



Facultad de Ciencias de la Salud

Volumen plaquetario medio y procalcitonina como indicadores pronósticos de severidad de sepsis neonatal, Hospital de apoyo II, Sullana - Piura, 2022

Trabajo Académico para optar el Título de Especialista en Hematología

Presentado por:

AUTORA: Benavides Apolo, Gabriela Mercedes


0000-0003-3229-2135

ASESOR: MG. Huamán Cárdenas, Víctor Raúl

0000-0002-6371-4559

PIURA, PERÚ

2022

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, Gabriela Mercedes Benavides Apolo egresado de la Facultad de ciencias de la salud y Escuela Académica Profesional detecnología médica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico “Volumen Plaquetario Medio y Procalcitonina como indicadores pronósticos de severidad de sepsis neonatal, Hospital apoyo II, Sullana – Piura 2022” Asesorado por el docente: Mg. Víctor Raul Huamàn Cardenas, DNI 70092305 ORCID 0000-0002-6371-4559, tiene un índice de similitud de 18% con código oid:14912:238863534 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor 1
 Gabriela Mercedes Benavides Apolo
 DNI:47413423

.....
 Firma de autor 2
 Nombres y apellidos del Egresado
 DNI:



.....
 Firma
 Asesor: Víctor Raúl Huamán Cárdenas
 DNI:70092305.....

Lima, 07 de Junio del 2023

INDICE

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	4
1.1	4
1.2 ¡Error! Marcador no definido.	
1.2.1 Problema general	5
1.2.2 Problemas específicos	6
1.3 ¡Error! Marcador no definido.	
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 ¡Error! Marcador no definido.	
1.4.1 Justificación teórica	7
1.4.2 Justificación metodológica	7
1.4.3 Justificación social	7
1.4.4 Importancia de la investigación	8
1.4.5 Viabilidad de la investigación	8
1.5 ¡Error! Marcador no definido.	
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	9
2.1 ¡Error! Marcador no definido.	
2.2 ¡Error! Marcador no definido.	
2.2.1 Sepsis neonatal y severidad	12
2.2.2 Plaquetas y constantes corpusculares plaquetarias	14
2.2.3 Procalcitonina como indicador séptico	16
2.3 19	
2.3.1 Hipótesis general	17
2.3.2 Hipótesis específicas	17
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	18
3.1 ¡Error! Marcador no definido.	
3.2 ¡Error! Marcador no definido.	

3.3	¡Error! Marcador no definido.	
3.4	¡Error! Marcador no definido.	
3.5	22	
3.5.1	Población	19
3.5.2	Muestra	19
3.5.3	Muestreo (selección de participantes)	20
3.6	¡Error! Marcador no definido.	
3.6.1	Definición conceptual de variables	20
3.6.2	Operacionalización de variables	22
3.7	¡Error! Marcador no definido.	
3.7.1	Técnicas	24
3.7.2	Descripción de instrumentos	24
3.7.3	Validez	25
3.7.4	Confiabilidad	25
3.8	29	
3.9	¡Error! Marcador no definido.	
CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS		27
4.1.	31	
4.2.	32	
REFERENCIAS		29
ANEXOS		34
<i>ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>		<i>34</i>
<i>ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</i>		<i>36</i>
<i>ANEXO 3: MATRÍZ DE CONSISTENCIA</i>		<i>37</i>

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La sepsis es un síndrome clínico definido por una respuesta sistémica desregulada a la infección, lo que lleva a un daño inflamatorio multisistémico (1). Es considerada como la una de las principales causas de mortalidad entre los pacientes hospitalizados (2). En 2017, se registraron cerca de 50 millones de casos incidentes de sepsis en todo el mundo y se notificaron 11 millones de muertes asociadas, lo que representa el 19,7% de todas las muertes mundiales (3). De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud, la sepsis tiene mayor incidencia en países de bajos y medianos ingresos, y representa una de las causas principales de muerte materna y neonatal (4). En el Perú, la sepsis neonatal es considerada la segunda causa de muerte, con cifras cercanas al 22%, y representa el principal factor de muerte en niños menores de 1 año y menores de 5 años (5). Los casos de sepsis notificados se encuentran sub registrados, dada las limitaciones del sistema nacional de vigilancia epidemiológica. No obstante, a nivel regional en Perú, existen reportes situacionales respecto a la sepsis. En el caso de Piura, la Dirección Regional, ha informado que los casos registrados de muerte por sepsis entre los años 2015 y 2019, representó el 16% del total de muertes (6), y durante el año 2017, el Hospital II de Sullana reportó 109 casos de sepsis neonatal (7), siendo uno de los más alto en la Región de Piura.

La identificación temprana y oportuna de la sepsis es fundamental para la administración adecuada de fármacos que reduzca la carga microbiana y respuesta hiper inflamatoria en el individuo (8). Sin embargo, el método de oro para confirmar la sepsis es el aislamiento del microorganismo mediante el hemocultivo, el cual puede tardar desde días hasta semanas, en organismos de crecimiento lento (9). Existen otras alternativas que reducen drásticamente el tiempo de cultivo hasta su positividad, como los métodos moleculares y el MALDI-TOF con detector en masas (10, 11), pero con la gran limitación de ser procedimientos muy costosos. Por ello, en los últimos años, se han venido explorando el comportamiento de nuevos indicadores que permitan valorar el pronóstico y/o predicción

de la sepsis, entre los que destacan la proteína C reactiva, procalcitonina y marcadores hematológicos (12). Entre estos últimos, se ha evidenciado que el recuento de leucocitos y constantes corpusculares plaquetarias son indicadores pronósticos que se comportan de manera muy similar a la procalcitonina (13), con la ventaja de ser parámetros que se obtienen fácilmente en el análisis del hemograma, un procedimiento universal de fácil acceso a los laboratorios de hematología.

Diversos estudios han evidenciado que el volumen plaquetario medio se relaciona estrechamente con los niveles de procalcitonina y se comporta como un buen predictor de severidad en pacientes con sepsis (14). Esto debido a que existe una interacción entre las plaquetas y neutrófilos que conllevan a la alteración en la agregación y producción de tromboxano, con disminución del recuento de plaquetas (15). A esto se suma el hecho de que las plaquetas expresan en su superficie, los receptores tipo Toll (TLR), de tal forma que se genera un vínculo primordial entre la hemostasia, inflamación y eliminación de patógenos con la reparación tisular (16). Sin embargo, a la fecha las evidencias existentes que refieren que el volumen plaquetario medio es un indicador ideal para la sepsis son a favor de dicha hipótesis, pero no de forma específica en neonatos. Por ello, aún se requieren más estudios para comprender mejor su comportamiento como potencial predictor de severidad de sepsis neonatal.

El empleo de indicadores como la procalcitonina y el volumen plaquetario medio puede ser fundamental en el pronóstico de severidad de sepsis neonatal; no obstante, no se ha valorado su uso combinado como eventual marcador predictivo, y resulta necesario su exploración, considerando que el reconocimiento temprano de la sepsis y el tratamiento adecuado con antibióticos, líquidos y vasopresores es esencial para reducir la lesión y la mortalidad neonatal.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Es el volumen plaquetario medio y la procalcitonina indicadores pronósticos asociados a la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022?

1.2.2 Problemas específicos

¿Cuál es el nivel del volumen plaquetario medio y procalcitonina en neonatos con sepsis atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022?

¿Cuáles son los factores asociados a la severidad de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022?

