consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos” (2020-MINSA) que toma como referencia las pautas éticas internacionales para la investigación en el ámbito de la salud de los seres humanos diseñadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS 2016 (102).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el periodo enero del año 2020 a diciembre del año 2021, se estudiaron a 318 pacientes de los cuales 125 cumplieron con los criterios de selección establecidos (Anexo C), en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón-Puno. A continuación, se presentan los principales resultados obtenidos por este estudio

4.1. RESULTADOS

Tabla 2. Sepsis neonatal precoz, según diagnóstico por crecimiento de microorganismos patógenos en cultivo, hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.

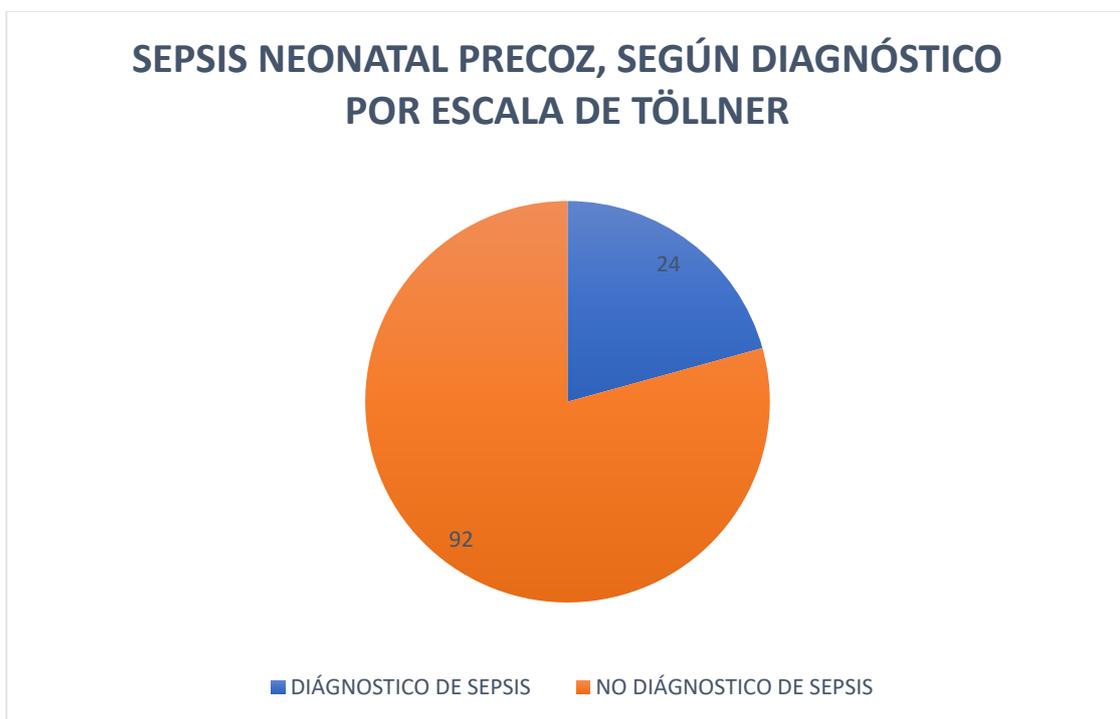
Diagnóstico cultivo positivo	Nro.	%
Sepsis neonatal de inicio temprano	1	1%
No sepsis neonatal	12	9%
No se realizó cultivo	112	90%
Total	125	100%

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Interpretación: En la Tabla 2, se observa que, de 125 casos con sospecha de sepsis neonatal precoz, 1(1%) fue confirmado por crecimiento en cultivo, 12 (9%) no fueron confirmados como sepsis neonatal precoz por cultivo y 112 casos (90%) no tuvieron resultados de cultivo para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal precoz.

De acuerdo a los resultados obtenidos, el número de EOS según el cultivo considerado Gold estándar para confirmación de esta patología, fue de 1 cultivo positivo en los 125 participantes que cumplían con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio de enero del 2020 a diciembre del 2021, siendo E. Coli el único germen aislado.

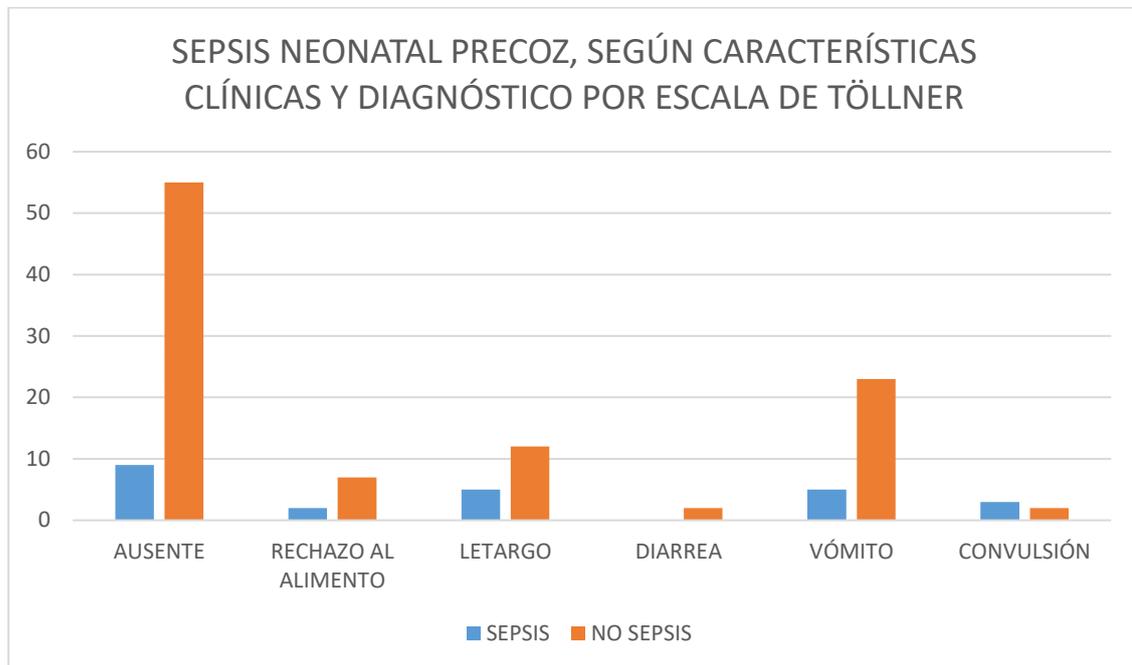
Figura 2. Sepsis neonatal precoz, según diagnóstico por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.



Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Interpretación: En el Gráfico 2, se observa que, de 125 casos con sospecha de sepsis neonatal precoz, 24 pacientes (19.2%) fueron confirmados como sepsis neonatal precoz, por la escala de Töllner, según los criterios de diagnóstico de la tabla 1 y 101 pacientes (70.8%) no fueron confirmados como sepsis neonatal precoz.

Figura 3. Sepsis neonatal precoz, según características clínicas y diagnóstico por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.



Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Tabla 3. Sepsis neonatal precoz, según características clínicas y diagnóstico por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.

Síntomas	Sepsis		No sepsis	
	Nro.	%	Nro.	%
Convulsión	3	13%	2	3%
Vómito	5	21%	23	22%
Diarrea	0	0%	2	2%
Rechazo al alimento	2	8%	7	7%
Letargo	5	21%	12	12%
Ausente	9	37%	55	54%
Total	24	100%	101	100%

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Interpretación: En el Grafico 3 y la tabla 3 se presenta que, los pacientes con sepsis neonatal precoz confirmada por escala de Töllner, presentaron ausencia de clínica

en 9 casos (37%), seguido de letargo, con 5 casos (21%), vómitos con 5 casos (21%), convulsión con 3 casos (13%) y finalmente rechazo al alimento con 2 casos (8%); y en los pacientes que no se confirmó la sepsis neonatal precoz según la escala de Töllner, lo más frecuente fue la ausencia de clínica con 55 casos (54%), seguido de vómito, con 23 casos (23%), letargo con 12 casos (12%), rechazo al alimento con 7 casos (7%), convulsión con 2 casos (2%) y finalmente diarrea con 2 casos (2%).

De acuerdo a estos resultados podemos decir que, la ausencia de clínica fue lo más frecuente, por lo tanto, no debe rechazarse el diagnóstico de sepsis neonatal en pacientes asintomáticos.

Tabla 4. Sepsis neonatal precoz, según signos clínicos y diagnóstico por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.

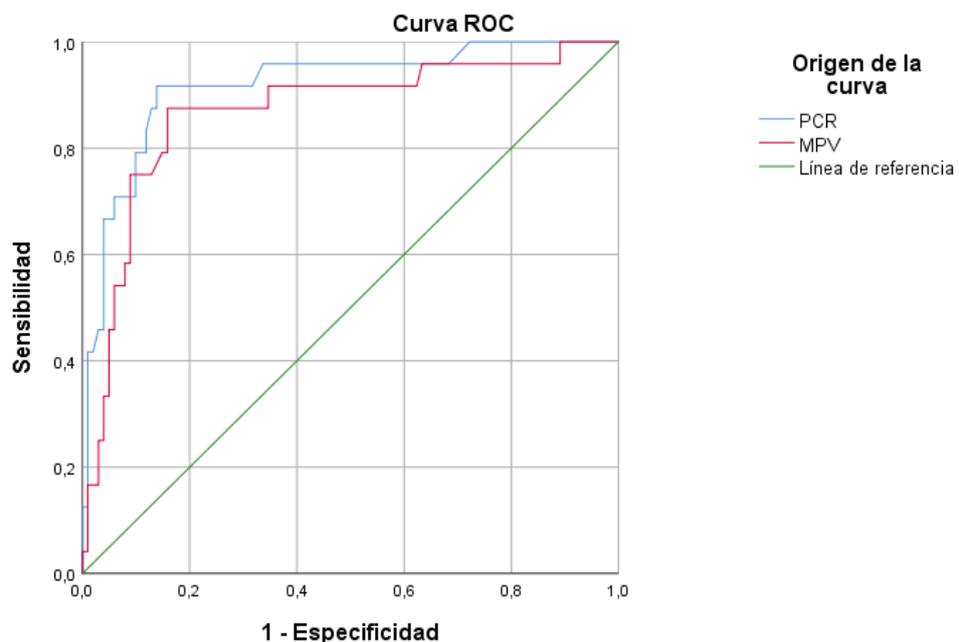
Síntomas	Sepsis		No sepsis	
	Nro.	%	Nro.	%
Fiebre	5	20.8%	10	8%
Hipotonía	22	91.6%	18	14.4%
Hipoperfusión tisular	10	41.6%	0	0%
Palidez	5	20.8%	13	10.4%
Cianosis	16	66.6%	25	20%
Bradycardia	6	25%	5	4%
Taquicardia	4	16.6%	3	2.4%
Dificultad respiratoria	21	87.5%	51	40.8%
Fontanela abombada	0	0%	1	0.8%
Ausente	0	0%	23	18.4%
Total	24	100%	125	100%

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Interpretación: En la Tabla 4 se presenta que, en el caso de pacientes con sepsis neonatal precoz confirmada por escala de Töllner, lo más frecuente fue la hipotonía

(91.6%) con 22 casos, seguido de dificultad respiratoria (87.5%) con 21 casos, cianosis (66.6%) con 16 casos, hipoperfusión tisular (41.6%) con 10 casos, bradicardia (25%) con 6 casos; fiebre y palidez (20.8%) con 5 casos; y finalmente taquicardia (16.6%) con 4 casos. En los pacientes que no se confirmó la sepsis neonatal precoz según la escala de Töllner, lo más frecuente fue la dificultad respiratoria (40.8%) con 51 casos, seguido de cianosis (20%) con 25 casos; ausencia de signos clínicos (18.4%) con 23 casos; hipotonía (14.4%) con 18 casos; palidez (10.4%) con 13 casos; fiebre (8%) con 10 casos; bradicardia (4%) con 5 casos; taquicardia (2.4%) con 3 casos y finalmente fontanela abombada (0.8%) con 1 caso.

