



Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

**La relación Neutrófilos/Linfocitos en prematuros a las 72 horas como predictor de
sepsis neonatal temprana**

Dr. Esaú Bautista Díaz

DIRECTOR CLÍNICO
Dra. Carolina Villegas Álvarez

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. Mauricio Pierdant Perez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS

La relación Neutrófilos/Linfocitos en prematuros a las 72 horas como predictor de sepsis neonatal temprana

PRESENTA

Dr. Esaú Bautista Díaz

DIRECTOR Dra. Carolina Villegas Álvarez Maestría en administración de hospitales	
DIRECTOR METODOLOGICO Dr. Mauricio Pierdant Pérez Doctor en ciencias	
Sinodales	
Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón Doctor en ciencias de la educación	
Dr. Francisco Alejo González Especialidad	
Dr. Daniel Noyola Cherpitel Doctor en ciencias	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Francisco Alejo Gonzalez Coordinador de la Especialidad en Pediatría



RESUMEN

Objetivos. Correlacionar en prematuros, si la relación neutrófilos/linfocitos en las primeras 72 horas de vida predice la aparición de sepsis neonatal.

Sujetos y métodos. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, 125 pacientes, 98 cumplieron diagnóstico de sepsis internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en 2019 y 2020. Se registraron biometrías hemáticas, PCR y gasometrías de primeras 72 horas de vida, clínica y factores de riesgo para sepsis temprana. No se incluyeron pacientes con malformaciones congénitas mayores, asfixia perinatal, ni sepsis tardía. Se definió sepsis temprana con 2 parámetros de laboratorios alterados y uno clínico. Registrándose los pacientes contaban con diagnóstico de sepsis temprana en su expediente, o presentaron choque por sepsis temprana y/o muerte relacionada a esta.

Resultados. Se incluyeron 125 pacientes, 98 cumplieron diagnóstico de sepsis temprana según el expediente, clínica y de laboratorio.

Se realizó un modelo de regresión logística para evaluar la influencia de variables como predictoras de sepsis en prematuros mediante la siguiente fórmula: Sepsis ~ Relación neutrófilo/linfocito + Sexo + Peso + Edad gestacional + Relación plaqueta/linfocito + PCR + Número de Eritroblastos.

En prematuros el modelo sepsis ~ relación neutrófilo/linfocito resultó con efecto estimado de 0.08243 con $p=0.5196$ y un $OR=1.086$ $IC95\%(0.845-1.39)$.

Se realizó un modelo de regresión logística para evaluar la influencia de variables como predictoras del desarrollo de complicaciones (muerte/choque séptico) en prematuros con sepsis.

En pacientes con sepsis el modelo Complicaciones ~ relación neutrófilo/linfocito resultó con efecto estimado de -0.00276 con $p=0.979$ y un $OR=0.99$ $IC95\%(0.814-1.22)$

Se correlacionaron la relación neutrófilos/linfocitos con respecto a la cuenta plaquetaria: $\rho=0.21$, $p=0.0187$. Existe una asociación positiva estadísticamente significativa entre relación neutrófilo/linfocito y la cuenta plaquetaria con un tamaño del efecto pequeño.

Se correlacionaron la relación neutrófilos/linfocitos con respecto al nivel de PCR: $\rho=0.025$, $p=0.779$.

Conclusiones.

La relación neutrófilo/linfocitos en las primeras 72 horas de vida en recién nacidos menores de 37 SDG, no es factor predictivo para sepsis neonatal temprana.

Existe asociación positiva estadísticamente significativa entre relación neutrófilo/linfocito y la cuenta plaquetaria de tamaño pequeño



DEDICATORIAS

Lleno de regocijo, de amor y esperanza dedico esta tesis a mi familia, mis padres, mi esposa y en especial a mi hijo, que día a día me daba ánimos para seguir y convertirme en especialista, que cuando llegaba a casa preguntaba, ¿Papá, viste niños, los curaste? , ¿Que tenían?, todo eso y muchas cosas más me hicieron saber que hay alguien en casa esperando lo mejor de ti.

A mis compañeros de generación: Liz, Selene, Juan Carlos, Valeria, Susana, Fernando, con ellos pase 3 años de mi formación, que iniciamos como unos desconocidos y poco a poco se convirtieron en mi familia y pertenecer en parte a los llamados los peores en 20 años, eso me ayudó a cambiar.

Existe una frase que dice “ *Si puedes soñarlo, puedes lograrlo* ”,



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesora de Tesis a la Dra Carolina Villegas, por su apoyo incondicional para que este trabajo de investigación se llevara a cabo, así también al Dr Mauricio Pierdant, con su ayuda se lograron muchos objetivos e ideas innovadoras. Así también su paciencia y trabajo en equipo para poder lograr lo que aquí se presenta.

También agradecer a la Dra Cristina Gonzalez Amaro, por ser parte de mi formación como pediatra, en estos 3 años de residencia, por las atenciones brindadas a un servidor.

Al Dr. Silvano Medrano, por su carácter, sus regaños, los consejos motivacionales que me brindó y por creer en mí para así formar parte de los residentes del Hospital Central.

A la Dra. Rosalina Rivera Vega, gracias por su entrega, dedicación y enseñanza.

Al Dr. Israel Aguilera, gran amigo, gracias por su apoyo brindado durante mi estancia en Cd. Valles. Siempre en las buenas y en las malas los amigos siempre estan.

ÍNDICE

RESUMEN	7
DEDICATORIAS	8
AGRADECIMIENTOS	9
ÍNDICE DE CUADROS	11
ÍNDICE DE GRAFICAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	13
ANTECEDENTES.	14
JUSTIFICACIÓN.	21
HIPÓTESIS.	23
OBJETIVOS.	24
SUJETOS Y MÉTODOS.	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	29
ÉTICA.	30
RESULTADOS.	32
DISCUSIÓN.	36
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	37
CONCLUSIONES.	38
BIBLIOGRAFÍA.	39
ANEXOS	41

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1: Variables	26
Tabla 2. Características demográficas de los pacientes	32
Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con y sin complicaciones	33
Tabla 4. Regresión logística	34
Tabla 5. Regresión logística	34

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Población de estudio	32
Ilustración 1. Cuenta plaquetaria	35
Ilustración 2. PCR	35



LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

PCR: Proteína C Reactiva

H: Horas

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

ng: Nanogramos

mL: Mililitros

mg: Miligramos

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

RNL: Relación neutrófilos/linfocitos

ROC: Curva de receptor de funcionamiento

AUC: Área bajo la curva

LA: Líquido amniótico

FCF: Frecuencia cardíaca fetal

RPM: Ruptura prematura de membrana

TAM: Tensión arterial media

mOsm: Miliosmoles

EB: Exceso de base

SDG: Semanas de gestación

N/L: Neutrófilos/Linfocitos

RN: Recién nacido

EOS: eosinofilos

PLR: Plaquetas

SARS CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus

CURB-65: puntuación de gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad

G-CSF: factor estimulante de granulocitos

ANTECEDENTES.

La sepsis neonatal temprana es uno de los problemas más comunes y graves en neonatología, particularmente en pacientes de menor edad gestacional.