¿Cuál es el desempeño diagnóstico del volumen plaquetario medio y procalcitonina en el pronóstico de la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Evaluar el volumen plaquetario medio y la procalcitonina como indicadores pronósticos de la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar el nivel del volumen plaquetario medio y procalcitonina en neonatos con sepsis atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022

Identificar los factores asociados a la severidad de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022

Estimar el desempeño diagnóstico del volumen plaquetario medio y procalcitonina en el pronóstico de la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Justificación teórica

El estudio brinda la oportunidad de generar información consistente sobre el uso de dos indicadores que permiten identificar el pronóstico de severidad generada por la sepsis neonatal, y de este modo comprender mejor la relación entre el conteo plaquetario y los mecanismos de inflamación en procesos infecciosos sistémicos. Consideramos que nuestros hallazgos contribuirán a mejorar la consistencia de la posible relación entre el recuento de plaquetas y la sepsis neonatal, información clave para que otros investigadores formulen revisiones sistemáticas que definan de forma concluyente la relación de interés.

1.4.2 Justificación metodológica

Ya que los eventos de pronóstico y/o predicción se fundamentan en la probabilidad de ocurrencia de un evento de interés clínico en el futuro, en este caso el desarrollo de severidad por sepsis neonatal es crítico que el estudio incluya la característica de temporalidad. En ese sentido, emplearemos un diseño de cohorte prospectiva, el cual

garantiza el seguimiento de un grupo de neonatos con signos clínicos de sepsis neonatal, y su monitoreo periódico a través del dosaje de procalcitonina y recuento de plaquetas, a fin de valorar su comportamiento en el tiempo, y nos permita estimar el riesgo a evento, expresado en una medida de asociación ajustada, y empleando el análisis multivariado para reducir sesgo de confusión. Por ello, consideramos que nuestros resultados serán lo suficientemente confiables y válidos para generar recomendaciones útiles en el campo clínico.

1.4.3 Justificación social

De comprobar nuestra hipótesis de investigación, evidenciaríamos la utilidad del recuento de plaquetas como indicador pronóstico de la severidad generada por la sepsis neonatal. Esto es crítico para la inserción como indicador de evaluación clínica en neonatos con riesgo de sepsis y posterior mortalidad asociada. En ese sentido, el monitoreo basado en evidencias clínicas permitiría mejorar las estrategias para el manejo y abordaje clínico de neonatos con sepsis.

1.4.4 Importancia de la investigación

Esta investigación es importante debido a la necesidad de contar con marcadores que valoren el riesgo de sepsis neonatal en recién nacidos como grupo muy vulnerable a padecer este tipo de desenlaces adversos. Sobre todo, debido a la posibilidad de conocer si un marcador hematológico usualmente no empleado a nivel clínico pueda tener una relevancia preponderante en la valoración pronóstica de la sepsis. Esto fortalecería de sobremanera las estrategias de prevención primaria en esta población

1.4.5 Viabilidad de la investigación

Se contará con el apoyo del Hospital de Apoyo II de Sullana, Piura, donde realizará el enrolamiento de participantes. Así mismo, las diversas áreas del laboratorio clínico

servirán para el procesamiento de muestras biológicas de los participantes. Se gestionará el permiso administrativo y ético del Hospital, a fin de cumplir con los requerimientos de gestión e investigación institucional. La aplicación de técnicas e instrumentos serán realizados por la investigadora, quien garantizará la confidencialidad de la información. En ese sentido, el estudio tiene una alta viabilidad de ejecutarse.

1.5 Limitaciones del estudio

La severidad generada por la sepsis neonatal puede estar influenciada por múltiples factores que condicionan problemas de sesgo o interacción en la relación pronóstica que se desea estudiar. Por ello, se realizará el cálculo de medidas de asociación ajustada en modelos de análisis multivariado; sin embargo, es posible que algún factor no sea incluido dentro del estudio. En ese caso, estos serán declarados en la sección de discusión como posibles limitaciones al estudio, a fin de cumplir con aspectos de conducta responsable en investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Mishra S, et al (2021) realizaron el estudio: “*Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranas*”. Diseñaron un estudio de casos y controles constituido de recién nacidos procedentes de gestantes con rotura de membrana (grupo casos) y gestantes sin rotura de membrana (grupo control), y a quienes se evaluó el hemograma, y en particular el volumen plaquetario medio (MPV). Los niveles de MPV mostraron un aumento significativo en los casos en comparación con los controles ($10,47 \pm 1,92$ fl frente a $8,84 \pm 1,30$ fl; $P < 0,004$). Los niveles de plaquetas (PCT) también aumentaron significativamente en los casos con respecto a los controles ($0,22 \pm 0,10$ % frente a $0,18 \pm 0,05$ %; $p = 0,004$). Además, se encontró que los niveles de MPV eran significativamente más altos en sujetos cuyo recién nacido había desarrollado sepsis ($11,39 \pm 1,69$ fl frente a $8,91 \pm 1,31$ fl; $p < 0,001$). Del mismo modo, el recuento de plaquetas fue significativamente mayor en los grupos con sepsis neonatal positiva ($0,32 \pm 0,74$ % vs $0,19 \pm 0,65$ %; $p = 0,010$). Concluyeron que el MPV y recuento de plaquetas pueden utilizarse como evidencia de predictores tempranos del desarrollo de sepsis neonatal (17).

Hanaganahalli S, et al (2018) realizaron el estudio: “*Is MPV a Predictive Marker for Neonatal Sepsis? A Pilot Study*”. Diseñaron un estudio analítico donde los participantes se clasificaron en tres grupos: (i) sepsis comprobada por cultivo (grupo I, $n=64$); (ii) sepsis clínica con cultivo negativo (grupo II, $n=75$); y (iii) grupo control (grupo III, $n=71$). Se analizaron marcadores hematológicos, entre ellos el recuento de plaquetas, MPV, ancho de distribución de plaquetas. Los resultados muestran que el MPV entre los grupos I, II y III fue 9,56, 8,86 y 8,58 fL, respectivamente ($p < 0,05$). Se encontraron valores más altos de recuento de plaquetas y MPV en el grupo I en contraste con los de

los grupos II y III ($p < 0,05$). El MPV inicial de los pacientes con sepsis comprobada por cultivo fue comparativamente más alto que el de los controles y se encontró que era estadísticamente significativo. Concluyeron que el MPV puede ser un predictor simple, económico y específico de sepsis neonatal (18).

Shaaban H, et al (2020) realizaron el estudio: “*Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis*”. Diseñaron un estudio analítico en 95 bebés prematuros con factor de riesgo prenatal para sepsis de inicio temprano (SIT). Realizaron hemograma completo, incluyendo MPV evaluado al nacimiento (sangre de cordón) y a las 72 h de vida. Los pacientes fueron identificados en dos grupos: sepsis ($n=28$) y sin sepsis ($n=67$). Los resultados evidencian que el MPV fue significativamente mayor tanto en el día 1 ($10,23 \pm 0,92$) fl como en el día 3 ($10,77 \pm 1,16$) fl en el grupo con sepsis en comparación con el grupo sin sepsis ($8,11 \pm 0,29$) fl y ($8,53 \pm 0,42$) fl, respectivamente. Se identificó un MPV de 8,6 fL como valor de corte en pacientes que probablemente provocaron sepsis con una sensibilidad del 97,14 % y una especificidad del 100 %. Se determinó un MPV de 10,4 fl como valor de corte en pacientes que posiblemente provocaron la muerte con una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 82,5 %. Concluyeron que el MPV estimado al día 3 pueden usarse como marcador sustituto para la predicción de SIT y la mortalidad asociada en recién nacidos prematuros (19).

Cekmez Y, et al (2017) realizaron el estudio: “*The utility of maternal mean platelet volume levels for early onset neonatal sepsis prediction of term infants*”. Realizaron un estudio de cohorte prospectiva donde se seleccionó como grupo de estudio a 62 gestantes que dieron a luz neonatos que ingresaron en Cuidados Intensivos. En el mismo período, 68 gestantes que dieron a luz a recién nacidos sanos se inscribieron como grupo de control. Compararon los valores de MPV maternos que se evaluaron antes del parto. Los resultados evidencian que los niveles de MPV se detectaron estadísticamente más altos en el grupo de estudio que en el grupo control

($8,27 \pm 1,85$ vs. $8,98 \pm 1,16$) ($p=0,001$). Concluyeron que el nivel de MPV en suero materno es un marcador clínicamente útil, no invasivo y confiable en la predicción prenatal de sepsis neonatal (20).