Figura 4. Valor diagnóstico del volumen plaquetario medio y la proteína c reactiva, según la curva AUC para sepsis neonatal precoz en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Tabla 5. Área bajo la curva AUC del volumen plaquetario medio y proteína c reactiva, correlacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz según escala de Töllner, en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.

Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva		Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
	Área	Desv. Error ^a		Límite inferior	Límite superior
PCR	,918	,033	,000	,853	,984
MPV	,867	,046	,000	,777	,957

Las variables de resultado de prueba: PCR, VPM tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Interpretación: En el Gráfico 4 y Tabla 5, observamos que, para PCR, el área bajo la curva AUC fue de 0.918 (IC:0.853-0.984), y para MPV fue de 0.867 (IC:0.777-0.957).

De acuerdo a estos resultados podemos afirmar que la probabilidad de discriminar entre un sano y un enfermo es mayor para PCR, cuya probabilidad es de 91.8%, un test muy bueno y VPM, cuya probabilidad es de 86.7%, un test bueno.

Tabla 6. Punto de corte óptimo del MPV según índice de Youden para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz.

Punto de corte	Sensibilidad	1-especificidad	Índice de Youden
7.56 fl	0.750	0.099	0.651
7.66 fl	0.750	0.089	0.661
7.78 fl	0.708	0.089	0.619

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Tabla 7. Punto de corte óptimo de la PCR según índice de Youden para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz.

Punto de corte	Sensibilidad	1-especificidad	Índice de Youden
5.35 mg/L	0.708	0.069	0.639
5.45 mg/L	0.708	0.059	0.649
5.90 mg/L	0.667	0.059	0.607

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Interpretación: En la tabla 6 y la tabla 7 se eligieron los mejores puntos de corte para PCR y MPV según el índice de Youden, para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz, resultando 7.66fl para MPV y 5.45mg/L para PCR. Según la fórmula: sensibilidad-(1-especificidad).

Tabla 8. Tabla de contingencia de 2x2 para volumen plaquetario medio, correlacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.

	ENFERMO	SANO
MPV>7.66FL	18 (VP)	9 (FP)
MPV<7.66FL	6 (FN)	92 (VN)
TOTAL	24	101

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Cálculo de la validez de MPV cuando es >7.66fl

Sensibilidad(S): $VP/VP+FN$; $(18/18+6) = 0.75$

Especificidad(E): $VN/FP+VN$; $(92/9+92) = 0.91$

Valor predictivo positivo(VPP): $VP/(VP+FP)$; $(18/18+9) = 0.66$

Valor predictivo negativo(VPN): $VN/(FN+VN)$; $(92/6+92) = 0.93$

Tabla 9. Tabla de contingencia de 2x2 para volumen proteína c reactiva, correlacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.

	ENFERMO	SANO
PCR>5.45mg/L	17 (VP)	6 (FP)
PCR<5.45mg/L	7 (FN)	95 (VN)
TOTAL	24	101

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Cálculo de la validez de PCR cuando es >5.45fl

Sensibilidad(S): $VP/VP+FN$; $(17/17+7) = 0.70$

Especificidad(E): $VN/FP+VN$; $(95/6+95) = 0.94$

Valor predictivo positivo(VPP): $VP/(VP+FP)$; $(17/17+6) = 0.73$

Valor predictivo negativo(VPN): $VN/(FN+VN)$; $(95/7+95) = 0.93$

Tabla 10. Valor diagnóstico del volumen plaquetario medio y la proteína c reactiva, correlacionadas con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz por escala de Töllner en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.

Test	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
MPV	75%	91 %	66 %	93%
PCR	70.8%	94%	73%	93%

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas



Interpretación: En la tabla 8, 9 y 10 se observa que, el MPV mostró una sensibilidad del 75%, una especificidad de 91%, un VPP de 66%, y un VPN de 93% y para la PCR, una sensibilidad de 70.8%, una especificidad de 94%, un VPP de 73%, un VPN de 93%.

De acuerdo a el MPV podemos indicar que, hay una probabilidad de 75% de que los casos de sepsis neonatal sean realmente sepsis neonatal según la escala de Töllner, y una probabilidad de 91% que los casos de posible sepsis neonatal descartados por MVP no sean sepsis neonatal según la escala de Töllner, y un 66% de probabilidad que un caso de sepsis neonatal según la escala de Töllner sea positivo con el MPV, y un 93% de probabilidad que un caso de sepsis neonatal descartado según la escala de Töllner sea negativo con el MPV.

De acuerdo a la PCR podemos indicar que, hay una probabilidad de 70.8% de que los casos de sepsis neonatal sean realmente sepsis neonatal según la escala de Töllner, y una probabilidad de 94% que los casos de posible sepsis neonatal descartados por PCR no sean sepsis neonatal según la escala de Töllner, y un 73% de probabilidad que un caso de sepsis neonatal según la escala de Töllner sea positivo con la PCR, y un 93% de probabilidad que un caso de sepsis neonatal descartado según la escala de Töllner sea negativo con la PCR.

Tabla 11. Valores predictivos del volumen plaquetario medio y proteína c reactiva, para la sepsis neonatal de inicio temprano según escala de Töllner, en el hospital regional Manuel Núñez Butron Puno 2020-2021.

	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (MPV): 7.66fl	66 %	93%
PROTEINA C REACTIVA (PCR): 5.45mg/L	73%	93%

Fuente: Elaboración propia originada de las historias clínicas

Interpretación: En la tabla 11, se recopilan los resultados de los valores predictivos del volumen plaquetario medio y la proteína C reactiva se observa que, el MPV mostró un volumen predictivo positivo de 66%, y un valor predictivo negativo de 93% y para la PCR, un valor predictivo positivo de 73%, un valor predictivo negativo de 93%.