Según el momento de aparición, la sepsis neonatal se divide en 2 tipos:

1. Sepsis neonatal temprana se define por la presencia de un hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo para una bacteria, hongo o virus, obtenido en las primeras 72 horas luego del nacimiento. ^{(1) (2) (3)}
2. Sepsis neonatal de inicio tardío que inicia después de las 72 horas de vida. ⁽¹⁾

Los signos y síntomas de la sepsis pueden ser sutiles y inespecífico; por lo tanto, es importante identificar a los recién nacidos con factores de riesgo de sepsis y tener un alto índice de sospecha para la sepsis cuando un recién nacido se desvía de su habitual patrón de actividad o alimentación. ⁽¹⁶⁾

La sepsis neonatal sigue siendo un problema importante en la atención neonatal y todavía contribuye significativamente a la discapacidad y la muerte. Al menos 1 millón las muertes que ocurren en el período neonatal (0-28 días) por año son causadas por infecciones, de las cuales casi el 25 % es la causa de la mortalidad neonatal y representa el 10 % de la mortalidad infantil a nivel mundial ^{(29) (30)}

Actualmente la incidencia de sepsis neonatal temprana en Estados Unidos de América es de 0.8 por cada 1,000 recién nacidos vivos, sin embargo ésta es inversamente proporcional a la edad gestacional; de tal manera que en menores de 34 semanas de gestación llega a 6 de cada 1,000 recién nacidos. ^{(1) (2)}

En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” durante el año 2019 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) 267 pacientes, de los cuales 61 tuvieron diagnóstico de sepsis temprana según datos tomados del informe anual del servicio de Neonatología.



La incidencia de sepsis neonatal temprana ha disminuido en los recién nacidos a término en los últimos 25 años gracias a la administración de terapia antimicrobiana intra-parto, sin embargo el impacto de esta medida es menos clara en los recién nacidos pretérmino.(2)

La diferencia radica en que en los recién nacidos a término la patogénesis inicia más comúnmente durante el trabajo de parto, mientras que en los recién nacidos pretérmino comienza antes del inicio del mismo. Las infecciones intra-amnióticas son causa importante de óbitos y en un 25% de los casos provocan trabajo de parto pretérmino y/o ruptura prematura de membranas. (2) (4)

En los recién nacidos, se han utilizado análisis univariados para relacionar edad gestacional, peso al nacimiento, ruptura prematura y/o prolongada de membranas, trabajo de parto pretérmino, edad y raza materna, fiebre materna intraparto, tipo de nacimiento, así como administración de antibióticos intraparto con el riesgo de presentar sepsis neonatal temprana; sin embargo, la contribución independiente de dichos factores ha sido difícil de cuantificar, a excepción de la edad gestacional. El objetivo de abordar el riesgo de presentar sepsis neonatal temprana en esta población es identificar aquellos que están en el menor riesgo y en quienes, a pesar de su inestabilidad clínica, puede evitarse el uso de antibióticos de manera empírica. (2)

El estándar de oro para el diagnóstico son los cultivos de sangre o de líquido cefalorraquídeo, sin embargo es importante considerar que éstos pueden ser imprecisos por dar resultados falsos positivos o falsos negativos además de que no son inmediatos, y sólo en el 30% de los cultivos se aísla el germen. Por lo anterior, y con el conocimiento de que la sepsis neonatal puede ser devastadora, se deben tomar decisiones clínicas tempranas en base a signos que resultan inespecíficos, sobre todo en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. (5) A su vez es imperativo minimizar la exposición a los antibióticos a fin de disminuir la incidencia de enterocolitis necrosante, así como secuelas como asma, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. (6)



Los criterios para considerar a los recién nacidos pretérmino como de bajo riesgo para presentar sepsis neonatal temprana incluyen indicaciones obstétricas para el nacimiento pretérmino, nacimiento vía abdominal y la ausencia de trabajo de parto, la inducción del trabajo de parto o ruptura de membranas previo al parto. En estos casos es aceptable no iniciar terapia antibiótica empírica ni tomar estudios de laboratorio, aunque también se puede tomar hemocultivo y mantener vigilancia clínica. Por otra parte, los criterios de alto riesgo de sepsis temprana en esa misma población incluyen nacimientos pretérmino por incompetencia cervical, trabajo de parto pretérmino, ruptura prolongada de membranas, corioamnionitis o infección intra amniótica y/o estado fetal desalentador agudo sin causa identificable.

En este último escenario lo más razonable es tomar un hemocultivo e iniciar antibiótico empírico, considerar la toma de cultivo de líquido cefalorraquídeo previo al inicio de los antibióticos (siempre y cuando éste no retrase el manejo y el recién nacido lo tolere). (2)

La reacción en cadena de la polimerasa es una técnica rápida y sensible, además de tener un alto valor predictivo negativo. Sin embargo, no se puede obtener la susceptibilidad del patógeno a los antibióticos y no es posible diferenciar entre una infección activa y una infección reciente que ya se ha resuelto; la posibilidad de detectar contaminantes también es alta. Por último la prueba no se encuentra disponible en nuestro medio. Otros métodos diagnósticos incluyen cuenta total y diferencial de leucocitos, cuenta absoluta de neutrófilos, así como de formas inmaduras y la relación de neutrófilos inmaduros y totales.

Aunque la cuenta leucocitaria tiene sensibilidad limitada, la relación de neutrófilos inmaduros y totales igual o mayor a 0.2 sugiere infección bacteriana y en conjunto con un hemograma completo puede ser predictora si se obtienen a las 2 horas o más de vida. La mayor importancia de la cuenta de leucocitos es su valor predictivo negativo, toda vez que en caso de ser normal resulta poco probable tener cultivos positivos.

Cabe destacar que los valores de la cuenta de células blancas son dinámicos en las primeras 12 horas de vida, por lo que el muestreo seriado a las 24 horas resulta más informativo. Otras pruebas diagnósticas como la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, haptoglobinas, fibrinógeno, interleucinas 6, 8, factor de necrosis tumoral, entre otros, miden la respuesta inflamatoria, sin embargo no todas están disponibles en nuestro medio y tienen limitaciones.

La PCR es el reactante de fase aguda más estudiado en neonatos y está disponible prácticamente en todas las UCINs en el mundo; su determinación es simple, fácil y económicamente accesible, presenta baja sensibilidad al inicio de un proceso infeccioso, sin embargo mediciones seriadas en combinación con otros reactantes de fase aguda puede incrementar la detección del mismo.

Es importante considerar que los RN pretérmino tiene una respuesta de PCR menos pronunciada con respecto a los RN de término (8)

Además, existen múltiples condiciones no infecciosas que pueden elevar la PCR en el período perinatal como trabajo de parto y expulsivo prolongados, aspiración de meconio, hemorragia intraventricular y lesión tisular, por lo que el valor predictivo positivo de la PCR es bajo (9). Al igual que con la cuenta de células blancas, la ausencia de anomalías en estas pruebas tiene alto valor predictivo negativo. (6) (7).