Ruetsch V, et al (2022) realizaron el estudio: “*Procalcitonin as a prognosis biomarker in verypreterm neonates with late onset sepsis: a pilot study*”. Estudio de cohorte retrospectivo conformado por recién nacidos prematuros (menos de 32 semanas de edad gestacional) con sepsis neonatal tardía (SNT) admitidos en una unidad de cuidados intensivos. Los resultados evidencian que, aunque los valores de procalcitonina no fueron diferentes entre ambos grupos en el momento del diagnóstico de SNT, fue más elevado durante las primeras 24 h en los pacientes fallecidos ($12 [1,1-20,3]$ vs. $1,57 [0,6-4,1]$, $p = 0,041$). La precisión de la procalcitonina para predecir la mortalidad a los 60 días en recién nacidos prematuros con SNT osciló entre 0,70 y 0,82 del área bajo la curva en las curvas características operativas del receptor. Los valores de corte óptimos de Pla procalcitonina al diagnóstico de SNT fueron $8,92 \mu\text{g/L}$, $15,75 \mu\text{g/L}$ para valores de procalcitonina durante las primeras 24 h y $6,74 \mu\text{g/L}$ entre 24 y 48 h después del diagnóstico. Concluyeron que el valor de procalcitonina mayor a $8,92 \mu\text{g/L}$ obtenido ante la sospecha diagnóstica de SNT parece ser un biomarcador de buen pronóstico (21).

Mahendiran K. et al (2018) realizaron el estudio: “*Procalcitonin as Predictor of Bacterial Infection in Meconium Aspiration Syndrome*”. Diseñaron un estudio de cohorte donde enrolaron 70 recién nacidos con diagnóstico de síndrome de aspiración de meconio (SAM). Se tomaron muestras de sangre para cribado de sepsis, procalcitonina y hemocultivo a las 6 ± 2 horas de dificultad respiratoria. Los neonatos se clasificaron en grupo 1 (sin infección bacteriana) y grupo 2 (con infección bacteriana) según el hemocultivo. Los resultados evidencian que la media de procalcitonina fue $2,52 \pm 3,99$ en el grupo 1 y $2,71 \pm 4,22$ en el grupo 2. A un punto de

corte de 0,1 ng/ml, la procalcitonina tenía una sensibilidad del 90% y una especificidad del 8% para detectar infecciones bacterianas. Concluyeron que, aunque la procalcitonina es un marcador temprano y confiable de infección neonatal, los niveles aumentaron en los recién nacidos con SAM independientemente de la presencia de infección bacteriana (22).

Mohsen A, et al (2015) realizaron el estudio: “*Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis*”. Realizaron un estudio transversal en el que se incluyeron 35 recién nacidos con sepsis de aparición temprana y 35 neonatos sanos sin datos clínicos ni biológicos de infección se incluyeron como grupo control. Los resultados: Los niveles medios de procalcitonina en neonatos con sepsis fueron significativamente más altos que en el grupo control ($p=0,0001$). Hubo una correlación positiva moderada, pero significativa, entre la PCT y la proteína C reactiva ($p=0,001$, $r=0,55$) y una correlación insignificante entre la procalcitonina y el recuento de leucocitos entre los recién nacidos con sepsis ($p=0,2$, $r=0,2$). Además, la procalcitonina tuvo alta sensibilidad, especificidad, alto valor predictivo positivo y alto valor predictivo negativo (80%, 85,7%, 84,8% y 81,1% respectivamente). La procalcitonina mostró una mayor sensibilidad en comparación con la PCR. Concluyeron que la procalcitonina es un biomarcador sensible, independiente y útil en comparación con la PCR en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal (23).

1.2 Bases teóricas

1.2.1 Sepsis neonatal y severidad

La sepsis neonatal se refiere a una infección que afecta el torrente sanguíneo en recién nacidos menores de 28 días de edad. Sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos, especialmente en los países de ingresos medios y bajos. La sepsis neonatal se divide en dos grupos según el momento

de presentación del nacimiento: sepsis de inicio temprano (SITEM) y sepsis de inicio tardío (SITAR). La SITEM se refiere a la sepsis en neonatos en o antes de las 72 horas de vida (algunos expertos usan siete días), y la SITAR se define como la sepsis que ocurre en o después de las 72 horas de vida (24).

La SITEM generalmente es causada por la transmisión de patógenos del sistema genitourinario femenino al recién nacido o al feto. Estos patógenos pueden ascender por la vagina, el cuello uterino y el útero, y también pueden infectar el líquido amniótico. Los neonatos también pueden infectarse en el útero o durante el parto a medida que pasan a través del canal vaginal (24). Los patógenos bacterianos típicos para la SITEM incluyen estreptococos del grupo B, *Escherichiacoli*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Haemophilus influenza* y *Listeria monocytogenes*. Los factores maternos que aumentan el riesgo de sepsis neonatal incluyen corioamnionitis, colonización por estreptococos del grupo B, parto antes de las 37 semanas y ruptura prolongada de membranas superior a 18 horas (25).

La SITAR generalmente ocurre a través de la transmisión de patógenos del entorno circundante después del parto, como el contacto de los trabajadores de la salud o los cuidadores. Un porcentaje de SITAR también puede ser causado por una manifestación tardía de una infección de transmisión vertical. Los bebés que requieren la inserción de un catéter intravascular u otros procedimientos invasivos que interrumpen la mucosa tienen un mayor riesgo de desarrollar SITAR (26).

Los neonatos prematuros tienen un mayor riesgo de sepsis/infección que los neonatos a término. El aumento de la susceptibilidad a las infecciones observadas en neonatos prematuros se debe principalmente a (27):

- Sistema inmune deficiente, principalmente debido a la disminución de los anticuerpos IgG y la opsonización incompetente y la activación del complemento

- Sistema inmune innato compuesto, causado principalmente por la barrera epitelial inmadura
- El aumento de la necesidad de dispositivos invasivos (acceso vascular, sonda endotraqueal, sondas de alimentación y catéteres del tracto urinario) debido a enfermedades graves asociadas

Las especies estafilocócicas coagulasa negativas, especialmente *Staphylococcus epidermis*, son la principal causa, responsable de más del 50% de los casos de SITAR en los países con ingresos altos. Sin embargo, muchos otros patógenos bacterianos y virales pueden estar asociados a la SITAR (25).

La epidemiología de la sepsis neonatal ha ido cambiando con el tiempo. La incidencia de SITEM ha disminuido desde los 90s debido a la introducción del cribado universal del estreptococo del grupo B en mujeres embarazadas y la profilaxis antibiótica intraparto, aun cuando esta no se aplique de forma normalizada en países en vías de desarrollo (28). Debido a la presentación neonatal inespecífica para la sepsis y el alto riesgo de mortalidad y morbilidad sin tratamiento, muchos neonatos asintomáticos se someten a un estudio de sepsis si los factores de riesgo están presentes y / o clínicamente indicados. Aunque aproximadamente del 7% al 13% de todos los neonatos están preparados para la sepsis, solo del 3% al 8% tienen cultivos positivos. La administración materna de antibióticos y el bajo volumen sanguíneo obtenido para el hemocultivo podrían explicar la baja tasa de hemocultivos positivos. La incidencia de sepsis es significativamente mayor en los bebés prematuros, así como en aquellos con muy bajo peso al nacer (<1000 gramos) (29).