De acuerdo a ello para MPV podemos indicar que, después de realizar la prueba hay una probabilidad de 66% de que el recién nacido con sospecha de sepsis, padezca la enfermedad si su resultado es mayor a 7.66fL, también hay un 93% de probabilidad de que el recién nacido con sospecha de sepsis no tenga la enfermedad si su resultado es menor a 7.66fL, en los recién nacidos con sospecha de sepsis atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron, desde enero del año 2020 hasta diciembre del año 2021.

Para PCR podemos indicar que, después de realizar la prueba hay una probabilidad de 66% de que el recién nacido con sospecha de sepsis, padezca la enfermedad si su resultado es mayor a 5.45mg/L, también hay un 93% de probabilidad de que el recién nacido con sospecha de sepsis no tenga la enfermedad si su resultado es menor a 5.45mg/L, en los



recién nacidos con sospecha de sepsis atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron, desde enero del año 2020 hasta diciembre del año 2021.

4.2. DISCUSIÓN

La sepsis neonatal de inicio temprano es una de las causas más comunes de morbimortalidad neonatal y la causa más frecuente de tratamiento antibiótico en el servicio de neonatología del hospital regional Manuel Núñez Butrón. La poca especificidad de la clínica propia de esta patología, pueden conllevar a confusiones y representar un reto diagnóstico para el especialista encargado, que en ocasiones llega a errar en el uso de antibióticos.

El diagnóstico de EOS, parte inicialmente de la sospecha y requiere de un estudio integral de la gestante y el recién nacido. Con frecuencia esta patología se diagnostica por la clínica y exámenes de laboratorio, sin confirmar el diagnóstico con cultivos. Actualmente no hay ningún sistema de puntaje estandarizado para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz, pero para el presente estudio se tomó como referencia la escala de Töllner para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal, así también lo hizo Anggara et al. (103) en su estudio “Correlación entre los niveles de neopterina en bebés prematuros con sepsis y los signos y síntomas de sepsis neonatal utilizando la puntuación de sepsis de Töllner”.

Para futuras referencias nuestro hospital uso: el contador hematológico Cell-Dyn Ruby para el análisis del MPV, el análisis se realiza dentro de los primeros 30 minutos desde la recolección, para evitar la hinchazón de plaquetas por EDTA que a su vez puede conducir a cambios erróneos en parámetros plaquetarios. En el hospital regional Manuel Núñez Butron, los valores normales de PCR, se encuentran entre 0mg/L-5mg/L y los valores normales del MPV no se ha definido aún.



En cuanto a los signos clínicos nuestro estudio reportó que la hipotonía, dificultad respiratoria, cianosis e hipoperfusión tisular son signos importantes en pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano y deben ser tomados en cuenta en pacientes con sospecha de sepsis. Por último nuestro estudio reportó que, la ausencia de clínica (37%) es lo más importante en nuestro hospital seguido del letargo (12%), así mismo, Haslam, David B. (104) menciona que la presentación asintomática no descarta por completo la infección en el entorno de alto riesgo, por lo tanto, no se debe rechazar el diagnóstico de sepsis neonatal en pacientes asintomáticos.

En relación a predecir la aparición de sepsis neonatal de inicio temprano, en nuestro estudio se compararon la PCR y MPV para determinar cuál tuvo mayor valor para la población de estudio. En nuestra investigación, el MPV con un punto de corte en 7.66fl mostró una sensibilidad del 75%, una especificidad de 91%, un VPP de 66%, y un VPN de 93% y para la PCR con un punto de corte de 5.45mg/L, una sensibilidad de 70.8%, una especificidad de 94%, un VPP de 73%, un VPN de 93%.

Como podemos observar, el punto de corte óptimo para la PCR estaba fuera del rango de normalidad y, por lo tanto, se vuelve clínicamente significativo en nuestra población; en cambio el rango de normalidad de MPV no está definido en nuestra población por tal compararemos nuestros resultados con los de otros autores. Encontraron resultados parecidos a los nuestros. C Aydemir, et al.(Turquía-2018), reportaron un punto de corte de PCR fue 7 mg / L, con (sensibilidad de 76,5%; especificidad de 98,2%; VPP de 94,9% y VPN de 90,5%, con alta significancia estadística ($p < 0,001$), y el punto de corte de MPV en sepsis probada fue de 7,9 fL con sensibilidad de: 73,5% (63,6–81,9), especificidad de 54,3% (47,5–60,9), VPP: 41,4% y VPN:82,3% respectivamente, el punto de corte de MPV y su VPN están muy cercanos a nuestros resultados. También Yuna Liu, et al (China-2019) reportaron un punto de corte cercano al nuestro de PCR en 5,82 mg/l,



con (sensibilidad de 71%; especificidad de 98%; VPP de 99% y VPN de 50%), con alta significancia estadística ($p < 0,001$), También Sridevi B. Hanaganahalli, et al. (India-2018) reportaron un punto de corte cercano al nuestro con un PCR en el grupo de sepsis de 5.64mg/L (sensibilidad de 100%; especificidad de 72%; VPP de 47.2% y VPN de 100%, ambos con alta significancia estadística ($p < 0,001$)). Birol Karabulut, et al. (Turkey-2021) reportaron la PCR con un punto de corte en 6.1 mg/L reveló un AUC ROC 0,826; con (sensibilidad 77,8%, especificidad 68,3%, VPP 71% y VPN 75,4%).

