

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

“Precisión diagnóstica del ratio neutrófilo linfocito para sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote, 2023-2025”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES

Bach. Romero Castillo, Yadira Maria

Bach. Vásquez Núñez, José Erland

ASESOR

Mc. Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio

ORCID: 0000-0002-6805-6786

COASESOR

Mc. Esp. Milla Varillas, Bill Deiby

NUEVO CHIMBOTE – PERÚ

2026

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V°B° DE:

Mc Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio

ASESOR

DNI: 18212554

ORCID: 0000-0002-6805-6786

Mc. Esp. Milla Varillas, Bill Deiby

COASESOR

DNI: 40408291

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V°B° DE:

Mc Esp. Arestegui Ramos, Carlos
PRESIDENTE
DNI: 21470139
ORCID: 0000-0002-4292-8363

Mc Esp. Salazar Ramírez, Ricardo Segundo
SECRETARIO
DNI: 16703360
ORCID: 0000-0002-8941-7368

Mc Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio
INTEGRANTE
DNI: 18212554
ORCID: 0000-0002-6805-6786

ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUSTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el
Aula Magna N°02 de la EPMH, siendo las 17:00 horas del
día 24 de agosto del 2026, dando cumplimiento a la Resolución N°
178-2026-UNS-FC, se reunió el Jurado Evaluador presidido por Carlos
Aréstegui Ramos, teniendo como miembros a Ricardo Salazar
Ramírez (secretario) (a), y Hugo A. Alpaca Salvador (integrante),
para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico Cirujano,
realizado por el, (la), (los) tesista (as) Bach. Romero Castillo Yadira María y Bach. Vásquez Núñez José Erland
quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:

"Precisión diagnóstica del ratio neutrófilo Linfocito para sepsis
neonatal temprana en hospitales de Chimbote 2023-2025"

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas
por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y
sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como
Bueno asignándole un calificativo de 18 (dieciocho) puntos, según
artículo 111° del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional del Santa,
vigente (Resolución N° 337-2024-CU-R-UNS)

Siendo las 18:30 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando
los miembros del jurado en señal de conformidad

Nombre: Carlos Aréstegui Ramos

Presidente

DNI: 21470139

ORCID: 0000-0002-4292-8363

Nombre: Ricardo Salazar Ramírez

Secretario

DNI: 16703360

ORCID: 0000-0002-8941-7368

Nombre: Hugo Alpaca Salvador

Integrante

DNI: 18212554

ORCID: 0000-0002-6805-6786

Distribución: Integrantes J.E (), tesistas () y archivo (02).





Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Yadira Maria Romero Castillo
Título del ejercicio: Tesis de Pregrado EPMH
Título de la entrega: "Precisión diagnóstica del ratio neutrófilo linfocito para sepsis ...
Nombre del archivo: TESIS_ROMERO_Y_V_SQUEZ.pdf
Tamaño del archivo: 3.06M
Total páginas: 110
Total de palabras: 33,299
Total de caracteres: 183,968
Fecha de entrega: 10-ago-2026 11:31 p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega: 3011007074



"Precisión diagnóstica del ratio neutrófilo linfocito para sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote, 2023-2025"

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uns.edu.pe	Fuente de Internet	2%
2	hdl.handle.net	Fuente de Internet	1%
3	repositorio.unjfsc.edu.pe	Fuente de Internet	<1%
4	repositorio.ucsm.edu.pe	Fuente de Internet	<1%
5	repositorio.unap.edu.pe	Fuente de Internet	<1%
6	repositorio.uwiener.edu.pe	Fuente de Internet	<1%
7	Submitted to Universidad Católica de Santa María	Trabajo del estudiante	<1%
8	repositorio.ucsg.edu.ec	Fuente de Internet	<1%
9	1library.co	Fuente de Internet	<1%
10	Submitted to UC - Presencial	Trabajo del estudiante	<1%
11	repositorio.unfv.edu.pe	Fuente de Internet	<1%
12	Submitted to Universidad Cesar Vallejo	Trabajo del estudiante	<1%
13	repositorio.uam.es	Fuente de Internet	<1%
14	repositorio.unc.edu.pe	Fuente de Internet	<1%
	repositorio.upt.edu.pe		

DEDICATORIA

A Dios, por haber sido mi guía y mi fortaleza durante cada etapa de este camino. Por brindarme sabiduría para tomar decisiones, paciencia para afrontar las dificultades y perseverancia para continuar incluso en los momentos de cansancio e incertidumbre. Gracias por sostenerme, acompañarme y permitirme alcanzar una de las metas más importantes de mi vida.

A mi madre, Maritza Castillo Ramírez, con todo mi amor y gratitud, por su apoyo incondicional, por cada sacrificio y por permanecer a mi lado en los momentos más difíciles. Gracias por acompañarme cuando me viste llorar, frustrarme y dudar de mis propias fuerzas; por no dejarme sola y brindarme, con cada palabra y abrazo, la fortaleza necesaria para continuar. Gracias por creer en mí y por sostenerme con tu amor en cada etapa de este camino. Este logro también es suyo, porque en cada paso de este camino están tus enseñanzas, tu entrega y tu presencia constante.

A mi padre, Joaquín Romero Bocanegra, con profunda admiración y gratitud, por su esfuerzo incansable y cada sacrificio realizado para brindarnos lo mejor a mis hermanas y a mí. Gracias por dedicar incontables horas al trabajo, renunciar muchas veces a tu descanso y seguir adelante aun en medio del cansancio, siempre con el deseo de vernos realizadas. Tu ejemplo de responsabilidad, perseverancia y entrega ha sido una de mis mayores inspiraciones. Este logro también te pertenece, porque detrás de cada meta alcanzada están tu trabajo, tu amor y todo aquello que entregaste por nosotras.

A mis hermanas, Yanela y Yarleth Romero Castillo, por su cariño, compañía y por estar presentes a lo largo de este camino. Gracias por sus palabras de aliento, por celebrar conmigo cada avance y por ser una motivación constante para seguir esforzándome y convertirme cada día en una mejor persona y profesional.

A mi familia, por confiar en mí, acompañarme durante estos años y brindarme su apoyo en los momentos más difíciles. Gracias por comprender mis ausencias, celebrar mis logros y recordarme siempre que cada esfuerzo tendría su recompensa. Llevo conmigo el cariño y las enseñanzas de cada uno de ustedes.

A mi mejor amigo, José Erland Vásquez Núñez, con quien he compartido este camino desde sus inicios. Gracias por acompañarme a lo largo de la carrera, por estar presente en los buenos momentos y, sobre todo, en los más difíciles. Nuestra amistad, construida entre clases, guardias, aprendizajes, preocupaciones y alegrías, ha sido uno de los regalos más valiosos que me ha dejado esta etapa de mi vida.

Finalmente, dedico esta tesis con sincero amor y gratitud a todas las personas que formaron parte de mi historia universitaria y contribuyeron, de una u otra manera, a que pudiera alcanzar este sueño. Cada enseñanza, palabra de apoyo y gesto de cariño fueron importantes para llegar hasta aquí. Hoy culmino esta etapa con el corazón lleno de agradecimiento, orgullo y esperanza por el camino profesional que comienza.

Yadira Maria Romero Castillo

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación, en primer lugar, a mis queridos padres, con todo mi amor y mi eterna gratitud. A ustedes, por su amor incondicional, por sus sacrificios para apoyarme y tratar de hacer lo posible para que a mí no me falte nada, por sus enseñanzas, por desearme el bien en cada llamada que teníamos, por pedirles a sus papás y a todos los seres divinos para que me fuera bien, por su ejemplo de superación, por haber despertado en mí, desde niño, el deseo de seguir este hermoso camino, por haber tomado mi mano, enseñarme a leer, y a sostener un lápiz para poder escribir cada página de este camino que hoy me llena de felicidad. Aunque la distancia muchas veces nos separó, ustedes siempre fueron mi mayor fortaleza, mi inspiración y el principal motivo para nunca rendirme.

A Dios y a todos los seres divinos, a quienes desde siempre les pedí que fuesen mi guía en cada momento de mi vida, por brindarme fortaleza para enfrentar y superar los diversos obstáculos que se me han presentado, por brindarme sabiduría, resiliencia y la oportunidad de alcanzar este sueño que hoy se convierte en una de las metas más importantes de mi vida profesional.

A mis abuelos y demás familiares que ya partieron al más allá, quienes, aunque ya no están físicamente conmigo, viven siempre en mí. Varios de ustedes sabían que quería ser médico, pero no llegaron a saber que logré ingresar a la universidad ni que culminé mi carrera. Desde aquí les envío un fuerte abrazo hasta el lugar donde se encuentren. Su amor y su recuerdo han sido una fuente permanente de motivación para ser mejor persona y profesional.

A mis hermanos, por su cariño, por su apoyo y sus palabras de aliento que siempre me acompañaron en este largo camino. De manera especial, a mi hermana Yanina, a mi hermano Edson, a mis sobrinos, a mis alumnos y a todas aquellas personas que, de una u otra manera, me consideran un ejemplo o una fuente de inspiración; por su confianza, cariño y motivación que me impulsan a ser mejor. Deseo que cada logro que alcance les recuerde que el esfuerzo, la disciplina, la resiliencia y la dedicación son la fuente primordial para hacer realidad todo aquello que anhelan, que los anime a creer en ustedes mismos y a luchar con convicción por todo aquello que desean.

A mi mejor amiga, Yadira Maria Romero Castillo, con quien tuve la fortuna de coincidir desde nuestra primera matrícula para la universidad. A ti, por tu amistad sincera, por estar presente en los buenos momentos y también en los difíciles, por tus consejos, por tus palabras de aliento, y por siempre motivarme a perseverar y a superar cualquier obstáculo.

Finalmente, dedico este trabajo a todas las personas que, de alguna manera, han formado parte de mi historia. Esto es el resultado de una suma de esfuerzos de las personas que han sido parte de mi camino, de los que ya no están en este mundo y de mí mismo. Hoy cierro esta etapa muy importante de mi vida con el corazón lleno de gratitud y la satisfacción de haber alcanzado un escalón más hacia el futuro que siempre soñé construir.

José Erland Vásquez Núñez

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradecemos a Dios, por acompañarnos en cada etapa de este largo camino, por darnos la fortaleza para superar cada dificultad, la sabiduría para tomar las mejores decisiones y la perseverancia necesaria para no rendirnos hasta alcanzar nuestras metas.

A nuestros padres y familiares, quienes, con su amor incondicional, esfuerzo, sacrificio, comprensión y constantes palabras de aliento, hicieron posible que este sueño se hiciera realidad. Gracias por creer siempre en nosotros, por acompañarnos aun en la distancia, por alegrarse con cada uno de nuestros logros y por brindarnos el apoyo necesario en los momentos más difíciles. Este trabajo también les pertenece, porque detrás de cada página escrita hay una parte de todo lo que hicieron por nosotros.

A nuestro asesor de tesis, Dr. Hugo Aurelio Alpaca Salvador, y a nuestro coasesor, Dr. Bill Deiby Milla Varillas, por compartir con nosotros sus conocimientos, experiencia y orientación durante el desarrollo de esta investigación. Gracias por el tiempo dedicado, por sus valiosas observaciones, y por sus consejos para mejorar cada aspecto de este trabajo. Su exigencia académica y su compromiso con la investigación fueron fundamentales para la culminación de esta tesis.

A nuestra alma mater, la Universidad Nacional del Santa, por abrirnos las puertas de la formación profesional y brindarnos los conocimientos, las experiencias y los valores que hoy nos permiten culminar esta etapa tan importante de nuestras vidas. Asimismo, expresamos nuestro agradecimiento a los docentes de la Escuela Profesional de Medicina Humana, quienes, a lo largo de nuestra formación universitaria, compartieron con nosotros sus conocimientos científicos, experiencias, enseñanzas y valores, contribuyendo tanto a nuestro crecimiento profesional como humano. Nos llevamos el orgullo de haber sido formados en sus aulas y el compromiso de ejercer la medicina con ética, responsabilidad, empatía, respeto por la vida y vocación de servicio.

Al Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, al Hospital La Caleta y al Hospital III EsSalud Chimbote, instituciones que nos brindaron la oportunidad de realizar nuestras prácticas clínicas durante el pregrado y de desarrollar la presente investigación. Agradecemos las facilidades otorgadas para acceder a la información necesaria, lo cual hizo posible la ejecución de este estudio.

Finalmente, expresamos nuestro agradecimiento a todas las personas que, de una u otra manera, formaron parte de este camino y aportaron con una palabra de aliento, un consejo, una enseñanza o un gesto de apoyo. Cada una dejó una huella en este proceso y contribuyó a que hoy podamos culminar con satisfacción una de las metas más importantes de nuestra vida profesional.

Yadira Maria Romero Castillo y José Erland Vásquez Núñez

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	17
1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	20
1.2.1. OBJETIVO GENERAL	20
1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
1.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	21
1.3.1. HIPÓTESIS ALTERNA (Ha).....	21
1.3.2. HIPÓTESIS NULA (H0)	21
1.4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	21
1.5. LIMITACIONES.....	22
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	24
2.1. ANTECEDENTES	24
2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	24
2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES	32
2.2. MARCO CONCEPTUAL	34
2.2.1. SEPSIS NEONATAL	34
2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	34
2.2.3. ETIOLOGÍA.....	35
2.2.4. FISIOPATOLOGÍA.....	36
2.2.5. FACTORES DE RIESGO.....	37
2.2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	38
2.2.7. DIAGNÓSTICO	39
2.2.8. RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO (NLR).....	40
2.2.9. TRATAMIENTO.....	43
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	44
3.1. MATERIALES.....	44
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	44
3.1.2. UNIVERSO	45
3.1.3. POBLACIÓN.....	45
3.1.4. UNIDAD DE ANÁLISIS	45
3.1.5. MUESTRA	45
3.1.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN	46

3.2. MÉTODOS.....	47
3.2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	47
3.2.2. VARIABLES	48
3.2.3. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	51
3.2.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	52
3.2.5. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS	58
3.3. ASPECTOS ÉTICOS	62
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	63
4.1. RESULTADOS	63
4.2. DISCUSIONES	79
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	88
5.1. CONCLUSIONES.....	88
5.2. RECOMENDACIONES.....	90
CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
CAPÍTULO VII. ANEXOS.....	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01. Características generales, maternas, neonatales, clínicas y laboratoriales de la población.....	64
Tabla 02. Microorganismos aislados en los hemocultivos positivos.....	67
Tabla 03. Rendimiento diagnóstico del NLR con los puntos de corte preestablecido y óptimo .	68
Tabla 04. Características materno-obstétricas, neonatales, clínicas y laboratoriales según la condición de enfermedad en las cohortes de entrenamiento y validación	69
Tabla 05. Ajuste, discriminación aparente y problemas de estimación de los modelos jerárquicos iniciales	71
Tabla 06. Coeficientes del modelo M4 final mediante regresión logística penalizada de Firth ..	72
Tabla 07. Rendimiento aparente de los modelos acumulativos centrados en el NLR en la cohorte de entrenamiento	73
Tabla 08. Comparación consecutiva de las AUC de los modelos acumulativos centrados en el NLR.....	74
Tabla 09. Coeficientes del modelo C2 para estimar la probabilidad de EOS	74
Tabla 10. Categorías de riesgo del modelo C2	75
Tabla 11. Rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 con puntos de corte preestablecidos según hospital de atención.....	76
Tabla 12. Rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 con puntos de corte preestablecidos según patrón de referencia.....	76
Tabla 13. Comparación del NLR y el modelo C2 según patrón de referencia	77
Tabla 14. Rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 con puntos de corte preestablecidos según el sexo del paciente	78
Tabla 15. Rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 con puntos de corte preestablecidos según la edad gestacional al nacimiento	78

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01. Cálculo del tamaño muestral para la evaluación de la precisión diagnóstica del NLR	46
Figura 02. Diseño de investigación	47
Figura 03. Flujograma de selección de historias clínicas incluidas en el estudio	63
Figura 04. Curva ROC del ratio neutrófilo-linfocito para la identificación de sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote, 2023–2025	68

INDICE DE ANEXOS

Anexo 01. Constancia de aprobación del proyecto de tesis por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa.....	99
Anexo 02. Cartas de presentación emitidas por la Escuela Profesional de Medicina Humana para la recolección de datos en los hospitales participantes	100
Anexo 03. Autorizaciones institucionales otorgadas por los hospitales participantes para la ejecución del trabajo de investigación	103
Anexo 04. Ficha de recolección de datos del estudio.....	106
Anexo 05. Tablas complementarias de los resultados del estudio.....	108
Anexo 06. Figura complementaria de los resultados del estudio	115
Anexo 07. Recomendaciones del jurado evaluador de tesis.....	116

RESUMEN

Introducción: La sepsis neonatal temprana (EOS) constituye una causa importante de morbilidad neonatal y su diagnóstico oportuno continúa siendo difícil debido a la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y las limitaciones del hemocultivo. El ratio neutrófilo-linfocito (NLR) es un marcador accesible derivado del hemograma, pero su rendimiento puede variar entre poblaciones. **Objetivo:** Evaluar el rendimiento diagnóstico del NLR para identificar sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote durante el período 2023–2025. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico y retrospectivo de precisión diagnóstica, con desarrollo y validación interna de modelos predictivos. Se incluyeron 632 recién nacidos, clasificados mediante un patrón de referencia compuesto en 303 enfermos y 329 no enfermos. Se evaluó el NLR como variable continua y mediante el punto de corte preestablecido $\geq 2,68$. La muestra se dividió de forma aleatoria y estratificada en una cohorte de entrenamiento (70 %) y una cohorte de validación (30 %). Se desarrollaron modelos mediante regresión logística convencional y regresión logística penalizada de Firth, evaluados mediante AUC, prueba de DeLong, puntuación de Brier, calibración y medidas de rendimiento diagnóstico. **Resultados:** Con un punto de corte de $\text{NLR} \geq 2,68$, la sensibilidad fue de 50,5 %, la especificidad de 62,9 %, la LR+ de 1,36, la LR– de 0,79, la DOR de 1,73 y la exactitud de 57,0 %. El NLR continuo presentó un AUC de 0,566 (IC 95 %: 0,521–0,611); el punto de corte óptimo fue 2,66, sin una mejora relevante respecto al umbral preestablecido. El modelo C2, seleccionado considerando su capacidad discriminativa, calibración, puntuación de Brier y parsimonia, estuvo integrado por NLR, proteína C reactiva (PCR) y recuento leucocitario y alcanzó en la cohorte de validación un AUC de 0,979 (IC 95 %: 0,955–1,000), puntuación de Brier de 0,029, sensibilidad de 94,4 %, especificidad de 99,0 % y exactitud de 96,8%. El rendimiento del modelo se mantuvo elevado al evaluarlo según hospital, patrón de referencia, sexo y edad gestacional, aunque estas estimaciones correspondieron a subgrupos de la misma cohorte de validación y no constituyeron validaciones externas independientes. **Conclusiones:** El NLR aislado presentó baja capacidad diagnóstica para EOS y no resultó suficiente como prueba independiente. Su incorporación como predictor en combinación con la PCR y el recuento leucocitario permitió desarrollar un modelo C2 con elevada discriminación y rendimiento diagnóstico en la validación interna. Sin embargo, debido al carácter retrospectivo del estudio, el uso de un patrón de referencia compuesto y la limitada confirmación microbiológica, el modelo requiere validación externa y recalibración antes de considerar su aplicación clínica.

Palabras clave: Sepsis neonatal temprana; ratio neutrófilo-linfocito; precisión diagnóstica; modelo predictivo; validación interna.

ABSTRACT

Introduction: Early-onset neonatal sepsis (EOS) is an important cause of neonatal morbidity and mortality, and its timely diagnosis remains challenging due to the nonspecific nature of clinical manifestations and the limitations of blood culture. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an accessible marker derived from the complete blood count; however, its diagnostic performance may vary across populations. **Objective:** To evaluate the diagnostic performance of the NLR for identifying early-onset neonatal sepsis in hospitals in Chimbote during the 2023–2025 period. **Materials and methods:** An observational, analytical, retrospective diagnostic accuracy study was conducted, with the development and internal validation of predictive models. A total of 632 newborns were included and classified using a composite reference standard into 303 cases and 329 non-cases. The NLR was evaluated as a continuous variable and using the prespecified cutoff point of $\geq 2,68$. The sample was randomly and stratified into a training cohort (70 %) and a validation cohort (30 %). Models were developed using conventional logistic regression and Firth penalized logistic regression and were evaluated using the area under the curve (AUC), DeLong test, Brier score, calibration, and diagnostic performance measures. **Results:** At an NLR cutoff of $\geq 2,68$, sensitivity was 50,5 %, specificity was 62,9 %, LR+ was 1,36, LR– was 0,79, DOR was 1,73, and accuracy was 57,0 %. The continuous NLR yielded an AUC of 0,566 (95 % CI: 0,521–0,611); the optimal cutoff was 2,66, with no relevant improvement over the prespecified threshold. Model C2, selected based on its discriminative capacity, calibration, Brier score, and parsimony, included NLR, C-reactive protein (CRP), and leukocyte count and achieved an AUC of 0,979 (95 % CI: 0,955–1,000), a Brier score of 0,029, sensitivity of 94,4 %, specificity of 99,0 %, and accuracy of 96,8 % in the validation cohort. Model performance remained high when evaluated by hospital, reference standard, sex, and gestational age; however, these estimates corresponded to subgroups of the same validation cohort and did not constitute independent external validation. **Conclusions:** The NLR alone showed low diagnostic performance for EOS and was not sufficient as an independent test. Its incorporation as a predictor in combination with CRP and leukocyte count enabled the development of a C2 model with high discrimination and diagnostic performance in internal validation. However, due to the retrospective nature of the study, the use of a composite reference standard, and limited microbiological confirmation, the model requires external validation and recalibration before its clinical application can be considered.

Keywords: Early-onset neonatal sepsis; neutrophil-to-lymphocyte ratio; diagnostic accuracy; predictive model; internal validation.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal temprana (Early-Onset Sepsis, EOS) constituye un síndrome clínico caracterizado por una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por una infección bacteriana, fúngica o viral que ocurre durante las primeras 72 horas de vida. Su aparición se encuentra estrechamente relacionada con factores de riesgo maternos y perinatales, como la prematuridad, corioamnionitis, fiebre intraparto y la rotura prolongada de membranas. (Simonsen et al, 2014; Celik et al, 2022)

La EOS constituye una causa frecuente de morbilidad y mortalidad neonatal debido a la sintomatología inespecífica y a la limitada disponibilidad de pruebas diagnósticas rápidas y precisas. A pesar de los avances en la medicina neonatal continúa siendo un problema prioritario de salud pública, especialmente en países de ingresos medios y bajos. (Simonsen et al, 2014; Celik et al, 2022)

A nivel mundial, la sepsis neonatal constituye un importante problema de salud pública debido a su elevada incidencia y mortalidad durante el periodo neonatal. Los informes internacionales estiman entre 1,3 y 3,9 millones de casos de sepsis neonatal anualmente, con una mortalidad global comprendida entre 400 000 y 700 000 muertes por año, lo que equivale a un porcentaje de mortalidad de aproximadamente 11% a 18% en estudios epidemiológicos comparativos. Estas cifras reflejan que la EOS continúa representando una importante carga para los sistemas de salud, particularmente en países de ingresos bajos y medios. (OMS, 2023; Guan et al., 2026)

En regiones con baja y media capacidad de desarrollo sanitario, como África subsahariana y Asia meridional, se observan tasas de mortalidad aún mayores, siendo la sepsis responsable de hasta el 28 % de todas las muertes neonatales en África subsahariana, y representando la mayor carga regional de mortalidad neonatal de origen infeccioso. Esta disparidad global evidencia que, pese a reducciones en tasas de mortalidad neonatal en ciertas regiones de altos ingresos, la sepsis neonatal sigue siendo una causa principal de muerte en los países de bajos y medianos ingresos. (OMS, 2023; Mezgebu et al., 2023)

En América Latina, la sepsis neonatal sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en neonatos, con una incidencia variable entre los diferentes países de la región y subregiones. Diversos estudios epidemiológicos han reportado que la incidencia de sepsis neonatal en países

latinoamericanos oscila entre 3,5 y 8,9 por cada 1 000 nacidos vivos. Asimismo, algunos estudios hospitalarios realizados en México reportan tasas entre 4 y 15,4 por cada 1 000 nacidos vivos, mientras que en Venezuela se han descrito incidencias de hasta 23,24 por cada 1 000 nacidos vivos. Estas diferencias reflejan desigualdades en los recursos y sistemas de salud que influyen directamente en la carga de esta enfermedad. (Barreto et al., 2020; Saldaña, 2016).

En estudios hospitalarios en Latinoamérica se han reportado cifras cuantificables de mortalidad asociada a sepsis neonatal, además de la elevada incidencia, diversos estudios latinoamericanos también han documentado una importante mortalidad asociada a la sepsis neonatal. En una cohorte retrospectiva en el sureste de México, la mortalidad global asociada a sepsis neonatal fue de 9.5 %. Estos datos evidencian que, a pesar de algunos avances en reducción de la mortalidad neonatal en la región, la sepsis neonatal continúa siendo un problema de salud prioritario que requiere estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces. (Leal et al., 2012)

En el Perú, la sepsis neonatal representa una importante causa de mortalidad y letalidad neonatal, especialmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Estudios hospitalarios han reportado una mortalidad aproximada de 0,97 por 1000 nacidos vivos y una letalidad de 23,5 % en casos confirmados, cifras que aumentan considerablemente en recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer. (Alvarado et al., 2016)

Asimismo, cohortes retrospectivas realizadas en hospitales públicos evidenciaron que el 18,4 % de los neonatos con sepsis fallecieron durante el seguimiento clínico, identificándose como principales factores asociados el choque séptico y la necesidad de ventilación mecánica. En conjunto, estos hallazgos reflejan la elevada carga de mortalidad de la sepsis neonatal en el país y ponen de manifiesto la necesidad de optimizar las estrategias para su diagnóstico y tratamiento oportuno. (Vizcarra et al., 2022)

En el contexto local, la ciudad de Chimbote presenta una carga significativa de esta patología. Estudios hospitalarios realizados en el Hospital La Caleta han reportado que la sepsis neonatal fue responsable del 48,5% de las muertes neonatales en 2015 y del 61,5% en 2016, evidenciando su rol predominante como causa de mortalidad neonatal hospitalaria en la ciudad. (Cerna & Baca, 2017)

De manera complementaria, un estudio retrospectivo desarrollado en el Hospital III de EsSalud Chimbote durante el periodo 2015–2019 registró 189 casos de EOS entre 7 429 recién nacidos, lo que demuestra una frecuencia considerable de esta enfermedad en los servicios de

neonatología locales. Estos hallazgos reflejan que la EOS no solo es frecuente en Chimbote, sino que además se asocia a desenlaces adversos, incluyendo una elevada mortalidad neonatal. (Beltrán & Cruz, 2020)

El diagnóstico oportuno de la EOS continúa siendo un desafío clínico debido a la inespecificidad de los signos y síntomas iniciales, lo que dificulta la identificación temprana de los neonatos afectados. Aunque el hemocultivo continúa siendo considerado el estándar de referencia para la confirmación microbiológica de la sepsis neonatal, presenta limitaciones importantes relacionadas con su baja sensibilidad y el tiempo necesario para obtener los resultados, lo que ha impulsado la búsqueda de biomarcadores hematológicos que faciliten un diagnóstico más oportuno. (Camacho et al., 2013; Shane & Stoll, 2014)

En este escenario, se han propuesto diversos biomarcadores hematológicos como herramientas complementarias para el diagnóstico precoz de la EOS. Entre ellos, el ratio neutrófilo-linfocito ha sido propuesto como un biomarcador prometedor debido a su bajo costo, disponibilidad inmediata y facilidad de obtención a partir del hemograma. Revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados principalmente en países del continente asiático han demostrado que el NLR presenta adecuada sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC (AUC) para el diagnóstico de EOS. (Bai L et al, 2023; Chen J et al, 2023)

El ratio neutrófilo linfocito (NLR) se define como aquel cociente obtenido de la división del número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos. Actualmente, se le considera un marcador pronóstico de inflamación subclínica que se puede obtener fácilmente de los datos del hemograma, convirtiéndolo así en un método sencillo y de fácil acceso para el diagnóstico de EOS en recién nacidos. (Martínez et al, 2016; Basbus et al, 2020)

Sin embargo, a pesar de la solidez de la evidencia internacional disponible, no existen estudios de precisión diagnóstica que evalúen el desempeño del NLR en neonatos atendidos en los hospitales de la ciudad de Chimbote. La evidencia local se limita a estudios descriptivos y tesis observacionales que abordan la epidemiología y factores asociados a la sepsis neonatal, pero que no estiman parámetros diagnósticos fundamentales como sensibilidad, especificidad, likelihood ratios ni área bajo la curva ROC. (Cerna & Baca, 2017; Beltrán & Cruz, 2020)

Esta situación configura una brecha de conocimiento clínico y epidemiológico relevante para la práctica médica local. Sumado a ello todo lo anteriormente mencionado nos llevó a plantear

la siguiente interrogante: ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del ratio neutrófilo-linfocito para identificar sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote durante el periodo 2023–2025?

1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el rendimiento diagnóstico del ratio neutrófilo-linfocito para identificar sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote durante el período 2023–2025.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud, exactitud diagnóstica y odds ratio diagnóstico (DOR) del ratio neutrófilo-linfocito para identificar sepsis neonatal temprana con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.
- Evaluar la capacidad discriminativa del ratio neutrófilo-linfocito mediante el área bajo la curva (AUC) con su intervalo de confianza del 95 %, y determinar su punto de corte óptimo utilizando la curva ROC y el índice de Youden.
- Identificar las variables materno-obstétricas, neonatales, clínicas y laboratoriales candidatas para el desarrollo de modelos multivariantes de predicción diagnóstica de sepsis neonatal temprana.
- Desarrollar y seleccionar un modelo multivariable de predicción diagnóstica de sepsis neonatal temprana, evaluando su discriminación, calibración, exactitud diagnóstica y parsimonia.
- Construir la ecuación predictiva y establecer categorías internas de probabilidad a partir del modelo final, evaluando su comportamiento en las cohortes de entrenamiento y validación.
- Evaluar el rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo final para la identificación de sepsis neonatal temprana mediante análisis por subgrupos y análisis de sensibilidad.

1.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

1.3.1. HIPÓTESIS ALTERNA (Ha)

El ratio neutrófilo-linfocito presenta una capacidad discriminativa para identificar sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en hospitales de Chimbote durante el periodo 2023–2025.

1.3.2. HIPÓTESIS NULA (H0)

El ratio neutrófilo-linfocito no presenta una capacidad discriminativa para identificar sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en hospitales de Chimbote durante el periodo 2023–2025.