El sistema inmunitario inmaduro es el principal factor que contribuye al aumento de la susceptibilidad neonatal a la sepsis. La función inmadura de los neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos T hace que estas células sean incapaces de llevar a cabo una respuesta inflamatoria completa en los recién nacidos (30). Además,

los neonatos tienen un número limitado de inmunoglobulinas al nacer y no pueden generar una respuesta de montaje cuantitativa y/o cualitativa adecuada contra los agentes infecciosos. El tiempo insuficiente que tienen los prematuros en el útero disminuyen la transferencia de inmunoglobulinas al feto. Esta deficiencia de inmunoglobulinas hace que los bebés prematuros tengan un riesgo mucho mayor de sepsis en comparación con los bebés a término (31).

Los neonatos con bacteriemia pueden ser asintomáticos y someterse a un examen físico normal. Por lo tanto, las pruebas de laboratorio juegan un papel importante en el diagnóstico. En un neonato con sospecha de sepsis, el hemocultivo debe extraerse inmediatamente. Se recomienda extraer al menos 1 ml de sangre, ya que la bacteriemia de bajo nivel no se puede detectar con alícuotas más pequeñas. Los cultivos también deben extraerse del sitio del catéter si uno está en su lugar. Los cultivos de orina generalmente no se recomiendan para la evaluación de SITEM, pero deben considerarse para la evaluación de SITAR (32). La punción lumbar con análisis y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) debe evaluarse en cualquier lactante con hemocultivo positivo o si el neonato tiene una presentación clínica que sugiera afectación del sistema nervioso central. La punción lumbar debe repetirse dentro de las 48 horas posteriores a la terapia para confirmar la esterilidad del LCR. El análisis del LCR puede revelar (33):

- Nivel elevado de proteínas
- Leucocitos elevados
- Culturas positivas
- Disminución de la concentración de glucosa
- PCR positiva

1.2.2 Plaquetas y constantes corpusculares plaquetarias

La disfunción de la coagulación contribuye a la falla orgánica en la sepsis y el recuento de plaquetas circulantes se utiliza para su evaluación. La trombocitopenia es un hallazgo relativamente común en pacientes en estado crítico dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI). El cambio relativo en el recuento de plaquetas a lo largo del tiempo después de la admisión a la UCI puede distinguir a los sobrevivientes de los no sobrevivientes. La incidencia de trombocitopenia es particularmente alta en pacientes con sepsis, y el nivel de trombocitopenia es un marcador de mal pronóstico asociado con un mayor riesgo de hemorragia, un aumento de la disfunción orgánica y, en algunos casos, con un aumento de la mortalidad a los 28 días. Es probable que múltiples mecanismos contribuyan a la trombocitopenia grave, que ocurre al final de la progresión clínica de la sepsis (34). La disminución de la producción de plaquetas, el aumento de la activación y el consumo de plaquetas en los trombos o el aumento de la destrucción pueden eliminar las plaquetas de la circulación. Por lo tanto, es importante comprender los mecanismos moleculares multifacéticos que subyacen a la trombocitopenia para aclarar el papel de las plaquetas e identificar biomarcadores de la función plaquetaria que ocurren más temprano en la progresión clínica de la sepsis (35).

La fracción plaquetaria inmadura y el volumen plaquetario medio (MPV) son biomarcadores plaquetarios adicionales que se pueden monitorear para evaluar la producción de plaquetas. Una revisión sistemática reciente concluye que un aumento en las plaquetas inmaduras circulantes se asocia con sepsis grave y un aumento de la mortalidad. Esto indica que la producción de plaquetas no solo se mantiene, sino que también aumenta en la sepsis (36).

La activación y disfunción endotelial significativa es una fuerza impulsora para la patogénesis de la sepsis. La integridad vascular se ve comprometida, lo que resulta en una mayor permeabilidad, una mayor exposición a TF y liberación de VWF, una regulación a la baja de los efectores anticoagulantes y un estado general de

procoagulante. Las plaquetas se adhieren y se agregan en el endotelio activado y proporcionan una superficie de membrana procoagulante para la formación adicional de coágulos de fibrina en la CID (37).

El consumo de plaquetas en estos trombos probablemente contribuye a la trombocitopenia observada en la sepsis. Se genera un ciclo viscoso ya que los linfocitos B CD40L liberado por las plaquetas activadas estimula una mayor respuesta del endotelio (38). Los agregados plaquetarios se observan en la microvasculatura del órgano en un modelo de sepsis inducida por lipopolisacárido y sepsis polimicrobiana. Los trombos plaquetarios están presentes en la microvasculatura en el hígado, y esto se asocia con un aumento de la disfunción orgánica en un modelo de sepsis polimicrobiana y un modelo de sepsis estreptocócica (39).

1.2.3 Procalcitonina como indicador séptico

Uno de los marcadores dirigidos al huésped más investigados es la procalcitonina (PCT). Su vía de síntesis puede variar dependiendo de los diferentes estados inflamatorios. En individuos sanos, la PCT sérica no es detectable, ya que la proteína no se libera en la sangre en ausencia de inflamación sistemática. En caso de una sepsis causada por infecciones bacterianas, sin embargo, la síntesis de PCT es inducida en prácticamente todos los tejidos y, por lo tanto, detectable en la sangre (40). La síntesis de PCT es desencadenada por toxinas bacterianas, como la endotoxina y las citoquinas (por ejemplo, interleucina (IL)-1beta, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa). Debido a las citoquinas liberadas durante las infecciones virales que inhiben la producción de TNF-alfa, la síntesis de PCT no se induce en la mayoría de las infecciones virales. Además, la PCT tiene un amplio rango biológico, un corto tiempo hasta la inducción después de la estimulación bacteriana y una larga vida media. Por lo tanto, la PCT tiene buenas propiedades discriminatorias para la diferenciación entre inflamaciones bacterianas y virales con resultados rápidamente disponibles. Así mismo,

la PCT *per se* no puede aislar o detectar patógenos específicos, pero sus niveles si pueden ser útiles para estimar la probabilidad de una infección bacteriana grave (41).

La exactitud diagnóstica de la PCT para la sepsis ya se ha investigado en varios estudios observacionales, que sin embargo arrojaron resultados divergentes. Estos resultados contradictorios son probablemente explicables por las diferencias en la población de estudio analizada y el diferente estándar de referencia para la infección utilizado en los estudios (42). Algunos autores han evidenciado que la PCT en pacientes en estado crítico mostró una mediana de sensibilidad y especificidad del 74%. Además, el área bajo la curva fue de 0,78 (IC del 95%: 0,73–0,83), lo que indica que la PCT no puede distinguir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica infeccioso de no infeccioso con alta certeza (22, 23). Por otro lado, otros autores demostraron una curva ROC de 0,85 (IC del 95%: 0,81-0,88) para la PCT con capacidad para diferenciar eficazmente entre sepsis y SIRS de origen no infeccioso. Sin embargo, los niveles de PCT siempre deben interpretarse en un contexto con presentación clínica, historia clínica, examen físico y, si está disponible, evaluación microbiológica de los pacientes (43).

1.3 Formulación de hipótesis (sólo si corresponde)

1.3.1 Hipótesis general

Hipótesis alterna o de investigación (Ha): El volumen plaquetario medio y la procalcitonina son indicadores pronósticos asociados a la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022

Hipótesis nula (Ho): El volumen plaquetario medio y la procalcitonina no son indicadores pronósticos asociados a la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022

1.3.2 Hipótesis específicas

No corresponde considerando el nivel descriptivo de las preguntas y objetivos específicos.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

2.1 Método de la investigación

Investigación hipotética deductiva con análisis probabilístico, ya que los resultados de la muestra de estudio serán posteriormente generalizables a la población de estudio. *Hernández Sampieri y cols.* definen este método como explicaciones tentativas del fenómeno investigado que se enuncian como proposiciones o afirmaciones (44). Nuestras conclusiones podrán ser inferibles a la población, dado que estamos garantizando un tamaño de muestra basado en un cálculo probabilístico.