Ninguno de los métodos anteriores por sí sólo puede definir la existencia de sepsis neonatal temprana, ni predecir el pronóstico de esta entidad. El diagnóstico de sepsis neonatal temprana en caso de tener cultivos (de LCR, hemocultivo) negativos se puede establecer en caso de presentar signos clínicos de infección (inicio agudo de requerimiento de mayor soporte ventilatorio, apnea/bradicardia, hipotensión, hipo/hiperglucemia, llenado capilar prolongado, palidez, piel moteada, letargia, irritabilidad, hipo/hipertermia, íleon, intolerancia a la alimentación, oliguria/anuria, inicio de terapia antimicrobiana) (7) y parámetros de laboratorio positivos (relación

banda/neutrófilos mayor de 0.2, leucocitosis o leucopenia, cuenta plaquetaria menor a 150,000/mm³, PCR mayor de 1 mg/dL, procalcitonina mayor de 0.5 ng/mL). (8)

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal en el Hospital de Formación e Investigación de Bağcilar, en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El objetivo fue investigar la relación entre neonato y sepsis de aparición temprana y la relación neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos de recién nacidos a término. Se incluyeron un total de 122 recién nacidos a término de estos, 78 fueron diagnosticados con sepsis neonatal temprana y 44 controles sanos. La taquicardia y la apnea con bradicardia fueron los signos clínicos más comunes de la aparición de sepsis neonatal temprana. Este grupo tenía recuentos significativamente mayor de neutrófilos, temperatura axilar, PCR, y los niveles de procalcitonina en comparación con el grupo control. Hubo una asociación positiva entre los recuentos de neutrófilos, relación neutrófilos/linfocitos (RNL), y plaquetas/linfocitos en el grupo de sepsis neonatal temprana. Un RNL de 6.76 se determinó como el valor de corte predictivo de sepsis neonatal temprana, con una (sensibilidad 97.4%, especificidad 100%; área bajo la curva característica de receptor de funcionamiento 0.99; P = 0.001). En cuanto a la relación plaquetas/linfocitos fue de 94.05 que se determinó como el valor de corte predictivo de sepsis neonatal temprana, con una (sensibilidad 97.4; especificidad 100%; área bajo la curva característica de receptor de funcionamiento 0.93; P = 0.001). En este estudio se concluyó que la relación neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos, se correlacionó positivamente con sepsis neonatal temprana en recién nacidos a término, y estas se pueden utilizar como pruebas adyuvantes en el diagnóstico para sepsis neonatal temprana. (9)

Muchos de los scores pronósticos utilizan leucocitosis o leucopenia como un índice de severidad pero pocos consideran la subpoblación de leucocitos (8)

(Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study) (8)



Diferencias significativas existen entre la cuenta de leucocitos y neutrófilos circulantes y consecuentemente su relación (RNL) ha sido usada mayormente como predicción de severidad o pronóstico en diferentes cuadros clínicos como inflamación sistémica y sepsis entre otros (8).

El aumento de RNL en pacientes con sepsis se puede explicar por el enlace fisiológico entre neutrofilia y linfopenia con inflamación sistémica y stress. Zahorec (9) sugiere que RNL sea propuesto como un indicador de respuesta inflamatoria en pacientes sépticos. Hay evidencia de que los neutrófilos es el componente celular clave de la defensa del huésped en el sistema inmune innato contra el daño de infecciones donde los linfocitos son considerados como la línea celular mayor del sistema inmune adaptativo

Se llevo acabo un estudio de investigacion donde el objetivo de este estudio fue investigar el valor de RNL. En pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

Donde se llevó a cabo con pacientes adultos consecutivos se estudiaron de forma prospectiva. gravedad de la neumonía (CURB-65), las características clínicas, las complicaciones y los resultados se relacionaron con RNL y se compara con PCR, recuento de neutrófilos, glóbulos blancos.

La cohorte del estudio consistió en 395 pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). (15)

La edad media de los pacientes fue de 63.4 ± 16.0 años. 87.6% (346/395) de los pacientes requirieron ingreso hospitalario, el 7.8% (31/395) de los pacientes fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 5.8% (23/395) de los pacientes de la cohorte del estudio murieron. Se encontró una correlación positiva entre el RNL y el puntaje CURB-65. (15)

Los niveles RNL (media \pm SD) fueron significativamente mayores en los no sobrevivientes (23.3 ± 16.8) que en sobrevivientes (13.0 ± 11.4). La curva característica de receptor de funcionamiento (ROC) para predecir la mortalidad, RNL mostró un área

bajo la curva (AUC) de 0.701. Esto era mejor que el AUC para el recuento de neutrófilos, recuento de leucocitos, recuento de linfocitos y nivel de PCR (0.681, 0.672, 0.630 y 0,565).(15)

Se llegó a la conclusión que RNL a la admisión en el servicio de urgencias predice la gravedad y la evolución de la NAC, en comparación con marcadores de infección tradicionales. (15)

La RNL puede ser más valiosa, ya que se correlaciona con mayor tasa de correlación entre la relación EOS y PLR. En Además, RNL o PLR se pueden calcular simplemente a partir de hemogramas totales de rutina sin costo adicional. RNL y el PLR se utilizaron para predecir la actividad de la enfermedad, pronóstico y tasas de supervivencia en algunos sistemas inflamatorios sistémicos. enfermedades: pacientes con cáncer hepatocelular, mama y diferentes cánceres e infecciones bacterianas y del torrente sanguíneo. (19) (20) (21)

En estudio de ROKY un estudio transversal se realizó en el Pabellón de Neonatología en el Hospital Kandou Manado entre julio y octubre de 2017. Se obtuvieron muestras de todos los recién nacidos reunidos, que cumplieron con los criterios de inclusión para sepsis neonatal temprana donde se valoraron 120 neonatos con sepsis y no sepsis donde se estudio la relación neutrofilos linfocitos, encontraron que el punto de corte fue 2.82 ± 2.29 para pacientes con sepsis y 0.82 ± 0.32 para pacientes con no sepsis, respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,001$) (28)

La PCR y la procalcitonina son los biomarcadores de laboratorios más utilizados. Para la detección de sepsis neonatal temprana. El reconocimiento temprano de datos de sepsis neonatal temprana en recién nacidos sigue siendo difícil debido a signos inespecíficos y síntomas. Hasta donde sabemos, no ha habido suficientes estudios previos de los valores del neutrofilos y de linfocitos para detección de sepsis neonatal temprana en recién nacidos prematuros



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

El diagnóstico preciso y oportuno de la sepsis neonatal temprana sigue siendo un desafío debido a su presentación clínica inespecífica



JUSTIFICACIÓN.

Es necesario establecer estrategias innovadoras, rentables y disponibles que nos permitan calcular el pronóstico de los pacientes con sepsis neonatal temprana e identificar a aquellos con mayor riesgo de desenlace adverso, a fin de establecer las medidas necesarias para disminuir su morbi-mortalidad.

En la UCIN, como parte del abordaje y manejo de los recién nacidos pretérmino-término, se toma biometría hemática en las primeras 24 horas de vida y de ella se obtienen datos clásicamente utilizados para apoyar el diagnóstico de sepsis neonatal temprana (cuenta leucocitaria, índice bandas/neutrófilos, cuenta plaquetaria), sin embargo existe información de la biometría hemática que se pasa por alto al momento de establecer el tratamiento y monitorización de estos pacientes ya que no han sido confirmadas como útil.

Además, toda vez que no contamos con otros marcadores de importancia para esta patología, como lo son la procalcitonina y la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, es imperativo aprovechar al máximo nuestros recursos para ofrecer a nuestros pacientes la mejor aproximación diagnóstica y terapéutica de que disponemos. Consecuentemente, este trabajo toma su justificación de la posibilidad de que la relación neutrófilos/linfocitos de las primeras 72 horas de vida tenga un valor pronóstico sobre la sepsis neonatal temprana, como ya se ha sugerido en algunos estudios realizados, en adultos y en recién nacidos a término, pero no en prematuros cómo lo realizaremos nosotros.

Se ha buscado una herramienta que permita identificar recién nacidos con mayores posibilidades de presentar un desenlace clínico adverso con el fin de establecer una monitorización más cercana y administrar el tratamiento adecuado. En este sentido la biometría hemática completa arroja datos que aún no han sido estudiados ni utilizados ampliamente en el contexto de la sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino pero que resultan prometedores, como la relación neutrófilos/linfocitos. Por otra parte, algunos estudios sugieren que esta relación así como plaquetas/linfocitos, se



correlaciona positivamente con sepsis neonatal temprana en recién nacidos de término y se pudiera utilizar como prueba adyuvante para el diagnóstico.