1.4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

La literatura científica disponible para el Perú también destaca que la sepsis neonatal constituye una de las causas más importantes de mortalidad neonatal en el país en general. Un estudio multicéntrico retrospectivo peruano que analizó datos de neonatos con diagnóstico de sepsis encontró que la mortalidad asociada a sepsis neonatal fue del 18.4%, cifra considerable que coincide con reportes de mortalidad entre países de medianos ingresos. Además, se identificó factores asociados con mayor riesgo de muerte debido a sepsis, entre ellos la prematuridad, bajo recuento de plaquetas, desarrollo de choque séptico, y la necesidad de soporte ventilatorio invasivo, mientras que la lactancia materna demostró asociarse con una menor probabilidad de mortalidad. (Vizcarra et al, 2022)

La realización del presente estudio se justifica por la alta incidencia y elevada mortalidad neonatal asociada a EOS en la ciudad de Chimbote, lo cual demanda el fortalecimiento de estrategias diagnósticas oportunas y accesibles. Dado que la sepsis neonatal representa una causa predominante de muerte neonatal en los hospitales locales, resulta prioritario optimizar herramientas diagnósticas que permitan una identificación temprana de los neonatos en riesgo, con el fin de mejorar los desenlaces clínicos (Cerna & Baca, 2017; Beltrán & Cruz, 2020)

Si bien las revisiones sistemáticas y metaanálisis internacionales han demostrado que el NLR posee un adecuado rendimiento diagnóstico para EOS, estos estudios han sido realizados mayoritariamente en poblaciones asiáticas, cuyas características epidemiológicas, perfiles microbiológicos y sistemas de salud difieren del contexto peruano. La validez externa de una

prueba diagnóstica puede verse afectada por estas diferencias, lo que limita la extrapolación directa de los resultados internacionales a poblaciones locales como la de Chimbote (Bossuyt et al, 2015).

Asimismo, el rendimiento diagnóstico de una prueba depende no solo de sus propiedades intrínsecas, sino también de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, factor que influye directamente en los valores predictivos positivo y negativo. En el contexto epidemiológico de los hospitales de Chimbote, resulta indispensable estimar estos parámetros a partir de datos locales, ya que los valores predictivos reportados en otros países pueden no reflejar la realidad clínica local (Pepe et al, 2004).

Desde el punto de vista práctico, el NLR representa una herramienta potencialmente útil en hospitales con recursos limitados, debido a que no requiere pruebas especializadas adicionales y puede obtenerse de manera inmediata a partir del hemograma de rutina. Evaluar su valor predictivo en el diagnóstico de EOS permitirá evaluar su utilidad clínica en los hospitales de Chimbote, contribuyendo a una mejor toma de decisiones clínicas, reducción del uso innecesario de antibióticos y optimización de los recursos sanitarios (Shane & Stoll, 2014).

En consecuencia, la realización de un estudio de precisión diagnóstica retrospectivo que evalúe el valor predictivo del NLR en el diagnóstico de EOS en hospitales de la ciudad de Chimbote se encuentra plenamente justificada. Este estudio aportará evidencia local inédita, cubrirá una brecha de conocimiento relevante y podrá servir como base para futuras investigaciones prospectivas, así como para la implementación de protocolos diagnósticos adaptados al contexto epidemiológico local.

Además, beneficiará tanto a los pacientes con EOS, así como también a los médicos especialistas en pediatría y neonatología, quienes son los responsables de salvaguardar la vida de estos pacientes, ya que les facilitará tener un biomarcador hematológico rápido y de bajo costo, facilitando así la detección temprana y el tratamiento oportuno de la EOS.

1.5. LIMITACIONES

El presente estudio presentó diversas limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y al uso de información procedente de historias clínicas. En primer lugar, pudo existir sesgo de selección, debido a que solo se incluyeron los registros que cumplieron los criterios de selección y contaban con la información necesaria para calcular el NLR, lo que podría limitar

la representatividad de la población neonatal atendida durante el periodo de estudio. Asimismo, la calidad y disponibilidad de los datos dependieron de los registros realizados durante la atención clínica habitual, por lo que pudieron existir variaciones en la documentación de antecedentes, manifestaciones clínicas y resultados laboratoriales. Adicionalmente, existieron diferencias entre las instituciones en los procedimientos y métodos laboratoriales empleados, lo que pudo introducir heterogeneidad en las mediciones. Finalmente, aunque el modelo seleccionado fue evaluado en una cohorte de validación reservada, esta correspondió a participantes procedentes de la misma población de estudio, por lo que constituye una validación interna y no permite establecer directamente su desempeño en otras poblaciones. En consecuencia, la generalización de los resultados debe realizarse con cautela y el modelo requiere validación externa en cohortes independientes y, de ser necesario, recalibración antes de considerar su aplicación clínica.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Zhang J. et al., en 2022, realizaron una revisión sistemática con metaanálisis titulada “The Utility of Peripheral Blood Leucocyte Ratios as Biomarkers in Neonatal Sepsis”, con el objetivo de evaluar la exactitud diagnóstica de diversos índices leucocitarios para el diagnóstico de sepsis neonatal. La calidad metodológica de los estudios fue evaluada mediante la herramienta QUADAS-2, incluyéndose finalmente 38 estudios, de los cuales 34 fueron prospectivos, tres retrospectivos y uno transversal, con un total de 8 485 participantes. De estos, siete estudios, con un total de 751 neonatos, aportaron información específica sobre el NLR. Los estudios incluidos utilizaron como patrón de referencia el hemocultivo positivo para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Los resultados mostraron que el NLR presentó una sensibilidad del 73 % (IC95%: 0,68–0,78), una especificidad del 69 % (IC95%: 0,57–0,79) y un AUC de 0,75 (IC95%: 0,71–0,79). Los autores concluyeron que el NLR, por sí solo, podría no ser suficientemente preciso para el diagnóstico de sepsis neonatal y que la evidencia disponible aún era limitada debido al reducido número de estudios y a la heterogeneidad observada entre ellos. (Zhang J. et al., 2022)

En el año 2023, Bai L. et al. realizaron en China una revisión sistemática con metaanálisis titulada “Comparison of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for the Diagnosis of Neonatal Sepsis”, con el objetivo de comparar el rendimiento diagnóstico del NLR y del ratio plaquetas-linfocitos (PLR) para el diagnóstico de sepsis. Se incluyeron 13 estudios observacionales con un total de 2610 participantes procedentes de Turquía, China, Indonesia, India, Israel y Egipto, correspondientes a diseños retrospectivos, prospectivos y transversales. Para el diagnóstico de sepsis neonatal, cuatro estudios utilizaron hemocultivo, dos emplearon criterios clínicos y siete combinaron ambos; mientras que el NLR y el PLR fueron evaluados como pruebas índices. Asimismo, la calidad metodológica fue valorada mediante la herramienta QUADAS-2.

Los resultados mostraron que el NLR presentó una sensibilidad del 76 % (IC95%: 0,61–0,87), una especificidad del 82 % (IC95%: 0,68–0,91) y un AUC de 0,86 (IC95%: 0,83–

0,89). Los autores concluyeron que el NLR y el PLR presentaron una exactitud diagnóstica similar para el diagnóstico de sepsis neonatal; sin embargo, recomendaron interpretar los resultados con cautela debido al alto riesgo de sesgo y a la heterogeneidad observada entre los estudios incluidos. (Bai et al, 2023)

Chen J. et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en el mismo año, titulada "Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis", con el objetivo de evaluar el rendimiento diagnóstico del NLR en la sepsis neonatal. Se incluyeron 30 estudios, de los cuales 20 fueron prospectivos y 10 retrospectivos, evaluados mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS), con un total de 2 328 neonatos con sepsis confirmada mediante hemocultivo positivo y 1 800 controles procedentes de Turquía, Indonesia, Egipto, Pakistán, Kazajistán, China, Australia, India y Estados Unidos.

El metaanálisis mostró que el NLR fue significativamente mayor en los recién nacidos con sepsis neonatal, con una sensibilidad del 79 % (IC95%: 62–90), una especificidad del 91 % (IC95%: 73–97), una LR+ de 8,88 (IC95%: 2,65–29,80), una LR– de 0,21 (IC95%: 0,10–0,45) y una DOR de 40,42 (IC95%: 7,48–218,38). Los autores concluyeron que el NLR constituye un biomarcador prometedor que puede incorporarse a la práctica clínica como apoyo para el diagnóstico de la sepsis neonatal. (Chen J. et al., 2023)

En 2018, Omran A. et al., realizaron un estudio prospectivo de casos y controles titulado "Salivary C-reactive Protein, Mean Platelet Volume and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Diagnostic Markers for Neonatal Sepsis" en Egipto, con el objetivo de evaluar la utilidad diagnóstica de la proteína C reactiva salival, el volumen plaquetario medio (VPM), el NLR y el PLR para el diagnóstico de sepsis neonatal. La muestra estuvo conformada por 70 recién nacidos a término, de los cuales 35 presentaron sepsis neonatal (20 con sepsis confirmada y 15 con sepsis clínica) y 35 correspondieron al grupo control. El diagnóstico de sepsis clínica se estableció mediante la historia clínica, los hallazgos clínicos, los hallazgos de laboratorio y el hemocultivo.

Con un punto de corte del NLR de 2,7, se obtuvo un AUC de 0,791 (IC95%: 0,680–0,903), una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 57,1 %. Los autores concluyeron que el NLR constituye un biomarcador con potencial utilidad para el diagnóstico de sepsis neonatal; sin embargo, recomendaron realizar estudios con muestras de mayor tamaño para confirmar estos hallazgos. (Omran et al., 2018)

En Indonesia, en el mismo año, Ruslie R. et al. realizaron un estudio analítico retrospectivo titulado “Bacterial Pattern and Role of Laboratory Parameters as Marker for Neonatal Sepsis”, con el objetivo de evaluar el patrón bacteriano de la sepsis neonatal y comparar el rendimiento diagnóstico de diferentes parámetros de laboratorio para su identificación. La muestra estuvo conformada por 94 neonatos con sospecha clínica de sepsis neonatal atendidos en la División de Perinatología del Hospital General Adam Malik de Medan. El diagnóstico se estableció mediante hemocultivo, clasificándose 52 casos de sepsis confirmada y 42 de sepsis sospechada, de acuerdo con los criterios de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference de 2005. Los parámetros evaluados incluyeron hemograma completo, glucosa sérica, proteína C reactiva, procalcitonina y NLR.

Con un punto de corte del NLR de 9,4, se obtuvo un AUC de 0,692, una sensibilidad del 61,5 %, una especificidad del 66,7 %, un VPP del 69,6 %, un VPN del 58,3 %, una LR+ de 1,85, una LR– de 0,58 y una exactitud diagnóstica del 69,2 %. Los autores concluyeron que el NLR y la procalcitonina presentaron un mejor rendimiento diagnóstico para la identificación de sepsis neonatal. (Ruslie et al., 2018)

En el año 2021, Chen S. et al. realizaron en China un estudio de cohorte prospectivo titulado “Can venous cord blood neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio predict early-onset sepsis in preterm infants?”, con el objetivo de evaluar el valor diagnóstico del NLR en sangre del cordón venoso para la detección de EOS en recién nacidos prematuros. Se incluyó una cohorte prospectiva de 427 recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación, de los cuales 176 estuvieron expuestos a corioamnionitis y 251 no expuestos. El diagnóstico de EOS se estableció mediante hemocultivo positivo o por criterios de sepsis clínica, definidos por la presencia de signos clínicos y de laboratorio compatibles que requirieron tratamiento antibiótico.

En los neonatos expuestos al factor de riesgo, el punto de corte óptimo del NLR fue de 2,68, con un AUC de 0,949, una sensibilidad del 83,9 % y una especificidad del 93,3 %; mientras que, en los no expuestos, el punto de corte óptimo fue de 2,01, con un AUC de 0,852, una sensibilidad del 83,0 % y una especificidad del 76,2 %. Los autores concluyeron que el NLR en sangre del cordón venoso constituye un marcador temprano, sensible y de fácil obtención para la identificación de EOS en recién nacidos prematuros, especialmente en aquellos expuestos a corioamnionitis. (Chen S. et al., 2021)

En dicho año, Sumitro K. et al. realizaron en Indonesia, un estudio observacional analítico de corte transversal titulado “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Alternative Marker of Neonatal Sepsis in Developing Countries”, con el objetivo de analizar el NLR como marcador alternativo para la identificación de sepsis neonatal. Mediante un muestreo consecutivo, se incluyeron 104 recién nacidos ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales con sospecha clínica de sepsis neonatal. Todos los pacientes fueron sometidos a hemograma, proteína C reactiva y hemocultivo antes del inicio de la antibioticoterapia. El diagnóstico se estableció mediante hemocultivo, clasificándose en 52 casos de sepsis confirmada y 52 de sepsis sospechada.

Con un punto de corte del $\text{NLR} \geq 2,12$, se obtuvo un AUC de 0,630, con una sensibilidad del 80,8 %, una especificidad del 42,3 %, un VPP del 58,3 %, un VPN del 68,8 % y una precisión del 62,5 %. Al combinarse con una proteína C reactiva $\geq 2,70$ mg/dL, el AUC aumentó a 0,725, con una sensibilidad del 75,0 %, una especificidad del 67,3 %, un VPP del 69,6 %, un VPN del 72,9 % y una precisión del 71,2 %. Los autores concluyeron que el NLR constituye un marcador alternativo, sencillo y de bajo costo para la identificación de sepsis neonatal, especialmente en países en desarrollo, y que su rendimiento diagnóstico mejora cuando se combina con la proteína C reactiva. (Sumitro et al., 2021)

Zhang S. et al., en 2021, realizaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Afiliado de la Universidad de Yanbian (China) un estudio descriptivo titulado “Platelet-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Predictive Biomarkers for Early-onset Neonatal Sepsis”, con el objetivo de evaluar el rendimiento diagnóstico del NLR para la identificación de EOS. La muestra incluyó 124 recién nacidos, de los cuales 74 presentaron EOS y 50 conformaron el grupo control. El diagnóstico de EOS se estableció mediante hemocultivo positivo obtenido durante los tres primeros días de vida, asociado a signos clínicos de infección sistémica.

Se identificó al NLR como un predictor independiente de EOS ($p = 0,003$). Con un punto de corte $\geq 3,169$ presentó un AUC de 0,788 (IC95%: 0,708–0,868), una sensibilidad del 77 %, una especificidad del 78 %, VPP del 85 % y VPN del 75 %. Los autores concluyeron que el NLR y el PLR presentaron un alto valor predictivo para la EOS; sin embargo, el NLR mostró un mejor rendimiento diagnóstico que el PLR. (Zhang S. et al., 2021)

En 2021, Delgado C. et al., publicaron en Ecuador un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y de cohorte transversal, titulado “Índice neutrófilo-linfocito (NLR) vs. índice plaqueta-linfocito (PLR) como factor pronóstico de sepsis neonatal en pacientes del Hospital General Guasmo Sur en el periodo septiembre 2019–diciembre 2020”, con el objetivo de comparar el rendimiento diagnóstico del NLR y del PLR para la identificación de sepsis neonatal. Se incluyeron 78 recién nacidos tras aplicar los criterios de selección, de ellos 20 fueron sepsis confirmadas y 58 fueron sospechas. El diagnóstico se estableció mediante criterios clínicos y de laboratorio, empleándose el hemocultivo como prueba de referencia para evaluar el rendimiento diagnóstico de ambos índices.

Mediante el análisis de curvas ROC y el índice de Youden, el punto de corte óptimo para el NLR fue de 4,427, con un AUC de 0,495. Con dicho punto de corte, el NLR presentó una sensibilidad del 30 %, una especificidad del 82,8 %, un VPP del 37,5 %, un VPN del 77,4 % y una exactitud diagnóstica del 69,2 %. El PLR mostró un AUC de 0,534 y un mejor rendimiento diagnóstico global que el NLR. Los autores concluyeron que el PLR presentó mayor utilidad diagnóstica que el NLR; sin embargo, ninguno alcanzó una capacidad discriminativa suficiente para emplearse como prueba diagnóstica de forma aislada. (Delgado et al., 2021)

Jacho A. et al., en 2024, realizaron un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de Ecuador, titulado “Sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo-linfocítico en sepsis neonatal temprana”, con el objetivo de establecer el punto de corte óptimo y evaluar la sensibilidad y especificidad del NLR para la detección de EOS. Se revisaron 260 expedientes clínicos de recién nacidos con sospecha de EOS atendidos entre 2017 y 2021; tras aplicar los criterios de selección, se incluyeron 102 pacientes, de los cuales 54 presentaron sepsis confirmada y 48 permanecieron con sospecha de sepsis neonatal. El diagnóstico se estableció mediante el resultado del hemocultivo obtenido a las 72 horas, clasificándose a los pacientes en sepsis confirmada o sospecha de sepsis.

Con un punto de corte del $NLR \geq 0,86$, se obtuvo un AUC de 0,461 (IC95%: 0,346–0,576), una sensibilidad del 98,1 %, una especificidad del 85,4 %, un VPP del 57,0 % y un VPN del 88,9 %. Los autores concluyeron que, aunque el NLR presentó una elevada sensibilidad, su bajo AUC limita su utilidad como marcador diagnóstico cuando se emplea

de forma aislada, por lo que recomendaron realizar estudios prospectivos con muestras de mayor tamaño y otros biomarcadores. (Jacho et al., 2024)

En el año 2023, Neal S. et al. realizaron un estudio observacional de desarrollo de un modelo predictivo titulado “Diagnosing Early-Onset Neonatal Sepsis in Low-Resource Settings: Development of a Multivariable Prediction Model”, con el objetivo de desarrollar un modelo multivariable para la identificación temprana de EOS en entornos con recursos limitados. Se incluyó una cohorte de 2628 recién nacidos hospitalizados con sospecha de infección. El diagnóstico de EOS se estableció mediante hemocultivo positivo o diagnóstico clínico compatible de acuerdo con los criterios establecidos por cada centro participante.

Para el desarrollo del modelo se empleó regresión logística multivariable, incorporándose variables clínicas como temperatura corporal, frecuencia respiratoria, fiebre materna, ruptura prolongada de membranas, líquido amniótico fétido, retracciones torácicas, quejido respiratorio e hipoactividad. El modelo presentó un AUC de 0,74; con el punto de corte óptimo de 0,12 alcanzó una sensibilidad del 65 %, una especificidad del 74 %, un VPP del 24 %, un VPN del 94%, una LR+ del 2,4 y una LR– del 0,5. Los autores concluyeron que un modelo basado únicamente en variables clínicas rutinarias presenta una capacidad discriminativa aceptable para identificar EOS y puede constituir una herramienta útil en establecimientos con recursos limitados. (Neal et al., 2023)

Tan X. et al., en 2024, realizaron en China un estudio retrospectivo titulado “Constructing a Predictive Model for Early-Onset Sepsis in Neonatal Intensive Care Unit Newborns Based on SHAP Explainable Machine Learning”, con el objetivo de desarrollar y explicar un modelo predictivo para la identificación temprana de EOS en recién nacidos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Se incluyeron 430 recién nacidos, dividiéndose aleatoriamente en un conjunto de entrenamiento de 322 casos (75%) y un conjunto de prueba de 108 casos (25%), clasificándose los pacientes de acuerdo con el diagnóstico de EOS establecido mediante criterios clínicos, hallazgos de laboratorio y hemocultivo establecidos en el “Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis” in 2019.

Para el desarrollo del modelo se compararon diferentes algoritmos de aprendizaje automático, entre ellos CatBoost, Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine,

redes neuronales multicapa y regresión logística; además, se utilizaron los métodos LASSO y SHAP para la selección e interpretación de las variables predictoras. El modelo CatBoost obtuvo el mejor rendimiento diagnóstico, con un AUC de 0,975, una sensibilidad de 88,9 %, una especificidad de 92,6 % y una exactitud de 91,7 %; identificándose como variables predictoras más importantes la frecuencia respiratoria, la procalcitonina, el recuento leucocitario, la fiebre y el líquido amniótico turbio. Los autores concluyeron que los modelos de aprendizaje automático permiten identificar precozmente a los recién nacidos con alto riesgo de EOS y pueden contribuir a optimizar la toma de decisiones clínicas. (Tan et al., 2024)

En el año 2025, Lowther E. et al. realizaron un estudio de desarrollo de modelos predictivos titulado “Predicting Risk of Early-Onset Sepsis in Low-Resource Neonatal Units Using Routine Healthcare Data”, con el objetivo de desarrollar y comparar modelos estadísticos y de aprendizaje automático para la predicción de EOS utilizando información clínica obtenida de la atención rutinaria. Se incluyeron 18 345 recién nacidos atendidos en unidades neonatales de países de bajos recursos, de los cuales 917 fueron diagnosticados con EOS (664 sepsis clínica y 253 sepsis confirmada); posteriormente el total fue dividido aleatoria y estratificadamente en un conjunto de entrenamiento (75%) y un conjunto de evaluación (25%). El diagnóstico de EOS se estableció mediante hemocultivo positivo, diagnóstico clínico o muerte atribuible a sepsis neonatal.

Se desarrollaron modelos mediante regresión logística, LightGBM y K-nearest neighbours, evaluándose su rendimiento mediante curvas ROC. El modelo basado en LightGBM, cuya variable predictora más importante fue la edad al ingreso, seguido de la presencia de vómitos, RPM y saturación de oxígeno; presentó un AUC de 0,712, con una sensibilidad del 85,2%, una especificidad de 38,9 %, un VPP del 6,8 %, un VPN del 98 %, una LR+ de 1,39 y una LR– del 0,38. Los autores concluyeron que los algoritmos de aprendizaje automático pueden mejorar la identificación temprana de recién nacidos con riesgo de EOS y servir como herramientas de apoyo para la toma de decisiones clínicas en establecimientos con recursos limitados. (Lowther et al., 2025)

Kainth D. et al., en 2026, realizaron un estudio multicéntrico de desarrollo y validación de un modelo predictivo en India, titulado “A Machine Learning Model for Prediction of Early-Onset Neonatal Sepsis in Low-Income and Middle-Income Countries: Development and Validation Study”, con el objetivo de desarrollar y validar externamente un modelo de

aprendizaje automático para la identificación temprana de EOS en países de ingresos bajos y medianos. Se incluyeron 2 924 recién nacidos, de los cuales 548 presentaron EOS confirmada mediante hemocultivo, se dividieron en cohortes de entrenamiento (80 %) y de validación (20 %). Para el desarrollo del modelo se utilizaron algoritmos de aprendizaje automático, entre ellos Random Forest, así como técnicas de selección de variables mediante Boruta y LASSO, realizándose posteriormente una validación externa.

Las variables principales del modelo final fueron el centro de estudio y la edad al momento de la sospecha, seguidas de la variable prueba de detección de sepsis, el peso al nacer, la edad gestacional, la duración de la rotura de membranas y el llenado capilar prolongado (>3 s). El modelo final alcanzó una sensibilidad del 90,2 %, una especificidad del 40,6 %, y un VPN del 95,1 %; así como una sensibilidad del 90,3 % junto con una especificidad del 40,5 % y un VPN del 94,2 % en la cohorte de validación; demostrando una elevada capacidad para descartar EOS y reducir el uso innecesario de antibioticoterapia. Los autores concluyeron que el modelo desarrollado constituye una herramienta prometedora para apoyar el diagnóstico temprano de EOS y optimizar el manejo clínico de los recién nacidos en países con recursos limitados. (Kainth et al., 2026)

En el año 2026, Hyde E. et al. realizaron un estudio retrospectivo de desarrollo y validación de un modelo diagnóstico titulado “Development and Validation of a Diagnostic Model for Late-Onset Neonatal Sepsis Using the Haematological Profile”, con el objetivo de desarrollar y validar un modelo predictivo para el diagnóstico de LOS a partir de parámetros hematológicos obtenidos en el hemograma. Se incluyó una cohorte de recién nacidos hospitalizados, dividida en muestras de desarrollo y validación externa. El diagnóstico se estableció mediante hemocultivo positivo. Las variables hematológicas se evaluaron mediante regresión logística multivariable, incluyendo el NLR, construyéndose posteriormente un modelo diagnóstico denominado NICIS constituida por ocho variables.

El rendimiento diagnóstico se evaluó mediante curvas ROC y análisis de calibración. El NLR presentó un AUC de 0,825, con una sensibilidad del 76,7 % y una especificidad del 76,3 %; mientras que el modelo multivariable mostró un mejor rendimiento discriminativo que el NLR aislado, alcanzando un AUC de 0,906, con una sensibilidad del 77,0 % y una especificidad del 91,2 %. Los autores concluyeron que la combinación de parámetros hematológicos en un modelo predictivo incrementa la capacidad diagnóstica para la sepsis

neonatal respecto al uso individual del NLR, constituyendo una herramienta potencial para la práctica clínica. (Hyde et al., 2026)

2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES

Rumi S., en 2018, realizó en Lima el estudio titulado “Valor de la razón neutrófilo-linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo”, con el objetivo de evaluar el valor predictivo del NLR para la detección de EOS. Se desarrolló un estudio observacional, analítico, retrospectivo y de pruebas diagnósticas, que incluyó 213 neonatos con sospecha de EOS, de los cuales 83 presentaron sepsis confirmada mediante hemocultivo positivo y 130 sepsis probable con hemocultivo negativo.

Mediante el análisis de curvas ROC se determinó un punto de corte óptimo del NLR $\geq 6,18$; con un AUC de 0,423 ($p < 0.005$), con el que se obtuvo una sensibilidad del 55,4 %, una especificidad del 86,9 %, un VPP del 73,0 %, un VPN del 75,3 % y una exactitud diagnóstica del 75,0 %. Los autores concluyeron que el índice neutrófilo-linfocito constituye un factor predictor de EOS en los neonatos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo. (Rumi, 2018).

En 2019, Mamani C., realizó en la región de Puno el estudio titulado “Índice neutrófilo-linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón, 2018”, con el objetivo de determinar el índice neutrófilo-linfocito como predictor de EOS en prematuros. Se desarrolló un estudio descriptivo, retrospectivo y de cohorte transversal, que incluyó una muestra de 46 neonatos prematuros con diagnóstico de EOS, de ellos, 16 tuvieron hemocultivo positivo y 30 fueron negativos.

Mediante el análisis de la curva ROC se estableció un punto de corte óptimo del NLR de 5,34; con un AUC de 0,898 ($p < 0,05$). Con este punto de corte se obtuvo una sensibilidad del 75%, una especificidad del 96,6%, un VPP del 92%, un VPN del 87 % y una exactitud diagnóstica del 89 %. Además, el índice Kappa fue de 0,574, indicando una concordancia diagnóstica moderada. Los autores concluyeron que el índice neutrófilo-linfocito es útil como predictor de EOS en prematuros. (Mamani, 2019)

Valencia W., en 2021, realizó en Cajamarca el estudio titulado “Razón neutrófilo linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital

Regional Docente de Cajamarca, 2020”, con el objetivo de determinar la utilidad diagnóstica del NLR en términos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN como predictor de EOS. Se desarrolló un estudio observacional, analítico y de pruebas diagnósticas, que incluyó una muestra de 49 neonatos con sepsis neonatal, de los cuales 24 correspondieron a casos confirmados mediante hemocultivo positivo y criterios clínicos, mientras que 25 fueron casos probables con hemocultivo negativo.

Mediante el análisis de la curva ROC se determinó un punto de corte óptimo del NLR de 2,92; con un AUC superior al azar ($> 0,5$), obteniéndose una sensibilidad del 54,2 %, especificidad del 60 %, VPP del 56,5 %, VPN del 57,7 % y una exactitud diagnóstica del 57,1 %. Además, el coeficiente Kappa fue de 0,78, indicando buena concordancia entre el NLR y el hemocultivo. Los autores concluyeron que el NLR constituye un marcador rápido, sencillo, útil y costo-efectivo para el diagnóstico de EOS en el Hospital Regional Docente de Cajamarca. (Valencia, 2021)

En el año 2024, Bustamante E. y De la Barrera S. realizaron una revisión sistemática con metaanálisis titulada “Diagnostic Accuracy of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Patients with Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis”, con el objetivo de evaluar la exactitud diagnóstica del NLR y del PLR en pacientes con sepsis neonatal. Se incluyeron ocho estudios observacionales (cuatro de casos y controles y cuatro transversales), con un total de 2930 pacientes.

Para el NLR se obtuvo una sensibilidad del 75,8 %, una especificidad del 82,7 % y un AUC de 0,853; mientras que para el PLR la sensibilidad fue del 79,8 %, la especificidad del 88,4 % y el AUC de 0,90. Los autores concluyeron que ambos biomarcadores demostraron buena exactitud diagnóstica para identificar sepsis neonatal; pero, por el alto riesgo de sesgo, la imprecisión y la inconsistencia de los estudios incluidos, no recomendaron su uso rutinario como herramienta diagnóstica única en la práctica clínica. (Bustamante et al., 2024)

Bermeo K., en 2025, realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal y de casos y controles, titulado “Índice neutrófilo linfocito (INL) como predictor para sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital María Auxiliadora, Lima-Perú, 2021–2023”, con el objetivo de evaluar si el índice neutrófilo-linfocito (INL)

es un predictor de EOS. La muestra estuvo conformada por 204 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal, distribuidos en 69 casos (EOS) y 135 controles (LOS).

El punto de corte óptimo del INL fue de 2,50; con un AUC de 0,95, obteniéndose una sensibilidad del 82,4 %, una especificidad del 71,1 %, un VPP del 20,6 %, un VPN del 97,8 %, una LR+ de 2,85 y una LR- de 0,25. Los autores concluyeron que el INL constituye un predictor de EOS en los recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital María Auxiliadora. (Bermeo, 2025)

2.2. MARCO CONCEPTUAL

2.2.1. SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal es un síndrome clínico secundario a una infección sospechada o confirmada que ocurre durante los primeros 28 días de vida y puede ocasionar disfunción orgánica y muerte si no se diagnostica y trata oportunamente. Debido a las particularidades fisiológicas e inmunológicas del recién nacido, aún no existe una definición universalmente aceptada, por lo que el diagnóstico continúa basándose en la integración de antecedentes perinatales, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y estudios microbiológicos, sin que exista un único criterio capaz de confirmar o descartar la enfermedad de forma temprana (Wynn, 2020; Singer et al., 2016; Shane & Stoll, 2014).

Según el momento de aparición, la sepsis neonatal se clasifica en sepsis neonatal temprana (EOS) y sepsis neonatal tardía (LOS). La EOS suele manifestarse durante las primeras 72 horas de vida y se relaciona principalmente con transmisión vertical de microorganismos maternos, mientras que la LOS aparece posteriormente y se asocia, en mayor medida, con transmisión horizontal y exposición a procedimientos invasivos o al ambiente hospitalario. Debido a sus diferencias epidemiológicas, microbiológicas y fisiopatológicas, ambas entidades deben analizarse por separado. En la presente investigación se abordará exclusivamente la EOS, por corresponder al objeto de estudio. (Puopolo et al., 2018; Bizzarro et al., 2020; Gupta & Sankar, 2020).