2.2 Enfoque de la investigación:

Investigación de enfoque cuantitativo, el cual según *Hernández Sampieri y cols.* lo define como aquel estudio con capacidad de estudiar un fenómeno a través de variables que son valorables en una escala de medición (44). En esta investigación, la sepsis neonatal será evaluada a través de la valoración de riesgo, empleando potenciales predictores de laboratorio, como el volumen corpuscular medio y la procalcitonina.

2.3 Tipo de investigación:

Investigación observacional (no experimental) que según *Hernández Sampieri y cols.* La definen como aquel que se realiza sin manipular deliberadamente las variables de estudio; es decir que no hacemos variar en forma intencional las variables independientes para su efecto sobre otras variables, sólo nos remitimos a observar los fenómenos tal como se dan en su contexto natural, para analizarlos (44). En nuestro caso, la investigación se centra en la observación de la variable sepsis neonatal y la capacidad pronóstica del volumen corpuscular medio y procalcitonina.

2.4 Diseño de la investigación:

Investigación de diseño longitudinal, y de acuerdo con *Hernández Sampieri y cols.*, esta se define como aquel donde se recolectan datos en diferentes cortes de tiempo. Su propósito es establecer relaciones entre variables y evaluar el desarrollo de un evento de interés en el tiempo (44). En nuestro caso, evaluaremos el desarrollo de severidad por sepsis neonatal desde el nacimiento y valoraremos la capacidad predictiva del desenlace a través del volumen corpuscular medio y procalcitonina.

2.5 Población, muestra y muestreo

2.5.1 Población

Estará constituida de recién nacidos con cuadro febril identificados durante las primeras 48 horas desde el nacimiento, y atendidos en el Hospital de Apoyo II de Sullana en Piura. Este es un Establecimiento de Salud de nivel II-2, perteneciente al Ministerio de Salud. De acuerdo con la Oficina de Estadística del Hospital, durante el año 2021, se atendieron a 3704 neonatos, de los cuales se reportaron 181 casos con sepsis bacteriana, y se espera que el número de atenciones para el año 2022 sea mayor, debido al término de restricciones establecidas durante la pandemia por la COVID-19.

2.5.2 Muestra

La muestra es calculada en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, considerando que el objetivo busca evaluar el pronóstico de severidad de sepsis neonatal empleando dos indicadores de laboratorio (volumen plaquetario medio y procalcitonina). Para ello, se ha considerado una proporción de 10% de sepsis neonatal de acuerdo con los resultados evidenciados por Mishra S, et al (17), y un coeficiente de regresión de 1.0986 (equivalente a un Hazard ratio de 3.0) con una desviación estándar de 1.5, y asumiendo un coeficiente R² de 0.7 para ajustar el tamaño de muestra final. Se consideró un nivel de confianza y poder de 95 y 80%, respectivamente. A continuación, se presenta los valores asumidos para el cálculo realizado por el programa PASS versión 11 (45):

N	Potencia	Coef. Reg (B)	SD	tasa de evento (P)	R ²	Alfa a dos colas	Beta
97	80.0%	0.7	1.5	0.10	0.7	0.05	20.0%

Definiciones de informes

Potencia: es la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa. Debería estar cerca de 100% y no ser menor del 80%.

N: es el tamaño de la muestra extraída de la población.

B: es el coeficiente de regresión a ser detectado

SD: es la desviación estándar del volumen corpuscular medio de neonatos con sepsis de

acuerdo con antecedentes de estudio.

R^2 : es el R cuadrado esperado del modelo de regresión que permite explicar el desenlace de acuerdo con sus predictores.

Alfa: es la probabilidad de rechazar una verdadera hipótesis nula. Conocido como error 1

Beta: es la probabilidad de aceptar una hipótesis nula falsa. Conocido como error 2

Al cálculo de la muestra obtenida, se asumirá una probabilidad de rechazo a la participación del 10%, por lo tanto, el tamaño de muestra final es de **108 neonatos**.

2.5.3 Muestreo (selección de participantes)

La selección de participantes será no probabilística por conveniencia. Así mismo, los neonatos serán enrolados de acuerdo con los criterios de elegibilidad siguientes:

Criterios de inclusión

- Neonatos con cuadro febril
- Neonatos de ambos sexos atendidos en el Hospital de Apoyo II de Sullana
- Neonatos procedentes de gestantes por parto normal o cesárea.

Criterios de exclusión (homogeneidad de la información, restricción del sesgo)

- Personas mayores a los 28 días de vida
- Neonatos sin resultados de hemograma o procalcitonina
- Neonatos con enfermedades oncohematológicas
- Neonatos procedentes de gestantes seropositivas al VIH

2.6 Variables y operacionalización

2.6.1 Definición conceptual de variables

Variable dependiente: Sepsis severa

Definición conceptual: es el desarrollo de eventos clínicos adversos a la salud del neonato, y con alto riesgo de mortalidad (46).

Variable independiente (predictor): Volumen plaquetario medio

Definición conceptual: es un indicador de activación plaquetaria el cual es influenciado por procesos inflamatorios (47).

Variable independiente (predictor): Procalcitonina

Definición conceptual: es el precursor de 116 aminoácidos de la hormona procalcitonina, producida por las células C de la tiroides. Su síntesis aumenta en la infección bacteriana y disminuye en la infección viral (48).

Covariables

Tipo de Sepsis

Definición conceptual: es la presencia de un microorganismo patógeno a nivel sanguíneo que se desarrolla en función al tiempo desde el nacimiento (2).

Microorganismo

Definición conceptual: es cualquier microorganismo capaz de producir alguna enfermedad o daño en un huésped, sea animal o vegetal (49).

Tiempo hasta positivización

Definición conceptual: es el tiempo desde el inicio de la incubación hasta una señal positiva (50).

Sexo

Definición conceptual: es el rasgo y/o característica biológica que permite diferenciar varones de mujeres (51).

Edad

Definición conceptual: es el tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento (51).

2.6.2 Operacionalización de variables

Variable dependiente	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa (Niveles o rangos)
Sepsis severa	Es la presencia de eventos clínicos adversos como bronconeumonía, enterocolitis necrotizante, fascitis necrotizante, coagulación intravascular diseminada y choque séptico	Unidimensional	Presencia o ausencia	Dicotómica nominal	No Si
Variable independiente principal	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa (Niveles o rangos)
Volumen plaquetario medio	Es aquel parámetro estimado en un autoanalizador hematológico y expresado en volumen (fL).	Unidimensional	Expresada en fL	Numérica continua	Bajo: <7,4 fL Normal: 7,4-10 fL Alto: >10 fL
Procalcitonina	Es aquel parámetro estimado en un autoanalizador bioquímico y expresado en concentración (ng/mL)	Unidimensional	Expresada en ng/mL	Numérica continua	Normal: <2.0 ng/mL Alto: ≥ 2.0 ng/mL

Variable independiente secundaria	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa (Niveles o rangos)
Tipo de Sepsis	Es el tipo de sepsis según el momento de presentación del nacimiento.	Unidimensional	Sepsis de inicio temprano (SITEM) Sepsis de inicio tardío (SITAR).	Dicotómica nominal	SITEM SITAR
Microorganismo	Es el género y especie de microorganismo aislado en el hemocultivo	Unidimensional	Presencia del microorganism o	Dicotómica nominal	No Si
Tiempo hasta positivización	Es la cantidad de horas que tarda en el aislamiento de colonias desde su siembra	Unidimensional	Número de días y horas	Numérica discreta	Ninguna
Sexo	Es la condición biológica que diferencia varones de mujeres	Unidimensional	Tipo de sexo	Dicotómica nominal	Varón Mujer
Edad	Es la cantidad de días vivido por el neonato.	Unidimensional	Número de días	Numérica discreta	Ninguna

2.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

2.7.1 Técnicas

El Fichaje: Es una técnica auxiliar en investigación científica que se aplicará para el registro de datos, a través de evaluadores que emplean un instrumento que contiene ítems relacionados a las variables del estudio. En este estudio, se requerirá de esta técnica para obtener el consentimiento informado de los padres de familia, y datos a partir de la revisión de la historia clínica de cada neonato.