Encontraron resultados diferentes a los nuestros en el punto de corte de MPV. Sridevi B. Hanaganahalli, et al. mencionan que el punto de corte de un MPV de 9.5 fL o superior tendría una importancia diagnóstica en sepsis confirmada (sensibilidad 85%, especificidad 56%), y el punto de corte de 8.3 fL para sepsis clínica (sensibilidad 80%, especificidad 34%). También Hebatallah A. Shaaban & Nesma Safwat (Egipto-2018) encontraron resultados similares al estudio anterior, reportaron un punto de corte de MPV de 8,6 fl, con (sensibilidad de 97,14% y especificidad del 100%). Ahmed Omrana, et al. (Egipto-2018) presentaron el punto de corte óptimo de 10,2 fl para MPV, con (80% de sensibilidad y 80% especificidad). Mohsen M. Shalaby, et al (Egipto-2017) presentaron un punto de corte en 10,2 fl, con AUC-ROC 0,629; y (sensibilidad 71%, especificidad 63%, VPP 74% y VPN 59%). Samantha E, et al (USA-2019) realizaron una revisión sistemática de la literatura y determinar si la proteína C reactiva es biomarcador con precisión diagnóstica para EOS, presentaron la PCR con un punto de corte en 10 mg/L, con (sensibilidad 65.6%, especificidad 82.7%).

Los puntos de corte óptimos para PCR y MPV en los diferentes estudios, son similares a los nuestros ya sea en grupos con sepsis confirmada o en grupos con sepsis clínica, por lo tanto, nuestros resultados se vuelven clínicamente significativos.



V. CONCLUSIONES

- PRIMERO:** La cantidad de recién nacidos con sepsis neonatal precoz diagnosticados por hemocultivo, es de 1 recién nacido y la cantidad de los diagnosticados por la escala de Töllner es de 24 recién nacidos, en pacientes atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron desde enero 2020 hasta diciembre 2021.
- SEGUNDO:** La característica clínica más frecuente es la ausencia de síntomas mientras que en los signos clínicos predominaron la hipotonía y la dificultad respiratoria en los recién nacidos con sepsis neonatal de inicio temprano, diagnosticados por escala de Töllner atendidos en el hospital regional Manuel Núñez Butron desde enero 2020 hasta diciembre 2021.
- TERCERO:** MPV es un buen predictor de sepsis neonatal de inicio temprano cuando el punto de corte óptimo es de 7.66fL, con o sin hemocultivo según la escala de Töllner, en la población neonatal con sospecha de sepsis atendida en el hospital regional Manuel Núñez Butron desde enero 2020 hasta diciembre 2021.
- CUARTO:** PCR es un buen predictor de sepsis neonatal de inicio temprano cuando el punto de corte óptimo es de 5.45mg/L, con o sin hemocultivo según la escala de Töllner, en la población neonatal con sospecha de sepsis, atendida en el hospital regional Manuel Núñez Butron desde enero 2020 hasta diciembre 2021.
- QUINTO:** El uso de MPV como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano presenta una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor



predictivo negativo de 75%, 91%, 66% y 93% respectivamente en la población neonatal con sospecha de sepsis, atendida en el hospital regional Manuel Núñez Butron desde enero 2020 hasta diciembre 2021.

SEXTO: El uso de PCR como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano presenta una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 70.8%, 94%, 73% y 93% respectivamente en la población neonatal con sospecha de sepsis, atendida en el hospital regional Manuel Núñez Butron desde enero 2020 hasta diciembre 2021.

SEPTIMO: MPV Y PCR son parámetros hematológicos lúcidos, rentables y eficientes, con alta validez para su uso en la población con sospecha de sepsis neonatal de inicio temprano particularmente para descartar la infección, en el hospital regional Manuel Núñez Butron desde enero 2020 hasta diciembre 2021.



VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda usar la de Töllner como alternativa al hemocultivo, para el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio precoz, en el hospital regional Manuel Núñez Butron.
- Se recomienda realizar un adecuado examen clínico, de inicio y durante la estancia hospitalaria, en los pacientes con sospecha de sepsis neonatal de inicio precoz a nivel nacional.
- Se recomienda evaluar de forma sistemática en todos los servicios de neonatología, a los pacientes con sospecha de sepsis neonatal de inicio precoz con el MPV, ya que se demostró que es un buen predictor cuando el valor supera los 7.66fL, además es una prueba sencilla, eficiente y de fácil acceso en todos los hospitales del país.
- Se recomienda evaluar de forma sistemática, en todos los servicios de neonatología, a los pacientes con sospecha de sepsis neonatal de inicio precoz con la PCR, ya que se demostró que es un buen predictor cuando el valor supera los 5.45mg/L, además es una prueba sencilla, eficiente y de fácil acceso en todos los hospitales del país.
- Se recomienda utilizar el MPV, para descartar la enfermedad en neonatos con sospecha de sepsis neonatal de inicio precoz, debido a su alto valor predictivo negativo, en nuestra población.
- Se recomienda utilizar la PCR, para descartar la enfermedad en neonatos con sospecha de sepsis neonatal de inicio precoz, debido a su alto valor predictivo



negativo, en nuestra población.

- Por último, se recomienda a la comunidad científica estudiar MPV y PCR en estudios prospectivos, con mayor población, con mediciones continuas, para evaluar su utilidad como biomarcadores de control en respuesta al tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis neonatal de inicio precoz.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carolin Fleischmann-Struzek DMGea. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2018. 2018;6: 223–30.
2. Sarah M. Moffett HLKea. Medication Therapy for Early-Onset Neonatal Sepsis. *AACN Advanced Critical Care*. 2016;27.
3. A. P. Piero A. Factores asociados a sepsis neonatal precoz probable-hospital III Essalud Juliaca- 2017. [Tesis]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano.
4. K. Q. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal precoz en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del hospital Manuel Núñez Butrón de puno en el año 2020. [Tesis]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano.
5. Stoll BJ HNBEea. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126:443-456.
6. Aydemir C AHea. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr*. 2018; 1.
7. Shaaban HA SN. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33.
8. Hanaganahalli SB,SS,Bea. Is MPV a Predictive Marker for Neonatal Sepsis? A Pilot Study. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2018; 40.