2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis neonatal sigue representando una importante causa de morbilidad y mortalidad en esta etapa de la vida, principalmente en países de ingresos bajos y medios. Las dificultades para

acceder a una atención perinatal adecuada, así como para lograr un diagnóstico temprano y brindar tratamiento especializado, aumentan la probabilidad de resultados desfavorables. Su frecuencia y rápida evolución clínica la convierten en un relevante problema de salud pública, especialmente entre los recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer. (Fleischmann-Struzek et al., 2018; Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020).

La incidencia de la enfermedad varía entre regiones. En países de altos ingresos, el tamizaje materno para *Streptococcus agalactiae* y la profilaxis de antibióticos intraparto han reducido significativamente la EOS; sin embargo, en países de ingresos bajos y medios continúa siendo frecuente debido a la elevada prevalencia de infecciones maternas, la prematuridad y las limitaciones en la atención neonatal. (Puopolo et al., 2018; Fleischmann-Struzek et al., 2018)

En el Perú, la sepsis neonatal constituye una causa importante de hospitalización y mortalidad neonatal, principalmente en recién nacidos prematuros o con factores de riesgo perinatales. Estudios nacionales han identificado como factores asociados la prematuridad, el bajo peso al nacer, la ruptura prolongada de membranas, la corioamnionitis y la necesidad de procedimientos invasivos, resaltando la importancia de disponer de herramientas diagnósticas que permitan una identificación temprana de los pacientes con mayor probabilidad de infección. (Vizcarra et al., 2022; Beltrán & Cruz, 2020; Cerna & Baca, 2017)

2.2.3. ETIOLOGÍA

La etiología de la sepsis neonatal depende del momento de aparición de la infección y de la vía de transmisión. En la EOS predominan los microorganismos adquiridos por transmisión vertical durante el embarazo, el trabajo de parto o el nacimiento, mientras que la LOS se relaciona principalmente con transmisión horizontal, asociada al ambiente hospitalario y a procedimientos invasivos. (Shane & Stoll, 2014; Puopolo et al., 2018; Bizzarro et al., 2020).

En la EOS, los principales agentes etiológicos son *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*. La implementación del tamizaje materno y de la profilaxis de antibióticos intraparto ha disminuido la incidencia de infecciones por *S. agalactiae* en diversos países, observándose un incremento relativo de las producidas por bacilos gramnegativos, especialmente *E. coli*. Estas variaciones epidemiológicas resaltan la importancia de

conocer el perfil microbiológico local para orientar el tratamiento antibiótico empírico. (Puopolo et al., 2018; Shane & Stoll, 2014; Flannery & Puopolo, 2022).

Aunque actualmente *Listeria monocytogenes* representa una proporción menor de los casos de EOS, continúa siendo un patógeno de gran importancia clínica por la gravedad de las infecciones que ocasiona, incluyendo bacteriemia, meningitis y sepsis diseminada. Por ello, mantiene relevancia dentro del esquema antibiótico empírico inicial en recién nacidos con sospecha de EOS. (Puopolo et al., 2018; Flannery & Puopolo, 2022; CDC, 2024).

En la LOS predominan microorganismos adquiridos tras el nacimiento, como estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y especies de *Candida*, cuya aparición se relaciona con la estancia hospitalaria prolongada y el empleo de dispositivos invasivos. En el Perú, el perfil microbiológico presenta variaciones entre hospitales, predominando en muchos centros las bacterias gramnegativas, lo que hace indispensable la vigilancia epidemiológica local para optimizar las estrategias terapéuticas. (Gupta & Sankar, 2020; Bizzarro et al., 2020; Vizcarra et al., 2022; Beltrán & Cruz, 2020)

2.2.4. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la sepsis neonatal se inicia con la invasión de microorganismos al torrente sanguíneo, desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica mediada por la activación de la inmunidad innata. Los componentes bacterianos son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), especialmente los receptores tipo Toll (TLR), presentes en neutrófilos, monocitos y macrófagos, promoviendo la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL)-1 β e IL-6. (Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020).

En condiciones normales, la respuesta inflamatoria contribuye al control de la infección; sin embargo, cuando es excesiva o desregulada produce alteraciones en la permeabilidad vascular, activación de la coagulación, disfunción endotelial e hipoperfusión tisular, favoreciendo el desarrollo de lesión multiorgánica. Debido a la inmadurez inmunológica del recién nacido, especialmente del prematuro, estos mecanismos pueden progresar rápidamente hacia un cuadro de sepsis grave o choque séptico. (Singer et al., 2016; Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020).

Durante este proceso se producen modificaciones importantes en el hemograma. La respuesta inflamatoria estimula la liberación de neutrófilos desde la médula ósea hacia el torrente sanguíneo, mientras que la apoptosis y redistribución de los linfocitos ocasionan linfopenia relativa. Estos cambios explican el incremento del ratio neutrófilo-linfocito (NLR), biomarcador que refleja el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y la regulación inmunológica, constituyendo el fundamento biológico de su utilidad como herramienta diagnóstica en la sepsis neonatal. (Chen J. et al., 2023; Bai et al., 2023; Zhang J. et al., 2022)

2.2.5. FACTORES DE RIESGO

La EOS es una enfermedad multifactorial cuyo desarrollo depende de la interacción entre factores maternos, obstétricos y neonatales. La identificación de estos factores permite reconocer a los recién nacidos con mayor probabilidad de desarrollar infección invasiva y constituye un componente esencial para la evaluación clínica inicial, especialmente cuando las manifestaciones clínicas aún son inespecíficas. (Puopolo et al., 2018; Kuzniewicz et al., 2017; Wynn, 2020).

2.2.5.1. Factores de riesgo maternos y obstétricos

Los factores maternos y obstétricos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la EOS al favorecer la transmisión vertical de microorganismos desde la madre hacia el feto o el recién nacido. Entre los factores con mayor evidencia se encuentran la colonización materna por *Streptococcus agalactiae*, la bacteriuria por estreptococo del grupo B, la fiebre intraparto, la ruptura prolongada de membranas, la corioamnionitis y el parto pretérmino, condiciones que incrementan significativamente la exposición fetal a microorganismos potencialmente patógenos. (Puopolo et al., 2018; Shane & Stoll, 2014; Flannery & Puopolo, 2022).

Otras condiciones maternas, como la diabetes gestacional, los trastornos hipertensivos del embarazo y las infecciones del tracto urinario o del líquido amniótico, también se han asociado con un mayor riesgo de infección neonatal al favorecer un ambiente intrauterino inflamatorio o incrementar la probabilidad de transmisión vertical. Debido a ello, la identificación de estos antecedentes resulta esencial para la evaluación inicial del recién nacido con sospecha de EOS. (Benjamin et al., 2020; Shane & Stoll, 2014; Puopolo et al., 2018).

2.2.5.2. Factores de riesgo neonatales

Entre los factores propios del recién nacido, la prematuridad y el bajo peso al nacer constituyen los principales determinantes para el desarrollo de EOS. Ambas condiciones se asocian con una inmadurez estructural y funcional del sistema inmunológico, caracterizada por una menor transferencia transplacentaria de inmunoglobulina G materna, alteraciones en la actividad del complemento y disminución de la capacidad fagocítica, lo que incrementa la susceptibilidad a desarrollar infecciones invasivas durante los primeros días de vida. (Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020; Bizzarro et al., 2020).

Estudios realizados en población peruana también han identificado la prematuridad, el bajo peso al nacer y las complicaciones perinatales como factores asociados al desarrollo de sepsis neonatal y a una mayor mortalidad. Asimismo, en los recién nacidos con compromiso clínico desde el nacimiento, la necesidad de procedimientos invasivos durante las primeras horas de vida, como accesos venosos, catéteres umbilicales o soporte ventilatorio, puede coexistir con otros factores perinatales e incrementar la probabilidad de desarrollar EOS. Por ello, estos antecedentes deben valorarse conjuntamente con la evaluación clínica y los estudios de laboratorio durante el proceso diagnóstico. (Vizcarra et al., 2022; Beltrán & Cruz, 2020; Gupta & Sankar, 2020; Bizzarro et al., 2020).

2.2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la EOS son inespecíficas y pueden confundirse con otras patologías propias del período neonatal, lo que dificulta su reconocimiento oportuno. La presentación clínica depende de diversos factores, entre ellos la edad gestacional, la virulencia del microorganismo y el estado inmunológico del recién nacido, pudiendo evolucionar desde signos sutiles hasta compromiso multiorgánico en pocas horas. (Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020; Bizzarro et al., 2020).

Las manifestaciones más frecuentes incluyen dificultad respiratoria, apnea, taquipnea, intolerancia a la alimentación, letargia, irritabilidad, alteraciones de la temperatura corporal, hipotonía, inestabilidad hemodinámica y cambios en la perfusión periférica. No obstante, ninguno de estos hallazgos posee suficiente sensibilidad o especificidad para confirmar o descartar el diagnóstico de EOS, por lo que siempre deben interpretarse junto

con los factores de riesgo perinatales y los exámenes de laboratorio. (Puopolo et al., 2018; Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020)

2.2.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la sepsis neonatal continúa siendo un reto debido a la ausencia de una definición universalmente aceptada, la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas y las limitaciones de las pruebas diagnósticas disponibles. Esta situación puede retrasar el tratamiento oportuno o favorecer el uso innecesario de antibióticos, por lo que la evaluación debe integrar la información clínica, epidemiológica y de laboratorio. (Wynn, 2020; Shane & Stoll, 2014; Puopolo et al., 2018).

2.2.7.1. Evaluación clínica y exámenes auxiliares

La sospecha de EOS se establece a partir de la presencia de factores de riesgo perinatales y manifestaciones clínicas compatibles con infección. Debido a que ninguna prueba de laboratorio posee suficiente precisión diagnóstica por sí sola, el hemograma, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y otros reactantes de fase aguda deben interpretarse de forma conjunta con la evolución clínica del paciente. (Puopolo et al., 2018; Wynn, 2020; Shane & Stoll, 2014).

El hemograma continúa siendo uno de los estudios iniciales más utilizados por su disponibilidad y bajo costo. Parámetros como el recuento total de leucocitos, el número absoluto de neutrófilos, el índice de neutrófilos inmaduros y las alteraciones plaquetarias pueden orientar hacia la presencia de infección; sin embargo, su rendimiento diagnóstico depende de la edad gestacional, el momento de la toma de la muestra y la evolución clínica del recién nacido. (Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020).

Los reactantes de fase aguda, principalmente la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), constituyen herramientas complementarias para la evaluación de la respuesta inflamatoria. La PCR presenta una elevación más tardía, por lo que una determinación aislada durante las primeras horas de vida puede mostrar una sensibilidad limitada. En contraste, la PCT aumenta de manera más precoz; sin embargo, sus concentraciones también pueden elevarse fisiológicamente durante las primeras 48 horas posteriores al nacimiento, situación que debe considerarse al interpretar los resultados. En consecuencia, ambos biomarcadores son de mayor

utilidad cuando se analizan junto con la evolución clínica y otros hallazgos de laboratorio. (Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020; Bizzarro et al., 2020).

2.2.7.2. Hemocultivo y patrón de referencia diagnóstico

El hemocultivo continúa siendo el estándar de referencia microbiológico para confirmar la sepsis neonatal, ya que permite identificar el microorganismo causal y orientar el tratamiento antimicrobiano específico. Sin embargo, su sensibilidad puede verse reducida por el escaso volumen de sangre obtenido, la baja carga bacteriana, el uso previo de antibióticos y el tiempo requerido para obtener resultados, por lo que un hemocultivo negativo no excluye completamente la enfermedad. (Shane & Stoll, 2014; Wynn, 2020; Bizzarro et al., 2020).

Debido a estas limitaciones, numerosos estudios de precisión diagnóstica utilizan patrones de referencia compuestos que integran factores de riesgo, manifestaciones clínicas, hallazgos laboratoriales y resultados microbiológicos para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal. Las revisiones sistemáticas evidencian que no existe un patrón de referencia uniforme, constituyendo esta heterogeneidad una de las principales fuentes de variabilidad entre los estudios sobre biomarcadores diagnósticos. (Zhang J. et al., 2022; Bai et al., 2023; Chen J. et al., 2023; Bustamante et al., 2024).

La interpretación de cualquier biomarcador debe realizarse como parte de una evaluación diagnóstica integral y no como una prueba aislada. En este contexto, la combinación de factores de riesgo, evaluación clínica, hemograma, reactantes de fase aguda y hemocultivo constituye el enfoque más aceptado para mejorar la identificación de los recién nacidos con sospecha de EOS. (Puopolo et al., 2018; Wynn, 2020; Shane & Stoll, 2014)

2.2.8. RATIO NEUTRÓFILO-LINFOCITO (NLR)

El NLR es un biomarcador inflamatorio obtenido mediante la relación entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos en sangre periférica, ambos determinados a partir del hemograma automatizado. Este parámetro refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata y adaptativa durante los procesos inflamatorios e infecciosos, motivo por el cual ha despertado creciente interés como herramienta

complementaria para el diagnóstico de la sepsis neonatal. (Chen J. et al., 2023; Bai et al., 2023; Bustamante et al., 2024).

El principal beneficio del NLR radica en que puede obtenerse a partir de un hemograma convencional, sin requerir pruebas adicionales ni incrementar los costos de atención. Esta característica lo convierte en un biomarcador accesible, reproducible y ampliamente disponible, especialmente en establecimientos de salud con recursos limitados. (Zhang J. et al., 2022; Bai et al., 2023).

2.2.8.1. Fundamento biológico

Durante la sepsis neonatal, la activación de la respuesta inflamatoria estimula la liberación de neutrófilos desde la médula ósea hacia la circulación periférica, mientras que la apoptosis y redistribución de los linfocitos ocasionan linfopenia relativa. Como resultado, el NLR se incrementa y refleja la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la infección. (Wynn, 2020; Chen J. et al., 2023; Zhang J. et al., 2022).

A diferencia de los parámetros leucocitarios individuales, el NLR integra simultáneamente las variaciones de neutrófilos y linfocitos en un único indicador, permitiendo valorar el equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa. No obstante, sus valores pueden verse influenciados por la edad gestacional, el peso al nacer y el momento de obtención de la muestra, por lo que siempre deben interpretarse dentro del contexto clínico del paciente. (Chen J. et al., 2023; Bai et al., 2023; Shane & Stoll, 2014).

2.2.8.2. Obtención y cálculo

El NLR se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$NLR = \frac{\text{Recuento absoluto de neutrófilos}}{\text{Recuento absoluto de linfocitos}}$$

Se recomienda utilizar los recuentos absolutos, ya que reflejan con mayor precisión el número real de células circulantes y reducen el efecto de las variaciones fisiológicas propias de la fórmula leucocitaria neonatal (Chen S. et al., 2021; Zhang J. et al., 2022; Bai et al., 2023).

2.2.8.3. Utilidad diagnóstica

En los últimos años, el NLR ha sido ampliamente estudiado como biomarcador para el diagnóstico de la sepsis neonatal debido a su disponibilidad, rapidez y bajo costo. Diversas investigaciones han demostrado que los recién nacidos con sepsis presentan valores significativamente mayores de NLR en comparación con aquellos sin infección, respaldando su utilidad como herramienta complementaria para la identificación temprana de la enfermedad. (Chen J. et al., 2023; Bai et al., 2023; Zhang J. et al., 2022).

Los estudios de precisión diagnóstica muestran una considerable variabilidad en los puntos de corte y en el rendimiento del NLR, con sensibilidades reportadas entre 54 % y 98 % y especificidades entre 57 % y 97 %. Estas diferencias se atribuyen principalmente a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la edad gestacional, los criterios diagnósticos empleados y los distintos patrones de referencia utilizados para definir la sepsis neonatal. (Chen S. et al., 2021; Omran et al., 2018; Ruslie et al., 2018; Rumi, 2018; Mamani, 2019; Valencia, 2021; Jacho et al., 2024; Bermeo, 2025).

Autor	Año	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Omran et al.	2018	2,70	80,0 %	57,1 %
Ruslie et al.	2018	9,40	61,5 %	66,7 %
Rumi	2018	6,18	55,4 %	86,9 %
Mamani	2019	5,34	75,0 %	96,6 %
Sumitro et al.	2021	2,12	80,8 %	42,3%
Chen S. et al.	2021	2,68	83,9 %	93,3 %
Zhang S. et al.	2021	3,169	77,0 %	78,0 %
Valencia	2021	2,92	54,2 %	60,0 %
Delgado et al.	2021	4,427	20,0 %	94,8 %
Jacho et al.	2024	0,86	98,1 %	85,4 %
Bermeo	2025	2,50	82,4 %	71,1 %

Fuente: Elaboración propia

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis coinciden en que el NLR presenta un rendimiento diagnóstico de moderado a alto para la identificación de la sepsis neonatal. Sin embargo, también señalan que no debe emplearse como prueba diagnóstica única, sino como un biomarcador complementario que debe interpretarse junto con la evaluación clínica, los factores de riesgo perinatales y otros exámenes de

laboratorio. (Zhang J. et al., 2022; Bai et al., 2023; Chen J. et al., 2023; Bustamante et al., 2024).

2.2.8.4. Ventajas y limitaciones del NLR

Entre las principales ventajas del NLR destacan su fácil obtención, bajo costo, rapidez de cálculo y disponibilidad a partir del hemograma convencional, lo que favorece su utilización en diferentes niveles de atención. Además, al integrar la respuesta de neutrófilos y linfocitos en un único indicador, proporciona una mejor aproximación al estado inflamatorio que la interpretación aislada de cada parámetro leucocitario. (Chen J. et al., 2023; Bai et al., 2023; Bustamante et al., 2024).

No obstante, el NLR presenta limitaciones relacionadas con la variabilidad de los puntos de corte, la influencia de factores fisiológicos propios del período neonatal y la ausencia de criterios diagnósticos uniformes entre los estudios. En consecuencia, la evidencia científica respalda su uso como biomarcador complementario dentro de una estrategia diagnóstica integral, sin sustituir la evaluación clínica, el hemocultivo ni las demás pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de la sepsis neonatal. (Bustamante et al., 2024; Bai et al., 2023; Wynn, 2020).

2.2.9. TRATAMIENTO

El tratamiento de la EOS debe iniciarse de forma precoz ante la sospecha clínica, mediante la administración de antibióticos empíricos, soporte hemodinámico y manejo de las complicaciones asociadas. Posteriormente, el esquema antimicrobiano debe ajustarse según los resultados del hemocultivo, la evolución clínica y la sensibilidad del microorganismo aislado. (Shane & Stoll, 2014).

El tratamiento empírico de primera línea suele consistir en la combinación de ampicilina con un aminoglucósido, proporcionando cobertura frente a los principales patógenos causantes de EOS, como *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. El manejo debe individualizarse según la edad gestacional, el peso al nacer, los factores de riesgo y las guías clínicas vigentes. (Puopolo et al., 2018; Shane & Stoll, 2014).

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. MATERIALES

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación correspondió a un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de precisión diagnóstica, con desarrollo y validación interna de un modelo de predicción diagnóstica para sepsis neonatal temprana.

Fue de tipo **observacional**, debido a que los investigadores no realizaron intervenciones ni modificaron las variables de estudio. La información se obtuvo a partir de las historias clínicas y de los resultados de laboratorio registrados durante la atención habitual de los recién nacidos incluidos en la investigación.

Se consideró **analítico**, porque se evaluó la relación del NLR y de otras variables materno-obstétricas, neonatales, clínicas y laboratoriales con la presencia de sepsis neonatal temprana, así como su contribución al desarrollo de modelos multivariantes de predicción diagnóstica.

Fue **retrospectivo**, debido a que la información clínica y laboratorial correspondiente al periodo 2023–2025 ya se encontraba registrada antes de la ejecución del estudio y fue recopilada posteriormente mediante la revisión de historias clínicas.

Asimismo, correspondió a un estudio de **precisión diagnóstica**, porque tuvo como finalidad determinar el rendimiento del NLR como prueba índice para la identificación de sepsis neonatal temprana, comparando sus resultados con un patrón de referencia compuesto (Composite Reference Standard) previamente establecido.

Finalmente, el estudio incluyó el desarrollo y validación interna de un modelo de **predicción diagnóstica**, para lo cual se construyeron modelos multivariantes a partir del NLR y otras covariables seleccionadas, se evaluó su desempeño mediante medidas de discriminación, calibración y error de predicción, y el modelo seleccionado fue posteriormente evaluado en una cohorte de validación reservada sin reestimación de sus coeficientes.

3.1.2. UNIVERSO

El universo estuvo conformado por todos los recién nacidos atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón”, Hospital “La Caleta” y Hospital III EsSalud de Chimbote durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y diciembre de 2025.

3.1.3. POBLACIÓN

La población de estudio estuvo conformada por todos los recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón”, Hospital “La Caleta” y Hospital III EsSalud de Chimbote durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y diciembre de 2025.

3.1.4. UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de análisis estuvo constituida por cada recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana atendido en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón”, Hospital “La Caleta” y Hospital III EsSalud de Chimbote durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y diciembre de 2025, que cumplió con los criterios de selección establecidos para la investigación. La historia clínica y los registros de laboratorio constituyeron las fuentes documentales de información.

3.1.5. MUESTRA

3.1.5.1. Diseño muestral

Se empleó un muestreo no probabilístico consecutivo. Se revisaron los registros disponibles de recién nacidos con sospecha de EOS durante el periodo de estudio y se incluyeron consecutivamente todos los registros elegibles identificados durante el periodo de estudio y que cumplieron los criterios de selección. Los participantes fueron clasificados como enfermos o no enfermos mediante el patrón de referencia compuesto. La selección permitió completar los tamaños requeridos para ambas condiciones de enfermedad.

3.1.5.2. Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó inicialmente para evaluar la precisión diagnóstica del NLR mediante el módulo de cálculo de muestra para estudios de pruebas diagnósticas

del programa Epidat 4.2. Se consideraron una sensibilidad esperada de 73 % y una especificidad esperada de 69 %, obtenidas del metaanálisis de Zhang et al. (2022), un nivel de confianza del 95 % y una precisión absoluta del 5 %. Debido a que no se disponía de una estimación confiable de la prevalencia de EOS en la población de Chimbote, el número requerido se estimó independientemente para enfermos y no enfermos, obteniéndose 303 y 329 participantes, respectivamente, conformando una muestra total de 632 recién nacidos. Aunque el tamaño muestral fue calculado inicialmente para estimar los parámetros de precisión diagnóstica del NLR, el número total de participantes resultó suficiente para desarrollar posteriormente el análisis de predicción diagnóstica planteado en el estudio.

Figura 01.

Cálculo del tamaño muestral para la evaluación de la precisión diagnóstica del NLR

[1] Tamaños de muestra. Pruebas diagnósticas:

Datos:

Sensibilidad esperada:

73,000%

Especificidad esperada:

69,000%

Nivel de confianza:

95,0%

Resultados:

Precisión (%)	Tamaño de la muestra		
	Enfermos	No enfermos	Total
5,000	303	329	632
6,000	211	229	440
7,000	155	168	323
8,000	119	129	248
9,000	94	102	196
10,000	76	83	159

3.1.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.1.6.1. Criterios de inclusión:

- Recién nacidos atendidos en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón”, Hospital “La Caleta” y Hospital III EsSalud de Chimbote.
- Neonatos nacidos entre enero de 2023 y diciembre de 2025.
- Recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana, identificados mediante los siguientes diagnósticos de ingreso codificados según la CIE-10:
 - P36.0: Sepsis del recién nacido debida a estreptococo del grupo B
 - P36.8: Sepsis del recién nacido debida a otras bacterias

- P36.9: Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada
- Neonatos con al menos un factor de riesgo perinatal para sepsis neonatal temprana
- Neonatos con hemograma realizado dentro de las primeras 72 horas de vida.
- Resultados de hemograma con información suficiente para calcular el NLR

3.1.6.2. Criterios de exclusión:

- Historias clínicas con información incompleta para la clasificación mediante el patrón de referencia compuesto.
- Neonatos sin factores de riesgo perinatales para sepsis neonatal temprana.
- Historias sin hemograma o con resultados insuficientes para calcular el NLR
- Neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía.

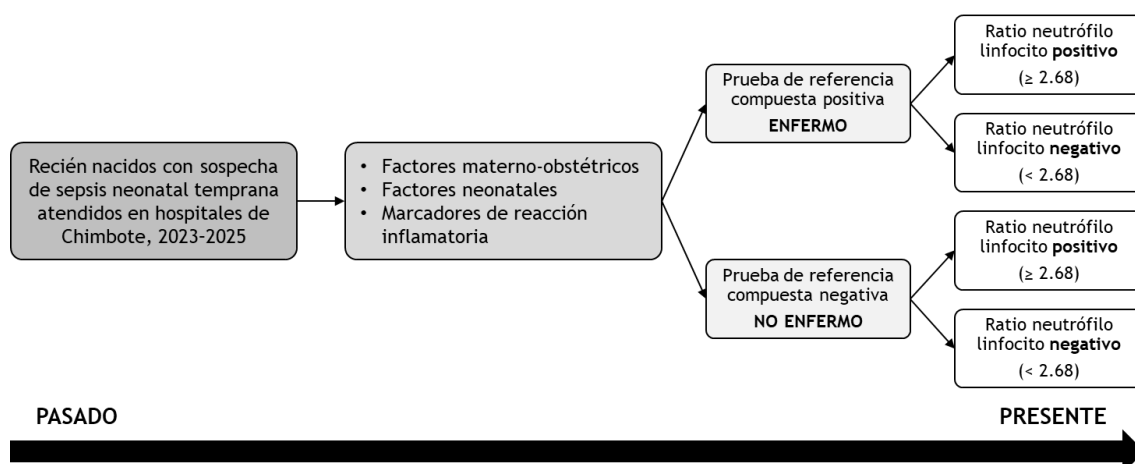
3.2. MÉTODOS

3.2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La investigación correspondió a un estudio observacional, analítico y retrospectivo de precisión diagnóstica, con desarrollo y validación interna de un modelo de predicción diagnóstica para sepsis neonatal temprana. En una primera etapa, se evaluó el rendimiento diagnóstico del NLR de forma aislada mediante medidas de discriminación y clasificación diagnóstica. Posteriormente, el NLR se incorporó como predictor base en modelos multivariantes junto con variables materno-obstétricas, neonatales y laboratoriales.

Figura 02.

Diseño de investigación



3.2.2. VARIABLES

3.2.2.1. Variables de estudio

- Variable de desenlace: Sepsis neonatal temprana, clasificada mediante el patrón de referencia compuesto.
- Prueba índice principal: NLR, evaluado de forma continua y, complementariamente, categorizado con el punto de corte 2,68.
- Covariables candidatas: Variables materno-obstétricas, neonatales y de reacción inflamatoria disponibles en las historias clínicas.

3.2.2.2. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo y escala de medición
VARIABLE DE DESENLACE				
Sepsis neonatal temprana	Respuesta inflamatoria sistémica que desarrolla el recién nacido durante sus primeras 72 horas de vida frente a un agente patógeno (Simonsen et al, 2014; Celik et al, 2022).	Neonato clasificado mediante el patrón de referencia compuesto: criterios clínicos, laboratoriales, microbiológicos, evolución clínica y duración de la antibioticoterapia	0 = No enfermo 1 = Enfermo	Cualitativa nominal dicotómica
		Categoría final asignada según el patrón de referencia compuesto y el resultado del hemocultivo	0 = No enfermo 1 = Sepsis probable o clínica 2 = Sepsis confirmada	Cualitativa nominal politómica
PRUEBA ÍNDICE PRINCIPAL				
Ratio neutrófilo linfocito	Biomarcador sanguíneo pronóstico de inflamación subclínica que muestra el estado inflamatorio del organismo (Basbus et al, 2020).	Cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos	Valor continuo del NLR	Cuantitativa continua, escala de razón
		Clasificación del NLR según el punto de corte preestablecido de 2,68. (Chen et al, 2021)	0 = NLR < 2,68 (-) 1 = NLR ≥ 2,68 (+)	Cualitativa nominal dicotómica
COVARIABLES CANDIDATAS				
Variables materno-obstétricas	Tipo de parto	Vía mediante la cual ocurrió el nacimiento	0 = Cesárea 1 = Vaginal	Cualitativa nominal dicotómica
	Control prenatal incompleto	Registro de cinco o menos controles prenatales	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Trabajo de parto distócico	Registro de alteración en el progreso del trabajo de parto, como dilatación estacionaria o periodo expulsivo prolongado	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Parto domiciliario	Nacimiento ocurrido fuera de una institución de salud	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica

Variables neonatales	Ruptura prematura de membranas ≥ 18 horas	Rotura de membranas ocurrida al menos 18 horas antes del nacimiento	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Corioamnionitis	Diagnóstico materno de corioamnionitis consignado en la historia clínica	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Fiebre materna intraparto	Registro de fiebre materna durante el trabajo de parto	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Líquido amniótico meconial espeso	Presencia de líquido amniótico meconial espeso registrada durante el parto	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	ITU materna en el tercer trimestre	Diagnóstico de infección del tracto urinario durante el tercer trimestre de gestación	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Vulvovaginitis	Diagnóstico materno de vulvovaginitis durante el embarazo	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Sexo	Sexo registrado al nacimiento	0 = Femenino 1 = Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
	Edad gestacional	Clasificación del recién nacido según semanas de gestación registrada al nacimiento	0 = A término ≥ 37 semanas 1 = Pretérmino < 37 semanas	Cualitativa nominal dicotómica
	Peso al nacer	Clasificación según el peso registrado inmediatamente después del nacimiento	0 = Normal: 2500–4000 g 1 = Extremo bajo peso: < 1000 g 2 = Muy bajo peso: 1000–1499 g 3 = Bajo peso: 1500–2499 g 4 = Macrosómico: > 4000 g	Cualitativa ordinal politómica
	Maniobras de reanimación avanzada	Intubación, compresiones torácicas o administración de medicamentos durante la reanimación neonatal	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Asfixia neonatal	Diagnóstico de asfixia neonatal consignado en la historia clínica	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Procedimientos invasivos	Colocación de procedimientos invasivos durante la atención neonatal, ya sea colocación catéter umbilical o venoso, sonda orogástrica, vía periférica, etc.	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Estado térmico	Clasificación de la temperatura corporal registrada durante las primeras 72 horas	0 = Normal 1 = Hipotermia < 36 °C 2 = Hipertermia $> 37,9$ °C	Cualitativa nominal politómica
	Frecuencia cardíaca	Clasificación de la frecuencia cardíaca registrada	0 = Normal 1 = Bradicardia < 100 lpm 2 = Taquicardia > 160 lpm	Cualitativa nominal politómica
	Apneas	Pausas respiratorias registradas en la historia clínica	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Taquipnea	Frecuencia respiratoria superior a 60 respiraciones por minuto	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica

	Dificultad respiratoria	Presencia de tirajes, aleteo nasal, quejido, retracciones u otros signos de dificultad respiratoria	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Requerimiento de oxígeno	Necesidad de oxígeno suplementario ante saturación de oxígeno inferior a 92 %	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Necesidad de ventilación	Uso de cánula de bajo flujo, CPAP o ventilación mecánica invasiva	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Cianosis o palidez	Presencia de cianosis o palidez registrada durante la evaluación clínica	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Piel marmórea o reticulada	Presencia de moteado o aspecto reticulado de la piel	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Intolerancia alimentaria	Presencia de vómitos, residuos gástricos u otra evidencia de intolerancia a la alimentación	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Distensión abdominal	Aumento del perímetro o distensión abdominal registrada clínicamente	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Deposiciones con sangre	Presencia de sangre visible en las deposiciones	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Pobre succión	Disminución o dificultad para realizar una succión adecuada	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Letargia o hipoactividad	Disminución de la actividad o del estado de alerta registrada clínicamente	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Apatía o irritabilidad	Presencia de apatía o irritabilidad anormal	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Convulsión	Episodio convulsivo registrado durante la atención neonatal	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
Variables de reacción inflamatoria	Recuento leucocitario	Clasificación del recuento total de leucocitos obtenido en el hemograma durante las primeras 12 y 24 horas de vida del neonato	0 = normal 1 = leucopenia $<5000/\text{mm}^3$ 2 = leucocitosis $>30\,000/\text{mm}^3$	Cualitativa nominal politómica
	Índice I/T $>0,20$	Cociente entre neutrófilos inmaduros y neutrófilos totales superior a 0,20	0 = $I/T \leq 0,20$ 1 = $I/T > 0,20$	Cualitativa nominal dicotómica
	Trombocitopenia	Recuento plaquetario inferior a $150\,000/\text{mm}^3$	0 = No 1 = Sí	Cualitativa nominal dicotómica
	Proteína C reactiva	Resultado de PCR interpretado según el método y el punto de referencia utilizado por cada hospital	0 = Negativa 1 = Positiva	Cualitativa nominal dicotómica

Nota. EOS = sepsis neonatal temprana; NLR = ratio neutrófilo-linfocito; CPN = control prenatal; RPM = ruptura prematura de membranas; LAM = líquido amniótico meconial; ITU = infección del tracto urinario; PCR = proteína C reactiva; I/T = índice de neutrófilos inmaduros sobre neutrófilos totales; CPAP = presión positiva continua en la vía aérea.