La Observación: Consistirá en observar atentamente el comportamiento de las variables de estudio, sobre todo a nivel laboratorial, con el empleo de indicadores de sepsis.

2.7.2 Descripción de instrumentos

Ficha de recolección de datos: se ha elaborado una ficha que permitirá recoger información demográfica (edad, sexo), clínica (microorganismo aislado, tipo de sepsis, y tiempo hasta positivización del cultivo), e indicadores de laboratorio (volumen corpuscular medio y procalcitonina). Ver anexos

Toma de muestra: se obtendrá muestras de sangre por punción venosa en dos microtubos de 1 mL (con EDTA K2) en fase febril. Un tubo será utilizado para realizar el hemograma completo, y posteriormente este será centrifugado a 3000 rpm durante 5 minutos hasta obtener plasma para el dosaje de procalcitonina, y almacenar la diferencia como contramuestra a congelación a -20°C. El otro tubo será utilizado para el hemocultivo, procedimiento en el cual se empleará 30 mL del medio bifásico a base de tripticasa de soya de la marca Bact/alert FA Plus de la marca bioMérieux de procedencia española y con capacidad para aislar para microorganismos anaerobios y anaerobios facultativos. El medio será incubado a 37°C y se tomará el registro del día y hora donde se alcance la positivización del cultivo, verificado por la tinción Gram y el aislamiento secundario con medios de cultivo como el sangre, Mc Conkey y bioquímica microbiana.

Volumen corpuscular medio:este parámetro será realizado en un autoanalizador hematológico de la marca Sysmex modelo XN-550 de 3 estirpes basado en la metodología de impedancia eléctrica.

Procalcitonina: se utilizará el autoanalizador bioquímico de la Marca bioMérieux modelo Mini Vidas que trabaja con una metodología de ensayo de fluorescencia ligado a enzimas (ELFA). Este ensayo tiene una linealidad desde 0.05 hasta 200 ng/mL

2.7.3 Validez

El ensayo de volumen corpuscular medio a un punto de corte de 8.915 fL, presenta una sensibilidad y especificidad de 71 y 63.9% en la identificación de sepsis (52). Por otro lado, los niveles elevados de procalcitonina tienen sensibilidad y especificidad de 80.0 y 77.0% en la identificación de cuadros sépticos (43).

2.7.4 Confiabilidad

Los resultados del volumen plaquetario medio y procalcitonina serán evaluados acorde al cumplimiento de un proceso de control de calidad interno, orientado a la identificación y control de errores aleatorios y sistemáticos a través de la evaluación de los gráficos de Levey-Jennings (49) y mediante criterios establecidos por Westgard (50). Además, se espera que el coeficiente de variación para cada parámetro sea menor al 10% al estudio de repetividad.

2.8 Plan de procesamiento y análisis de datos

Se realizará el análisis descriptivo, para variables categóricas (frecuencias absolutas y relativas) y numéricas (medidas de tendencia central y dispersión). Los niveles de VPM y procalcitonina serán presentados en función a su media y desviación estándar según la presencia y ausencia de sepsis severa y con su intervalo de confianza al 95%. Así mismo, se realizará una comparación de la sepsis severa según las variables independientes, empleando la prueba de chi cuadrado y se considerará como diferencia significativa un $p < 0.05$. La identificación de los factores asociados a la severidad de sepsis neonatal se realizará en un modelo de regresión de Cox, donde se considerará como factor asociado a aquella variable que tenga un p -valor < 0.05 ; y también se estimará el Hazard ratio (HR) como medida para valorar la fuerza de asociación entre cada variable independiente y el desenlace. El desempeño diagnóstico de la VPM y procalcitonina será evaluado mediante el análisis ROC (característica operador receptor) y el cálculo del AUC (área bajo la curva) y su intervalo de confianza al 95%. Así mismo, se calculará la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para ambas

pruebas de laboratorio. El análisis de datos será realizado en el programa Stata LLC CollegeStation, TX versión 16.0

2.9 Aspectos éticos

El proyecto será presentado al comité revisor de la Universidad Privada Norbert Wiener para su revisión y aprobación. El permiso administrativo será gestionado con la Dirección del Hospital de Apoyo II de Sullana en Piura. La aplicación de los instrumentos será previo otorgamiento del consentimiento informado del padre, madre o apoderado(a) del menor de edad (ver anexos), donde se les explicará sobre los objetivos, instrumentos a emplear, beneficios y riesgos del estudio. Toda la información será manejada de forma anónima, para el cual, la investigadora principal asignará códigos inequívocos y únicos a cada participante. El archivo de datos será encriptado y almacenado en la computadora personal de la investigadora. Los resultados de la evaluación de los instrumentos serán entregados al padre, madre o apoderado(a) de cada participante, garantizando una explicación breve de los resultados y con recomendaciones generales. El proyecto ha sido redactado respetando los 4 principios de investigación bioética: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Cronograma de actividades

FASE	AÑO 2022																			
	Agosto				Setiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Registro y presentación del proyecto a la UPNW.	x																			
Revisión del proyecto		x	x	x																
Levantamiento de observaciones y presentación de versión corregida						x	x													
Aprobación de proyecto de tesis							x													
Ejecución del proyecto								x	x	x	x	x	x							
Generación de base de datos														x						
Análisis estadístico														x	x					
Redacción de la tesis															x	x				
Registro y presentación del proyecto a la UPNW.																			x	
Revisión de la tesis																				x
Levantamiento de observaciones y presentación de versión corregida																				x
Sustentación de la tesis																				x

4.2. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO TOTAL (S/.)
MATERIALES DE ESCRITORIO			
Papel A-4	1 Millar	24.00	24.00
CD	2	1.50	3.00
Folders	6	1.50	9.00
Sobre Manila	4	1.00	4.00
Bolígrafos	12	2.00	12.00
Fotocopias	1 Millar	0.10	100.00
Tinta de impresora	3	50.00	150.00
Anillados	3	7.00	21.00
SUBTOTAL			323.00
SERVICIOS TERCEROS			
Servicio de análisis estadístico	1	500.00	500.00
Internet por 6 meses	Mensual	100.00	600.00
Asistente de apoyo técnico	Mensual	1000.00	1000.00
SUBTOTAL			2100.00
TRANSPORTE			
Local durante 6 meses	Mensual	200	1200
SUBTOTAL			1200.00
TOTAL			3623.00

El financiamiento del proyecto será cubierto por el Hospital de Apoyo II de Sullana, y la ejecución de los procedimientos, técnicas e instrumentos, será garantizada por la investigadora del estudio.

REFERENCIAS

1. O'Brien JM, Jr., Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *The American journal of medicine*. 2007;120(12):1012-22.
2. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decisionmaking. *The Medical clinics of North America*. 2020;104(4):573-85.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10219):200-11.
4. OPS. Sepsis: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/sepsis>.
5. INEI. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. Lima, Perú: Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2021.
6. DIRESA Piura. Sala de Situación de Salud de Piura. Piura: Dirección Regional de Piura, 2019.
7. Romero JE. Factores de riesgo asociados a Sepsis Neonatal Temprana en prematuros del Hospital de Apoyo II - Sullana en el año 2017. Piura, Perú: Universidad Nacional de Piura; 2018.
8. Eubank TA, Long SW, Perez KK. Role of Rapid Diagnostics in Diagnosis and Management of Patients With Sepsis. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(Suppl 2):S103-s9.
9. Schwarzenbacher J, Kuhn S-O, Vollmer M, Scheer C, Fuchs C, Rehberg S, et al. On-site blood culture incubations shorten the time to knowledge of positivity and microbiological results in septic patients. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225999-e.
10. Johnsson ATA, Wong AYW, Özenci V. The impact of delayed analysis of positive blood cultures on the performance of short-term culture followed by MALDI-TOF MS. *Journal of microbiological methods*. 2020;177:106027.
11. Book M, Lehmann LE, Zhang X, Stüber F. Monitoring infection: from blood culture to polymerase chain reaction (PCR). *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2013;27(2):279-88.
12. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):287.