9. Karabulut B AS. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume on early onset neonatal sepsis on term neonate. *journal of pediatric intensive care*. 2020; 10.
10. Karabulut B AS. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume on early onset neonatal sepsis on term neonate. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2020; 10.
11. Ahmet Taşkın ECea. Suspected or Proven Early-Onset Sepsis and NLR, PLR, and MPV Parameters in Neonates with Born through MSAF. *American Journal of Perinatology*. 2022; 39.
12. Shalaby MM SAAWea. Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: A case-control study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017; 20.
13. Cai N CZea. Mean platelet volume and red blood cell distribution width is associated with prognosis in premature neonates with sepsis. *Open Medicine*. 2021; 16.
14. Eschborn S WJ. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Perinatology*. 2019; 39.
15. Stocker M vHWa. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 15:73.



16. Friedman N YSea. C-reactive protein and the neonatal early-onset sepsis calculator for the diagnosis of neonatal sepsis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021; 40.
17. Liu Y ZLWZ. Accuracy of C-reactive protein test for neonatal septicemia: A diagnostic meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 2019; 25.
18. N. CT. Volumen medio plaquetario como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano. [Tesis]; Universidad Señor de Sipán.
19. W.S. Tillett TFJ. Serological reactions in pneumonia with a non-protein fraction of pneumococcus. *J. Exp. Med*. 1930;52:561– 571.
20. M.H. Kaplan JEV. Interactions of C-reactive protein with the complement system: I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J. Immunol*. 1974;112: 2135– 2147.
21. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363–369.
22. A. Agrawal HCMea. Overexpressed nuclear factor-kappaB can participate in endogenous C-reactive protein induction, and enhances the effects of C/EBPbeta and signal transducer and activator of transcription-3. *Immunology*. 2003; 108:539– 547.
23. A.J. Szalai JWEMea. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional



- activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany). 2005;83:440–447.
24. D. Thompson MBPaSPW. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999;7: 169-177.
 25. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107: 363–369.
 26. Marnell Lea. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical immunology* (Orlando, Fla.). 2005;117,2: 104-11.
 27. J.D. Gitlin JIGaDG. Localization of C-reactive protein in synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1977;20: 1491– 1499.
 28. R. Nijmeijer WKLea. C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium. *J. Pathol*. 2003;163: 269– 275.
 29. Friedman N YSea. C-reactive protein and the neonatal early-onset sepsis calculator for the diagnosis of neonatal sepsis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021; 40(6):1227-1234.
 30. Mohammad Yousef Memar NAea. Immunologic biomarkers for diagnostic of Early-Onset Neonatal Sepsis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 32(1):143-153.



31. B. Linke YSBPWea. Activated platelets induce an anti-inflammatory response of monocytes/macrophages through cross-regulation of PGE2 and cytokines. *Mediators of Inflammation*. 2017;14.
32. Jr KRMaJEI. The incredible journey:from megakaryocyte development to platelet formation. *The Journal of Cell Biology*. 2013;785–796.
33. Aleksandra Korniluk OMKLea. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Hindawi Mediators of Inflammation*. 2019;14.
34. Ravid JZaK. Polyploidy: occurrence in nature,mechanisms, and significance for the megakaryocyteplatelet system. *Experimental Hematology*. 2000;3–16.
35. S. R. Patel JHHaIJJ. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;3348–3354.
36. J. N. Thon HMAJBea. Microtubule and cortical forces determine platelet size during vascular platelet production. *Nature Communications*. 2012;3:1.
37. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(12):3339–3347.
38. A. Y. Gasparyan LAea. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(1):47–58.
39. Forer OBaA. From megakaryocytes to platelets: platelet morphogenesis takes place in the bloodstream. *European Journal of Haematology*. 1998;61:3–23.



40. Italiano JHaJ. The birth of the platelet. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;7:1580–1586.
41. M. R. Barnard LAKea. Whole blood analysis of leukocyte-platelet aggregates. *Current Protocols in Cytometry*. 2003.
42. T. Lopatina SBea. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Communication and Signaling: CCS*. 2014;12(1):26–38.
43. Y. U. Budak MPaKH. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemical Medicine*. 2016;26(2):178–193.
44. Jakubowski CBTaJA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*. 1988;72(1):1–8.
45. Kostka JSaB. Blood platelets as pharmacological model. *Postępy Biologii Komórki*. 2005;3(32):561–569.
46. Panasiuk A. Płytki krwi w przewlekłych chorobach wątroby. *Medical Science Review - Hepatologia*. 2011;11:83–86.
47. P. Ntlios NPENea. Mean platelet volume as a surrogate marker for platelet activation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;22(4):346–350.



48. S. A. Burstein TDPFea. Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood*. 1992; 80(2):1992.
49. S. K. Braekkan EBMea. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):157–162.
50. S. G. Chu RCBPBBa. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(19):148–156.
51. E. Y. Senchenkova SKJRea. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *American Journal of Pathology*. 2013;183(1):173–181.
52. H. Schwertz SKWHAKea. Anucleate platelets generate progeny. *Blood*. 2010;115(18):3801–3809.
53. S. Kamath ADBaGYL. Platelet activation: assessment and quantification. *European Heart Journal*. 2001;22(17):1561–1571.
54. Martin AMGaJF. The control of megakaryocyte ploidy and platelet production: biology and pathology. *International Journal of Cell Cloning*. 1990;8(4):291–298.
55. A. M. Butkiewicz HKa. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopoietic indices in healthy women and men. *Thrombosis Research*. 2006;2:199–204.