3.2.3. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nuestro proyecto de tesis titulado “*Precisión diagnóstica del ratio neutrófilo linfocito para sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote, 2023-2025*”, contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa (Anexo 01). Posteriormente, se solicitó la autorización de la Dirección del Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón”, Hospital “La Caleta” y Hospital III EsSalud de Chimbote para acceder a las historias clínicas de los recién nacidos incluidos en la investigación (Anexo 02).

Una vez obtenidos los permisos correspondientes (Anexo 03), se acudió al Servicio de Estadística de cada institución para identificar las historias clínicas de los recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal atendidos durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y diciembre de 2025. Posteriormente, se revisó cada historia clínica para verificar el cumplimiento de los criterios de selección establecidos en el estudio.

Los recién nacidos incluidos fueron clasificados mediante un patrón de referencia compuesto como pacientes con EOS (enfermos) o sin EOS (no enfermos). Se registraron los datos necesarios para el cálculo NLR y las demás variables contempladas en la ficha de recolección de datos (Anexo 04). Los resultados del hemograma, reactantes de fase aguda y hemocultivo se obtuvieron de las historias clínicas y correspondieron a exámenes realizados durante la atención clínica habitual, según los procedimientos operativos estándar establecidos por los laboratorios de cada hospital participante. Los investigadores no intervinieron en la toma, procesamiento ni interpretación inicial de las muestras.

La información obtenida fue codificada mediante números correlativos, omitiendo nombres, números de historia clínica u otros datos que permitieran identificar a los participantes. La base de datos fue elaborada exclusivamente por los investigadores y almacenada en un equipo protegido mediante contraseña, garantizando la confidencialidad y privacidad de la información.

Finalmente, los datos fueron organizados en una base de datos de Microsoft Excel Office 2021, para su posterior procesamiento y análisis estadístico mediante Epidat 4.2 y RStudio. Una vez completada la base, la muestra fue dividida aleatoriamente y de forma estratificada por condición de enfermedad en una cohorte de entrenamiento y otra de validación.

3.2.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó mediante la técnica de revisión documental de historias clínicas. Para ello, se utilizó una ficha de recolección de datos diseñada por los investigadores (Anexo 04. Ficha de recolección de datos del estudio), elaborada con la finalidad de registrar de manera sistemática la información necesaria para el cumplimiento de los objetivos del estudio.

La ficha de recolección de datos no constituyó un instrumento de medición, sino un formato para el registro de información previamente consignada en las historias clínicas; por ello, no requirió un proceso de validación.

La ficha de recolección de datos estuvo conformada por tres secciones:

- A. Sección 1, correspondió a los **datos generales**, donde se registraron el hospital y año de atención, número de historia clínica, tipo de parto, sexo, edad gestacional, peso al nacer y puntaje de Apgar al primer y quinto minuto.
- B. Sección 2, comprendió el **patrón de referencia compuesto**, incluyendo los factores de riesgo maternos, obstétricos, neonatales y perinatales; las manifestaciones clínicas; los criterios de laboratorio; el resultado del hemocultivo; la cobertura antibiótica recibida y la clasificación final de sepsis del paciente como no enfermos, sepsis probable/clínica o sepsis confirmada.
- C. Sección 3, correspondió a la **prueba índice**, en la que se registraron los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos, el cálculo del NLR y la clasificación final del resultado según el punto de corte de 2,68 propuesto por Chen et al. (2021).

PRUEBA ÍNDICE (RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO):

La prueba índice correspondió al NLR, calculado como el cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos, ambos obtenidos del hemograma registrado en la historia clínica del paciente. Para el análisis de precisión diagnóstica, el resultado del NLR se dicotomizó utilizando el punto de corte establecido por Chen et al. (2021), clasificando a los recién nacidos en dos categorías:

- A. Si el NLR fue mayor o igual a 2,68, nos indicó una prueba índice **POSITIVA**.
- B. Si el NLR fue menor a 2,68, nos indicó una prueba índice **NEGATIVA**.

PRUEBA DE REFERENCIA:

Debido a que el hemocultivo presenta una sensibilidad limitada y no existe una definición universalmente aceptada para la sepsis neonatal con cultivos negativos, el presente estudio empleó una prueba de referencia compuesta integrada por criterios microbiológicos, clínicos y laboratoriales. Esta decisión metodológica se fundamentó en la revisión sistemática de Hayes et al., quienes identificaron una amplia heterogeneidad en las definiciones utilizadas en los ensayos clínicos sobre sepsis neonatal; en los criterios operacionales propuestos por la European Medicines Agency (EMA) para investigación clínica; en la revisión de Klingenberg et al., que respalda el empleo de definiciones compuestas para la sepsis neonatal con hemocultivo negativo; y en la definición operacional propuesta por Chen et al., quienes clasificaron la sepsis neonatal clínica mediante la combinación de manifestaciones clínicas y alteraciones laboratoriales cuando no existía confirmación microbiológica (Hayes et al., 2023; EMA, 2010; Klingenberg et al., 2018; Chen et al., 2021; Stoll et al., 2005).

Todos los recién nacidos incluidos presentaron uno o más factores de riesgo para EOS y fueron inicialmente evaluados como casos sospechosos. La condición final de enfermedad se estableció mediante una prueba de referencia compuesta que integró los factores de riesgo perinatales, las manifestaciones clínicas, las alteraciones de laboratorio, los resultados microbiológicos, la evolución clínica y la duración de la antibioticoterapia.

Componentes de la prueba de referencia:

A. Factores de riesgo perinatales:

Factores de riesgo Materno – obstétricos:

- Control prenatal incompleto (≤ 5 controles),
- Distocia del trabajo de parto (Expulsivo prolongado y Dilatación estacionaria),
- Parto domiciliario,
- Colonización por *Estreptococo*,
- Ruptura prematura de membranas > 18 horas,
- Corioamnionitis,
- Fiebre materna en el parto,
- Infección urinaria materna en el tercer trimestre,

- Vulvovaginitis,
- Líquido meconial espeso o maloliente.

Factores de Riesgo Neonatales y Perinatales:

- Prematuridad (< 37 semanas gestacionales);
- Bajo peso al nacer (< 2500g);
- Asfixia neonatal;
- Maniobras de reanimación (ventilación con presión positiva, intubación endotraqueal, compresiones torácicas y administración de medicamentos durante la reanimación);
- Procedimientos invasivos (cateterismo venoso umbilical, cateterismo periférico de permanencia, intubación endotraqueal, ventilación mecánica invasiva, aspiración endotraqueal y otros procedimientos invasivos realizados durante la atención neonatal).

B. Criterios clínicos:

Los criterios clínicos fueron adaptados de la definición operacional propuesta por Chen et al. y complementados con los criterios establecidos por la EMA para investigación clínica en sepsis neonatal, adecuándolos a las variables registradas en las historias clínicas del presente estudio (Chen et al., 2021; EMA, 2010). Se consideraron los siguientes:

- Inestabilidad térmica: Hipertermia ($T > 37,9^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($T < 36^{\circ}\text{C}$)
- Alteración cardiovascular: Taquicardia ($\text{FC} > 160 \text{ lpm}$), bradicardia ($\text{FC} < 100 \text{ lpm}$);
- Dificultad respiratoria: Apneas, taquipnea ($\text{FR} > 60 \text{ rpm}$), distrés respiratorio (aleteo nasal, tirajes, gruñidos o retracción), aumento de requerimiento de oxígeno ($\text{SatO}_2 < 92\%$), necesidad de ventilación (CBN, CPAP o ventilación mecánica invasiva);
- Signos de mala perfusión: Llenado capilar mayor de tres segundos, Cianosis/palidez, piel marmórea/reticulada;
- Alteraciones gastrointestinales: Intolerancia a la alimentación (residuos gástricos o vómitos), distensión abdominal, pobre succión.
- Alteraciones neurológicas: Letargia/hipoactividad, apatía/irritabilidad, convulsiones.

C. Criterios de laboratorio

Los criterios de laboratorio fueron adaptados de la Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), aprobada por Resolución Directoral N.º 291-2019-DG-INMP/MINSA, considerando las variables disponibles en las historias clínicas de la población de estudio. (INMP, 2019)

Se evaluaron entre las 12 y 24 horas de vida, e incluyeron:

- Leucopenia $< 5\,000$ o Leucocitosis $> 30\,000/\text{mm}^3$;
- Recuento absoluto de neutrófilos $< 1\,000/\text{mm}^3$;
- Índice de neutrófilos inmaduros sobre neutrófilos totales (I/T) $> 0,20$;
- Trombocitopenia (Plaquetas $< 150\,000/\text{mm}^3$);
- Proteína C Reactiva (PCR) $> 10\text{ mg/L}$ o PCR cualitativa POSITIVA;
- Procalcitonina (PCT) $> 2\text{ ng/ml}$.

Clasificación de la condición de enfermedad:

A. Se clasificó como **ENFERMOS** a los recién nacidos con sospecha de EOS que, además de presentar uno o más factores de riesgo, desarrollaron manifestaciones clínicas compatibles con infección sistémica y alteraciones laboratoriales sugestivas de sepsis.

Este grupo incluyó:

- **Sepsis confirmada:** recién nacidos con hemocultivo positivo para un microorganismo patógeno, acompañado de manifestaciones clínicas y/o alteraciones laboratoriales compatibles.
- **Sepsis probable o clínica:** recién nacidos con hemocultivo negativo o no realizado, pero con concordancia entre las manifestaciones clínicas, las alteraciones de laboratorio y la evolución clínica, sin otra causa que explicara el cuadro.

En ambos casos, los pacientes recibieron antibioticoterapia durante cinco días o más, considerada como un criterio complementario de la clasificación y no como un criterio diagnóstico independiente.

B. Se clasificó como **NO ENFERMOS** o **sepsis descartada** a los recién nacidos que, pese a presentar factores de riesgo y haber sido evaluados inicialmente como sospechosos de sepsis, no desarrollaron un cuadro clínico y laboratorio compatible con infección sistémica.

Este grupo comprendió a los neonatos que:

- no presentaron manifestaciones clínicas compatibles con sepsis o estas fueron inespecíficas y transitorias;
- presentaron alteraciones laboratoriales aisladas, sin correlación clínica;
- tuvieron evolución clínica favorable;
- no requirieron antibioticoterapia o esta fue suspendida tempranamente al descartarse el diagnóstico de sepsis.

PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR:

Los procedimientos operativos estandarizados de los análisis de laboratorio empleados en el estudio fueron específicos para cada uno de los hospitales participantes y se describen a continuación:

Hospital La Caleta:

Para el análisis del hemograma se empleó el analizador hematológico Mindray BC-30, el cual analiza muestras de sangre venosa de bajo volumen (9 µL) mediante el método de impedancia eléctrica con cinco diferenciales. El cual reporta los parámetros correspondientes al hemograma automatizado, incluyendo recuento leucocitario, eritrocitario y plaquetario, índices hematimétricos y diferencial leucocitario.

La proteína C reactiva (PCR), se determinó mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex, un método manual de detección basado en la reacción de aglutinación entre la proteína C reactiva presente en la muestra y los anticuerpos específicos del reactivo. El resultado se reportó de forma cualitativa (positivo o negativo), de acuerdo con la presencia o ausencia de aglutinación visible. Para el presente estudio, se consideró positiva cuando la concentración fue ≥ 6 mg/L.

El hemocultivo se procesó mediante el método convencional manual. En pacientes pediátricos con sospecha de infección del torrente sanguíneo se inocularon entre 0,5 y 1 mL de sangre en un frasco de hemocultivo neonatal aerobio con 10 mL de medio de cultivo

dentro de las primeras 24 horas; los frascos anaerobios se utilizaron solo cuando existió indicación clínica. La muestra, obtenida bajo técnica aséptica por el personal de enfermería del servicio de Neonatología, fue remitida al laboratorio de microbiología e incubada a 35–37 °C hasta por siete días. A las 24 horas se realizó coloración de Gram y subcultivos en agar sangre y agar MacConkey, cuyos resultados preliminares fueron informados al médico tratante durante las primeras 48 horas. Ante crecimiento bacteriano, se efectuó la identificación del microorganismo y el antibiograma; en ausencia de crecimiento al finalizar la incubación, el hemocultivo se informó como negativo.

Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón:

Para el hemograma se empleó el mismo procedimiento operativo descrito para el Hospital La Caleta, utilizando el analizador hematológico Mindray BC-30.

Para la PCR, se empleó un analizador automático Mindray BS-240Pro mediante inmunturbidimetría con partículas de látex, obteniéndose un resultado cuantitativo. Se consideró positiva cuando la concentración fue ≥ 6 mg/L, de acuerdo con el protocolo del laboratorio. Para el presente estudio, el resultado cuantitativo fue dicotomizado utilizando el punto de corte establecido por el laboratorio, clasificándose como positivo o negativo.

El hemocultivo fue procesado mediante el sistema automatizado BC60 (Autobio Diagnostics). Las muestras de sangre fueron inoculadas en frascos de hemocultivo e incubadas en el equipo, el cual realiza el monitoreo continuo del crecimiento microbiano mediante la detección automatizada de la producción de dióxido de carbono (CO₂). Ante un resultado positivo, se efectuaron la coloración de Gram, la identificación del microorganismo aislado y la prueba de susceptibilidad antimicrobiana (antibiograma). En ausencia de crecimiento durante el periodo de incubación establecido por el laboratorio, el hemocultivo fue informado como negativo.

Hospital III EsSalud:

Para el hemograma se empleó el analizador hematológico Sysmex XN-1000, el cual requiere solamente 88 µL de muestra sanguínea, y la analiza mediante principios de citometría de flujo fluorescente, corriente directa y enfoque hidrodinámico y mediante método SLS libre de cianuro. El equipo reporta el hemograma automatizado, incluyendo

el recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eritrocitos y plaquetas, además de la concentración de hemoglobina, hematocrito e índices eritrocitarios y plaquetarios.

La proteína C reactiva (PCR) se determinó cuantitativamente mediante el analizador de química clínica Cobas c 501 (Roche Diagnostics), utilizando un método de inmunturbidimetría. Para el presente estudio, los resultados fueron dicotomizados de acuerdo con el intervalo de referencia consignado por el laboratorio al momento del procesamiento de la muestra, considerándose positivos aquellos valores que excedían el límite superior del rango de referencia correspondiente.

La prueba Procalcitonina mide cuantitativamente la concentración de procalcitonina (PCT) en suero y plasma en ng/ml; el análisis se realiza con el equipo Cobas e 601 Roche/Hitachi mediante el principio de electroquimioluminiscencia y la técnica sándwich, el proceso dura alrededor de 18 minutos.

El hemocultivo fue procesado mediante el sistema automatizado BACTEC FX40 (BD Becton Dickinson). Las muestras de sangre fueron inoculadas en frascos de hemocultivo y posteriormente incubadas en el equipo, el cual monitorea de forma continua el crecimiento microbiano mediante la detección automatizada de dióxido de carbono (CO₂) producido por el metabolismo de los microorganismos. Ante un resultado positivo, se realizaron la coloración de Gram, la identificación del microorganismo y la prueba de susceptibilidad antimicrobiana (antibiograma); en ausencia de crecimiento durante el periodo de incubación establecido por el laboratorio, el hemocultivo fue informado como negativo.

3.2.5. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS

3.2.5.1. Análisis descriptivo

La información recolectada fue registrada inicialmente en una base de datos elaborada en Microsoft Excel Office 2021. Antes del análisis estadístico, se verificó la consistencia de los registros, la codificación de las variables, la presencia de valores fuera de rango y la disponibilidad de la información necesaria para calcular el NLR y clasificar a los participantes mediante el patrón de referencia compuesto. Posteriormente, la base depurada fue procesada en RStudio, mediante el lenguaje de programación R versión 4.6.1.

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas fueron evaluadas mediante inspección gráfica y la prueba de normalidad de Shapiro–Wilk. Cuando presentaron una distribución aproximadamente normal, se resumieron mediante media y desviación estándar; en caso contrario, mediante mediana y rango intercuartílico.

Para comparar variables cuantitativas entre dos grupos se empleó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann–Whitney, según la normalidad. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron reducidas.

La comparabilidad entre las cohortes de entrenamiento y validación se evaluó mediante estas mismas pruebas. Asimismo, en la cohorte de entrenamiento se realizaron análisis bivariados entre las variables candidatas y la condición de enfermedad, con la finalidad de identificar los predictores que serían considerados en la construcción de los modelos multivariados. Se estableció un nivel de significación estadística de 0,05; para la preselección de variables se utilizó un criterio de $p < 0,20$, siguiendo la estrategia de Hosmer y Lemeshow, con el propósito de evitar la exclusión prematura de predictores potencialmente relevantes.

3.2.5.2. Análisis de precisión diagnóstica del NLR

La precisión diagnóstica del NLR se evaluó utilizando como desenlace la clasificación de los participantes como enfermos o no enfermos según el patrón de referencia compuesto. El NLR fue analizado como variable continua para determinar su capacidad discriminativa global y, de manera complementaria, como prueba dicotómica mediante el punto de corte preestablecido de 2,68 propuesto por Chen et al. (2021).

Para el punto de corte $\text{NLR} \geq 2,68$ se construyó una tabla de contingencia de 2×2 y se estimaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (LR+), razón de verosimilitud negativa (LR–), exactitud diagnóstica y odds ratio diagnóstico (DOR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. La capacidad discriminativa del NLR continuo se evaluó mediante la curva ROC y el área bajo la curva (AUC) con su

intervalo de confianza del 95 %. Además, se exploraron los posibles puntos de corte del NLR y se identificó el punto de corte óptimo mediante el índice de Youden, definido como $J = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1$. El rendimiento obtenido con este punto de corte se comparó descriptivamente con el correspondiente al valor preestablecido de 2,68.

Debido a que el número de participantes enfermos y no enfermos fue determinado previamente mediante el cálculo muestral, los valores predictivos y la exactitud fueron interpretados dentro de la muestra estudiada y no como estimaciones de la prevalencia o del rendimiento esperado en la población general.

3.2.5.3. Desarrollo y validación interna de los modelos de predicción diagnóstica

Para el desarrollo y la validación interna de los modelos de predicción diagnóstica, la muestra se dividió aleatoriamente y de manera estratificada según la condición de enfermedad. El 70 % de los participantes conformó la cohorte de entrenamiento y el 30 % restante la cohorte de validación reservada. Se utilizó una semilla aleatoria fija para garantizar la reproducibilidad de la división. La cohorte de entrenamiento se empleó para seleccionar predictores, estimar coeficientes, construir los modelos y establecer los puntos de corte, mientras que la cohorte de validación se mantuvo separada para evaluar posteriormente su rendimiento sin reestimación.

En la cohorte de entrenamiento se realizaron análisis bivariados entre las variables candidatas y la presencia de sepsis neonatal temprana. Para la preselección de predictores se aplicó el criterio propuesto por Hosmer y Lemeshow, incorporándose al modelamiento multivariable aquellas variables que presentaron un valor de $p < 0,20$. Este umbral amplio permitió evitar la exclusión prematura de predictores potencialmente relevantes. El NLR continuo se incorporó como predictor principal del estudio.

Los modelos se desarrollaron mediante regresión logística, incorporando progresivamente variables materno-obstétricas, neonatales, clínicas y laborales, conformando el modelo full. La depuración se efectuó mediante eliminación regresiva y pruebas de razón de verosimilitudes, retirando los términos que no mostraron una contribución significativa al ajuste. Cuando se identificó separación o cuasiseparación

de los datos, se empleó regresión logística penalizada de Firth, y la selección de términos se realizó mediante pruebas de razón de verosimilitudes penalizadas.

Para evaluar el aporte incremental de las covariables sobre el NLR, se construyeron modelos sucesivos mediante la incorporación progresiva de los predictores seleccionados. Su rendimiento se comparó mediante el AUC con su intervalo de confianza del 95 %, la prueba de DeLong, la puntuación de Brier y, cuando correspondió, los criterios de información de Akaike y Bayesiano. El AUC se utilizó para valorar la discriminación; la prueba de DeLong, para comparar las AUC; la puntuación de Brier, para cuantificar el error de las probabilidades predichas; y los criterios de información, para valorar el equilibrio entre ajuste y complejidad. En los modelos estimados mediante Firth se utilizó el AIC penalizado.

La selección del modelo final consideró conjuntamente la discriminación, la calibración, el error de predicción, la exactitud diagnóstica, la estabilidad de las estimaciones y la parsimonia. Los coeficientes estimados en entrenamiento se aplicaron directamente en la cohorte de validación, sin reestimación. En esta cohorte se evaluaron el AUC, la puntuación de Brier, el intercepto y la pendiente de calibración. Asimismo, mediante el punto de corte determinado en entrenamiento con el índice de Youden, se estimaron sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y exactitud diagnóstica.

A partir del modelo seleccionado se calcularon las probabilidades predichas individuales mediante la función logística. Su distribución se examinó en la cohorte de entrenamiento y se establecieron categorías internas de probabilidad, cuyos límites fueron aplicados sin modificaciones en validación. Debido a que la proporción de enfermos y no enfermos fue fijada por el diseño muestral, estas probabilidades y categorías se interpretaron únicamente dentro de la muestra estudiada y no como estimaciones del riesgo absoluto poblacional.

Finalmente, se realizaron análisis complementarios para evaluar el rendimiento del NLR y del modelo seleccionado según subgrupos. Se calcularon las medidas de discriminación y clasificación utilizando los coeficientes y puntos de corte previamente establecidos.

3.3. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se desarrolló bajo los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, garantizando el respeto por la vida, la salud, la dignidad, la privacidad y la confidencialidad de las personas involucradas. Asimismo, se consideró el principio de que la investigación médica debe contribuir al perfeccionamiento de las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento. En concordancia con estos lineamientos, la presente investigación tuvo como finalidad determinar la precisión diagnóstica del NLR para la detección de EOS en hospitales de Chimbote durante el periodo 2023-2025.

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación y recibió la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa. De igual manera, se gestionaron las autorizaciones institucionales correspondientes ante el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón”, el Hospital “La Caleta” y el Hospital III EsSalud de Chimbote, lo que permitió acceder a las historias clínicas requeridas para la ejecución del estudio.

Al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo y basado exclusivamente en la revisión de historias clínicas, no fue necesario solicitar consentimiento informado a los participantes, debido a que no existió contacto directo con los pacientes ni se realizaron procedimientos diagnósticos o terapéuticos adicionales. La información utilizada correspondió únicamente a datos registrados durante la atención clínica habitual. Los datos recolectados fueron codificados mediante identificadores numéricos, omitiéndose nombres, números de historia clínica y cualquier otro dato que permitiera identificar a los participantes. La información fue utilizada exclusivamente con fines académicos y científicos, siendo resguardada por los investigadores mediante una base de datos protegida, garantizando en todo momento la confidencialidad y el anonimato de los pacientes.

Asimismo, la investigación respetó los principios bioéticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, procurando que los resultados contribuyan al fortalecimiento del diagnóstico oportuno de la EOS y al desarrollo de evidencia científica aplicable a la práctica clínica, sin generar riesgos adicionales para la población estudiada.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

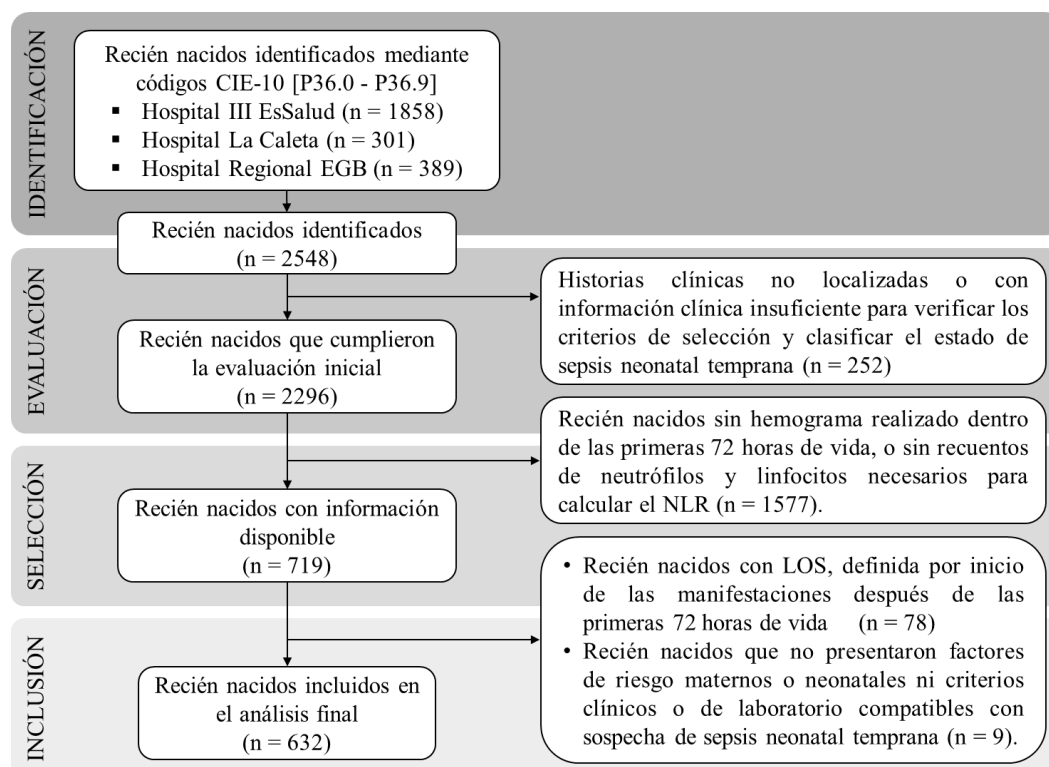
4.1. RESULTADOS

4.1.1. SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se identificaron inicialmente 2548 registros de recién nacidos con códigos CIE-10 relacionados con sepsis neonatal en los tres hospitales participantes, de estos se excluyeron a 252 (10,0 %) por historias clínicas ausentes o con información insuficiente y, de los 2296 registros disponibles, 1577 (68,7 %) por no contar con hemograma dentro del periodo establecido o con los recuentos necesarios para calcular el NLR. Posteriormente, se excluyeron 78 (10,8 %) casos de sepsis neonatal tardía y nueve (1,3 %) recién nacidos que no cumplían los criterios de selección. Finalmente, se incluyeron 632 participantes (24,8 %; 632/2548), de los cuales 303 fueron clasificados como enfermos y 329 como no enfermos. La muestra total se utilizó para evaluar el rendimiento diagnóstico del NLR y posteriormente se dividió, aleatoria y estratificadamente, en una cohorte de entrenamiento de 443 recién nacidos (213 enfermos y 230 no enfermos) y una cohorte de validación de 189 recién nacidos (90 enfermos y 99 no enfermos), como se muestra en la Figura 03.

Figura 03.

Flujograma de selección de historias clínicas incluidas en el estudio



Nota. EOS = sepsis neonatal temprana; LOS = sepsis neonatal tardía.