13. Magrini L, Gagliano G, Travaglino F, Vetrone F, Marino R, Cardelli P, et al. Comparison between white blood cell count, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic and prognostic biomarkers of infection or sepsis in patients presenting to emergency department. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014;52(10):1465-72.
14. Surti J, Jain I, Shah K, Mishra A, Kandre Y, Garg P, et al. Predictive efficacy of procalcitonin, platelets, and white blood cells for sepsis in pediatric patients undergoing cardiac surgeries who are admitted to intensive care units: Single-center experience. *Ann Pediatr Cardiol*. 2018;11(2):137-42.
15. Russwurm S, Vickers J, Meier-Hellmann A, Spangenberg P, Bredle D, Reinhart K, et al. Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction. *Shock (Augusta, Ga)*. 2002;17(4):263-8.
16. Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, McNicol A, Pozzetto B, Hamzeh-Cognasse H, et al. The Inflammatory Role of Platelets via Their TLRs and Siglec Receptors. *Frontiers in immunology*. 2015;6:83.
17. Mishra S, Jaiswar S, Saad S, Tripathi S, Singh N, Deo S, et al. Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranes. *International journal of hematology*. 2021;113(2):199-206.
18. Hanaganahalli SB, Sreeram S, Bompada M, Kuppannagari SK, Suresh PK, Philipose CS. Is MPV a Predictive Marker for Neonatal Sepsis? A Pilot Study. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2018;40(7):548-52.
19. Shaaban HA, Safwat N. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis. *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 Obstet*. 2020;33(2):206-11.
20. Cekmez Y, Dizdar Güleçoğlu M, Özcan C, Karadeniz L, Kıran G. The utility of maternal mean platelet volume levels for early onset neonatal sepsis prediction of term infants. *Ginekologi polska*. 2017;88(6):312-4.
21. Ruetsch V, Barreault S, Le Sache N, Tissères P. Procalcitonin is a prognosis biomarker in very preterm neonates with late onset sepsis: a pilot study. *European journal of pediatrics*. 2022;181(4):1459-64.

22. Mahendiran K, Batra P, Faridi MMA, Singh NP. Procalcitonin as Predictor of Bacterial Infection in Meconium Aspiration Syndrome. *American journal of perinatology*. 2018;35(8):769-73.
23. Mohsen AH, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electronic physician*. 2015;7(4):1190-5.
24. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
25. Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31(12):794-8.
26. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28(2):135-40.
27. Salem SY, Sheiner E, Zmora E, Vardi H, Shoham-Vardi I, Mazor M. Risk factors for early neonatal sepsis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2006;274(4):198-202.
28. Baltimore RS. Neonatal sepsis: epidemiology and management. *Paediatric drugs*. 2003;5(11):723-40.
29. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2021;21(1):49-60.
30. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. *American journal of perinatology*. 2013;30(2):105-12.
31. Kan B, Razzaghian HR, Lavoie PM. An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. *Trends in molecular medicine*. 2016;22(4):290-302.
32. Moni SC, Mollah AH, Banerjee M, Khan TH, Sejuti A, Morshed SS. Neonatal Sepsis: Clinical characteristics, Epidemiology and Antibiotic Sensitivity Pattern of the Bacterial Pathogens in Neonatal Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2020;29(2):366-75.
33. Winzor G, Atabani SF. How and when to use CSF to investigate neonates and children with possible central nervous system infection. *Archives of disease in childhood Education and practice edition*. 2022;107(1):50-6.

34. Eissa DS, El-Farrash RA. New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis. *Platelets*. 2013;24(2):122-8.
35. O'Reilly D, Murphy CA, Drew R, El-Khuffash A, Maguire PB, Ainle FN, et al. Platelets in pediatric and neonatal sepsis: novel mediators of the inflammatory cascade. *Pediatric research*. 2022;91(2):359-67.
36. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(32):e21649.
37. Pietrasanta C, Pagni L, Ronchi A, Bottino I, Ghirardi B, Sanchez-Schmitz G, et al. Vascular Endothelium in Neonatal Sepsis: Basic Mechanisms and Translational Opportunities. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:340.
38. Aloui C, Prigent A, Sut C, Tariket S, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, et al. The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):22342-64.
39. Woth G, Varga A, Ghosh S, Krupp M, Kiss T, Bogár L, et al. Platelet aggregation in severe sepsis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011;31(1):6-12.
40. Gharamti A, Samara O, Monzon A, Scherger S, DeSanto K, Sillau S, et al. Association between cytokine levels, sepsis severity and clinical outcomes in sepsis: a quantitative systematic review protocol. *BMJ open*. 2021;11(8):e048476.
41. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *Journal of thoracic disease*. 2020;12(Suppl 1):S5-s15.
42. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(5):426-35.
43. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(4):5852-9.
44. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. McGraw-Hill., editor. México D.F. 2014.
45. Hintze J. PASS 11 Utah, USA, 2011: Disponible en: www.ncss.com
46. Bakhuizen SE, de Haan TR, Teune MJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, van der Heyden JL, van der Ham DP, et al. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and

- severe complications. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2014;103(12):1211-8.
47. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemon H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators of Inflammation*. 2019;2019:9213074.
 48. Davies J. Procalcitonin. *Journal of Clinical Pathology*. 2015;68(9):675-9.
 49. Fuerst JA. Microorganisms-A Journal and a Unifying Concept for the Science of Microbiology. *Microorganisms*. 2014;2(4):140-6.
 50. Lefebvre CE, Renaud C, Chartrand C. Time to Positivity of Blood Cultures in Infants 0 to 90 Days Old Presenting to the Emergency Department: Is 36 Hours Enough? *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(1):28-32.
 51. OPS. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet] Sao Paulo, Brasil, 2017. Disponible en: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>.
 52. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanit F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi medical journal*. 2015;36(10):1186-90.

ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

A Usted se le está solicitando participar en este estudio. Antes que decida participar usted necesita tener información para que decida su participación voluntaria en el mismo.

VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y PROCALCITONINA COMO INDICADORES PRONÓSTICOS DE SEVERIDAD DE SEPSIS NEONATAL, HOSPITAL DE APOYO II, SULLANA-PIURA, 2022

PROPOSITO DEL ESTUDIO: Evaluar el volumen plaquetario medio y la procalcitonina como indicadores pronósticos de la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022

PROCEDIMIENTOS: Se extraerá muestras de sangre de su niño(a) para verificar si el cuadro febril está siendo generado por un microorganismo. Así mismo, de la misma muestra de sangre, se le determinará marcadores hematológicos y procalcitonina, un indicador de sepsis bacteriana.

BENEFICIOS: La identificación oportuna del microorganismo involucrado en el cuadro séptico, es fundamental para iniciar con la terapia antibiótica a fin de evitar complicaciones posteriores.

POSIBLES RIESGOS: El uso de las técnicas e instrumentos no involucra riesgo para su salud física y/o mental, por lo que todos los procedimientos son seguros.

PRIVACIDAD: Usted como padre/madre/apoderado(a) accederá a los resultados de su niño(a) de **MODO PERSONAL** previa identificación con código, sin que ninguna persona divulgue los resultados obtenidos.