Por lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivo correlacionar en prematuros, si la relación neutrófilos/linfocitos en las primeras 72 horas de vida predice la aparición de sepsis neonatal, con el fin de mejorar la monitorización en esta población, y por ende el manejo toda vez que la sepsis neonatal y las complicaciones asociadas a la misma son un problema frecuente en el servicio de neonatología de nuestro hospital y se reporta dentro de las cinco principales causas de mortalidad, sobre todo en los casos en que el manejo no resulta oportuno.

Además es importante mencionar que en nuestra unidad este parámetro no representa un gasto económico extra en la atención integral de nuestros pacientes y que además puede resultar vital al no contar con otros marcadores como lo son procalcitonina o reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

HIPÓTESIS.

La relación neutrófilos/linfocito en la primeras 72 h, predice adecuadamente la sepsis neonatal temprana



OBJETIVOS.

Objetivo general. -

Correlacionar en prematuros, si la *Relación Neutrófilos/Linfocitos* en las primeras 72 horas de vida predice la aparición de sepsis neonatal.

Objetivos específicos. -

- Registrar las biometrías hemáticas completas en las primeras 72h en los recién nacidos menores de 37 SDG
- Diagnosticar niños con sepsis neonatal en menores de 37 SDG
- Contrastar los valores RNL de los recién nacidos con sepsis neonatal, y la relación neutrófilos/linfocitos, de aquellos del mismo rango de edad que no presentaron sepsis neonatal a lo largo del seguimiento.
- Relacionar el valor de neutrófilos/linfocitos de los recién nacidos, que tienen diagnóstico de sepsis neonatal con la presencia de choque séptico y/o mortalidad asociados a la misma.
- Correlacionar los valores de relación neutrófilos/linfocitos con los de la cuenta plaquetaria, PCR y cuenta de leucocitos en recién nacidos, con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.

Objetivos secundarios. -

- Registrar la cuenta de eritroblastos/100 leucocitos, así como plaquetas/linfocitos de la biometría hemática obtenida en las primeras 72 horas de vida, y comparar los valores obtenidos en aquellos pacientes con sepsis neonatal contra aquellos sin esta última.



- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo de eritroblastos/100 y plaquetas/linfocitos para el diagnóstico de sepsis neonatal.
- Contrastar los valores de eritroblastos/100 leucocitos, así como las relaciones plaquetas/linfocitos contra la cuenta plaquetaria, PCR y cuenta de leucocitos en recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana.



SUJETOS Y MÉTODOS.

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Neonatología de la División de Pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se le dio seguimiento a los pacientes RN prematuros de menos de 37 SDG que ingresaron a la UCIN desde el mes septiembre del 2019 hasta 31 de octubre del 2020.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos recién nacidos menores de 37 SDG, que nacieron en el hospital y que contaran con una biometría hemática completa, hemocultivo, PCR y gasometría de las primeras 72 horas de vida.

No se incluyeron aquellos RN con malformaciones congénitas mayores, que cursaron con diagnóstico de asfixia perinatal, hiperbilirrubinemia en las primeras 48h, que requirió fototerapia, intervención quirúrgica en las primeras 48h y se eliminaron aquellos que fueron trasladados a otra unidad, ya que se perdía el seguimiento.

Las variables estudiadas se detallan en la Tabla 1

Tabla 1: Variables

Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Relación Neutrófilos/Linfocitos	La relación de Neutrófilos/linfocitos contenida en la(s) biometría(s) hemática(s) de los primeros 72. En caso de contar con más de un valor se tomará en cuenta sólo el primero de las primeras 72h, pudiendo tener valores disponibles para el análisis estadístico.	Valores numéricos expresados en porcentaje (%).	%	Cuantitativa, continua
Dependiente				

<p style="text-align: center;">Sepsis con o sin hemocultivo positivo</p>	<p>1.- Con hemocultivo positivo: hemocultivo(s) tomados en las primeras 72 hrs de vida cuyos resultados hayan sido positivo(s) tomado(s) en un paciente que haya recibido al menos 7 días de tratamiento con antibiótico, iniciando este en los primeros 7 días de vida, y que no esté documentado en el expediente que haya sido considerado contaminación.</p> <p>2.-Sin hemocultivo positivo: hemocultivo tomado en las primeras 72 hrs de vida cuyo resultado haya sido negativo en primeras 72 horas de vida en un paciente que haya presentado: -2 o más de lo siguientes (en la misma biometría hemática):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Cuenta de leucocitos <1,000 células/uL o >50,000 células/uL 2) Cuenta de neutrófilos <1,000 células/uL 3) Relación neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales mayor de 0.25 4) Cuenta plaquetaria <50,000/mm³ Más al menos 1 de los siguientes, luego del ingreso a la UCIN: <ol style="list-style-type: none"> 1.- aumento en el requerimiento de soporte ventilatorio. 2.- Presencia de Apneas 3.- Hipotensión (TAM menor a la correspondiente de acuerdo a la edad gestacional y peso) 4.- Hiperglucemia capilar >180 mg/dL en 2 tomas consecutivas o más 5.- llenado capilar prolongado (<3 segundos)/coloración marmórea o terrosa 6.- temperatura axilar <36 °C o >38°C por más de 3 horas consecutivas. 7.- presencia de vómito o distensión abdominal (aumento del perímetro abdominal mayor a 2 cm, sostenido por más de 12 horas) 8.- acidosis metabólica (exceso de base (EB) < -5 mmol/l, PCO₂ = 35- 45 mmHg y pH < 7,35) 9.- Uso de terapia anticongestiva (documentado en la hoja de indicaciones) 10.- diuresis <1ml/kg/hr 	<p style="text-align: center;">si=0 no=1</p>	<p style="text-align: center;">-</p>	<p style="text-align: center;">Cuantitativas dicotómica</p>
---	---	--	--------------------------------------	---



Complicaciones	1. Muerte relacionada a sepsis temprana	Sepsis neonatal temprana o choque séptico aparecen en el certificado de defunción numerados entre las causas de muerte	Cuantitativa dicotómica
	2. Choque séptico relacionado	Hipotensión arterial (con Tensión arterial media menor a la esperada para el peso y la edad gestacional) inducida por sepsis la cual amerita apoyo inotrópico.	

Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Género	Designado según el fenotipo al nacimiento	femenino = 0 masculino = 1	-	cualitativa dicotómica
Edad gestacional	Semanas de Gestación al nacimiento asignadas por el equipo de neonatología según las evaluaciones de Ballard o Capurro	< 36/06 en base 7	SDG (semanas de gestación)	cuantitativa continua
Peso al nacimiento	El registrado al nacimiento en la hoja de enfermería que corresponde a la atención del parto o cesárea	500 a 3200	gramos	cuantitativa continua



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Tipo de muestra:

Consecutivo y definido de acuerdo a los criterios de selección.

Cálculo del tamaño de la muestra:

El cálculo del tamaño de la muestra se usa regresión logística no condicionada de acuerdo al siguiente modelo:

(Choque séptico relación N/L, sepsis probable) + peso + edad gestacional. Mortalidad relación N/L+ peso + edad gestacional.