Tabla 01.*Características generales, maternas, neonatales, clínicas y laboratoriales de la población*

Variable	Sospecha de sepsis neonatal temprana			p
	No EOS	EOS	Total	
	n = 329	n = 303	N = 632	
CARACTERÍSTICAS GENERALES				
Hospital				<0,001
La Caleta	113 (34,3%)	91 (30,0%)	204 (32,3%)	
Regional EGB	19 (5,8%)	154 (50,8%)	173 (27,4%)	
EsSalud III	197 (59,9%)	58 (19,1%)	255 (40,3%)	
Tipo de parto				<0,001
Vaginal	59 (17,9%)	106 (35,0%)	165 (26,1%)	
Cesárea	270 (82,1%)	197 (65,0%)	467 (73,9%)	
Sexo				0,535
Masculino	194 (59,0%)	186 (61,4%)	380 (60,1%)	
Femenino	135 (41,0%)	117 (38,6%)	252 (39,9%)	
Edad gestacional				0,155
A término (≥37 SDG)	189(57,4%)	157 (51,8%)	346 (54,7%)	
Pretérmino (<37 SDG)	140 (42,6%)	146 (48,2%)	286 (45,3%)	
Peso al nacer				0,011
Extremadamente bajo (<1000 g)	7 (2,1%)	4 (1,3%)	11 (1,7%)	
Muy bajo peso (1000–1499 g)	9 (2,7%)	19 (6,3%)	28 (4,4%)	
Bajo peso (1500–2499 g)	79 (24,0%)	90 (29,7%)	169 (26,7%)	
Normal (2500–4000 g)	215 (65,3%)	176 (58,1%)	391 (61,9%)	
Macrosómico (>4000 g)	19 (5,8%)	14 (4,6%)	33 (5,2%)	
FACTORES DE RIESGO MATERNO, NEONATALES Y PERINATALES				
CPN incompleto	51 (15,5%)	84 (27,7%)	135 (21,4%)	<0,001
Trabajo de parto distócico	30 (9,1%)	33 (10,9%)	63 (10,0%)	0,542
Parto domiciliario	9 (2,7%)	19 (6,3%)	28 (4,4%)	0,016
RPM ≥18 horas	112 (34,0%)	73 (24,1%)	185 (29,3%)	0,008
Corioamnionitis	11 (3,3%)	13 (4,3%)	24 (3,8%)	0,679
Fiebre materna intraparto	10 (3,0%)	24 (7,9%)	34 (5,4%)	0,011
LAM espeso	86 (26,1%)	80 (26,4%)	166 (26,3%)	1,000
ITU materna durante el tercer trimestre	47 (14,3%)	51 (16,8%)	98 (15,5%)	0,439
Vulvovaginitis	17 (5,2%)	31 (10,2%)	48 (7,6%)	0,024
Prematuridad (<37 SDG)	140 (42,6%)	146 (48,2%)	286 (45,3%)	0,155
Bajo peso al nacer (<2500 g)	95 (28,9%)	113 (37,3%)	208 (32,9%)	0,024
Maniobras de reanimación avanzada	24 (7,3%)	46 (15,2%)	70 (11,1%)	0,003
Asfixia neonatal	10 (3,0%)	27 (8,9%)	37 (5,9%)	0,003
Procedimientos invasivos	169 (51,4%)	303 (100,0%)	472 (74,7%)	<0,001

MANIFESTACIONES CLÍNICAS				
Estado térmico				<0,001
Hipotermia (<36 °C)	2 (0,6%)	64 (21,1%)	66 (10,4%)	
Normal	319 (97,0%)	126 (41,6%)	445 (70,4%)	
Hipertermia (>37,9 °C)	8 (2,4%)	113 (37,3%)	121 (19,1%)	
Frecuencia cardíaca				<0,001
Bradycardia (<100 lpm)	8 (2,4%)	27 (8,9%)	35 (5,5%)	
Normal	309 (93,9%)	197 (65,0%)	506 (80,1%)	
Taquicardia (>160 lpm)	12 (3,6%)	34 (11,2%)	46 (7,3%)	
Apneas	2 (0,6%)	25 (8,3%)	27 (4,3%)	<0,001
Taquipnea (>60 rpm)	97 (29,5%)	212 (70,0%)	309 (48,9%)	<0,001
Dificultad respiratoria	109 (33,1%)	197 (65,0%)	306 (48,4%)	<0,001
Requerimiento de O ₂ (SatO ₂ < 92%)	80 (24,3%)	199 (65,7%)	279 (44,1%)	<0,001
Necesidad de ventilación	22 (6,7%)	117 (38,6%)	139 (22,0%)	<0,001
Cianosis o palidez	20 (6,1%)	66 (21,8%)	86 (13,6%)	<0,001
Piel marmórea o reticulada	1 (0,3%)	3 (1,0%)	4 (0,6%)	0,355
Intolerancia alimentaria	3 (0,9%)	37 (12,2%)	40 (6,3%)	<0,001
Distensión abdominal	2 (0,6%)	12 (4,0%)	14 (2,2%)	0,010
Deposiciones con sangre	1 (0,3%)	9 (3,0%)	10 (1,6%)	0,009
Pobre succión	27 (8,2%)	55 (18,2%)	82 (13,0%)	<0,001
Letargia o hipoactividad	15 (4,6%)	79 (26,1%)	94 (14,9%)	<0,001
Apatía o irritabilidad	2 (0,6%)	60 (19,8%)	62 (9,8%)	<0,001
Convulsión	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,3%)	0,230
CRITERIOS DE LABORATORIO				
Leucocitos				<0,001
Leucopenia <5 000/mm ³	0 (0,0%)	7 (2,3%)	7 (1,1%)	
Normal	326 (99,1%)	279 (92,1%)	605 (95,7%)	
Leucocitosis >30 000/mm ³	3 (0,9%)	17 (5,6%)	20 (3,2%)	
Índice I/T >0,20	1 (0,3%)	10 (3,3%)	11 (1,7%)	0,010
Plaquetas <150 000/mm ³	21 (6,4%)	38 (12,5%)	59 (9,3%)	0,012
PCR positiva	1 (0,3%)	277 (91,4%)	278 (44,0%)	<0,001
PRUEBA ÍNDICE				
NLR continuo, Me, [RIQ]	2,32 [1,63–3,22]	2,69 [1,71–3,81]	2,46 [1,65–3,50]	0,004
NLR ≥2,68	122 (37,1%)	153 (50,5%)	275 (43,5%)	0,001

Nota. Las variables categóricas se presentan como n (%) y el NLR como mediana [rango intercuartílico]. Se emplearon la prueba χ^2 de Pearson o exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba U de Mann–Whitney para el NLR. CPN = control prenatal; RPM = ruptura prematura de membranas; LAM = líquido amniótico meconial; ITU = infección del tracto urinario; SDG = semanas de gestación; PCR = proteína C reactiva; NLR = ratio neutrófilo-linfocito; EOS = sepsis neonatal temprana.

Las características generales, materno-obstétricas y neonatales según el estado de EOS se presentan en la Tabla 01. La mayor proporción de recién nacidos procedió del Hospital III EsSalud, con 255 casos (40,3 %), seguido del Hospital La Caleta, con 204 (32,3 %), y del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, con 173 (27,4 %). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el hospital de procedencia, el tipo de parto y el peso al nacer ($p < 0,05$), mientras que no se observaron diferencias según el sexo ni la edad gestacional.

Entre los factores materno-obstétricos, el control prenatal incompleto fue más frecuente en los recién nacidos con EOS que en los no enfermos (27,7 % frente a 15,5 %; $p < 0,001$), al igual que el parto domiciliario (6,3 % frente a 2,7 %; $p = 0,016$), la fiebre materna intraparto (7,9 % frente a 3,0 %; $p = 0,011$) y la vulvovaginitis (10,2 % frente a 5,2 %; $p = 0,024$). En contraste, la RPM ≥ 18 horas fue más frecuente en los no enfermos (34,0 % frente a 24,1 %; $p = 0,008$). No se encontraron diferencias significativas para trabajo de parto distócico, corioamnionitis, líquido amniótico meconial espeso ni para infección del tracto urinario materna durante el tercer trimestre.

Respecto a las características neonatales y perinatales, el bajo peso al nacer fue más frecuente en los recién nacidos con EOS (37,3 % frente a 28,9 %; $p = 0,024$), mientras que la prematuridad no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (48,2 % frente a 42,6 %; $p = 0,155$). Asimismo, los procedimientos invasivos fueron más frecuentes en los recién nacidos con EOS (100,0 % frente a 51,4 %; $p < 0,001$), al igual que las maniobras de reanimación avanzada (15,2 % frente a 7,3 %; $p = 0,003$) y la asfixia neonatal (8,9 % frente a 3,0 %; $p = 0,003$).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los recién nacidos con EOS presentaron mayores proporciones de hipotermia (21,1 % frente a 0,6 %), hipertermia (37,3 % frente a 2,4 %), bradicardia (8,9 % frente a 2,4 %), apnea (8,3 % frente a 0,6 %), taquipnea (70,0 % frente a 29,5 %), dificultad respiratoria (65,0 % frente a 33,1 %), requerimiento de oxígeno por saturación menor de 92 % (65,7 % frente a 24,3 %) y necesidad de ventilación mecánica (38,6 % frente a 6,7 %), todas con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). También fueron más frecuentes la cianosis o palidez, la intolerancia alimentaria, la distensión abdominal, las deposiciones con sangre, la pobre succión, la letargia o hipoactividad y la apatía o irritabilidad. En los criterios de laboratorio, se observaron diferencias significativas en la distribución de leucocitos, plaquetas, índice I/T y proteína C reactiva entre ambos grupos.

Tabla 02.*Microorganismos aislados en los hemocultivos positivos*

Microorganismo aislado	La Caleta	HREGB	EsSalud III	Total
	n = 8	n = 11	n = 2	N = 21
Bacterias grampositivas	5 (62.5 %)	7 (63.6 %)	1 (50.0 %)	13 (61.9 %)
<i>Bacilos grampositivos no identificados</i>	3 (37.5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (14.3 %)
<i>Enterococcus spp</i>	1 (12.5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4.8 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50.0 %)	1 (4.8 %)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	0 (0,0 %)	5 (45.5 %)	0 (0,0 %)	5 (23.8 %)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 (0,0 %)	2 (18.2 %)	0 (0,0 %)	2 (9.5 %)
<i>Streptococcus β-hemolítico</i>	1 (12.5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4.8 %)
Bacterias gramnegativas	3 (37.5 %)	4 (36.4 %)	1 (50.0 %)	8 (38.1 %)
<i>Escherichia coli</i>	2 (25.0 %)	2 (18.2 %)	0 (0,0 %)	4 (19.0 %)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50.0 %)	1 (4.8 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0,0 %)	1 (9.1 %)	0 (0,0 %)	1 (4.8 %)
<i>Enterobacter spp.</i>	0 (0,0 %)	1 (9.1 %)	0 (0,0 %)	1 (4.8 %)
<i>Salmonella spp.</i>	1 (12.5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4.8 %)

Nota: Los porcentajes totales fueron calculados sobre los 21 hemocultivos positivos. Los porcentajes por hospital se calcularon sobre el número de hemocultivos positivos registrado en cada establecimiento. Las denominaciones microbiológicas se presentan de acuerdo con los registros consignados en las historias clínicas y reportes de laboratorio. La categoría “bacilos grampositivos no identificados” correspondió a aislamientos sin identificación definitiva de especie.

Los microorganismos aislados en los hemocultivos positivos se presentan en la Tabla 02. De los 21 hemocultivos positivos, el 61,9 % correspondió a microorganismos grampositivos y el 38,1 % a gramnegativos. Entre los grampositivos, los más frecuentes fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* (23,8 %), *bacilos grampositivos no identificados* (14,3 %) y *Staphylococcus spp.* (9,5 %). Entre los gramnegativos, predominó *Escherichia coli* (19,0 %).

En La Caleta se identificaron 8 hemocultivos positivos, con predominio de bacterias grampositivas (62,5 %), principalmente *bacilos grampositivos no identificados* (37,5 %) y *Escherichia coli* entre los gramnegativos (25,0 %). En el HREGB, de los 11 hemocultivos positivos, el 63,6 % correspondió a grampositivos, destacando *Staphylococcus coagulasa negativo* (45,5 %).

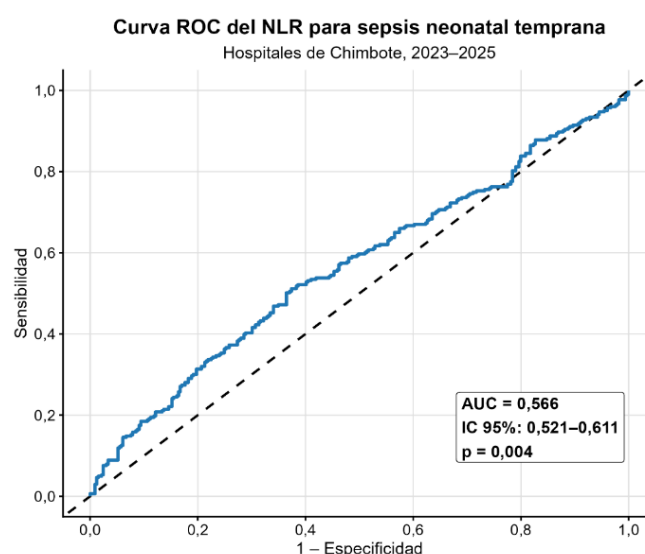
En el hospital EsSalud III, se registraron 2 hemocultivos positivos, con igual proporción de microorganismos grampositivos y gramnegativos (50,0 % cada uno), correspondientes a *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella oxytoca*, respectivamente. En el total de establecimientos, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Escherichia coli* fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia.

4.1.2. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO (NLR)

La clasificación obtenida con el punto de corte $NLR \geq 2,68$ se presenta en la Tabla A2. De los 303 participantes clasificados como enfermos, 153 (50,5 %) presentaron un resultado positivo y 150 (49,5 %) un resultado negativo. Entre los 329 participantes no enfermos, 122 (37,1 %) presentaron un resultado positivo y 207 (62,9 %) un resultado negativo.

Figura 04.

Curva ROC del ratio neutrófilo-linfocito para la identificación de sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote, 2023–2025



La capacidad discriminativa del NLR continuo se presenta en la Figura 04. El AUC fue de 0,566 (IC 95 %: 0,521–0,611; $p=0,004$), y el punto de corte óptimo obtenido mediante el índice de Youden fue 2,66.

Tabla 03.

Rendimiento diagnóstico del NLR con los puntos de corte preestablecido y óptimo

Parámetro	NLR $\geq 2,68$	IC 95 %	NLR $\geq 2,66$	IC 95 %
Sensibilidad	50,5 %	44,9 – 56,1 %	51,2 %	45,5 – 56,7 %
Especificidad	62,9 %	57,6 – 68,0 %	62,6 %	57,3 – 67,7 %
VPP	55,6 %	49,7 – 61,4 %	55,8 %	49,9 – 61,5 %
VPN	58,0 %	52,8 – 63,0 %	58,2 %	53,0 – 63,2 %
LR+	1,36	1,14 – 1,63	1,37	1,15 – 1,63
LR–	0,79	0,68 – 0,91	0,78	0,68 – 0,90
DOR	1,73	1,26 – 2,38	1,75	1,28 – 2,41
Exactitud diagnóstica	57,0%	53,1 – 60,8 %	57,1%	53,2 – 60,9%
Índice de Youden	0,134	0,057 – 0,210	0,138	—

Nota. El punto de corte óptimo se determinó mediante el índice de Youden y su rendimiento es aparente, porque fue seleccionado y evaluado en la misma muestra.

El rendimiento diagnóstico de los puntos de corte evaluados se presenta en la Tabla 03. Con el punto preestablecido $NLR \geq 2,68$, la sensibilidad fue 50,5 %, la especificidad 62,9 %, la LR+ 1,36, la LR- 0,79, la DOR 1,73 y la exactitud diagnóstica 57,0 %. Con el punto de corte óptimo de 2,66, la sensibilidad fue 51,2 %, la especificidad 62,6 %, la LR+ 1,37, la LR- 0,78, la DOR 1,75 y la exactitud 57,1 %. Los valores obtenidos con ambos umbrales fueron similares.

4.1.3. DESARROLLO Y VALIDACIÓN INTERNA DEL MODELO MULTIVARIABLE DE PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA

Las características de las cohortes de entrenamiento y validación se presentan en la Tabla A1. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en la distribución por hospital, tipo de parto, sexo, edad gestacional, peso al nacer, factores de riesgo materno-neonatales y perinatales, manifestaciones clínicas ni parámetros laboratoriales. Asimismo, no se encontraron diferencias en el NLR, tanto en su valor continuo como utilizando el punto de corte de $\geq 2,68$, ni en la condición de EOS. En todos los casos, los valores de p fueron $>0,05$, lo que indica una distribución comparable de las principales características entre las cohortes de entrenamiento y validación.

Tabla 04.

Características materno-obstétricas, neonatales, clínicas y laboratoriales según la condición de enfermedad en las cohortes de entrenamiento y validación

Variables	Cohorte de Entrenamiento		p	Cohorte de Validación		p
	Sin EOS	EOS		Sin EOS	EOS	
	(n = 230)	(n = 213)		(n = 99)	(n = 90)	
VARIABLES MATERNO-OBSTÉTRICAS						
Tipo de parto			<0,001**			0,018
Vaginal	39 (17,0%)	74 (34,7%)		20 (20,2%)	32 (35,6%)	
Cesárea	191 (83,0%)	139 (65,3%)		79 (79,8%)	58 (64,4%)	
CPN incompleto	32 (13,9%)	61 (28,6%)	<0,001**	19 (19,2%)	23 (25,6%)	0,293
Trabajo de parto distócico	23 (10,0%)	25 (11,7%)	0,557	7 (7,1%)	8 (8,9%)	0,644
Parto domiciliario	5 (2,2%)	12 (5,6%)	0,058*	2 (2,0%)	7 (7,8%)	0,088
RPM ≥18 horas	79 (34,3%)	57 (26,8%)	0,084*	33 (33,3%)	16 (17,8%)	0,015
Corioamnionitis	5 (2,2%)	12 (5,6%)	0,058*	6 (6,1%)	1 (1,1%)	0,121
Fiebre materna intraparto	8 (3,5%)	14 (6,6%)	0,134*	2 (2,0%)	10 (11,1%)	0,010
LAM espeso	64 (27,8%)	56 (26,3%)	0,716	22 (22,2%)	24 (26,7%)	0,477
ITU materna en el 3º trimestre	30 (13,0%)	36 (16,9%)	0,255	17 (17,2%)	15 (16,7%)	0,926
Vulvovaginitis	13 (5,7%)	18 (8,5%)	0,249	4 (4,0%)	13 (14,4%)	0,013

VARIABLES NEONATALES						
Sexo			0,415			0,910
Masculino	136 (59,1%)	134 (62,9%)		58 (58,6%)	52 (57,8%)	
Femenino	94 (40,9%)	79 (37,1%)		41 (41,4%)	38 (42,2%)	
Edad gestacional			0,050*			0,698
A término (≥ 37 SDG)	139 (60,4%)	109 (51,2%)		50 (50,5%)	48 (53,3%)	
Pretérmino (< 37 SDG)	91 (39,6%)	104 (48,8%)		49 (49,5%)	42 (46,7%)	
Peso al nacer			0,008**			0,344
Extremadamente bajo (< 1000 g)	4 (1,7%)	1 (0,5%)		3 (3,0%)	3 (3,3%)	
Muy bajo peso (1000–1499 g)	7 (3,0%)	14 (6,6%)		2 (2,0%)	5 (5,6%)	
Bajo peso (1500–2499 g)	46 (20,0%)	65 (30,5%)		33 (33,3%)	25 (27,8%)	
Normal (2500–4000 g)	156 (67,8%)	125 (58,7%)		59 (59,6%)	51 (56,7%)	
Macrosómico (> 4000 g)	17 (7,4%)	8 (3,8%)		2 (2,0%)	6 (6,7%)	
Maniobras de reanimación avanzada	16 (7,0%)	34 (16,0%)	0,003**	8 (8,1%)	12 (13,3%)	0,241
Asfixia neonatal	8 (3,5%)	21 (9,9%)	0,007**	2 (2,0%)	6 (6,7%)	0,154
Procedimientos invasivos	121 (52,6%)	213 (100,0%)	$< 0,001^{**}$	48 (48,5%)	90 (100,0%)	$< 0,001$
Estado térmico			$< 0,001^{**}$			$< 0,001$
Hipotermia (< 36 °C)	2 (0,9%)	41 (19,2%)		0 (0,0%)	23 (25,6%)	
Normal	226 (98,3%)	94 (44,1%)		93 (93,9%)	32 (35,6%)	
Hipertermia ($> 37,9$ °C)	2 (0,9%)	78 (36,6%)		6 (6,1%)	35 (38,9%)	
Frecuencia cardiaca			$< 0,001^{**}$			0,002
Bradicardia (< 100 lpm)	7 (3,0%)	16 (7,5%)		1 (1,0%)	11 (12,2%)	
Normal	216 (93,9%)	172 (80,8%)		93 (93,9%)	70 (77,8%)	
Taquicardia (> 160 lpm)	7 (3,0%)	25 (11,7%)		5 (5,1%)	9 (10,0%)	0,194
Apneas	2 (0,9%)	15 (7,0%)	$< 0,001^{**}$	0 (0,0%)	10 (11,1%)	$< 0,001$
Taquipnea (> 60 rpm)	69 (30,0%)	151 (70,9%)	$< 0,001^{**}$	28 (28,3%)	61 (67,8%)	$< 0,001$
Dificultad respiratoria	74 (32,2%)	141 (66,2%)	$< 0,001^{**}$	35 (35,4%)	56 (62,2%)	$< 0,001$
Requerimiento de O ₂ (SatO ₂ < 92 %)	58 (25,2%)	143 (67,1%)	$< 0,001^{**}$	22 (22,2%)	56 (62,2%)	$< 0,001$
Necesidad de ventilación	18 (7,8%)	77 (36,2%)	$< 0,001^{**}$	4 (4,0%)	40 (44,4%)	$< 0,001$
Cianosis o palidez	17 (7,4%)	46 (21,6%)	$< 0,001^{**}$	3 (3,0%)	20 (22,2%)	$< 0,001$
Piel marmórea o reticulada	1 (0,4%)	2 (0,9%)	0,610	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0,476
Intolerancia alimentaria	3 (1,3%)	28 (13,1%)	$< 0,001^{**}$	0 (0,0%)	9 (10,0%)	0,001
Distensión abdominal	2 (0,9%)	7 (3,3%)	0,095*	0 (0,0%)	5 (5,6%)	0,023
Deposiciones con sangre	1 (0,4%)	5 (2,3%)	0,110*	0 (0,0%)	4 (4,4%)	0,050
Pobre succión	21 (9,1%)	41 (19,2%)	0,002**	6 (6,1%)	14 (15,6%)	0,034
Letargia o hipoactividad	11 (4,8%)	57 (26,8%)	$< 0,001^{**}$	4 (4,0%)	22 (24,4%)	$< 0,001$
Apatía o irritabilidad	1 (0,4%)	43 (20,2%)	$< 0,001^{**}$	1 (1,0%)	17 (18,9%)	$< 0,001$
Convulsión	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,481	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0,476

MARCADORES INFLAMATORIOS

Leucocitos			0,003**			0,006
Leucopenia (<5 000/mm ³)	0 (0,0%)	5 (2,3%)		0 (0,0%)	2 (2,2%)	
Normal	228 (99,1%)	199 (93,4%)		98 (99,0%)	80 (88,9%)	
Leucocitosis (>3 000/mm ³)	2 (0,9%)	9 (4,2%)		1 (1,0%)	8 (8,9%)	
Índice I/T >0,20	1 (0,4%)	6 (2,8%)	0,059*	0 (0,0%)	4 (4,4%)	0,050
Plaquetas <150 000/mm ³	13 (5,7%)	24 (11,3%)	0,033**	8 (8,1%)	14 (15,6%)	0,110
PCR positiva	1 (0,4%)	196 (92,0%)	<0,001**	0 (0,0%)	81 (90,0%)	<0,001
NLR continuo, Me, [RIQ]	2,37 [1,62–3,14]	2,61 [1,78–3,80]	0,013**	2,23 [1,70–3,33]	2,80 [1,49–3,91]	0,163
NLR ≥2,68	86 (37,4%)	103 (48,4%)	0,020**	36 (36,4%)	50 (55,6%)	0,008

Nota. Los datos se presentan como n (%) o mediana [RIQ]. Las comparaciones se realizaron mediante χ^2 de Pearson, prueba exacta de Fisher o U de Mann–Whitney, según correspondió. En entrenamiento, * indica $0,05 \leq p < 0,20$ y **, $p < 0,05$; ambos identifican variables candidatas para el modelamiento.

El análisis de las variables según la condición de enfermedad se presenta en la Tabla 04. En la cohorte de entrenamiento, se observaron diferencias entre los grupos con y sin EOS en diversas variables materno-obstétricas, neonatales, clínicas y laboratoriales, mientras que otras variables presentaron valores de p entre 0,05 y <0,20. Respecto al NLR, la mediana fue de 2,37 [RIQ: 1,62–3,14] en el grupo sin EOS y de 2,61 [RIQ: 1,78–3,80] en el grupo con EOS ($p = 0,013$). Para el punto de corte $NLR \geq 2,68$, las frecuencias fueron de 37,4 % y 48,4 %, respectivamente ($p = 0,020$).

Tabla 05.

Ajuste, discriminación aparente y problemas de estimación de los modelos jerárquicos iniciales

Modelo	Variables incorporadas	Parámetros	AIC	AUC (IC 95 %)	Brier	Convergencia/advertencia
M1	NLR continuo	1	609,84	0,568 (0,515–0,622)	0,245	Sin advertencias
M2	M1 + maternas	7	580,73	0,697 (0,649–0,746)	0,223	Sin advertencias
M3	M2 completo + neonatales	30	225,23	0,978 (0,969–0,988)	0,059	Probabilidades extremas
M4	M3 completo + inflamatorios	35	72,00	1,000 (1,000–1,000)	<0,001	Separación o cuasiseparación

Nota. Métricas correspondientes a entrenamiento. M3 presentó probabilidades extremas y M4, separación o cuasiseparación. AIC = criterio de información de Akaike; AUC = área bajo la curva ROC.

El desempeño de los modelos jerárquicos iniciales se presenta en la Tabla 05. El modelo basal con NLR presentó un AUC de 0,568 y una puntuación de Brier de 0,245. Además, se comparó el desempeño del NLR en su escala continua con el obtenido tras su transformación logarítmica. El NLR continuo presentó un OR de 1,19 (IC 95 %: 1,05–1,34; $p=0,0067$),

mientras que el log(NLR) presentó un OR de 1,53 (IC 95 %: 1,09–2,14; $p=0,013$). Ambos modelos mostraron idéntica capacidad discriminativa, con un AUC de 0,568 (IC 95 %: 0,515–0,622). La comparación mediante la prueba de DeLong no evidenció diferencia entre las AUC ($\Delta AUC=0,000$; $p=1,000$). El Brier fue ligeramente menor para el NLR continuo (0,2454 frente a 0,2460), al igual que el AIC (609,84 frente a 611,16). La transformación logarítmica no produjo una mejora en la discriminación ni en el ajuste del modelo respecto al NLR en escala continua, como se observa en la Tabla A7.

Posteriormente, al incorporar las variables materno-obstétricas, el AUC aumentó a 0,697 y el Brier disminuyó a 0,223; posteriormente, la adición de variables neonatales y clínicas elevó el AUC a 0,978, con Brier de 0,059. El modelo que incorporó además los marcadores inflamatorios alcanzó un AUC aparente de 1,000 y presentó separación o cuasiseparación.

Durante esta etapa, el NLR continuo presentó asociación con EOS en el modelo basal (OR = 1,19; $p = 0,007$), así como en el modelo materno-obstétrico final (OR ajustado = 1,19; $p = 0,007$) y en el modelo neonatal final (OR ajustado = 1,29; $p = 0,032$). En el modelo con marcadores inflamatorios, se observó separación o cuasiseparación y se aplicó regresión logística de Firth. En este modelo, el NLR presentó un OR ajustado de 0,93 (IC 95 %: 0,63–1,37; $p = 0,700$). Durante la reducción del modelo, el NLR fue eliminado en el tercer paso (PLR = 0,118; p global = 0,731), después de la trombocitopenia y la intolerancia alimentaria, como se presenta en la Tabla A5. Los coeficientes correspondientes a los modelos se presentan en la Tabla A3, y la secuencia de eliminación de variables, en la Tabla A4.

Tabla 06.

Coeficientes del modelo M4 final mediante regresión logística penalizada de Firth

Predictor	β	EE	Z	ORa	IC 95 %	p
Asfixia neonatal	2,936	1,107	2,651	18,84	1,85–256,97	0,014
Necesidad de ventilación	3,475	0,988	3,518	32,30	5,22–375,90	<0,001
Leucocitosis >30 000/mm ³	4,019	1,174	3,423	55,63	5,72–1007,60	<0,001
Leucopenia <5000/mm ³	7,573	1,733	4,370	1945,51	120,06–325 660,60	<0,001
Índice I/T >0,20	6,224	1,317	4,724	504,59	47,03–10 777,75	<0,001
PCR positiva	9,704	1,192	8,141	16 380,52	2207,80–301 865,40	<0,001
Intercepto	-5,376	0,885	-6,075	—	—	<0,001

Nota. Las categorías de referencia fueron recuento leucocitario normal, PCR negativa y ausencia de la característica para las variables dicotómicas. El recuento leucocitario fue significativo como término global (PLR=46,662; 2 gl; $p<0,001$). ORa = odds ratio ajustado; EE = error estándar; IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %; PCR = proteína C reactiva; I/T = índice de neutrófilos inmaduros sobre neutrófilos totales.

En el modelo M4 final (Tabla 06), estimado mediante regresión logística penalizada de Firth, la PCR positiva presentó la mayor magnitud de asociación con EOS (OR ajustado = 16 380,52; IC 95 %: 2 207,80–301 865,40; $p < 0,001$), seguida de la leucopenia (OR ajustado = 1 945,51; IC 95 %: 120,06–325 660,60; $p < 0,001$) y del índice I/T $>0,20$ (OR ajustado = 504,59; IC 95 %: 47,03–10 777,75; $p < 0,001$). Asimismo, la leucocitosis $>30\,000/\text{mm}^3$ (OR ajustado = 55,63; IC 95 %: 5,72–1 007,60; $p < 0,001$), la necesidad de ventilación (OR ajustado = 32,30; IC 95 %: 5,22–375,90; $p < 0,001$) y la asfixia neonatal (OR ajustado = 18,84; IC 95 %: 1,85–256,97; $p = 0,014$) presentaron asociación estadísticamente significativa con EOS.

Tabla 07.

Rendimiento aparente de los modelos acumulativos centrados en el NLR en la cohorte de entrenamiento

Modelo	Predictores	AUC	IC 95 %	Brier
C0	NLR	0,568	0,515–0,622	0,245
C1	NLR + PCR	0,958	0,935–0,980	0,038
C2	NLR + PCR + recuento leucocitario	0,985	0,972–0,998	0,021
C3	NLR + PCR + recuento leucocitario + índice I/T $>0,20$	0,992	0,983–1,000	0,016
C4	NLR + PCR + recuento leucocitario + índice I/T $>0,20$ + necesidad de ventilación	0,998	0,995–1,000	0,015
C5	NLR + PCR + recuento leucocitario + índice I/T $>0,20$ + necesidad de ventilación + asfixia neonatal	0,998	0,995–1,000	0,011

Nota. Modelos estimados mediante regresión logística penalizada de Firth. El número de parámetros excluye el intercepto. AUC = área bajo la curva ROC; IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %; PCR = proteína C reactiva; NLR = ratio neutrófilo-linfocito.

El rendimiento de los modelos acumulativos centrados en el NLR en la cohorte de entrenamiento se presenta en la Tabla 07. El modelo C0, conformado únicamente por el NLR, presentó un AUC de 0,568 (IC 95 %: 0,515–0,622) y un Brier de 0,245. En C1, al incorporar la PCR, el AUC fue de 0,958 (IC 95 %: 0,935–0,980) y el Brier de 0,038.

El modelo C2, que incorporó además el recuento leucocitario, presentó un AUC de 0,985 (IC 95 %: 0,972–0,998) y un Brier de 0,021. En C3, con la incorporación del índice I/T $>0,20$, el AUC fue de 0,992 (IC 95 %: 0,983–1,000) y el Brier de 0,016. Los modelos C4 y C5 presentaron un AUC de 0,998 (IC 95 %: 0,995–1,000) y valores de Brier de 0,015 y 0,011, respectivamente. La comparación gráfica del rendimiento discriminativo de los modelos se presenta en la Figura C1.