56. J. D. Eicher NCTKea. Platelet-related variants identified by exomechip meta-analysis in 157,293 individuals. *The American Journal of Human Genetics*. 2016;99(1):40–55.
57. K. Shameer JCDKDea. A genome- and phenome-wide association study to identify genetic variants influencing platelet count and volume and their pleiotropic effects. *Human Genetics*. 2014;133(1):95–109.
58. Munshi KVaA. Genetics of platelet traits in ischaemic stroke: focus on mean platelet volume and platelet count. *The International Journal of Neuroscience*. 2019;129(5):511–522.
59. K. H. Hong MJKKWLea. Platelet count evaluation using three automated haematology analysers compared with the immunoplatelet reference method, and estimation of possible inadequate platelet transfusion. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2009;31(3):298–306.
60. Y. Park NSaWH. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2009;13(5):301–306.
61. Mikhailidis IAJaDP. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets*. 2009;12(3):171.
62. V. Latger-Cannard MHea. Mean platelet volume: comparison of three analysers towards standardization of platelet morphological phenotype. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2012;34(3):300–310.



63. K. Pathepchotiwong PDaWA. Platelet parameter in healthy subjects analyzed by automation analyzer. *Thai Journal of Hematology and Transfusion Medicine*. 2001;(11):93–100.
64. P. Noris CKMZea. Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(12):2131–2136.
65. P. Noris FMaCLB. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets*. 2016;27(7):607–612.
66. Oza S LJea. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ*. 2015;93:19–28.
67. Liu L JHea. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379:2151–2161.
68. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:701–705.
69. Stoll BJ HNea. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues.. *Pediatrics*. 2011;127:817–826.



70. Board WE. WHO Executive. [Online]; 2022. Acceso 01 de Julio de 2022.
Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273181>.
71. Shane AL SPySB. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390:1770–1780.
72. Osrin D VSyCA. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Current opinion in infectious diseases*. 2004;17(3): 217-224.
73. RA P. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129:1006-1015.
74. Guzick DS WK. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1985;65(1): 11-16.
75. Edwards MS BC. Sepsis in the newborn Philadelphia: *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed.; 2004.
76. Bhat Y R LL. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. *Ital. Journal of Pediatrics*. 2011;37:32.
77. Stoll BJ HNea. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817-826.
78. V. P. Etiología de la sepsis neonatal temprana y tardía en las UCIs de clínicas privadas de Lima-Perú. [Tesis de Pregrado]. Lima: Repositorio Institucional Universidad Peruana Cayetano Heredia.



79. Nizet V KJ. Bacterial sepsis and meningitis. En Wilson C NVMYRJKJ. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:217–71.
80. Vergnano Sea. Characteristics of Invasive Staphylococcus aureus in United Kingdom Neonatal Units. The Pediatric infectious disease journal. 2011;30(10): 850-4.
81. Edwards MS BC. Sepsis in the newborn. En Gershon AA HPKS. Krugman's Infectious Diseases of Children. Philadelphia: Mosby; 2004:545–561.
82. Johnson CE WJea. Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary? Pediatrics. 1997;99:10.
83. World Health Organization. World Health Organization. [Online].; 2022. Acceso 25 de Junio de 2022. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44294/9789241599221_eng.pdf;jsessionid=85132E3A2460EFCB6853B8F16209D4BC?sequence=1.
84. Satar MaFO. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. Turkish journal of pediatrics. 2012;54(5):449-557.
85. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatric clinics of North America. 2004;51(4):939-959.
86. Garcia-Prats JAea. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. Pediatrics. 2000;105(3): 523-7.



87. Heath PTea. Neonatal meningitis. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2003;88(3): F173-8.
88. Hamada Sea. Neonatal group B streptococcal disease: incidence, presentation, and mortality. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2008;21(1):53-7.
89. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Clinics in perinatology. 2010;37(2):421-38.
90. Klein JO MS. Bacterial sepsis and meningitis. En Remington JS KJ. Remington's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn. Philadelphia: WB Saunders; 1983:679–735.
91. Murphy KaJW. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(1):16-9.
92. Hornik CPea. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Early human development. 2012;88(2):S69-74.
93. Odabasi IOaAB. Neonatal Sepsis. Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni. 2020;54(2):142-158.
94. Hedegaard SSea. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis--a systematic review. Infectious diseases. 2015;47(3):117-24.



95. Celik IHea. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2010;24(6):407-12.
96. Ganesan Pea. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as Early Markers of Neonatal Sepsis. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2016;10(5):DC13-7.
97. Wacker Cea. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2013;13(5): 426-35.
98. Lee Jea. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. *Korean journal of pediatrics*. 2017;60(1):10-16.
99. Dutta Sea. Diagnosis of neonatal sepsis using universal primer polymerase chain reaction before and after starting antibiotic drug therapy. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009;163(1): 6-11.
100. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score*. *European journal of pediatrics*. 1982;138(4): 331-7.
101. European Medicines Agency (EMA). EUROPEAN MEDICINES AGENCY Science medicines health. [Online].; 2022. Acceso 01 de Julio de 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf.
102. Ministerio de Salud. Consideraciones Éticas para la Investigación en Salud con Seres Humanos. Resolución Ministerial N° 233-2020-MINSA.



103. Anggara MYea. Correlation between neopterin levels in premature infants with sepsis and the signs and symptoms of neonatal sepsis using the Töllner sepsis score. *Pteridines*. 2014;25(2):49-52.
104. Haslam DB. Epidemiologia de las infecciones. En Kliegman SGBSTW. Nelson Tratado de pediatria. España: Elsevier España; 2020:996-1005.
105. Escobar GJ LDAMEa. Neonatal sepsis workups in infants ≤ 2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics*. 2000;106(2):256–263.
106. Wynn JL, Wong HR, al e. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;: p. 15:523–528.