Las variables relación N/L, peso, edad gestacional son continuas y sepsis dicotómica, por lo que son 4 grados de libertad, la frecuencia reportada en RN que ingresan a la UCIN es de 30-40%(sepsis probable), por lo que el tamaño de muestra requerido es de 100 a 200, de acuerdo con Peduzzi, Concato y Feinstein. (13) (14)

Análisis Estadístico:

Se incluyeron un total de 125 pacientes de los cuales 98 cumplieron criterios de sepsis.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm (desviación estándar, SD) y mediana (rango intercuartílico, RIQ) y las variables dicotómicas como frecuencias (porcentajes). Se utilizó U de Mann-Whitney y Chi-cuadrada para diferencias. *t de Student

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm (desviación estándar, DE) y mediana (Rango Intercuartílico, RIQ) y las variables dicotómicas como frecuencias (porcentajes).

Se realizó un modelo de regresión logística para evaluar la influencia de diversas variables como predictoras de sepsis en prematuros mediante la siguiente fórmula: sepsis \sim relación neutrófilo/linfocito + sexo + peso + edad gestacional + relación plaqueta/linfocito + PCR + número de eritroblastos.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

Para la correlación de las variables continuas se usó r de Pearson o Spearman según los resultados de normalidad. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor de p mayor o igual a 0.05. Se usó el programa estadístico R for Windows



ÉTICA.

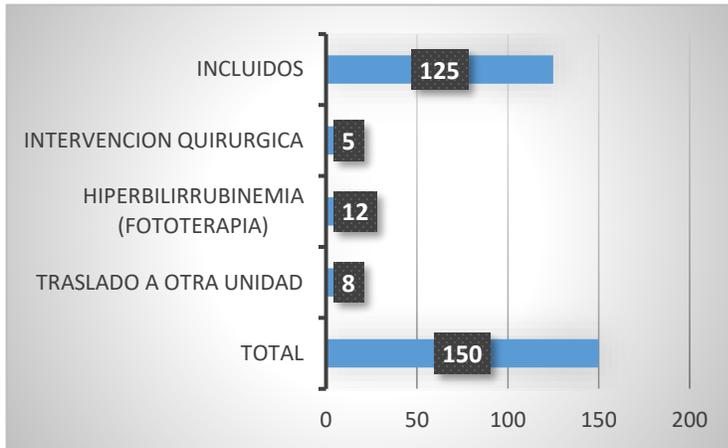
La investigación se llevó a cabo bajo las normas establecidas para investigaciones en seres humanos de acuerdo con el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud

En este estudio se aseguró la confidencialidad de los datos. De igual forma se solicitó consentimiento informado, para ser partícipe del estudio, explicando en qué consiste el estudio al familiar de paciente, con previa autorización del mismo.

Finalmente este trabajo se realizó con la autorización de los Comités de investigación y Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. El protocolo de investigación con número 99-19 fue aprobado por el Comité de investigación con registro COFEPRIS 17 CI 24 328 093, así como por el Comité de Ética en investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. (Anexo 3, Anexo 4)

RESULTADOS.

Gráfica 1. Población de estudio



Estadística descriptiva

Se incluyeron un total de 125 pacientes de los cuales 98 cumplieron criterios de sepsis. Las características de los pacientes y sus resultados de laboratorio se muestran a continuación. (Tabla 2)

Gráfica 1. Población total del estudio un total de 150, se incluyeron 125 pacientes, se excluyeron 5 por intervención quirúrgica, 12 se excluyeron por hiperbilirrubinemia que ameritó tratamiento con fototerapia, y 8 pacientes fueron trasladados a otra unidad

Tabla 2. Características demográficas de la población de estudio

	Sin sepsis (N=27)	Con sepsis (N=98)	Valor de p
Sexo			
Femenino	10 (37.0%)	47 (48.0%)	0.313
Masculino	17 (63.0%)	51 (52.0%)	
Peso (gramos)			
Media (SD)	1900 (540)	1670 (462)	0.055 *
Mediana [RIQ]	1870 [790]	1680 [593]	
Edad gestacional (semanas)			
Media (SD)	34.1 (1.41)	33.0 (2.19)	0.104
Mediana [RIQ]	34.2 [1.7]	33.1 [2.175]	
Relación Neutrófilos/Linfocitos			
Media (SD)	2.29 (1.67)	2.56 (1.99)	0.623
Mediana [RIQ]	2.00 [1.78]	1.94 [2.011]	
Relación Plaquetas/Linfocitos			
Media (SD)	81.5 (70.4)	94.2 (77.6)	0.122
Mediana [RIQ]	63.7 [63.72]	82.7 [51.09]	
Proteína C Reactiva			
Media (SD)	0.244 (0.677)	0.377 (1.10)	0.202
Mediana [RIQ]	0 [0.1]	0 [0.275]	
Eritroblastos (por cada 100 células)			
Media (SD)	8.44 (10.7)	7.66 (8.63)	0.932
Mediana [RIQ]	4.00 [6.5]	5.00 [5.0]	

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de sepsis y sin sepsis de acuerdo con; (sexo, peso, edad gestacional, Relación Neutrófilos/linfocitos, relación plaquetas/linfocitos, PCR, Eritroblastos). Las variables cuantitativas se expresan como Media ± (Desviación Estándar, SD) y Mediana (Rango Intercuartílico, RIQ) y las variables dicotómicas como Frecuencias (Porcentajes). Se utilizó U de Mann-Whitney y Chi-cuadrada para diferencias. *t de Student

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con y sin complicaciones

	Con sepsis		Sin sepsis	
	Complicaciones (N=41)	Sin complicaciones (N=57)	Complicaciones (N=8)	Sin complicaciones (N=19)
Sexo				
Masculino	22 (53.7%)	29 (50.9%)	5 (62.5%)	12 (63.2%)
Femenino	19 (46.3%)	28 (49.1%)	3 (37.5%)	7 (36.8%)
Peso (gramos)				
Media (SD)	1490 (429)	1800 (445)	1730 (753)	1970 (428)
Mediana [RIQ]	1500 [700]	1780 [600]	1610 [721.2]	2020 [760.0]
Edad gestacional (semanas)				
Media (SD)	32.1 (2.55)	33.6 (1.66)	33.0 (1.74)	34.2 (1.13)
Mediana [RIQ]	32.5 [2.5]	33.6 [2.0]	32.6 [2.075]	34.2 [1.2]
Relación Neutrófilos/Linfocitos				
Media (SD)	2.55 (2.23)	2.56 (1.82)	2.05 (1.11)	2.39 (1.87)
Mediana [RIQ]	2.00 [1.86]	1.90 [2.04]	2.05 [1.32]	1.90 [2.03]
Relación Plaquetas/Linfocitos				
Media (SD)	100 (105)	89.8 (49.7)	88.7 (75.2)	78.5 (70.1)
Mediana [RIQ]	75.7 [56.21]	85.6 [49.49]	70.0 [69.56]	62.2 [54.5]
Proteína C Reactiva				
Media (SD)	0.524 (1.32)	0.270 (0.903)	0.625 (1.18)	0.0842 (0.174)
Mediana [RIQ]	0.100 [0.5]	0 [0.1]	0 [0.55]	0 [0.1]
Eritroblastos				
Media (SD)	9.51 (11.6)	6.33 (5.38)	12.4 (16.7)	6.79 (6.93)
Mediana [RIQ]	5.00 [8]	5.00 [5]	5.50 [8.5]	4.00 [5.0]

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con y sin complicaciones relacionados con sepsis y sin sepsis. Las variables cuantitativas se expresan como Media \pm (Desviación Estándar, DE) y Mediana (Rango Intercuartílico, RIQ) y las variables dicotómicas como Frecuencias (Porcentajes).