Tabla 08.*Comparación consecutiva de las AUC de los modelos acumulativos centrados en el NLR*

Comparación	Predictor agregado	AUC anterior	AUC posterior	p
C1 vs C0	PCR	0,568	0,958	<0,001
C2 vs C1	Recuento leucocitario	0,958	0,985	0,017
C3 vs C2	Índice I/T >0,20	0,985	0,992	0,136
C4 vs C3	Necesidad de ventilación	0,992	0,998	0,143
C5 vs C4	Asfixia neonatal	0,998	0,998	0,434

Nota. Δ AUC corresponde al AUC del modelo ampliado menos el AUC del modelo precedente. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba pareada de DeLong.

La comparación consecutiva de las AUC se presenta en la Tabla 08. La incorporación de la PCR incrementó el AUC de 0,568 a 0,958 (Δ AUC = 0,389; $p < 0,001$). La adición del recuento leucocitario incrementó el AUC de 0,958 a 0,985 (Δ AUC = 0,027; $p = 0,017$).

La incorporación del índice I/T >0,20, la necesidad de ventilación y la asfixia neonatal incrementó el AUC en 0,007, 0,006 y <0,001, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas respecto al modelo precedente. Por consiguiente, C2 constituyó el último modelo con incremento significativo del AUC y fue seleccionado como modelo final por parsimonia.

Tabla 09.*Coeficientes del modelo C2 para estimar la probabilidad de EOS*

Término	β	OR ajustado	IC 95 %	P
NLR continuo	-0,022	0,98	0,64–1,49	0,919
PCR positiva	8,162	3 505,09	627,72–19 571,96	<0,001
Leucocitosis >30 000/mm ³	4,181	65,42	11,26–380,18	<0,001
Leucopenia <5000/mm ³	5,742	311,73	15,63–6 215,25	<0,001
Intercepto	-3,313	—	—	<0,001

Nota. Coeficientes estimados mediante regresión logística penalizada de Firth en entrenamiento se presentan redondeados. Las categorías de referencia fueron PCR negativa y recuento leucocitario normal. OR = odds ratio; IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %.

Los coeficientes del modelo C2 se presentan en la Tabla 09. El NLR continuo presentó un OR ajustado de 0,98 (IC 95 %: 0,64–1,49; $p = 0,919$). La PCR positiva presentó un OR ajustado de 3505,09 (IC 95 %: 627,72–19 571,96; $p < 0,001$), la leucocitosis un OR ajustado de 65,42 (IC 95 %: 11,26–380,18; $p < 0,001$) y la leucopenia un OR ajustado de 311,73 (IC 95 %: 15,63–6215,25; $p < 0,001$).

A partir de los coeficientes estimados mediante regresión logística de Firth, se obtuvo el siguiente predictor lineal:

$$\eta = -3,313 - 0,022(NLR) + 8,162(PCR) + 4,181(Leucocitosis) + 5,742(Leucopenia)$$

donde el NLR se incorporó como variable continua; la PCR se codificó como 0 si fue negativa y 1 fue positiva; la leucocitosis como 1 cuando el recuento leucocitario fue $>30\,000/\text{mm}^3$ y 0 en caso contrario; y la leucopenia como 1 cuando el recuento fue $<5000/\text{mm}^3$ y 0 en caso contrario. El recuento leucocitario normal constituyó la categoría de referencia.

La probabilidad predicha de EOS se calculó mediante:

$$p(EOS) = \frac{1}{1 + e^{-\eta}}$$

La validación interna del modelo C2 se presenta en la Tabla A6. El AUC fue de 0,985 (IC 95 %: 0,972–0,998) en la cohorte de entrenamiento y de 0,979 (IC 95 %: 0,955–1,000) en la cohorte de validación, con una diferencia de $-0,006$ ($p = 0,690$). En la cohorte de validación, el Brier fue de 0,029; y con un punto de corte de 0,356, se obtuvo una sensibilidad de 94,4 %, una especificidad de 99,0 % y una exactitud de 96,8 %. El intercepto de calibración fue de 0,464 (IC 95 %: $-0,323$ – $1,251$) y la pendiente fue de 1,126 (IC 95 %: 0,665–1,586).

Tabla 10.

Categorías de riesgo del modelo C2

Categoría	Regla	Cohorte de Entrenamiento		Cohorte de Validación	
		n	EOS, n (%)	n	EOS, n (%)
Bajo	$p < 0,356$	234	7 (2,99 %)	103	5 (4,85 %)
Alto	$p \geq 0,356$	209	206 (98,56 %)	86	85 (98,84 %)

Nota. El límite fue derivado exclusivamente en entrenamiento y aplicado sin modificación en validación. Las categorías corresponden a niveles internos del valor predicho por C2 y no deben interpretarse como estimaciones de riesgo poblacional absoluto.

Para la categorización del modelo, se empleó un punto de corte de 0,356, determinado en la cohorte de entrenamiento mediante el índice de Youden, con una sensibilidad de 96,71 % y una especificidad de 98,70 % (Tabla A9). Las probabilidades $<0,356$ se clasificaron como bajas y las $\geq 0,356$ como altas. En la cohorte de entrenamiento, 234 participantes fueron clasificados en la categoría baja, con 7 (2,99 %) casos de EOS, y 209 en la categoría alta, con 206 (98,56 %) casos. En la cohorte de validación, 103 participantes correspondieron a la categoría baja, con 5 (4,85 %) casos de EOS, y 86 a la categoría alta, con 85 (98,84 %) casos (Tabla 10).

4.1.1. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

4.1.1.1. Análisis según hospital de atención

Tabla 11.

Rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 con puntos de corte preestablecidos según hospital de atención

Hospital	Prueba/ modelo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR–	Exactitud
La Caleta	NLR	55,6 %	55,9 %	50,0 %	61,3 %	1,26	0,80	55,7 %
	C2	88,9 %	100,0 %	100,0 %	91,9 %	∞	0,11	95,1 %
Regional EGB	NLR	52,2 %	66,7 %	92,3 %	15,4 %	1,57	0,72	53,8 %
	C2	97,8 %	100,0 %	100,0 %	85,7 %	∞	0,02	98,1 %
EsSalud III	NLR	64,7 %	67,8 %	36,7 %	87,0 %	2,01	0,52	67,1 %
	C2	94,1 %	98,3 %	94,1 %	98,3 %	55,53	0,06	97,4 %

Nota. Se utilizaron los puntos de corte preestablecidos de 2,68 para el NLR y 0,356 para C2 (máximo Youden). No se recalcularon puntos de corte por hospital. VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; LR+ = razón de verosimilitud positiva; LR– = razón de verosimilitud negativa.

El rendimiento diagnóstico según hospital se presenta en la Tabla 11. Para C2, la sensibilidad osciló entre 88,9 % y 97,8 %, la especificidad entre 98,3 % y 100,0 % y la exactitud entre 95,1 % y 98,1 %. Para el NLR, estos valores oscilaron entre 52,2 % y 64,7 %, 55,9 % y 67,8 %, y 53,8 % y 67,1 %, respectivamente. En La Caleta y el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón no se observaron falsos positivos con C2, por lo que la LR+ fue infinita. Los indicadores de calibración por hospital se muestran en la Tabla A10.

4.1.1.2. Análisis según patrón de referencia

Tabla 12.

Rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 con puntos de corte preestablecidos según patrón de referencia

Patrón de referencia	Prueba/ modelo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR–	Exactitud
Sepsis probable o clínica	NLR	55,9 %	63,6 %	56,6%	63,0%	1,54	0,69	60,1 %
	C2	94,0 %	99,0 %	98,8%	95,1%	93,11	0,06	96,7 %
Sepsis confirmada	NLR	50,0 %	69,2 %	42,9%	75,0%	1,63	0,72	63,2 %
	C2	100,0 %	92,3 %	85,7%	100,0%	13,00	0,00	94,7 %

Nota. Se utilizaron los puntos de corte preestablecidos de 2,68 para el NLR y 0,356 para C2. VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; LR+ = razón de verosimilitud positiva; LR– = razón de verosimilitud negativa.

El rendimiento diagnóstico según patrón de referencia se presenta en la Tabla 12. Para sepsis probable o clínica, C2 presentó una sensibilidad de 94,0 %, una especificidad de 99,0 % y una exactitud de 96,7 %, frente a 55,9 %, 63,6 % y 60,1 %, respectivamente, para el NLR. Para sepsis confirmada, C2 presentó una sensibilidad de 100,0 %, una especificidad de 92,3 % y una exactitud de 94,7 %, mientras que el NLR presentó 50,0 %, 69,2 % y 63,2 %, respectivamente.

Tabla 13.

Comparación del NLR y el modelo C2 según patrón de referencia

Prueba o modelo	Patrón clínico compuesto (N = 611)			Patrón microbiológico (N = 60)			p por patrón
	No enfermos (n = 329)	Sepsis probable o clínica (n = 282)	p	No enfermos con hemocultivo (-) (n = 39)	Sepsis confirmada (n = 21)	p	
NLR	2,32 [1,63–3,22]	2,69 [1,71–3,81]	0,005	2,05 [1,30–2,81]	2,57 [1,80–3,74]	0,096	0,883
C2	0,0335 [0,0328–0,0339]	0,9918 [0,9915–0,9919]	<0,001	0,0338 [0,0031–0,0342]	0,9918 [0,9916–0,9920]	<0,001	0,336

Nota. Datos expresados como mediana [rango intercuartílico]. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba U de Mann–Whitney. Los valores de p dentro de cada patrón comparan el grupo con sepsis con su respectivo grupo no enfermo; la última columna compara directamente sepsis probable o clínica frente a sepsis confirmada.

En la Tabla 13, se compararon los valores del NLR y de la probabilidad predicha por C2 según el patrón de referencia. En el patrón clínico compuesto, el NLR fue mayor en los participantes con sepsis probable o clínica que en los no enfermos (2,69 [1,71–3,81] frente a 2,32 [1,63–3,22]; p=0,005). En el patrón microbiológico, la diferencia del NLR entre sepsis confirmada y no enfermos con hemocultivo negativo no fue estadísticamente significativa (2,57 [1,80–3,74] frente a 2,05 [1,30–2,81]; p=0,096). La probabilidad predicha por C2 fue mayor en los grupos con sepsis que en sus respectivos grupos de comparación en ambos patrones (p<0,001). No se observaron diferencias entre sepsis probable o clínica y sepsis confirmada en el NLR (p=0,883) ni en la probabilidad predicha por C2 (p=0,336).

En el análisis exploratorio de los 82 participantes de la cohorte de validación con hemocultivo realizado, el NLR $\geq 2,68$ presentó una sensibilidad de 52,2 %, una especificidad de 69,2 % y una exactitud de 54,9 %, con un AUC de 0,637 (IC 95 %: 0,498–0,775). C2 presentó una sensibilidad de 94,2 %, una especificidad de 92,3 % y una exactitud de 93,9 %, con un AUC de 0,970 (IC 95 %: 0,932–1,000). El hemocultivo presentó una sensibilidad de 8,7 %, una especificidad de 100,0 % y una exactitud de 23,2 %. Los resultados completos se presentan en la Tabla A11.

4.1.1.3. Análisis según el sexo y edad gestacional al nacimiento de los pacientes

Tabla 14.

Rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 con puntos de corte preestablecidos según el sexo del paciente

Sexo	Prueba/ modelo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-	Exactitud
Masculino	NLR	57,7 %	75,6 %	68.2%	66.7%	2,39	0,56	67,3 %
	C2	92,3 %	98,3 %	98.0%	93.4%	53,54	0,08	95,5 %
Femenino	NLR	52,6 %	46,3 %	47.6%	51.4%	0,98	1,02	49,4 %
	C2	97,4 %	100,0 %	100.0%	97.6%	∞	0,03	98,7 %

Nota. Se utilizaron los puntos de corte preestablecidos de 2,68 para el NLR y 0,356 para C2 (máximo Youden). No se recalcularon puntos de corte por hospital. VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; LR+ = razón de verosimilitud positiva; LR- = razón de verosimilitud negativa.

Para el NLR, la sensibilidad fue de 57,7 % en los recién nacidos de sexo masculino y 52,6 % en los de sexo femenino, mientras que la especificidad fue de 75,6 % y 46,3 %, respectivamente. La exactitud alcanzó 67,3 % en el grupo masculino y 49,4 % en el femenino. En contraste, C2 presentó un rendimiento superior en ambos grupos, con sensibilidad de 92,3 % en varones y 97,4 % en mujeres, y especificidad de 98,3 % y 100,0 %, respectivamente. La exactitud fue de 95,5 % en el grupo masculino y 98,7 % en el femenino.

Tabla 15.

Rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 con puntos de corte preestablecidos según la edad gestacional al nacimiento

Edad gestacional	Prueba/ modelo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-	Exactitud
Pretérmino	NLR	52,4 %	67,3 %	57.9%	62.3%	1,60	0,71	60,4 %
	C2	92,9 %	100,0 %	100.0%	94.2%	∞	0,07	96,7 %
A término	NLR	58,3 %	60,0 %	58.3%	60.0%	1,46	0,69	59,2 %
	C2	95,8 %	98,0 %	97.9%	96.1%	47,92	0,04	96,9 %

Nota. Se utilizaron los puntos de corte preestablecidos de 2,68 para el NLR y 0,356 para C2. VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; LR+ = razón de verosimilitud positiva; LR- = razón de verosimilitud negativa.

Para el NLR, la sensibilidad fue de 52,4 % en los recién nacidos pretérmino y 58,3 % en los a término, mientras que la especificidad fue de 67,3 % y 60,0 %, respectivamente. La exactitud alcanzó 60,4 % en el grupo pretérmino y 59,2 % en el grupo a término. En contraste, C2 presentó un rendimiento superior en ambos grupos, con una sensibilidad de 92,9 % en los pretérmino y 95,8 % en los a término, y una especificidad de 100,0 % y 98,0 %, respectivamente. La exactitud fue de 96,7 % en los pretérmino y 96,9 % en los a término.

4.2. DISCUSIONES

El presente estudio evaluó el rendimiento diagnóstico del NLR, de forma aislada y como predictor base de modelos multivariantes, para identificar sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en tres hospitales de Chimbote. En primer lugar, los hallazgos mostraron que la EOS se presentó con mayor frecuencia en recién nacidos expuestos a factores materno-obstétricos como control prenatal incompleto, parto domiciliario, fiebre materna intraparto y vulvovaginitis, lo que podría reflejar una mayor exposición a factores infecciosos durante el periodo perinatal. Asimismo, el bajo peso al nacer y las manifestaciones clínicas como dificultad respiratoria, taquipnea, alteraciones de la temperatura y necesidad de soporte ventilatorio fueron más frecuentes en los recién nacidos con EOS, evidenciando un mayor compromiso clínico. La mayor frecuencia de procedimientos invasivos y maniobras de reanimación avanzada probablemente estuvo relacionada con la mayor gravedad de estos pacientes. En conjunto, estos hallazgos resaltan que la identificación de la EOS requiere integrar los antecedentes materno-obstétricos con la evaluación clínica y neonatal, debido a que sus manifestaciones pueden ser inespecíficas y variar según la condición del recién nacido.

En este contexto, el principal hallazgo fue que el NLR aislado presentó una capacidad discriminativa baja, tanto con el punto de corte preestablecido de 2,68 como con el punto de corte óptimo de 2,66. Este resultado sugiere que, pese a las diferencias observadas en las características clínicas y perinatales de los recién nacidos con EOS, el NLR por sí solo no fue suficiente para distinguir adecuadamente entre enfermos y no enfermos. En contraste, la incorporación progresiva de la proteína C reactiva (PCR) y del recuento leucocitario produjo una mejora marcada de la discriminación, y el modelo C2, que mantuvo al NLR como predictor base, fue seleccionado como modelo final al constituir el último modelo que mostró un incremento estadísticamente significativo del AUC frente al modelo precedente. En la cohorte de validación, C2 conservó un rendimiento elevado, con un AUC de 0,979, sensibilidad de 94,4 %, especificidad de 99,0 % y exactitud de 96,8 %. Estos resultados indican que el NLR tendría mayor utilidad como parámetro complementario dentro de un enfoque multivariable que integre otros marcadores hematológicos e inflamatorios, en lugar de emplearse como prueba diagnóstica independiente.

Con el punto de corte $\text{NLR} \geq 2,68$, la sensibilidad fue de 50,5 %, la especificidad de 62,9 %, la LR^+ de 1,36, la LR^- de 0,79, la DOR de 1,73 y la exactitud diagnóstica de 57,0 %. El NLR continuo alcanzó un AUC de 0,566 (IC 95 %: 0,521–0,611; $p=0,004$), lo que, pese a ser

estadísticamente superior al valor nulo de 0,50, representa una capacidad discriminativa baja. El punto de corte óptimo de 2,66 presentó una sensibilidad de 51,2 %, especificidad de 62,6 %, LR+ de 1,37, LR- de 0,78, DOR de 1,75 y exactitud de 57,1 %. Los resultados fueron prácticamente similares a los obtenidos con el umbral preestablecido, por lo que el bajo rendimiento observado no parece explicarse por una selección inadecuada del punto de corte, sino por la limitada capacidad del NLR para separar por sí solo a los participantes enfermos de los no enfermos en esta población.

La transformación logarítmica del NLR tampoco mostró ventajas frente a su utilización en escala continua. En la cohorte de entrenamiento, ambas formas presentaron exactamente la misma capacidad discriminativa ($AUC=0,568$), sin diferencia según la prueba de DeLong ($p=1,000$). Asimismo, el NLR continuo presentó valores ligeramente menores de Brier y AIC. Por tanto, la transformación logarítmica no aportó una mejora sustancial del desempeño y se mantuvo el NLR en su escala original por razones de parsimonia e interpretabilidad.

El rendimiento observado fue inferior al comunicado en los metaanálisis de Zhang J. et al. (2022), Bai et al. (2023), Chen J. et al. (2023) y Bustamante y De la Barrera (2024). Zhang J. et al. estimaron una sensibilidad de 73 %, una especificidad de 69 % y un AUC de 0,75; Bai et al. informaron una sensibilidad de 76 %, una especificidad de 82 % y un AUC de 0,86; mientras que Chen J. et al. obtuvieron una sensibilidad de 79 %, una especificidad de 91 %, una LR+ de 8,88, una LR- de 0,21 y una DOR de 40,42. De manera semejante, Bustamante y De la Barrera encontraron un AUC de 0,853. Sin embargo, estas revisiones también identificaron heterogeneidad importante entre los estudios, relacionada con el tipo de sepsis, el patrón de referencia y los puntos de corte empleados. Por ello, las estimaciones agrupadas no necesariamente representan el comportamiento del NLR en una población hospitalaria local con predominio de sepsis probable o clínica y disponibilidad limitada del hemocultivo.

Las diferencias también pueden explicarse por las características de las poblaciones comparadas. Chen S. et al. (2021), estudio del cual se tomó el punto de corte de 2,68, evaluaron sangre de cordón venoso en prematuros menores de 32 semanas y analizaron por separado a los expuestos a corioamnionitis. En dicho subgrupo, el NLR alcanzó un AUC de 0,949, sensibilidad de 83,9 % y especificidad de 93,3 %. En el presente estudio se incluyó una población más heterogénea en edad gestacional, condiciones perinatales, manifestaciones clínicas y momento de obtención del hemograma. En consecuencia, el mismo punto de corte no conservó el rendimiento descrito en una cohorte altamente seleccionada. Este contraste

confirma que los umbrales del NLR no son directamente transferibles entre poblaciones y deben interpretarse considerando la edad gestacional del paciente, el momento de la toma de muestra y la definición de EOS.

Los resultados se aproximaron más a los estudios que informaron una utilidad limitada del NLR. Sumitro et al. (2021) obtuvieron un AUC de 0,630 con un punto de corte de 2,12 y una especificidad de 42,3 %; Delgado et al. (2021) reportaron un AUC de 0,495, y Jacho et al. (2024) un AUC de 0,461, pese a comunicar una sensibilidad elevada con un umbral muy bajo. En el ámbito nacional, Valencia (2021) encontró un punto de corte de 2,92, sensibilidad de 54,2 %, especificidad de 60 % y exactitud de 57,1 %, valores muy próximos a los observados en esta investigación. Esta concordancia es relevante porque ambos estudios se realizaron en hospitales peruanos y emplearon poblaciones con casos confirmados y probables, lo que podría reflejar mejor las condiciones reales de atención y clasificación diagnóstica del país.

Otros antecedentes nacionales presentaron resultados superiores, aunque con diferencias metodológicas importantes. Rumi (2018) comunicó una sensibilidad de 55,4 %, especificidad de 86,9 % y exactitud de 75,0 % con un punto de corte de 6,18; Mamani (2019) obtuvo un AUC de 0,898, sensibilidad de 75 % y especificidad de 96,6 % en una muestra de 46 prematuros; y Bermeo (2025) informó un AUC de 0,95 con un punto de corte de 2,50. Las variaciones amplias de los puntos de corte —desde 0,86 hasta 9,4 en los estudios revisados— evidencian que el NLR se encuentra influido por la composición de la muestra, el patrón de referencia, la edad gestacional, la gravedad clínica y el momento de medición. Además, los diseños de casos y controles o las muestras pequeñas pueden generar una separación más marcada entre enfermos y controles que la observada en una población de sospecha clínica, incrementando aparentemente el AUC.

Un segundo hallazgo relevante fue la mejora progresiva del rendimiento al incorporar otros marcadores al NLR. La incorporación de la PCR produjo el mayor incremento del AUC, que pasó de 0,568 en C0 a 0,958 en C1 ($\Delta\text{AUC}=0,389$; $p<0,001$). Posteriormente, la incorporación del recuento leucocitario en C2 produjo un incremento adicional del AUC de 0,958 a 0,985 ($\Delta\text{AUC}=0,027$; $p=0,017$). En cambio, la incorporación posterior del índice I/T, la necesidad de ventilación y la asfixia neonatal produjo incrementos de 0,007, 0,006 y $<0,001$, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas frente al modelo precedente. Por ello, C2 fue seleccionado como modelo final al representar el último modelo que mostró una mejora significativa de la discriminación.

La magnitud de la mejora observada con la incorporación de la PCR y del recuento leucocitario fue superior a la descrita por Sumitro et al. (2021), quienes observaron un incremento del AUC de 0,630 a 0,725 al combinar el NLR con la PCR. En el presente estudio, la incorporación de la PCR incrementó el AUC de 0,568 a 0,958, mientras que el recuento leucocitario produjo una ganancia adicional hasta 0,985. Esta diferencia puede estar relacionada con las características de la población, la definición del desenlace y las variables utilizadas para construir los modelos. No obstante, ambos estudios coinciden en que el NLR puede aportar mayor utilidad cuando se integra con otros marcadores de inflamación, en lugar de utilizarse como prueba aislada. La evidencia previa de Sumitro et al. y de otros estudios sobre modelos multivariantes también respalda la utilización conjunta de diferentes dominios clínicos y laboratoriales.

La importancia de integrar diferentes componentes clínicos y laboratoriales es consistente con la evidencia previa. Puopolo et al. (2018) señalan que ninguna prueba de laboratorio aislada posee sensibilidad y especificidad suficientes para orientar por sí sola el manejo de EOS, y que la interpretación debe integrar características maternas, neonatales y evolución clínica. En la misma línea, el modelo multivariable desarrollado por Neal et al. (2023), basado en variables clínicas rutinarias, alcanzó un AUC de 0,74, mientras que Tan et al. (2024) identificaron a la procalcitonina, el recuento leucocitario, la fiebre y la frecuencia respiratoria entre los predictores más importantes de un modelo con AUC de 0,975. En conjunto, estos estudios sustentan el enfoque combinado empleado en esta investigación.

La PCR y las alteraciones del recuento leucocitario aportaron la mayor parte de la información adicional al modelo C2. En el modelo final, la PCR positiva presentó un OR ajustado de 3505,09 (IC 95 %: 627,72–19 571,96; $p<0,001$), mientras que la leucocitosis y la leucopenia presentaron OR ajustados de 65,42 (IC 95 %: 11,26–380,18; $p<0,001$) y 311,73 (IC 95 %: 15,63–6215,25; $p<0,001$), respectivamente. En contraste, el NLR continuo no mostró asociación independiente después del ajuste (OR ajustado=0,98; IC 95 %: 0,64–1,49; $p=0,919$). Estos resultados indican que, dentro del modelo multivariable, la información aportada por el NLR fue limitada frente a la proporcionada por la PCR y las alteraciones extremas del recuento leucocitario. Este comportamiento es compatible con la naturaleza multifactorial del diagnóstico de EOS y con la necesidad de integrar diferentes componentes de la respuesta inflamatoria

Dentro del modelo C2, el NLR se mantuvo como predictor base, pero no conservó asociación independiente después del ajuste por PCR y recuento leucocitario. El NLR continuo presentó

un OR ajustado de 0,98 (IC 95 %: 0,64–1,49; $p=0,919$), mientras que la PCR positiva y las categorías de leucocitosis y leucopenia mostraron asociaciones estadísticamente significativas. Esto indica que la inclusión del NLR en el modelo final no implica que su efecto individual sea estadísticamente significativo, sino que su incorporación puede evaluarse como parte de una combinación multivariable cuyo rendimiento se determina por el conjunto de predictores. De hecho, C2 alcanzó un AUC de 0,985 en entrenamiento y 0,979 en validación, pese a que el NLR aislado presentó un AUC de solamente 0,566. Por tanto, el aporte del NLR debe interpretarse en el contexto del modelo y no como evidencia de utilidad diagnóstica independiente.

La validación interna mostró que el rendimiento discriminativo de C2 se mantuvo al aplicar los coeficientes estimados en entrenamiento sin reestimación. El AUC pasó de 0,985 en entrenamiento a 0,979 en validación, con una diferencia de $-0,006$ y sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas estimaciones ($p=0,690$). En la cohorte de validación, C2 alcanzó una sensibilidad de 94,4 %, especificidad de 99,0 %, exactitud de 96,8 % y Brier de 0,029. Asimismo, el intercepto de calibración fue de 0,464 (IC 95 %: $-0,323$ – $1,251$) y la pendiente de 1,126 (IC 95 %: 0,665–1,586), cuyos intervalos incluyeron los valores ideales de 0 y 1, respectivamente. Estos resultados sugieren una adecuada estabilidad interna del modelo, aunque deben interpretarse como evidencia de validación interna y no como demostración de desempeño en una población externa.

La categorización de la probabilidad predicha por C2 permitió establecer dos niveles internos de clasificación mediante el límite derivado exclusivamente en la cohorte de entrenamiento. Se seleccionó 0,356 como límite por su valor máximo de Youden, de modo que las categorías correspondieron a probabilidad baja y alta. En entrenamiento, estas categorías incluyeron 234 y 209 participantes, respectivamente, con frecuencias observadas de EOS de 2,99 % y 98,56 %; al aplicar los mismos límites en validación, las frecuencias observadas fueron de 4,85 % y 98,84 %. La elección de una categorización binaria se explica por la concentración de las probabilidades predichas en los extremos de la escala. Esta categorización debe entenderse como una clasificación interna del riesgo predicho por C2 y no como una estimación directa del riesgo absoluto de EOS en la población. Su utilidad principal consiste en facilitar la interpretación del resultado continuo del modelo mediante dos niveles ordenados de probabilidad.

En el análisis por sexo, el rendimiento del NLR fue limitado y mostró diferencias en sus indicadores diagnósticos entre hombres y mujeres. Con el punto de corte de 2,68, en los recién nacidos de sexo masculino el NLR presentó una sensibilidad de 57,7 %, especificidad de 75,9 %, LR+ de 2,39 y LR- de 0,56, mientras que en el sexo femenino la sensibilidad fue de 52,6 %, especificidad de 46,3 %, LR+ de 0,98 y LR- de 1,02. Estos resultados indican que el NLR aislado mostró una capacidad limitada para modificar la probabilidad de enfermedad en ambos sexos, particularmente en las mujeres, en quienes un resultado positivo prácticamente no modificó la probabilidad de sepsis. En contraste, C2 mantuvo un rendimiento elevado en ambos grupos. En los varones alcanzó una sensibilidad de 92,3 %, especificidad de 98,3 %, LR+ de 54,5 y LR- de 0,08, mientras que en las mujeres presentó una sensibilidad de 97,4 % y especificidad de 100,0 %, con LR+ infinito debido a la ausencia de falsos positivos y LR- de 0,03. Estos resultados sugieren que el mayor rendimiento de C2 frente al NLR aislado se mantuvo independientemente del sexo; sin embargo, debido al tamaño de los subgrupos y a que el punto de corte fue establecido previamente en la cohorte de entrenamiento, estos hallazgos deben considerarse exploratorios y no permiten establecer diferencias de desempeño atribuibles al sexo.

El análisis según edad gestacional mostró un comportamiento similar. Para el $\text{NLR} \geq 2,68$, los recién nacidos pretérmino presentaron una sensibilidad de 52,4 %, especificidad de 67,3 %, LR+ de 1,60 y LR- de 0,71, mientras que los recién nacidos no pretérmino presentaron una sensibilidad de 58,3 %, especificidad de 60,0 %, LR+ de 1,46 y LR- de 0,70. Por tanto, el NLR aislado mostró un rendimiento limitado en ambos grupos, sin una capacidad relevante para confirmar o descartar sepsis neonatal temprana. En contraste, C2 mantuvo un rendimiento elevado tanto en pretérminos como en no pretérminos. En los pretérminos alcanzó una sensibilidad de 92,9 %, especificidad de 100,0 %, LR+ infinito y LR- de 0,07; mientras que en los no pretérminos presentó una sensibilidad de 95,8 %, especificidad de 98,0 %, LR+ de 47,9 y LR- de 0,04. La conservación del rendimiento de C2 en ambos grupos resulta particularmente relevante debido a que la edad gestacional puede modificar los valores hematológicos y la respuesta inflamatoria neonatal. No obstante, estos análisis deben interpretarse como exploratorios, ya que los puntos de corte de NLR y C2 no fueron recalculados dentro de cada subgrupo y el tamaño muestral limita la precisión de las estimaciones.

El análisis por hospital mostró que el modelo C2 mantuvo un rendimiento elevado al aplicar la categorización derivada en entrenamiento, sin recalculer el punto de corte para cada institución. Al evaluar el punto de corte diagnóstico global de C2 ($\geq 0,356$), las sensibilidades fueron de 88,9 %, 97,8 % y 94,1 % y las especificidades de 100,0 %, 100,0 % y 98,3 % en La Caleta, Regional EGB y EsSalud III, respectivamente. La exactitud fue de 95,1 %, 98,1 % y 97,4 %. En contraste, el NLR mostró sensibilidades de 55,6 %, 52,2 % y 64,7 %, con exactitudes de 55,7 %, 53,8 % y 67,1 %. Estos resultados muestran que el rendimiento de C2 fue consistentemente superior al del NLR aislado en las tres instituciones. Sin embargo, la similitud del rendimiento no debe interpretarse como validación externa independiente, debido a que los tres hospitales formaron parte de la misma población de estudio y los coeficientes y límites fueron derivados previamente dentro de esta cohorte.