PARTICIPACION VOLUNTARIA: Para que pueda participar de este estudio es necesario que Usted nos brinde su consentimiento de modo **VOLUNTARIO** para poder aplicar los procedimientos señalados. Usted es quien decide la participación de su niño(a). Así mismo, Usted tiene la libertad de decidir cuando su niño(a) desee retirarlo(a) del estudio cuando más lo crea conveniente.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Si tiene alguna pregunta sobre el presente estudio, o detalles de las técnicas y procedimientos a emplearse, puede comunicarse con la Investigadora: **Lic. Gabriela Mercedes Benavides Apolo** al teléfono **973 509 121** o correo electrónico: gameba1229@gmail.com

Si usted voluntariamente está de acuerdo en que su niño(a) participe en este estudio es necesario su firma en este documento.

PADRE/MADRE/APODERADO(A)

NOMBRES Y APELLIDOS: _____

DNI: _____

Firma y/o huella dactilar del participante

PARTICIPANTE (NEONATO)

NOMBRES Y APELLIDOS: _____

DNI: _____

CÓDIGO DE PARTICIPANTE	
-------------------------------	--

PERSONA QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Apellidos y nombres: _____

Firma

ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código de identificación: _____ F. evaluación: ___/___/___

Datos demográficos

1. Edad: ___ días F. nacimiento: ___/___/___
2. Sexo: Varón Mujer

Datos clínicos

3. Sepsis severa: No Si
4. Tipo de sepsis SITEM SITAR
5. Microorganismo aislado: _____
6. Tiempo hasta su positivización: _____ horas

Resultados de laboratorio

7. Volumen plaquetario medio: _____ fL
8. Procalcitonina: _____ ng/mL

Anexo ____: FICHA DE VALIDACIÓN DE DATOS

Título del proyecto: volumen plaquetario medio y procalcitonina como indicadores pronósticos de severidad de sepsis neonatal, hospital de apoyo II, Sullana-Piura, 2022

N°	SECCIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable:	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	
	Sección 1: Características demográficas							
1	Edad	X		X		X		
2	Sexo	X		X		X		
	Sección 2: Datos clínicos							
1	Sepsis severa	X		X		X		
2	Tipo de sepsis	X		X		X		
3	Microorganismo aislado	X		X		X		
4	Tiempo hasta positivización	X		X		X		
	Sección 3: Resultados de laboratorio							
1	VPM	X		X		X		
2	Procalcitonina	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): El instrumento cumple con los criterios de pertinencia, relevancia y claridad suficiente para obtener información que permite responder la pregunta de investigación.

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [X] Aplicable después de corregir[]
 No aplicable []

Mg. Jaime Alonso Rosales Rimache

DNI: 41111704

Especialidad del validador: Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

11 de noviembre del 2022


 Firma del Experto informante

¹**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

²**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

3Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

Anexo ____ : FICHA DE VALIDACIÓN DE DATOS

Título del proyecto: volumen plaquetario medio y procalcitonina como indicadores pronósticos de severidad de sepsis neonatal, hospital de apoyo II, Sullana-Piura, 2022

N°	SECCIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable:	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	
	Sección 1: Características demográficas							
1	Edad	X		X		X		
2	Sexo	X		X		X		
	Sección 2: Datos clínicos							
1	Sepsis severa	X		X		X		
2	Tipo de sepsis	X		X		X		
3	Microorganismo aislado	X		X		X		
4	Tiempo hasta positivización	X		X		X		
	Sección 3: Resultados de laboratorio							
1	VPM	X		X		X		
2	Procalcitonina	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): El instrumento cumple con los criterios de pertinencia, relevancia y claridad suficiente para obtener información que permite responder la pregunta de investigación.

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [X] Aplicable después de corregir[]
 No aplicable []

Mg. Jaime Alonso Rosales Rimache

DNI: 41111704

Especialidad del validador: Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

11 de noviembre del 2022


 Firma del Experto informante

¹**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

²**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

Anexo ____ : FICHA DE VALIDACIÓN DE DATOS

Título del proyecto: volumen plaquetario medio y procalcitonina como indicadores pronósticos de severidad de sepsis neonatal, hospital de apoyo II, Sullana-Piura, 2022

N°	SECCIONES / ítems	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
	Variable:	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	
	Sección 1: Características demográficas							
1	Edad	X		X		X		
2	Sexo	X		X		X		
	Sección 2: Datos clínicos							
1	Sepsis severa	X		X		X		
2	Tipo de sepsis	X		X		X		
3	Microorganismo aislado	X		X		X		
4	Tiempo hasta positivización	X		X		X		
	Sección 3: Resultados de laboratorio							
1	VPM	X		X		X		
2	Procalcitonina	X		X		X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia): El instrumento cumple con los criterios de pertinencia, relevancia y claridad suficiente para obtener información que permite responder la pregunta de investigación.

Opinión de aplicabilidad: Aplicable [X] Aplicable después de corregir[]
 No aplicable []

Mg. Jaime Alonso Rosales Rimache

DNI: 41111704

Especialidad del validador: Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

11 de noviembre del 2022


 Firma del Experto informante

¹**Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

²**Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

³**Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

ANEXO 3: MATRÍZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO DEL PROYECTO: VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y PROCALCITONINA COMO INDICADORES PRONÓSTICOS DE SEVERIDAD DE SEPSIS NEONATAL, HOSPITAL DE APOYO II, SULLANA-PIURA, 202

AUTOR(A): Benavides Apolo Gabriela Mercedes

Problema de investigación	Objetivos de investigación	VARIABLES	Dimensiones	Metodología
<p>General: ¿Es el volumen plaquetario medio y la procalcitonina indicadores pronósticos asociados a la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022?</p>	<p>General: Evaluar el volumen plaquetario medio y la procalcitonina como indicadores pronósticos de la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022</p>	<p>Dependiente: Sepsis severa</p> <p>Independientes: Volumen plaquetario medio Procalcitonina</p>	Unidimensional	<p>Enfoque de la investigación: Cuantitativo</p> <p>Tipo de investigación: Observacional</p>
<p>Específico: ¿Cuál es el nivel del volumen plaquetario medio y procalcitonina en neonatos con sepsis atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022?</p> <p>¿Cuáles son los factores asociados a la severidad de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022?</p> <p>¿Cuál es el desempeño diagnóstico del volumen plaquetario medio y procalcitonina en el pronóstico de la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022?</p>	<p>Específico: Determinar el nivel del volumen plaquetario medio y procalcitonina en neonatos con sepsis atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022</p> <p>Identificar los factores asociados a la severidad de sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022</p> <p>Estimar el desempeño diagnóstico del volumen plaquetario medio y procalcitonina en el pronóstico de la severidad por sepsis en neonatos atendidos en el Hospital II de Sullana-Piura, periodo 2022</p>	<p>Tipo de Sepsis</p> <p>Microorganismo</p> <p>Tiempo hasta positivización</p> <p>Sexo</p> <p>Edad</p>	Unidimensional	<p>Nivel de investigación: Predictiva</p> <p>Método de investigación: Hipotética deductiva</p> <p>Diseño de investigación: Cohorte prospectiva</p> <p>Población: Neonatos con cuadro febril durante las primeras 48 horas desde el nacimiento.</p> <p>Muestra: Estimado en un modelo de regresión de Cox, y asumiendo una proporción de evento de 10%, Hazard ratio (HR) de 3.0, nivel de confianza y poder de 95 y 80%, y ajustado a un R2 de 0.7; generó un tamaño de muestra de 108 neonatos, considerando una tasa de rechazo de 10%.</p> <p>Técnicas de procesamiento de datos: Estadística descriptiva, comparación de sepsis severa por chi cuadrado. Identificación de factores asociados con regresión de Cox y cálculo de HR, y finalmente estimación de AUC, sensibilidad y especificidad.</p>