Tabla 4. Regresión logística

	Coefficiente de regresión	Error estándar	OR	P
Sexo (1=masculino)	-0.2939558	0.4785214	0.745	0.539
Peso	-0.0007358	0.0007185	0.999	0.306
Semanas de edad gestacional	-0.0214836	0.2061956	0.978	0.917
Relación Neutrófilo/Linfocito	0.1117757	0.2253126	1.118	0.620
Relación Plaqueta/Linfocito	0.0003318	0.0058151	1.00	0.955
PCR	0.2033215	0.3005270	1.225	0.499
Eritroblasto	-0.0344432	0.0300109	0.966	0.251

Tabla 4. Se realizó un modelo de regresión logística para evaluar la influencia de diversas variables como predictoras de sepsis en prematuros mediante la siguiente fórmula: $sepsis \sim$ relación neutrófilo/linfocito + sexo + peso + edad gestacional + relación plaqueta/linfocito + PCR + número de Eritroblastos.

En prematuros el modelo $sepsis \sim$ relación neutrófilo/linfocito resultó con efecto estimado de 0.08243 con $p=0.5196$ y un $OR=1.086$ $IC_{95\%}(0.845-1.39)$. **No significativo**

Tabla 5. Regresión logística

	Coefficiente de regresión	Error estándar	OR	p
Sexo (1=masculino)	0.276	0.462	1.318	0.550
Peso	-0.0008	0.0007	0.999	0.285
Semanas de edad gestacional	-0.118	0.166	0.888	0.476
Relación Neutrófilo/Linfocito	-0.115	0.163	0.891	0.478
Relación Plaqueta/Linfocito	0.005	0.004	1.00	0.226
PCR	0.121	0.232	1.13	0.601
Eritroblasto	0.028	0.031	1.03	0.373

Tabla 5. Se realizó un modelo de regresión logística para evaluar la influencia de diversas variables como predictoras del desarrollo de complicaciones (muerte/choque séptico) en prematuros con sepsis mediante la siguiente fórmula: Complicaciones ~ relación neutrófilo/linfocito + sexo + peso + edad gestacional + relación plaqueta/linfocito + PCR + número de eritroblastos.

En pacientes con sepsis el modelo complicaciones ~ relación neutrófilo/linfocito resultó con efecto estimado de -0.00276 con $p=0.979$ y un $OR=0.99$ $IC_{95\%}(0.814-1.22)$ **No significativo**

Se correlacionaron la relación neutrófilos/linfocitos con respecto a la cuenta plaquetaria: $\rho=0.21$, $p=0.0187$. **Existe una asociación positiva estadísticamente significativa entre relación neutrófilo/linfocito y la cuenta plaquetaria con un tamaño del efecto pequeño. Figura 1.**

Se correlacionaron la relación neutrófilos/linfocitos con respecto al nivel de PCR: $\rho=0.025$, $p=0.779$

Ilustración 1. Cuenta plaquetaria

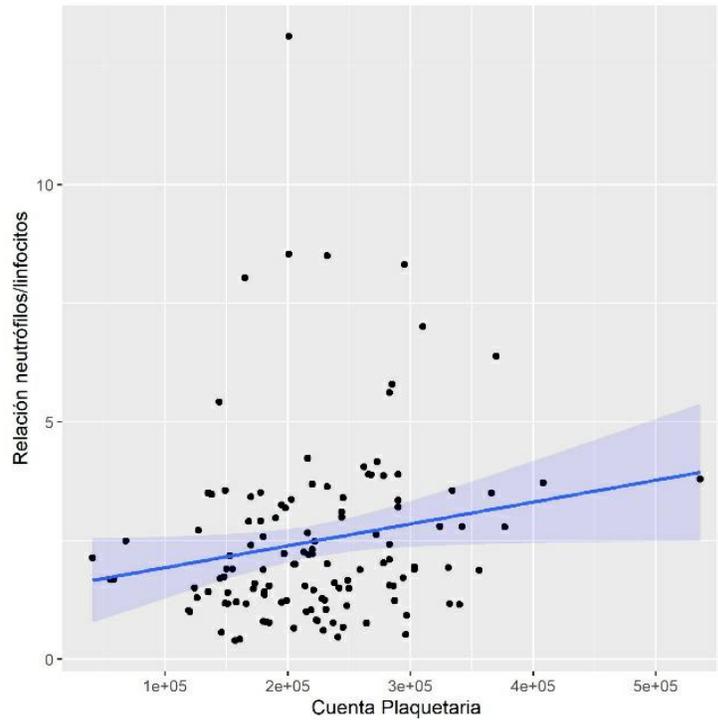


Ilustración 1. Se correlacionaron la relación neutrófilos/linfocitos con respecto a la cuenta plaquetaria: $\rho=0.21$, $p=0.0187$. Existe una asociación positiva estadísticamente significativa entre relación neutrófilo/linfocito y la cuenta plaquetaria con un tamaño del efecto pequeño

Ilustración 2. PCR

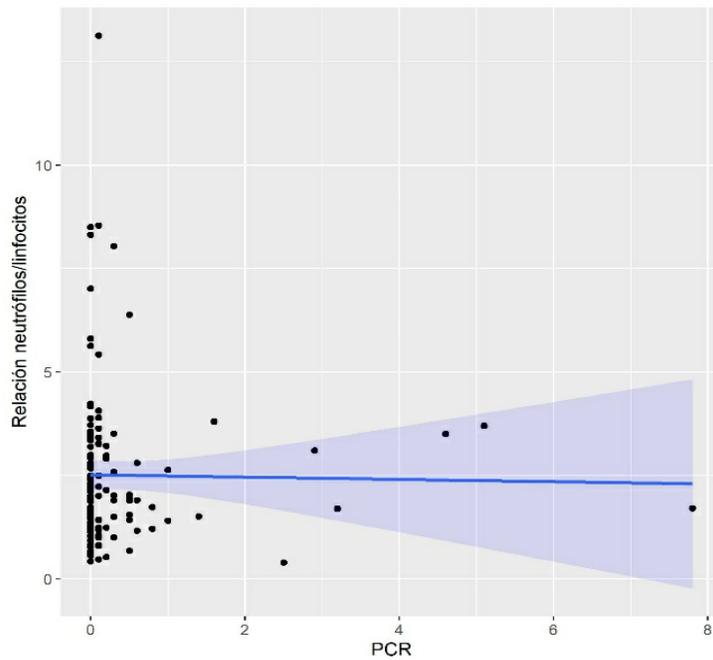


Ilustración 2. Se correlacionaron la relación neutrófilos/linfocitos con respecto al nivel de PCR: $\rho=0.025$, $p=0.779$



DISCUSIÓN.

En nuestro estudio, los recién nacidos con sepsis se encontraron más en hombres que mujer. En el grupo Sepsis Neonatal hubo 98 recién nacidos (78.4%), en los que 51 (52%) son hombres y 47 (48%) mujeres. Este resultado muestra que los neonatos varones son más susceptibles a la sepsis que las mujeres. Estos hallazgos están relacionados con un estudio de ROKY que mostró que la incidencia de sepsis es mayor en hombres (59 %) que en mujeres. (41%), también obtuvo una mayor incidencia de sepsis neonatal en hombres que en mujeres. (28)

El diagnóstico de sepsis neonatal temprana es difícil de reconocer por cursa con signos y síntomas no específicos.

La evidencia actual muestra que ningún factor puede usarse para diagnosticar sepsis, sin embargo, se han visto resultados prometedores cuando dos o más de estos factores se combinan.