La calibración exploratoria por hospital mostró diferencias entre las instituciones participantes; los valores de Brier fueron de 0,048 en La Caleta, 0,022 en el Hospital Regional EGB y 0,020 en EsSalud III. El intercepto de calibración fue de 1,021, 1,796 y $-0,795$, respectivamente, mientras que las pendientes fueron de 29,711, 2,170 y 1,062. Los intervalos de confianza fueron amplios, especialmente en La Caleta y el Hospital Regional, debido al tamaño reducido y al desequilibrio de los subgrupos. Por ello, estos resultados deben considerarse exploratorios y no permiten afirmar una calibración equivalente entre hospitales.

El análisis según patrón de referencia mostró un rendimiento superior del modelo C2 respecto al NLR aislado. Se evaluó el rendimiento diagnóstico del NLR, con un punto de corte de 2,68, y de C2, con un punto de corte de 0,356, frente al patrón clínico compuesto y al patrón microbiológico. En el patrón clínico compuesto, conformado en la cohorte de validación por 84 recién nacidos con sepsis probable o clínica y 99 no enfermos, C2 alcanzó una sensibilidad de 94,0 %, especificidad de 99,0 % y exactitud de 96,7 %. Frente al patrón microbiológico, constituido por 6 recién nacidos con hemocultivo positivo y 13 con hemocultivo negativo, alcanzó una sensibilidad de 100,0 %, especificidad de 92,3 % y exactitud de 94,7 %. Estos resultados muestran que C2 mantuvo un rendimiento elevado frente a ambos patrones de referencia, mientras que el NLR presentó un menor rendimiento diagnóstico. Sin embargo, los resultados frente al patrón microbiológico deben interpretarse con cautela debido al reducido número de casos confirmados.

La comparación entre los participantes clasificados como sepsis probable o clínica y aquellos con sepsis confirmada mediante hemocultivo no mostró diferencias estadísticamente

significativas en el NLR ni en la probabilidad predicha por C2. El NLR presentó medianas de 2,69 y 2,57, respectivamente ($p=0,883$), mientras que la probabilidad predicha por C2 fue de 0,9918 en ambos grupos ($p=0,336$). Estos resultados indican que, entre los participantes clasificados como enfermos, tanto el NLR como la probabilidad predicha por C2 presentaron valores similares independientemente de la confirmación microbiológica. Por tanto, el elevado rendimiento de C2 frente al patrón clínico compuesto no debe interpretarse como evidencia de que el modelo discrimine entre sepsis clínica o probable y sepsis confirmada.

En los hemocultivos positivos predominó el aislamiento de bacterias Gram positivas (61,9 %), principalmente *Staphylococcus coagulasa negativo* (23,8 %), mientras que entre los Gram negativos destacó *Escherichia coli* (19,0 %). Este predominio puede estar relacionado con las características de la población estudiada y las prácticas de atención neonatal. La presencia de *E. coli* resulta relevante debido a su reconocida participación en la sepsis neonatal temprana, mientras que el aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativo* debe interpretarse con cautela por su posible relación con contaminación de las muestras. Estos resultados resaltan la importancia de la vigilancia microbiológica local para orientar el tratamiento antibiótico empírico y adecuarlo posteriormente según los microorganismos identificados.

En el análisis exploratorio restringido a los 82 participantes de la cohorte de validación con hemocultivo realizado, C2 presentó un rendimiento superior al NLR y al hemocultivo, utilizando como referencia independiente un patrón clínico compuesto. C2 alcanzó una sensibilidad de 94,2 %, especificidad de 92,3 %, AUC de 0,970 y exactitud de 93,9 %, mientras que el NLR presentó una sensibilidad de 52,2 %, especificidad de 69,2 %, AUC de 0,637 y exactitud de 54,9 %. El hemocultivo presentó una sensibilidad de 8,7 %, especificidad de 100,0 % y exactitud de 23,2 %. Estos resultados no deben interpretarse como una comparación definitiva, debido al reducido número de participantes y a que C2 incorpora variables laborales relacionadas con el patrón de referencia. Además, la sensibilidad del hemocultivo puede verse afectada por múltiples factores, por lo que un resultado negativo no necesariamente equivale a ausencia de sepsis. En consecuencia, este análisis debe considerarse exploratorio y sirve principalmente para mostrar el comportamiento de los indicadores en el subgrupo con información microbiológica disponible.

En términos clínicos, los hallazgos no respaldan el empleo del $\text{NLR} \geq 2,68$ como criterio autónomo para iniciar o descartar tratamiento antibiótico. Su sensibilidad de 50,5 % implicaría que aproximadamente la mitad de los participantes clasificados como enfermos presentarían

un resultado negativo, mientras que su especificidad de 62,9 % limitaría su capacidad para identificar exclusivamente a quienes presentan EOS. En contraste, C2 mostró un rendimiento considerablemente mayor en validación; sin embargo, sus probabilidades y categorías deben interpretarse como estimaciones internas del modelo y no como probabilidades absolutas aplicables directamente a otras poblaciones. El NLR conserva ventajas de disponibilidad y facilidad de obtención, por lo que puede considerarse un dato complementario del hemograma. No obstante, la utilización de C2 como herramienta de apoyo requiere validación externa y evaluación prospectiva antes de incorporarlo a decisiones clínicas.

Finalmente, el estudio aporta evidencia local obtenida en una muestra multicéntrica de hospitales de Chimbote e incluye la evaluación de la precisión diagnóstica del NLR como el desarrollo y validación interna de un modelo multivariable. Entre sus fortalezas se encuentran la utilización de una cohorte reservada de validación, la aplicación de los coeficientes sin reestimación, la evaluación de discriminación y calibración, la comparación consecutiva de los modelos y los análisis de sensibilidad por subgrupos. Sus principales limitaciones derivan del carácter retrospectivo, la calidad variable de los registros, la heterogeneidad de los procedimientos laboratoriales, el uso de un patrón de referencia compuesto que comparte componentes con los predictores, la escasa confirmación microbiológica y la selección de una cantidad fija de enfermos y no enfermos. Asimismo, las categorías de riesgo de C2 fueron construidas a partir de probabilidades predichas en la cohorte de entrenamiento y no deben interpretarse como estimaciones de riesgo absoluto poblacional. Se requieren estudios prospectivos, con inclusión consecutiva, estandarización temporal de las muestras y validación externa, para determinar si el modelo conserva su rendimiento y puede contribuir de manera segura a la toma de decisiones clínicas.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

1. El ratio neutrófilo-linfocito presentó un bajo rendimiento diagnóstico para identificar sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en los hospitales de Chimbote durante el período 2023–2025, por lo que su utilidad como prueba independiente fue limitada. En contraste, su incorporación junto con la proteína C reactiva y el recuento leucocitario permitió desarrollar un modelo multivariable con elevada capacidad discriminativa y rendimiento diagnóstico en la validación interna.
2. El NLR, utilizando el punto de corte preestablecido de $\geq 2,68$, presentó una sensibilidad de 50,5 % (IC 95 %: 44,9 – 56,1 %), especificidad de 62,9 % (IC 95 %: 57,6 – 68,0 %), LR+ de 1,36 (IC 95 %: 1,14 – 1,63), LR– de 0,79 (IC 95 %: 0,68 – 0,91), exactitud diagnóstica de 57,0 % (IC 95 %: 53,1 – 60,8 %) y DOR de 1,73 (IC 95 %: 1,26 – 2,38 %), evidenciando una capacidad limitada para confirmar o descartar sepsis neonatal temprana.
3. El NLR continuo presentó un AUC de 0,566 (IC 95 %: 0,521–0,611), compatible con una capacidad discriminativa baja. El punto de corte óptimo, obtenido mediante la curva ROC y el índice de Youden, fue de 2,66, con un rendimiento prácticamente similar al punto de corte preestablecido de 2,68, por lo que no se evidenció una mejora relevante atribuible a la modificación del umbral.
4. Se identificaron variables materno-obstétricas, neonatales, clínicas y laboratoriales candidatas para la construcción de modelos multivariables de predicción diagnóstica. Entre las variables que permanecieron en el modelo seleccionado destacaron la proteína C reactiva positiva, el recuento leucocitario, el índice inmaduro/totales $>0,20$, la necesidad de ventilación y la asfixia neonatal.
5. El modelo multivariable seleccionado (C2), integrado por NLR, proteína C reactiva y recuento leucocitario, presentó un elevado rendimiento diagnóstico y un adecuado equilibrio entre discriminación, calibración, puntuación de Brier y parsimonia. En la cohorte de validación alcanzó un AUC de 0,979 (IC 95 %: 0,955–1,000), un Brier de 0,029, sensibilidad de 94,4 %, especificidad de 99,0 % y exactitud de 96,8 %.

6. La ecuación predictiva del modelo seleccionado permitió obtener probabilidades individuales de sepsis neonatal temprana y establecer categorías internas de probabilidad para su evaluación en las cohortes de entrenamiento y validación. Su comportamiento fue consistente entre ambas cohortes, aunque estas categorías deben considerarse internas al estudio y no como estimaciones de riesgo absoluto aplicables directamente a otras poblaciones.
7. El rendimiento diagnóstico del NLR y del modelo C2 mostró diferencias entre los hospitales y, además, fue evaluado mediante el análisis por patrón de referencia empleado para la clasificación de sepsis neonatal temprana, edad gestacional al nacimiento y el sexo del paciente. El modelo mantuvo una elevada capacidad discriminativa en los análisis por subgrupos; sin embargo, estos corresponden a subgrupos de la misma población de estudio y, por tanto, no constituyen validaciones externas. Asimismo, la evaluación frente a sepsis confirmada microbiológicamente estuvo limitada por el reducido número de hemocultivos positivos.

5.2. RECOMENDACIONES

Para la práctica clínica:

1. Evitar el uso aislado del ratio neutrófilo-linfocito como prueba diagnóstica independiente para confirmar o descartar sepsis neonatal temprana, debido a su limitada capacidad discriminativa y rendimiento diagnóstico observados en la población estudiada.
2. Considerar el NLR como un parámetro complementario del hemograma, integrándolo con la evaluación clínica, los antecedentes perinatales y otros marcadores laboratoriales, particularmente la proteína C reactiva, sin emplearlo de manera aislada para iniciar, mantener o suspender tratamiento antibiótico.
3. El modelo multivariable basado en NLR, proteína C reactiva y recuento leucocitario puede considerarse una herramienta de apoyo para la estratificación diagnóstica de la sepsis neonatal temprana, pero no debe incorporarse todavía como criterio asistencial rutinario, debido a que requiere validación externa y recalibración antes de su aplicación clínica.

Para la investigación:

4. Desarrollar estudios prospectivos y multicéntricos con inclusión consecutiva de recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana, con el propósito de validar externamente el modelo C2 y determinar si conserva su capacidad discriminativa, calibración y rendimiento diagnóstico en diferentes poblaciones.
5. Estandarizar el momento de obtención de las muestras de hemograma y proteína C reactiva, así como los procedimientos laboratoriales y la definición del patrón de referencia, para reducir la heterogeneidad y mejorar la comparabilidad de futuras investigaciones.
6. Incrementar la disponibilidad y realización oportuna de hemocultivos en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana, de modo que futuras investigaciones dispongan de un mayor número de casos microbiológicamente confirmados y puedan evaluar con mayor precisión el desempeño del NLR y del modelo C2 frente a sepsis confirmada.

Para la institución:

7. Fortalecer la calidad y completitud del registro de las historias clínicas neonatales, especialmente de los antecedentes materno-obstétricos, signos clínicos, resultados hematológicos, proteína C reactiva, hemocultivos y tratamiento antibiótico, para facilitar la evaluación diagnóstica y la realización de investigaciones posteriores.
8. Promover la estandarización institucional de los procedimientos para la toma, procesamiento y registro de hemogramas, proteína C reactiva y hemocultivos en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal temprana.
9. Favorecer la implementación de sistemas institucionales de vigilancia y evaluación continua de los casos de sepsis neonatal temprana, que permitan generar bases de datos prospectivas y multicéntricas para futuras validaciones del modelo predictivo desarrollado.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarado, G., Alcalá, K., Abarca, D., Bao, V. (2016). Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 33 (1).
<https://www.scielo.org/article/rpmesp/2016.v33n1/74-82/es>
- Bai, L., Gong, P., Jia, X., Zhang, X., Li, X., Zhang, Y., Zhou, H., & Kang, Y. (2023). Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 23(1), 334. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04094-y>
- Barreto, O., Baloa, D., García, M. (2020). Sepsis neonatal: epidemiología. *Rev Digit Postgrado*, 9(1): e192. Disponible en:
<https://portal.amelica.org/ameli/journal/101/101951001/>
- Basbus, L., Lapidus, M. I., Martingano, I., Puga, M. C., & Pollán, J. (2020). Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina*, 80, 31–36.
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000500005
- Beltrán Y., Cruz J. (2020). *Características de la sepsis neonatal temprana en el Hospital III de EsSalud Chimbote, 2015 – 2019*. [Tesis de licenciatura, Universidad San Pedro].
<http://repositorio.usanpedro.edu.pe/handle/USANPEDRO/14032>
- Benjamin, D. K., Stoll, B. J., Gantz, M. G., & Walsh, M. C. (2010). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 126(3), 443–456. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
- Bermeo, G. (2025). *Índice neutrófilo-linfocito (INL) como predictor para sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital María Auxiliadora, Lima–Perú, 2021–2023* [Tesis de licenciatura, Universidad Ricardo Palma].
<https://repositorio.urp.edu.pe/server/api/core/bitstreams/27408013-99b5-4c74-abb8-60503de06388/content>
- Bizzarro, M. J., Shabanova, V., Baltimore, R. S., Dembry, L. M., & Ehrenkranz, R. A. (2020). Neonatal sepsis 2020 update: The expanding landscape of microbiology and molecular

- diagnostics. *Clinical Perinatology*, 47(4), 829–850.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.07.008>
- Bossuyt, P. M., Reitsma, J. B., Bruns, D. E., Gatsonis, C. A., Glasziou, P. P., Irwig, L., et al. (2015). STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*, 351, h5527. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5527>
- Bustamante, E., & De la Barrera, S. (2024). *Diagnostic accuracy of the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis* [Tesis de licenciatura, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas]. <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/entities/publication/67c5ed7f-55b2-507a-8369-d5ce1d6cf837>
- Camacho, A., Spearman, P., Stoll, B. (2013). Neonatal infectious diseases: Evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric Clinics of North America*, 60(2), 367–389.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.003>
- Celik, I. H., Hanna, M., Canpolat, F. E., & Pammi, M. (2022). Diagnosis of neonatal sepsis: The past, present and future. *Pediatric Research*, 91(2), 337–350.
<https://doi.org/10.1038/s41390-021-01696-z>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Clinical Overview of Listeriosis.
<https://www.cdc.gov/listeria/hcp/clinical-overview/index.html>
- Cerna S., Baca M. (2017). *Condiciones sociales y causas de la mortalidad neonatal hospitalaria, Hospital La Caleta - Chimbote, durante años 2015 – 2016*. [Tesis de licenciatura, Universidad San Pedro].
<https://repositorio.usanpedro.edu.pe/server/api/core/bitstreams/b3175da8-42e9-4dd6-a5e8-8d7d4dbd3563/content>
- Chen, J., Yasrebinia, S., Ghaedi, A., Khanzadeh, M., Quintin, S., Dagra, A., Peart, R., Lucke-Wold, B., & Khanzadeh, S. (2023). Meta-analysis of the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in neonatal sepsis. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 837.
<https://doi.org/10.1186/s12879-023-08800-0>
- Chen, S. J., Zheng, X. X., Jin, H. X., Chen, J. H., He, T. F., & Chen, C. E. (2021). Can venous cord blood neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio predict early-

- onset sepsis in preterm infants? *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 48(4), 828–834. <https://doi.org/10.31083/j.ceog4804132>
- Cruz, Z. V. (2017). *Guía de práctica clínica: Sepsis neonatal*. Hospital de la Amistad Perú Corea Santa Rosa II-2. https://www.hsantarosa.gob.pe/img/pdf/sepsis_neonatal.pdf
- Delgado, C., & Mora, P. (2021). *Índice neutrófilo-linfocito (NLR) vs. índice plaqueta-linfocito (PLR) como factor pronóstico de sepsis neonatal* [Tesis de licenciatura, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil]. <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/16717/1/T-UCSG-PRE-MED-1116.pdf>
- European Medicines Agency. (2010). Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis. *European Medicines Agency*.
- Flannery, D. D., & Puopolo, K. M. (2022). Neonatal early-onset sepsis. *NeoReviews*, 23(11), e756–e770. <https://doi.org/10.1542/neo.23-10-e756>
- Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D. M., Schlattmann, P., Schlapbach, L. J., & Reinhart, K. (2018). The global burden of pediatric and neonatal sepsis: A systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(3), 223–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)
- Guan H, Liang X, Liang Y, Yang F. (2026). Global trends in neonatal sepsis mortality and attributable risk factors, 1990–2021. *The Lancet Infectious Diseases*, 62(1):106–117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41263158/>
- Gupta, A., & Sankar, M. J. (2020). Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Indian Pediatrics*, 57(8), 785–791. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1955-3>
- Hayes, R., Hartnett, J., Semova, G., Cummings, J., Faust, S. N., & Turner, M. A. (2023). Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatric Research*, 93(5), 1141–1148. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01749-3>
- Hyde, E., Schouten, J., Saker, J., Taal, H. R., Russcher, H., Wenstedt, E., Kennedy, S., Vatish, M., & Anthony, M. (2026). *Development and validation of a diagnostic model for late-onset neonatal sepsis using the haematological profile: A retrospective cohort study*.

Intensive Care Medicine – Paediatric and Neonatal, 4(1), 13.
<https://doi.org/10.1007/s44253-026-00121-9>

Instituto Nacional Materno Perinatal. (2019). *Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal* (Versión extensa). Instituto Nacional de Salud. <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3612465-guia-de-practica-clinica-para-la-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-la-sepsis-neonatalc>

Jacho, A., Guamán, A., Carrera, D., & Zambonino, P. (2024). Sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo-linfocítico en sepsis neonatal temprana. *CAMbios*, 23(2). <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/984>

Kainth, D., Gupta, A., Singh, P., Prakash, S., Thukral, A., Deorari, A., Kapoor, M., Agarwal, R., Sethi, T., & Sankar, M. J. (2026). *A machine learning model for prediction of early-onset neonatal sepsis in low-income and middle-income countries: Development and validation study*. *BMJ Paediatrics Open*, 10(1), e003561. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2025-003561>

Klingenberg, C., Kornelisse, R. F., Buonocore, G., Maier, R. F., & Stocker, M. (2018). Culture-negative early-onset neonatal sepsis—At the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 285. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>

Kuzniewicz, M., Puopolo, K. M., Fischer, A., Walsh, E., Li, S., Newman, T., & Escobar, G. (2020). A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatrics*, 174(5). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241253/>

Leal, Y., Álvarez, J., Velázquez, J., Rosado, U., Diego, N., Paz, E., Dávila, J. (2012). Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth*, 12:48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691696/>

Lowther, E., Khan, N., Cortina-Borja, M., Chimhini, G. L., Neal, S. R., Mangiza, M., Fitzgerald, F., Heys, M., & Chimhuya, S. (2025). Predicting risk of early-onset sepsis in low-resource neonatal units using routine healthcare data: Development and

- evaluation of multivariable statistical and machine learning models. *BMJ Paediatrics Open*, 9(1), e003617. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2025-003617>
- Mamani, C. (2019). *Índice neutrófilo-linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en prematuros* [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional del Altiplano]. <https://repositorio.unap.edu.pe/server/api/core/bitstreams/9606abb7-d0f5-4f3a-9f57-f28e80a99a1c/content>
- Martínez-Urbistondo, D., Beltrán, A., Belouqui, O., & Huerta, A. (2016). El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*, 36(4), 397–403. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>
- Mezgebu, T., Ossabo, G., Zekiwas, A., Mohammed, H., Demisse, Z. (2023). Neonatal sepsis and its associated factors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit in Wachemo University Comprehensive Specialized Hospital, Southern Ethiopia, 2022. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1184205. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1184205>
- Ministerio de Salud del Perú. (2017). *Guía de práctica clínica para el manejo de sepsis y shock séptico en neonatos y niños*. <https://www.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2017/RD-074-2017.pdf>
- Neal, S. R., Fitzgerald, F., Chimhuya, S., Heys, M., Cortina-Borja, M., & Chimhini, G. (2023). Diagnosing early-onset neonatal sepsis in low-resource settings: Development of a multivariable prediction model. *Archives of Disease in Childhood*, 108(8), 608–615. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-325158>
- Omran, A., Maarooof, A., Mohammad, M. H. S., & Abdelwahab, A. (2018). Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *Jornal de Pediatria*, 94(1), 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.03.006>
- Pepe, M. S., Janes, H., Longton, G., Leisenring, W., Newcomb, P. (2004). Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic test. *American Journal of Epidemiology*, 159(9), 882–890. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh101>
- Puopolo, K. M., Lynfield, R., Cummings, J. J., & Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. (2018). Management of infants at risk for group B

streptococcal disease. *Pediatrics*, 142(6), e20182894.
<https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>

Rumi, S. (2018). *Valor de la razón neutrófilo-linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Dos de Mayo* [Tesis de licenciatura, Universidad Privada Antenor Orrego].
<https://repositorio.upao.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/7b1b96c6-1edf-f7ab-e050-010a1c030756/content>

Ruslie, R., Tjipta, D., Hasibuan, B., & Samosir, C. (2018). Bacterial pattern and role of laboratory parameters as marker for neonatal sepsis. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125, 012057. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/125/1/012057>

Saldaña, R. (2016). *Factores de riesgo maternos asociados a sepsis neonatal temprana en recién nacidos a término del Hospital Vitarte en el Periodo enero 2012- diciembre 2014*. [Tesis de licenciatura, Universidad Ricardo Palma].
<https://repositorio.urp.edu.pe/server/api/core/bitstreams/8868108c-521b-47b7-972e-1d57312325f1/content>

Simonsen, K. A., Anderson-Berry, A. L., Delair, S. F., & Davies, H. D. (2014). Early-onset neonatal sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(1), 21–47.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>

Shane, A. L., Stoll, B. J. (2014). Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *Journal of Infection*, 68, S24–S32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24140138/>

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

Stoll, B. J., Hansen, N. I., Higgins, R. D., Fanaroff, A. A., Duara, S., Goldberg, R., et al. (2005). Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: The predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(7), 635–639.

- Stoll, B. J., & Schuchat, A. (2014). Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(7), 636–641. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000229787.58118.f3>
- Sumitro, K., Utomo, M., & Widodo, A. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an alternative marker of neonatal sepsis in developing countries. *Oman Medical Journal*, 36(1), e214. <https://doi.org/10.5001/omj.2021.05>
- Tan, X., Zhang, X., Chai, J., Ji, W., Ru, J., Yang, C., Zhou, W., Bai, J., & Xiong, Y. (2024). *Constructing a predictive model for early-onset sepsis in neonatal intensive care unit newborns based on SHapley Additive exPlanations explainable machine learning*. *Translational Pediatrics*, 13(11), 1933–1946. <https://doi.org/10.21037/tp-24-278>
- Valencia, W. (2021). *Razón neutrófilo-linfocito como predictor de sepsis neonatal temprana* [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional de Cajamarca]. <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/4213>
- Vizcarra, D., Copaja, C., Hueda, M., Parihuana, E. G., Gutierrez, M., Rivarola, M., & Benites, V. A. (2022). Predictors of Death in Patients with Neonatal Sepsis in a Peruvian Hospital. *Trop Med Infect Dis*. 31;7(11):342. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36355884/>
- Wynn, J. L. (2020). Defining neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(2), 223–231. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000855>
- World Health Organization. (2023). Global report on neonatal sepsis estimates. WHO. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d4ce3613-bf94-4205-85c8-14f3fc0609db/content>
- Zhang, J., Zeng, J., Zhang, L., Yu, X., Guo, J., & Li, Z. (2022). The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.908362>
- Zhang, S., Luan, X., Zhang, W., & Jin, Z. (2021). Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictive biomarkers for early-onset neonatal sepsis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 30(7), 821–824. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.07.821>

CAPÍTULO VII. ANEXOS

Anexo 01. Constancia de aprobación del proyecto de tesis por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

Constancia Nro. 5- 2026

El presente proyecto de investigación titulado: "Precisión diagnóstica del ratio neutrófilo linfocito para sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote, 2023-2025", cuyos investigadores son los estudiantes Romero Castillo Yadira Maria y Vásquez Núñez José Erland, ha sido **APROBADO** por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias; pues considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad Nacional del Santa, los lineamientos éticos y científicos, el balance riesgo beneficio, la calificación del equipo investigador, la confidencialidad de los datos, entre otros.

La aprobación incluyó el documento final descrito a continuación:

1. Protocolo de investigación versión 02.

Cualquier enmienda, desviación o eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 18 de marzo del 2027.

Si aplica, los trámites para renovación deben iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

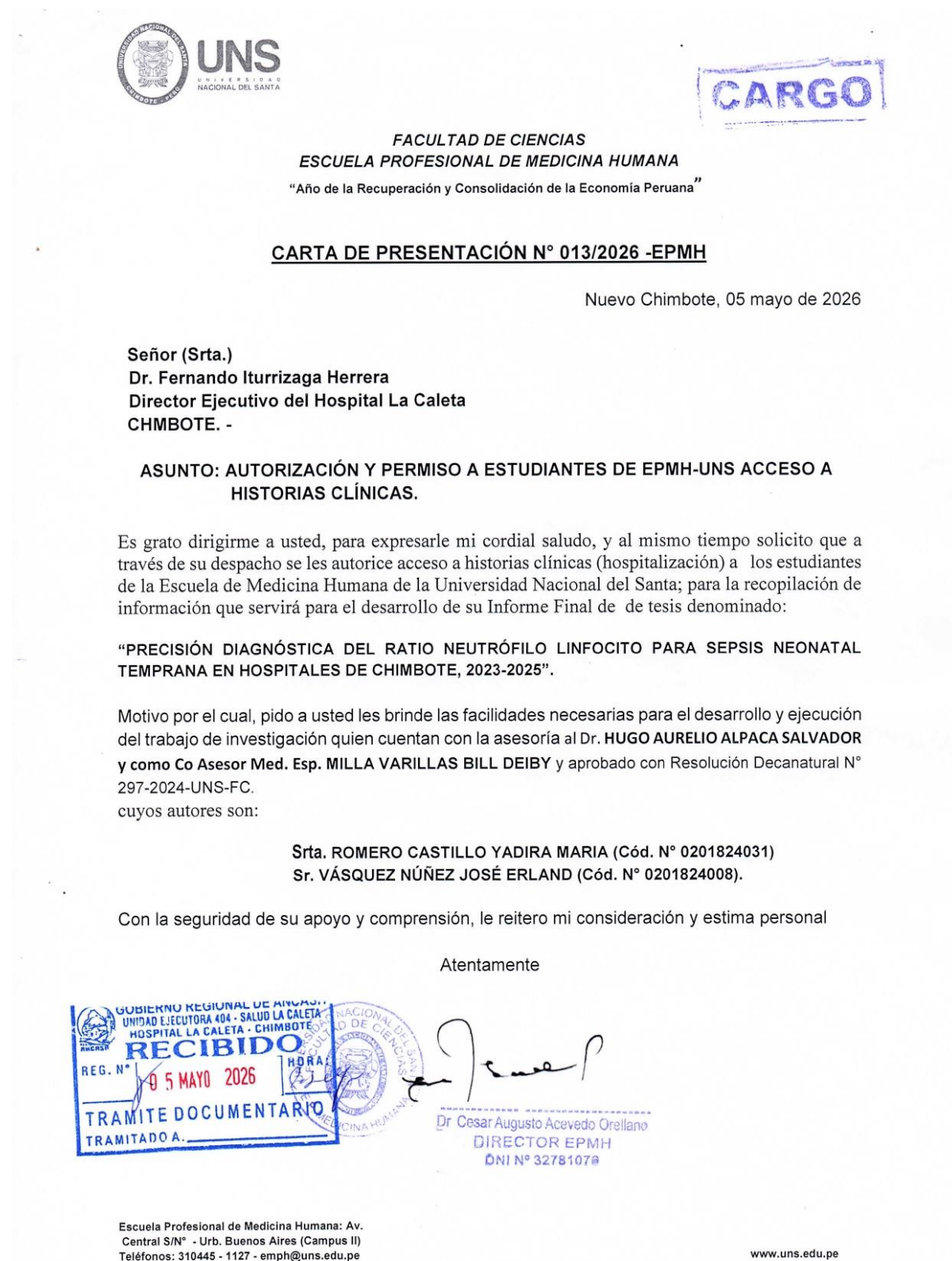
Nuevo Chimbote 18 de marzo del 2026.

Mg. Guillermo Arana Morales
Presidente del Comité de Ética
en Investigación

Anexo 02. Cartas de presentación emitidas por la Escuela Profesional de Medicina Humana para la recolección de datos en los hospitales participantes

Figura A1.

Carta de presentación para la recolección de datos en el Hospital “La Caleta”



The document is a formal letter on the letterhead of the Universidad Nacional del Santa (UNS). The header includes the university's logo and name, followed by the faculty and school names: 'FACULTAD DE CIENCIAS' and 'ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA'. A blue rectangular stamp with the word 'CARGO' is visible in the top right. The subject line is 'CARTA DE PRESENTACIÓN N° 013/2026 -EPMH'. The date is 'Nuevo Chimbote, 05 mayo de 2026'. The recipient is 'Señor (Srta.) Dr. Fernando Iturrizaga Herrera, Director Ejecutivo del Hospital La Caleta, CHMBOTE.' The subject of the letter is 'ASUNTO: AUTORIZACIÓN Y PERMISO A ESTUDIANTES DE EPMH-UNS ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS.' The body of the letter explains the purpose of the request, mentions the thesis topic 'PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN HOSPITALES DE CHIMBOTE, 2023-2025', and lists the authors: Srta. ROMERO CASTILLO YADIRA MARIA and Sr. VÁSQUEZ NÚÑEZ JOSÉ ERLAND. The letter concludes with a polite closing and the signature of Dr. Cesar Augusto Acevedo Orellano, Director of EPMH.

 **UNS**
UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA

FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
"Año de la Recuperación y Consolidación de la Economía Peruana"

CARGO

CARTA DE PRESENTACIÓN N° 013/2026 -EPMH

Nuevo Chimbote, 05 mayo de 2026

Señor (Srta.)
Dr. Fernando Iturrizaga Herrera
Director Ejecutivo del Hospital La Caleta
CHMBOTE. -

ASUNTO: AUTORIZACIÓN Y PERMISO A ESTUDIANTES DE EPMH-UNS ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS.