ANEXOS

ANEXO 1: Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ITEM	ESCALA
VARIABLE INDEPENDIENTE: Proteína C reactiva	Proteína sintetizada en el hígado denominada reactante de fase aguda, que puede aumentar en estados proinflamatorios (21).	La variable proteína C reactiva se operacionaliza mediante la ficha de recolección de datos, con el propósito de determinar el valor que esté relacionado con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz mediante la escala de Töllner.	Valor medido en mayor igual a 10 mg/L en sangre (26)	Valor medido en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal precoz según el score de Töllner	¿Cuál es el valor medido de PCR en el paciente?	Cuantitativa continua
			Valor medido en menor a 10 mg/L en sangre (26)	Valor medido en pacientes sin diagnóstico de sepsis neonatal precoz según el score de Töllner	¿Cuál es el valor medido de PCR en el paciente?	Cuantitativa continua
VARIABLE INDEPENDIENTE: Volumen plaquetario medio	Parámetro hematológico que mide geométricamente el tamaño de las plaquetas en muestras de sangre, que puede aumentar en estados	La variable volumen plaquetario medio se operacionaliza mediante la ficha de recolección de datos, con el propósito de determinar el valor que	Valor medido mayor igual a 10 femtolitros (fl). En sangre (45).	Valor medido en pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal precoz según el score de Töllner.	¿Cuál es el valor medido de MPV en el paciente?	Cuantitativa continua



	proinflamatorios (51).	está relacionado con el diagnóstico de sepsis neonatal precoz mediante la escala de Töllner.	Valor medido menor a 10 femtolitros (fl). En sangre (45).	Valor medido en pacientes sin diagnóstico de sepsis neonatal precoz según el escala de Töllner.	¿Cuál es el valor medido de MPV en el paciente?	Cuantitativa continua
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ITEM	ESCALA
VARIABLE DEPENDIENTE: Diagnóstico de sepsis neonatal temprana	La sepsis neonatal precoz es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que ocurre durante las primeras 72 horas de vida y se piensa que es causado por transmisión vertical de microorganismos patógenos de la madre (7)	La variable Diagnóstico de sepsis neonatal temprana, se operacionaliza mediante la ficha de recolección de datos para el diagnóstico de sepsis neonatal precoz y las siguientes dimensiones : factores de riesgo prenatales, síntomas y signos de sepsis neonatal precoz y diagnóstico definitivo de sepsis neonatal de inicio temprano.	Manifestaciones clínicas y signos de sepsis neonatal precoz	Características clínicas	¿Cuáles son los síntomas de los recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal precoz según el score de Töllner? Convulsión/Vomito/Diarrea/Rechazo a los alimentos/Letargo/Ausente	Nominal
				Signos clínicos	¿Cuáles son los signos clínicos de los recién nacidos con diagnóstico de sepsis	Nominal



					neonatal precoz según el score de Töllner? Fiebre/Hipotonía/ Hipoperfusión tisular/Palidez/Cianosis/ Bradicardia/ Taquicardia/Dificultad respiratoria/ Fontanela abombada/Ausente	
			Diagnóstico definitivo de sepsis neonatal precoz según la escala de Töllner, cuyos criterios se definen en la tabla 1.	Escala de Töllner: ≥ 10 puntos: diagnóstico definitivo de sepsis neonatal precoz	¿Cuál es la puntuación que alcanza el paciente?	Cuantitativa discreta
				Hemocultivo	¿Resultados de hemocultivo del paciente?	Nominal
				Germen aislado	¿Cuál fue el germen aislado?	Nominal



ANEXO 2: Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS N°

N° Historia clínica:

FACTORES DE RIESGO MATERNO

ITU: RPM: FIEBRE: L.A. MECONIAL: OTRO:

FACTORES NEONATALES

Edad gestacional:

Sexo:

APGAR:

Vía de parto:

MANIFESTACIÓN CLÍNICA Y SIGNOS DE SEPSIS

MANIFESTACIÓN:

AUSENTE: CONVULSION: VÓMITO: DIARREA:
RECHAZO A LOS ALIMENTOS: LETARGO:

OTRO:

SIGNO:

AUSENTE: FIEBRE: HIPOTONIA: HIPOPERFUSION TISULAR: PALIDEZ:
CIANOSIS: TAQUICARDIA: BRADICARDIA: DIFICULTAD
RESPIRATORIA: FONTANELA ABOMBADA:

OTRO:

EXAMENES DE LABORATORIO

FECHA		
Volumen plaquetario medio:		
Proteína C reactiva:		

Hemocultivo: Germen aislado:

Otro cultivo: Germen aislado:

Escala de Töllner:



ANEXO 3: Oficio para la ejecución del proyecto de investigación en el hospital regional Manuel Núñez Butron.

 **REGION DE SALUD PUNO**
"HOSPITAL REGIONAL "MANUEL NÚÑEZ BUTRON"
 UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACION Y DOCENCIA
 Jr. Ricardo Palma N° 120 – Telefax: 351021 – Telef.: 369696 – 367777

"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

Puno, 21 de Abril del 2022.

OFICIO N°: 000829 -2022 - D - UAID - HR "MNB"-PUNO.

Señora Dra.:

LIZ CANO PINEDA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA.
HOSPITAL REGIONAL "MNB" - PUNO

Presente.-

ASUNTO: Presentación de Tesista.

Es grato dirigirme a usted para saludarle y presentar al Señor Christian Kelvin MANZANO CATARI, estudiante de la Universidad Nacional del Altiplano – Escuela Profesional de Medicina Humana, quien realizara el Proyecto de Investigación Titulado: "VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y PROTEINA C REACTIVA COMO PREDICTORES DE SEPSIS NEONATAL EN RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL REGIONAL MANUEL NUÑEZ BUTRON 2,020 - 2021", con Autorización de su Jefatura. Se solicita brindar las facilidades del caso.

Es propicia la oportunidad para expresarle mis consideraciones más distinguidas.

Atentamente,



 Dr. Juan Martín VELASCO CARDENAS
 CMP 22256 RNE 14541
 DIRECTOR
 HOSPITAL REGIONAL "MNB" - PUNO

JMVC/JMBA.
 CC. Arch. Direcc.
 UAID.




 Eng. Celia JACINTO GALLO
 JEFA DE UNIDAD DE INVESTIGACION Y DOCENCIA
 HOSPITAL REGIONAL "MNB" PUNO

19-05-2022

VºBº.
 Sr. Gonzalo si se vase a atender dicha solicitud

ANEXO 4: Flujograma de la selección de participantes

incluidos en el análisis (n=318)