Debido a la falta de evidencia consistente en este ámbito, todavía no se ha elaborado una lista de este tipo. Los mejores métodos involucrados en la investigación de sepsis neonatal temprana están utilizando la combinación de factores de riesgo maternos, signos y síntomas clínicos, y diversos marcadores de laboratorio que están disponibles. El patrón oro para el diagnóstico definitivo es un hemocultivo. Sin embargo, los hemocultivos pueden tardar entre 48 y 72 horas, lo que las convierte en una herramienta poco fiable en determinar si se necesita tratamiento en horas críticas una vez que la enfermedad ha comenzado. También carecen de un valor predictivo positivo alto con menos del 50% de los casos siendo positivos. Se deben tomar hemocultivos antes de iniciar la terapia antimicrobiana. Un resultado negativo de hemocultivo no excluye el diagnóstico de sepsis ya que aproximadamente el 26% de todas las sepsis neonatales podrían ser debidas a anaerobios. Además, el agente etiológico no puede ser aislado por los medios utilizados en nuestro hospital, como virus. Estudios anteriores comentan que hemocultivo positivo sólo se encuentra en el 30% -40% de los casos de sepsis



Se han buscado nuevos marcadores o relaciones entre diferentes tipos celulares que se reportan en una biometría hemática como lo es la relación neutrófilos/linfocitos.

Aun cuando la correlación de esta relación con la sepsis neonatal temprana no está bien establecida ni estudiada en neonatos y menos en prematuros.

Los neutrófilos y los linfocitos son componentes importantes del sistema inmunológico que inicialmente combate las infecciones (22).

Durante la sepsis, se hace una fuerte adhesión entre los neutrófilos y el endotelio, causando la falla de los neutrófilos para migrar al sitio de la infección. (23) Además, las bacterias y citocinas liberados durante la sepsis, también retrasan la apoptosis de neutrófilos, lo que contribuye al grado de severidad de la sepsis. (24) El neutrófilo en sí tiene una vida útil corta, solo aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, el paciente con sepsis que tiene problemas con el proceso de apoptosis, el neutrófilo va tener una vida prolongada en la sangre. (25)

La linfocitopenia como un signo de apoptosis de linfocitos es parte de la normalidad del huésped respuesta inmune para detener y controlar una respuesta inmune exagerada con el objetivo de detener un mayor daño tisular. (25)

Dentro de los primeros 24 horas de sepsis, la linfocitopenia ocurre porque se desplegó desde la circulación sanguínea hasta el sitio de la infección que luego conduce al agotamiento de las células T CD4 + y CD8 + en la sangre. (26)

La respuesta inflamatoria que se produce en los recién nacidos prematuros, con la activación de citoquinas, ha sido implicada en la activación de la cascada inflamatoria asociada con prematuridad, varias citoquinas son capaces de provocar un aumento del factor estimulante de granulocitos (G-CSF) que provoca una aceleración transitoria en la producción de neutrófilos (27).

No se sabe con certeza si aparición de la leucocitosis fisiológica del neonato indica que el desarrollo de la respuesta inmunológica, poco energética o limitada, no solo se debe a las



limitantes cuantitativas, sino que pareciera que el defecto condicionante de la respuesta del neonato, está más bien asociada con las características funcionales de las células. Así también lo que implica, que en el recién nacido con prematuridad, van a existir mayor respuesta inflamatoria, propia del recién nacido prematuro, lo que podría ocasionar un aumento RNL.

En estudio de ROKY donde se valoraron 120 neonatos con sepsis y no sepsis donde se estudió la relación neutrófilos/linfocitos, encontraron que el punto de corte fue 2.82 ± 2.29 para pacientes con sepsis y 0.82 ± 0.32 para pacientes con no sepsis, con una $P: 0.001$, que fue significativa. (28) Sin embargo solamente estudiaron a 24 prematuros y el resto fueron de término. Y en comparación en nuestro estudio incluimos únicamente pacientes prematuros. La presencia de leucocitosis fisiológica, podría causar un sesgo importante en nuestro estudio ya que en los pacientes con sepsis y no sepsis, los valores de ambos grupos no fueron clínicamente significativos. Lo que podría jugar un papel importante la leucocitosis fisiológica.

No obstante encontramos una correlación entre la relación Neutrófilos/linfocitos y la cuenta plaquetaria aunque con un efecto pequeño lo que nos lleva a pensar que la combinación de varios parámetros, junto con más datos clínicos, pueda lograr un mejor valor predictivo.

Valores de leucocitos son dinámicas, por lo que las mediciones en serie durante 24 horas pueden ser más informativas, que a comparación de la PCR.

Como se encontró en nuestro estudio, donde los valores de PCR, fueron menos pronunciados y los valores RNL alterados, no se puede demostrar alguna significancia ya que no contamos con una PCR de alta sensibilidad y los valores RNL no son concluyentes en nuestro estudio.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Este trabajo tiene las limitaciones propias de un estudio prospectivo cómo fue la dificultad de conseguir la información, ya que el inicio de la pandemia en febrero del 2020, revoluciono la forma de trabajar en el hospital, lo que fue menos visitas al hospital, ya que se trabajaba por guardia, y esto limitaba el seguimiento de los pacientes así, también la entrada a la UCIN, se limitó para evitar mayor contacto externo al personal y mayor riesgo a los pacientes de contraer SARS CoV-2

Aunado a esto, el diagnóstico de sepsis neonatal temprana en ausencia de hemocultivo y/o cultivo de LCR positivos, no ha dejado de ser un reto para el clínico y no se ha llegado a la unificación de criterios diagnósticos, además de que muchos de estos son subjetivos, haciéndolo más complicado.

Por otro lado, la sobrevida del recién nacido pretérmino ha ido en aumento y cada vez más pacientes con prematurez extrema y en el límite de viabilidad ingresan en las UCIN, lo que representa un grupo de pacientes con presentación variada de las patologías propias del prematuro de acuerdo con su grado de inmadurez.

Debido a que no se pudo comprobar que RNL y la sepsis neonatal temprana, se pudiera proponer que en estudios subsecuentes se estudie en su forma tardía, ya que en la sepsis temprana la presencia de neutrofilia fisiológica puede ocasionar un sesgo.

Esto no significa que se debe de abandonar el estudio de la sepsis, por el contrario, se debe de continuar en la búsqueda de un marcador más específico para la sepsis neonatal temprana y poder llevar a cabo las intervenciones adecuadas en tiempo y forma.



CONCLUSIONES.

La relación Neutrófilo/ linfocitos medido en las primeras 72 horas de vida en recién nacidos menores de 37 SDG, no es factor predictivo para sepsis neonatal temprana.

Existe una asociación positiva estadísticamente significativa entre relación neutrófilo/linfocito y la cuenta plaquetaria con un tamaño pequeño.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1):21-24.
2. Puopolo KM, Benits WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018; 142 (6).
3. Ellahony DM, El-Mekawy MS, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Pediatr Emerg Care.* 2017; 00(00).
4. Gómez-López N, Romero R, Xu Y, al e. Are Amniotic Fluid Neutrophils in Women With Intraamniotic Infection and/or Inflammation of Fetal or Maternal Origin?. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Octubre; 1.e1-1.e16.
5. Vestraete EH, Blot K, Mahieu L, Vogelaers D, Blot S. Prediction Models for Neonatal Health Care-Associated Sepsis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017 Octubre; 135(4).
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal Sepsis. *Lancet.* 2017 Abril.
7. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the Detection of Early-Onset Sepsis in Preterm Newborns. *Pediatr Res.* 2017 Febrero; 81(2).
8. Can E, Hamilcikan S, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-Onset Neonatal Sepsis. *J Peatr Hematol Oncol.* 2017;00(00).
9. Can E, Hamilcikan S, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-Onset Neonatal Sepsis. *J Peatr Hematol Oncol.* 2017;00(00).
10. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, al. e. Nucleated Red Blood Cells are a Direct Response to Mediators of Inflammation in Newborns With Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Abril; 426.e1-426.e9.
11. Perrone S, Vezzosi P, Longini M, al. e. Nucleated Red Blood Cell Count in Term and Preterm Newborns: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90:F174-F175.
- 12.-Poryo M, Wissing A, Aygün A, al e. Reference Values for nucleated Red Blood Cells and Serum Lactate in Very and Extremely Low Birth Weight Infants in the First Week of Life. *Early Hum Dev.* 2017
- 13.-Schrag S, Farley M, Petit S, al e. Epidemiology of Invasive Early Onset Neonatal Sepsis, 2005-2014. *Pediatrics.* 2016; 138 (6):e20162013.



- 14.-Weston E, Pondo T, Lewis M, al e. The Burden of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(11):937-941
- 15.-Laheij' The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia, Matthias Eberl, Cardiff University School of Medicine, United Kingdom, 2012
- 16.- Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, et al, ed. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2010:222.
- 17.- de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, et al. The neutrophillymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2012;7:e46561.
- 18.- Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol.* 2004;57:950-955.
- 19.- Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to ymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int J Clin Oncol.* 2015;20:70-81.
- 20.- Loonen AJM, de Jager CPC, Tosserams J, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One.* 2014;9:e87315.
- 21.- Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;23:646-654.
- 22.- Luhulima D, Hidayati W, Sri Rejeki IG, Permatasari R. Eosinopenia and procalcitonin in sepsis. *Indones J Clin Pathol Med Lab* 2013;19:1-11
- 23.-Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007;170:1435-44.223 <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.06723> *Korean J Pediatr* 2019;62(6):217-223
- 24.- Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol* 2011;6:19-48.
- 25.- Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 2007;7:678-89.



- 26.- Shubin NJ, Monaghan SF, Heffernan DS, Chung CS, Ayala A. B and T lymphocyte attenuator expression on CD4+ T-cells associates with sepsis and subsequent infections in ICU patients. *Crit Care* 2013;17: R276.
- 27.-Zanardo V, Vendovato S, Daniele D, et al. Histological chorioamnionitis and neonatal leukemoid reaction in low birth weight infants. *Hum Pathol.* 2006; 37(1): 87-91.
- 28.- Rocky Wilar, Diagnostic value of eosinopenia and neutrophil to lymphocyte ratio on early onset neonatal sepsis, Indonesia; 2018
- 29.- Makkar M, Gupta C, Pathak R, Garg S, Mahajan NC. Performance evaluation of hematologic scoring system in early diagnosis of neonatal sepsis. *J Clin Neonatol* 2013;2:25-9.
- 30.- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1969-87.



ANEXOS.

CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Dr. Francisco Alcocer Gouyonnet
Director General del Hospital Central "Dr. Ignacio Morón Prieto"

Hacemos constar:

Que se realizará el Proyecto de investigación titulado " La relación Neutrófilos/Linfocitos en prematuros a las 72 horas como predictor de sepsis neonatal temprana", por medio de la revisión de expedientes clínicos, siguiendo lo establecido en el Proyecto de Investigación autorizado por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morón Prieto".

Los datos a obtener del expediente clínico son: Ficha de identificación del paciente, así como se tomarán resultados de laboratorio, como es biometría hemática tomada dentro de las primeras 72h, PCR, hemocultivo, gasometrías, tipo de soporte ventilatorio, presencia de apneas, registro de presión arterial, registro de glicemias, registro de temperatura corporal, perímetro abdominal, y la presencia de vómito, registro de indicaciones médicas de terapia anticósmica, datos del certificado de defunción, en caso de contar con el.

Que nos comprometemos a mantener una estricta confidencialidad de los datos personales procedentes del expediente clínico, así como los datos recabados durante el proceso de investigación.

Los resultados obtenidos de dicho Proyecto de investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.

Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de los doctores. Dra. Carolina Villegas Álvarez, Dr. Mauricio Pierdant Pérez, Dr. Esaú Bautista Díaz

San Luis Potosí, S. L. P., 18 de Octubre del 2019

Dr. Esaú Bautista Díaz
Tesisista

Dr. Carolina Villegas Álvarez
Director clínico

Dr. Mauricio Pierdant Pérez
Director metodológico



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P. a 15 de Agosto de 2019

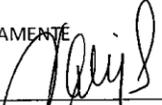
Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Subdirectora de Educación e Investigación en Salud
Presente.-

Estimada Dra. Fonseca:

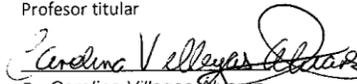
Por medio de la presente hago constar que el H. Comité Académico de la Especialidad de Pediatría, **APROBÓ** el día 15 de agosto del 2019, el proyecto de Investigación del Dr. Esaú Bautista Díaz Residente "segundo año de Pediatría", titulado "**La relación Neutrófilos/Linfocitos en prematuros a las 72 horas como predictor de sepsis neonatal temprana**". Por lo anterior solicitamos sea sometido para su aprobación a los Comités de Investigación y Ética en Investigación.

Agradeciendo de antemano, quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

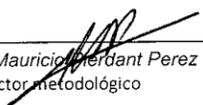
ATENTAMENTE



Dr. Francisco Alejo González
Profesor titular



Dr. Carolina Villegas Álvarez
Director clínico



Dr. Mauricio Berdant Perez
Director metodológico

***ANEXAR COPIA DEL ACTA DEL COMITÉ ACADÉMICO EN DONDE SE APROBO EL PROYECTO**

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10 00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slp.gob.mx



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 25 de septiembre de 2019

Dra. Carolina Villegas Álvarez, Investigador principal
Dr. Esaú Bautista Díaz, Tesista
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"La relación Neutrófilos/Linfocitos en prematuros a las 72 horas como predictor de sepsis neonatal temprana"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

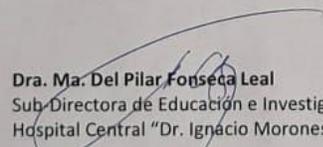
APROBADO

El número de registro es **99-19**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 25 de septiembre de 2019

Dra. Carolina Villegas Álvarez, Director de tesis.
Dr. Esaú Bautista Díaz, Tesista.
División de Pediatría. Departamento de Pediatría.
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
PRESENTE.

Estimado Investigador:

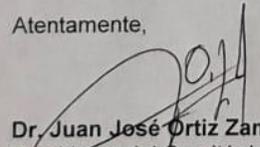
Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: "**La relación Neutrófilos/Linfocitos en prematuros a las 72 horas como predictor de sepsis neonatal temprana**", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

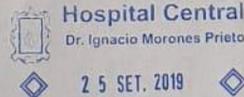
APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,


Dr. Juan José Ortiz Zamudio
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

La relación Neutrófilos/Linfocitos en prematuros a las 72 horas como predictor de sepsis neonatal temprana

INFORME DE ORIGINALIDAD

4%

ÍNDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS

1	ninive.uaslp.mx Internet	276 palabras — 2%
2	docplayer.es Internet	98 palabras — 1%
3	www.elsevier.es Internet	76 palabras — 1%
4	core.ac.uk Internet	61 palabras — < 1%
5	repositorio.upao.edu.pe Internet	30 palabras — < 1%
6	S. Iacobelli, A. Lapillonne, J.-P. Guignard. "Equilibrio ácido-base del neonato a término y del prematuro", EMC - Pediatría, 2016 Crossref	15 palabras — < 1%