Es grato dirigirme a usted, para expresarle mi cordial saludo, y al mismo tiempo solicito que a través de su despacho se les autorice acceso a historias clínicas (hospitalización) a los estudiantes de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa; para la recopilación de información que servirá para el desarrollo de su Informe Final de tesis denominado:

"PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN HOSPITALES DE CHIMBOTE, 2023-2025".

Motivo por el cual, pido a usted les brinde las facilidades necesarias para el desarrollo y ejecución del trabajo de investigación quien cuentan con la asesoría al Dr. **HUGO AURELIO ALPACA SALVADOR** y como Co Asesor Med. Esp. **MILLA VARILLAS BILL DEIBY** y aprobado con Resolución Decanatural N° 297-2024-UNS-FC.

cuyos autores son:

Srta. ROMERO CASTILLO YADIRA MARIA (Cód. N° 0201824031)
Sr. VÁSQUEZ NÚÑEZ JOSÉ ERLAND (Cód. N° 0201824008).

Con la seguridad de su apoyo y comprensión, le reitero mi consideración y estima personal

Atentamente


Dr Cesar Augusto Acevedo Orellano
DIRECTOR EPMH
DNI N° 32781078



Escuela Profesional de Medicina Humana: Av. Central S/N° - Urb. Buenos Aires (Campus II)
Teléfonos: 310445 - 1127 - emph@uns.edu.pe

www.uns.edu.pe

Figura A2.

Carta de presentación para la recolección de datos en el Hospital Regional "Eleazar Guzmán Barrón"



FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
"Año de la Recuperación y Consolidación de la Economía Peruana"

CARTA DE PRESENTACIÓN N° 014/2026 -EPMH

Nuevo Chimbote, 05 mayo de 2026

Señor (Srta.)
Dr. Sergio Vargas Armas
Director Ejecutivo Del Hospital Regional "Eleazar Guzmán Barrón"
Nuevo Chimbote

ASUNTO: AUTORIZACIÓN Y PERMISO A ESTUDIANTES DE EPMH-UNS ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS.

Es grato dirigirme a usted, para expresarle mi cordial saludo, y al mismo tiempo solicito que a través de su despacho se les autorice acceso a historias clínicas (hospitalización) a los estudiantes de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa; para la recopilación de información que servirá para el desarrollo de su Informe Final de tesis denominado:

"PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN HOSPITALES DE CHIMBOTE, 2023-2025".

Motivo por el cual, pido a usted les brinde las facilidades necesarias para el desarrollo y ejecución del trabajo de investigación quien cuentan con la asesoría al Dr. HUGO AURELIO ALPACA SALVADOR y como Co Asesor Med. Esp. MILLA VARILLAS BILL DEIBY y aprobado con Resolución Decanatural N° 297-2024-UNS-FC.

cuyos autores son:

Srta. ROMERO CASTILLO YADIRA MARIA (Cód. N° 0201824031)
Sr. VÁSQUEZ NÚÑEZ JOSÉ ERLAND (Cód. N° 0201824008).

Con la seguridad de su apoyo y comprensión, le reitero mi consideración y estima personal

Atentamente



Dr Cesar Augusto Acevedo Orellano
DIRECTOR EPMH
DNI N° 32781076



HOSPITAL U.E.
ELEAZAR GUZMAN BARRON - NVO CHIMBOTE
CENTRAL DOCUMENTARIO
05 MAYO 2026
RECIBIDO

Escuela Profesional de Medicina Humana: Av. Central S/N° - Urb. Buenos Aires (Campus II)
Teléfonos: 310445 - 1127 - emph@uns.edu.pe

www.uns.edu.pe

Figura A3.

Carta de presentación para la recolección de datos en el Hospital III EsSalud - Chimbote



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA

FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
"Año de la Recuperación y Consolidación de la Economía Peruana"



CARTA DE PRESENTACIÓN N° 015/2026 -EPMH

Nuevo Chimbote, 05 mayo de 2026

Señor (Srta.)
Med. Esp. Juan Carlos Garay Goicochea
Director Ejecutivo del Hospital III EsSalud
Chimbote. -

ASUNTO: AUTORIZACIÓN Y PERMISO A ESTUDIANTES DE EPMH-UNS ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS.

Es grato dirigirme a usted, para expresarle mi cordial saludo, y al mismo tiempo solicito que a través de su despacho se les autorice acceso a historias clínicas (hospitalización) a los estudiantes de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa; para la recopilación de información que servirá para el desarrollo de su Informe Final de tesis denominado:

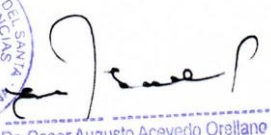
"PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN HOSPITALES DE CHIMBOTE, 2023-2025".

Motivo por el cual, pido a usted les brinde las facilidades necesarias para el desarrollo y ejecución del trabajo de investigación quien cuentan con la asesoría al **Dr. HUGO AURELIO ALPACA SALVADOR** y como **Co Asesor Med. Esp. MILLA VARILLAS BILL DEIBY** y aprobado con Resolución Decanatural N° 297-2024-UNS-FC.
cuyos autores son:

Srta. ROMERO CASTILLO YADIRA MARIA (Cód. N° 0201824031)
Sr. VÁSQUEZ NÚÑEZ JOSÉ ERLAND (Cód. N° 0201824008).

Con la seguridad de su apoyo y comprensión, le reitero mi consideración y estima personal

Atentamente



Dr Cesar Augusto Acevedo Orellano
DIRECTOR EPMH
DNI N° 32781079

0072620260005206

Escuela Profesional de Medicina Humana: Av. Central S/N° - Urb. Buenos Aires (Campus II)
Teléfonos: 310445 - 1127 - emph@uns.edu.pe

www.uns.edu.pe

Anexo 03. Autorizaciones institucionales otorgadas por los hospitales participantes para la ejecución del trabajo de investigación

Figura B1.

Autorización para la recolección de información en el Hospital “La Caleta”

 MINISTERIO DE SALUD GOBIERNO REGIONAL DE ANCASH DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD ANCASH HOSPITAL LA CALETA	 Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación
“AÑO DE LA ESPERANZA Y EL FORTALECIMIENTO DE LA DEMOCRACIA”	
<i>Chimbote, 03 de junio del 2026</i>	
<u>OFICIO N° 1391 -2026-CH-HLC-UADI/D.-</u>	
Señor: Dr. ACEVEDO ORELLANO César Augusto Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana Universidad Nacional del Santa <u>NUEVO CHIMBOTE.-</u>	
ASUNTO :	AUTORIZACIÓN PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PARA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
REF. :	Carta de Presentación N.º 013/2026-EPMH
De mi consideración:	
Tengo a bien dirigirme a usted para manifestarle que, en atención al documento de la referencia, esta institución otorga autorización para brindar las facilidades correspondientes a los estudiantes ROMERO CASTILLO YADIRA MARÍA y VÁSQUEZ NÚÑEZ JOSÉ ERLAND, de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa, a fin de desarrollar el proyecto de investigación denominado: “PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN HOSPITALES DE CHIMBOTE, 2023-2025”.	
Se deja constancia que se realizaron las coordinaciones correspondientes con las áreas involucradas de nuestra institución, a fin de brindar las facilidades para la revisión de historias clínicas y la recolección de información relacionada con antecedentes maternos y perinatales, manifestaciones clínicas de sepsis neonatal y resultados de exámenes auxiliares, de acuerdo con los objetivos y metodología descritos en el proyecto de investigación, salvaguardando estrictamente la confidencialidad de la información y sin interferir con las actividades asistenciales.	
Agradeceremos que, al culminar el trabajo de investigación, los investigadores remitan a esta institución un ejemplar digital de los resultados obtenidos.	
Sin otro particular, hago propicia la oportunidad para expresarle los sentimientos de mi especial consideración.	
<i>Atentamente,</i>	
  Dr. Fernando Camilo Iturrizaga Herrera C.M.P. N° 22638 - DNI: 09288536 DIRECTOR EJECUTIVO	
FCIH/RRRP Ch-03-06-2026 C.c.: Archivo	

Figura B2.

Autorización para la recolección de información en el Hospital Regional “Eleazar Guzmán Barrón”

	PERÚ	GOBIERNO REGIONAL DE ANCASH	GERENCIA REGIONAL DE AROLLLO SOCIAL	DIRECCION REGIONAL DE SALUD	HOSPITAL REGIONAL "ELEAZAR GUZMAN BARRON"	DIRECCION EJECUTIVA	UADI	
---	------	-----------------------------	-------------------------------------	-----------------------------	---	---------------------	------	---

“Año de la Esperanza y el Fortalecimiento de la Democracia”

NOTA INFORMATIVA N° 0151 -2026- GRA-GRDS-DIRES-HREGB-UADI

Asunto : Presentación

A : Jefe del Dpto. de Consultorios Externos
Jefe de la Unidad de Estadística e Informática

Ref. : Expediente n° 5047 -2026

Fecha : Nuevo Chimbote, mayo 26 de 2026

Por el presente, en atención al documento de la referencia, se presenta a los estudiantes Srta. Romero Castillo Yadira María y Sr. Vásquez Núñez José Erland de la Universidad Nacional del Santa de la Facultad de medicina humana, quienes recopilaran información para su proyecto de tesis titulado “*Precisión Diagnostica del ratio neutrófilo linfocito para sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote, 2023 – 2025,*”, para obtener el título profesional de médico cirujano.

En tal sentido, solicito brinde las facilidades del caso al estudiante en mención, quien, a la culminación de su investigación, presentara una copia original al hospital.

Atentamente,

Recibido:

03/05/26
MMM/vic.
C.c. Archivo


GOBIERNO REGIONAL DE ANCASH
DIRECCION REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL "ELEAZAR GUZMAN BARRON"

Miguel I. Muñoz Mejía
JEFE UNIDAD DE APOYO A DOCENCIA E INVESTIGACION



Figura B3.

Autorización para la recolección de información en el Hospital III EsSalud - Chimbote



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



EsSalud



Firmado digitalmente por
TORRES SOLANO Carol Giovanna FAU
20131257750 hard
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 22.05.2026 15:37:13-0500

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año de la Esperanza y el Fortalecimiento de la Democracia"

CARTA N° 000084-RANC - RAAN-ESSALUD-2026

Chimbote, 22 de Mayo del 2026

Señores:

**ROMERO CASTILLO, YADIRA MARÍA
VÁSQUEZ NÚÑEZ, JOSÉ ERLAND
PRESENTE. -**

**ASUNTO : AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE TRABAJO DE
INVESTIGACIÓN**

EXPEDIENTE: 0068520260000063

Es grato dirigirme a ustedes, para saludarlos cordialmente y hacer de su conocimiento que, en respuesta a vuestra solicitud señalado en el rubro del asunto se les **AUTORIZA**, el desarrollo del proyecto de Investigación titulado: **"PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL RATIO NEUTRÓFILO LINFOCITO PARA SEPSIS NEONATAL TEMPRANA EN HOSPITALES DE CHIMBOTE, 2023-2025"**, el cual será aplicado en la Red Asistencial Ancash-EsSalud.

Se les otorga las facilidades del caso, a fin que puedan aplicar su investigación y recopilar los datos necesarios que les permita concluir con éxito su trabajo de investigación. Asimismo, deberán en todos los procesos salvaguardar la integridad y seguridad de nuestros usuarios, respetando nuestras normas institucionales.

Se les recuerda que, la información recabada para dicho estudio es eminentemente con fines académicos, los mismos que serán de absoluta confidencialidad para el grupo en estudio; los resultados deberán ser presentados a la institución al finalizar la investigación, para los fines que se estime pertinente.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

Firmado digitalmente por
CAROL GIOVANNA TORRES SOLANO
GERENTE DE LA RED ASISTENCIAL ANCASH
ESSALUD



CGTS

Firmado digitalmente por
COTOS ALVA Ruth Marsal FAU
20131257750 hard
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 22.05.2026 15:33:07-0500

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgd.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: **ENPXRYF**.

www.gob.pe/essalud

Jr. Domingo Cueto N.º 120
Jesús María
Lima 11 - Perú
Tel.: 265 - 6000 / 265 - 7000

Anexo 04. Ficha de recolección de datos del estudio



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Precisión diagnóstica del ratio neutrófilo linfocito para sepsis neonatal temprana en hospitales de Chimbote, 2023-2025”

Hospital: _____ Año: _____ N° Historia: _____

Sección 1: Datos generales:

- ❖ Tipo de Parto: () Vaginal () Cesárea
- ❖ Sexo: () Masculino () Femenino
- ❖ Edad gestacional: _____ semanas _____ días
- ❖ Peso al nacer: _____ gramos
- ❖ APGAR: 1 min: _____ 5 min: _____

Sección 2: Patrón de referencia compuesto:

1. Factores de riesgo: _____ SI _____ NO

❖ Maternos y obstétricos:

- ___ Control prenatal incompleto (≤ 5)
- ___ Trabajo de parto prolongado / distócico
- ___ Parto domiciliario
- ___ Colonización por *Estreptococo*
- ___ RPM > 18 horas (_____ horas)
- ___ Corioamnionitis
- ___ Fiebre materna en el periparto
- ___ Líquido meconial espeso o maloliente
- ___ ITU en el tercer trimestre
- ___ Vulvovaginitis

❖ Neonatales y perinatales:

- ___ Prematuridad
- ___ Bajo peso al nacer
- ___ Asfixia neonatal
- ___ Maniobras de reanimación
- ___ Procedimientos invasivos (catéter umbilical, vía periférica, SOG)

2. Manifestaciones clínicas (≥ 2 criterios): _____ SI _____ NO

- ___ Inestabilidad térmica: () Hipertermia $> 37,9^{\circ}\text{C}$ o () Hipotermia $< 36^{\circ}\text{C}$
- ___ Alteración FC: () Taquicardia > 160 o () Bradicardia < 100
- ___ Apneas
- ___ Taquipnea > 60 rpm
- ___ Dificultad respiratoria (Aleteo nasal, tirajes, gruñidos o retracción)
- ___ Desaturación ($\text{SatO}_2 < 92\%$)
- ___ Necesidad de ventilación (CBN, CPAP, VM)

- ☐ Llenado capilar > 3 segundos
☐ Cianosis o palidez
☐ Piel marmórea o reticulada
☐ Intolerancia a la alimentación (residuos gástricos o vómitos)
☐ Distensión abdominal
☐ Pobre succión
☐ Letargia o hipoactividad
☐ Apatía o irritabilidad
☐ Convulsiones
- Otros:** _____

Hora de inicio de clínica: _____ horas **Foco de sepsis:** _____

3. Criterios de laboratorio (≥ 1 criterio): _____ SI _____ NO

❖ **Datos necesarios:**

Conteo total de leucocitos: _____

Segmentados: _____ % Abastados: _____ % Neutrófilos: _____ % Linfocitos: _____ %

❖ **Criterios:**

☐ Leucopenia < 5.000/mm³

☐ Leucocitosis > 30.000/mm³

☐ Índices de abastados/totales > 0,26

Valor: _____

☐ Plaquetas: < 100.000/mm³

Recuento: _____

☐ Proteína C Reactiva (PCR) > 10 mg/dL

☐ PCR Positiva a las 24 hrs de vida

☐ Procalcitonina (PCT) > 2 ng/ml

4. Hemocultivo: _____ SI _____ NO

☐ Positivo ☐ Negativo

Microorganismo aislado: _____

5. Cobertura antibiótica ≥ 5 días: _____ SI _____ NO

☐ NO ☐ SI [_____ días] [Antibióticos: _____]

6. Tipo de sepsis:

☐ NO ENFERMO ☐ PROBABLE O CLÍNICA ☐ CONFIRMADA

Sección 3: Ratio neutrófilo - linfocito

Nº neutrófilo: _____ /ml

Nº linfocito: _____ /ml

Valor del NLR: _____

NLR $\geq 2,68$: _____ SI _____ NO

RPM: ruptura prematura de membranas, **ITU:** infección del tracto urinario, **NLR:** ratio neutrófilo-linfocito, **SOG:** sonda orogástrica, **CBN:** cánula binasal, **CPAP:** presión positiva continua en las vías respiratorias, **VM:** ventilador mecánico.

Anexo 05. Tablas complementarias de los resultados del estudio

Tabla A1. Características maternas, neonatales, clínicas y laboratoriales de las cohortes de entrenamiento y validación

Variable	Cohorte de Entrenamiento (n = 443)	Cohorte de Validación (n = 189)	p
CARACTERÍSTICAS GENERALES			
Hospital			0,998
La Caleta	143 (32,3%)	61 (32,3%)	
Regional EGB	121 (27,3%)	52 (27,5%)	
EsSalud III	179 (40,4%)	76 (40,2%)	
Tipo de parto			0,599
Vaginal	113 (25,5%)	52 (27,5%)	
Cesárea	330 (74,5%)	137 (72,5%)	
Sexo			0,518
Masculino	270 (60,9%)	110 (58,2%)	
Femenino	173 (39,1%)	79 (41,8%)	
Edad gestacional			0,340
A término (≥ 37 SDG)	248 (56,0%)	98 (51,9%)	
Pretérmino (< 37 SDG)	195 (44,0%)	91 (48,1%)	
Peso al nacer			0,203
Extremadamente bajo (< 1000 g)	5 (1,1%)	6 (3,2%)	
Muy bajo peso (1000–1499 g)	21 (4,7%)	7 (3,7%)	
Bajo peso (1500–2499 g)	111 (25,1%)	58 (30,7%)	
Normal (2500–4000 g)	281 (63,4%)	110 (58,2%)	
Macrosómico (> 4000 g)	25 (5,6%)	8 (4,2%)	
FACTORES DE RIESGO MATERNO, NEONATALES Y PERINATALES			
CPN incompleto	93 (21,0%)	42 (22,2%)	0,730
Trabajo de parto distócico	48 (10,8%)	15 (7,9%)	0,265
Parto domiciliario	17 (3,8%)	9 (4,8%)	0,592
RPM ≥ 18 horas	136 (30,7%)	49 (25,9%)	0,227
Corioamnionitis	17 (3,8%)	7 (3,7%)	0,936
Fiebre materna intraparto	22 (5,0%)	12 (6,3%)	0,480
LAM espeso	120 (27,1%)	46 (24,3%)	0,472
ITU materna durante el tercer trimestre	66 (14,9%)	32 (16,9%)	0,518
Vulvovaginitis	31 (7,0%)	17 (9,0%)	0,386
Prematuridad (< 37 SDG)	195 (44,0%)	91 (48,1%)	0,340
Bajo peso al nacer (< 2500 g)	137 (30,9%)	71 (37,6%)	0,104
Maniobras de reanimación avanzada	50 (11,3%)	20 (10,6%)	0,796
Asfixia neonatal	29 (6,5%)	8 (4,2%)	0,257
Procedimientos invasivos	334 (75,4%)	138 (73,0%)	0,529

MANIFESTACIONES CLÍNICAS			
Estado térmico			0,304
Hipotermia (<36 °C)	43 (9,7%)	23 (12,2%)	
Normal	320 (72,2%)	125 (66,1%)	
Hipertermia (>37,9 °C)	80 (18,1%)	41 (21,7%)	
Frecuencia cardíaca			0,838
Bradycardia (<100 lpm)	23 (5,2%)	12 (6,3%)	
Normal	388 (87,6%)	163 (86,2%)	
Taquicardia (>160 lpm)	32 (7,2%)	14 (7,4%)	
Apneas	17 (3,8%)	10 (5,3%)	0,408
Taquipnea (>60 rpm)	220 (49,7%)	89 (47,1%)	0,554
Dificultad respiratoria	215 (48,5%)	91 (48,1%)	0,929
Requerimiento de O ₂ (SatO ₂ < 92%)	201 (45,4%)	78 (41,3%)	0,342
Necesidad de ventilación	95 (21,4%)	44 (23,3%)	0,610
Cianosis o palidez	63 (14,2%)	23 (12,2%)	0,491
Piel marmórea o reticulada	3 (0,7%)	1 (0,5%)	1,000
Intolerancia alimentaria	31 (7,0%)	9 (4,8%)	0,291
Distensión abdominal	9 (2,0%)	5 (2,6%)	0,768
Deposiciones con sangre	6 (1,4%)	4 (2,1%)	0,496
Pobre succión	62 (14,0%)	20 (10,6%)	0,242
Letargia o hipoactividad	68 (15,3%)	26 (13,8%)	0,606
Apatía o irritabilidad	44 (9,9%)	18 (9,5%)	0,874
Convulsión	1 (0,2%)	1 (0,5%)	0,509
CRITERIOS DE LABORATORIO			
Leucocitos			0,353
Leucopenia <5 000/mm ³	5 (1,1%)	2 (1,1%)	
Normal	427 (96,4%)	178 (94,2%)	
Leucocitosis >30 000/mm ³	11 (2,5%)	9 (4,8%)	0,134
Índice I/T >0,20	7 (1,6%)	4 (2,1%)	0,741
Plaquetas <150 000/mm ³	37 (8,4%)	22 (11,6%)	0,193
PCR positiva	197 (44,5%)	81 (42,9%)	0,708
PRUEBA ÍNDICE Y DESENLACE			
NLR continuo	2,46 [1,67–3,47]	2,46 [1,62–3,57]	0,958
NLR ≥2,68	189 (42,7%)	86 (45,5%)	0,510
Estado de EOS: Enfermo	213 (48,1%)	90 (47,6%)	0,915

Nota. Las variables categóricas se presentan como n (%) y el NLR como mediana [rango intercuartílico]. Se emplearon la prueba χ^2 de Pearson o exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba U de Mann–Whitney para el NLR. CPN = control prenatal; RPM = ruptura prematura de membranas; LAM = líquido amniótico meconial; ITU = infección del tracto urinario; SDG = semanas de gestación; PCR = proteína C reactiva; NLR = ratio neutrófilo-linfocito; EOS = sepsis neonatal temprana.

Tabla A2. Clasificación de la sepsis neonatal temprana según el punto de corte NLR $\geq 2,68$ en hospitales de Chimbote, 2023–2025

Resultado del NLR	Sepsis neonatal temprana		Total
	Enfermos	No enfermos	
NLR $\geq 2,68$ (+)	153	122	275
NLR $< 2,68$ (–)	150	207	357
Total	303	329	632

Nota. NLR = Ratio neutrófilo-linfocito

Tabla A3. Coeficientes de los modelos jerárquicos completos estimados inicialmente mediante regresión logística convencional

Predictor	β	EE	Z	OR ajustado	IC 95 %	p
M1: MODELO BASAL						
NLR continuo	0,171	0,063	2,709	1,19	1,05–1,35	0,007
Intercepto	-0,552	0,199	-2,773	—	—	0,006
M2: M1 + VARIABLES MATERNO-OBSTÉTRICAS						
NLR continuo	0,175	0,065	2,683	1,19	1,05–1,36	0,007
Parto vaginal ¹	0,916	0,244	3,756	2,50	1,56–4,06	<0,001
CPN incompleto	0,793	0,254	3,129	2,21	1,35–3,66	0,002
Parto domiciliario	0,437	0,581	0,752	1,55	0,52–5,26	0,452
RPM ≥ 18 horas	-0,476	0,231	-2,060	0,62	0,39–0,97	0,039
Corioamnionitis	1,295	0,604	2,145	3,65	1,16–12,95	0,032
Fiebre materna intraparto	0,460	0,516	0,890	1,58	0,58–4,49	0,373
Intercepto	-0,902	0,229	-3,944	—	—	<0,001
M3: M2 + NEONATALES						
NLR continuo	0,253	0,129	1,953	1,29	1,00–1,67	0,051
Parto vaginal	1,221	0,542	2,251	3,39	1,19–10,17	0,024
CPN incompleto	0,067	0,546	0,123	1,07	0,37–3,17	0,902
Parto domiciliario	0,479	1,300	0,368	1,61	0,15–24,35	0,713
RPM ≥ 18 horas	1,230	0,589	2,087	3,42	1,10–11,28	0,037
Corioamnionitis	2,360	1,761	1,341	10,59	0,29–273,18	0,180
Fiebre materna intraparto	-0,785	1,103	-0,712	0,46	0,06–4,58	0,476
Pretérmino	0,039	0,576	0,068	1,04	0,33–3,22	0,945
Bajo peso	-0,195	0,602	-0,323	0,82	0,25–2,70	0,746
Muy bajo peso	1,445	0,890	1,623	4,24	0,73–24,86	0,105
Extremadamente bajo peso	-1,315	1,715	-0,767	0,27	0,01–5,32	0,443
Macrosómico	-0,893	1,035	-0,863	0,41	0,05–2,84	0,388
Reanimación avanzada	-0,476	0,693	-0,687	0,62	0,15–2,39	0,492
Asfixia neonatal	2,014	1,012	1,990	7,49	1,12–63,72	0,047
Hipertermia ²	6,858	1,161	5,909	951,26	128,99–12 897,39	<0,001
Hipotermia ²	4,546	0,979	4,646	94,26	16,84–866,44	<0,001
Bradicardia ³	0,954	0,899	1,061	2,60	0,46–16,31	0,289
Taquicardia ³	1,197	0,897	1,334	3,31	0,57–19,72	0,182
Apneas	4,578	1,192	3,841	97,30	10,98–1278,06	<0,001
Taquipnea	2,991	0,686	4,362	19,90	5,66–85,60	<0,001
Dificultad respiratoria	1,485	0,580	2,559	4,42	1,47–14,60	0,011
Requerimiento de O ₂	1,181	0,548	2,158	3,26	1,14–9,96	0,031
Necesidad de ventilación	1,400	0,556	2,519	4,05	1,40–12,51	0,012

Palidez o cianosis	2,276	0,614	3,704	9,73	3,09–34,91	<0,001
Intolerancia alimentaria	3,271	1,247	2,624	26,35	2,90–398,22	0,009
Distensión abdominal	-4,012	8,647	-0,464	0,02	0,00–32,36	0,643
Deposiciones con sangre	4,042	9,494	0,426	56,93	0,00–2970376,77	0,670
Pobre succión	2,352	0,683	3,445	10,51	2,91–43,35	0,001
Letargia o hipoactividad	2,498	0,685	3,647	12,16	3,43–51,45	<0,001
Apatía o irritabilidad	4,397	1,254	3,507	81,23	10,28–1968,61	<0,001
Intercepto	-8,155	1,136	-7,179	—	—	<0,001

M4: M3 + MARCADORES INFLAMATORIOS

NLR continuo	-5,682	413 910,899	-0,000014	0,003	No estimable	1,000
Parto vaginal ¹	-61,616	996 368,227	-0,000062	$1,74 \times 10^{-27}$	No estimable	1,000
CPN incompleto	-33,097	4 233 799,219	-0,000008	$4,23 \times 10^{-15}$	No estimable	1,000
Parto domiciliario	-19,261	6 051 219,742	-0,000003	$4,32 \times 10^{-9}$	No estimable	1,000
RPM ≥ 18 horas	112,610	2 248 799,848	0,000050	$8,06 \times 10^{48}$	No estimable	1,000
Corioamnionitis	-120,690	5 768 290,776	-0,000021	$3,85 \times 10^{-53}$	No estimable	1,000
Fiebre materna intraparto	-62,463	3 601 600,163	-0,000017	$7,46 \times 10^{-28}$	No estimable	1,000
Pretérmino ²	56,383	866 205,058	0,000065	$3,07 \times 10^{24}$	No estimable	1,000
Bajo peso ³	-77,915	815 342,987	-0,000096	$1,45 \times 10^{-34}$	No estimable	1,000
Muy bajo peso ³	77,070	1 464 390,008	0,000053	$2,96 \times 10^{33}$	No estimable	1,000
Extremadamente bajo peso ³	-57,821	14 211 125,020	-0,000004	$7,74 \times 10^{-26}$	No estimable	1,000
Macrosómico ³	26,773	1 966 488,106	0,000014	$4,24 \times 10^{11}$	No estimable	1,000
Reanimación avanzada	32,215	1 277 330,656	0,000025	$9,79 \times 10^{13}$	No estimable	1,000
Asfixia neonatal	188,572	920 073,108	0,000205	$7,87 \times 10^{81}$	No estimable	1,000
Hipertermia ⁴	101,489	2 576 250,024	0,000039	$1,19 \times 10^{44}$	No estimable	1,000
Hipotermia ⁴	70,573	5 948 201,007	0,000012	$4,46 \times 10^{30}$	No estimable	1,000
Bradicardia ⁵	-85,440	3 683 400,146	-0,000023	$7,83 \times 10^{-38}$	No estimable	1,000
Taquicardia ⁵	93,398	2 953 889,898	0,000032	$3,65 \times 10^{40}$	No estimable	1,000
Apneas	111,313	3 688 030,610	0,000030	$2,20 \times 10^{48}$	No estimable	1,000
Taquipnea	74,904	2 205 747,731	0,000034	$3,39 \times 10^{32}$	No estimable	1,000
Dificultad respiratoria	71,838	1 522 581,327	0,000047	$1,58 \times 10^{31}$	No estimable	1,000
Requerimiento de O ₂	-4,735	3 390 451,872	-0,000001	0,009	No estimable	1,000
Necesidad de ventilación	35,843	648 631,705	0,000055	$3,68 \times 10^{15}$	No estimable	1,000
Palidez o cianosis	121,690	1 804 455,787	0,000067	$7,07 \times 10^{52}$	No estimable	1,000
Intolerancia alimentaria	65,430	6 849 306,104	0,000010	$2,61 \times 10^{28}$	No estimable	1,000
Distensión abdominal	-199,526	38 832 924,528	-0,000005	$2,22 \times 10^{-87}$	No estimable	1,000
Deposiciones con sangre	132,490	39 061 516,017	0,000003	$3,46 \times 10^{57}$	No estimable	1,000
Pobre succión	30,685	2 155 604,103	0,000014	$2,12 \times 10^{13}$	No estimable	1,000
Letargia o hipoactividad	8,180	853 198,623	0,000010	3570,46	No estimable	1,000
Apatía o irritabilidad	65,763	3 981 885,157	0,000017	$3,64 \times 10^{28}$	No estimable	1,000
Leucocitosis ⁶	64,136	4 496 661,243	0,000014	$7,14 \times 10^{27}$	No estimable	1,000
Leucopenia ⁶	192,929	4 039 346,265	0,000048	$6,14 \times 10^{83}$	No estimable	1,000
Índice I/T >0,20	137,290	4 546 447,568	0,000030	$4,21 \times 10^{59}$	No estimable	1,000
Trombocitopenia	4,352	2 357 151,905	0,000002	77,62	No estimable	1,000
PCR positiva	293,470	951 031,127	0,000309	$2,83 \times 10^{127}$	No estimable	1,000
Intercepto	-298,758	2 125 620,304	-0,000141	—	—	1,000

Nota. Variable dependiente: sepsis neonatal temprana. Categorías de referencia: cesárea, no pretérmino, peso normal, temperatura normal, frecuencia cardíaca normal y recuento leucocitario normal; en las variables dicotómicas, la ausencia de la característica. El M4 inicial presentó separación o cuasiseparación, por lo que sus coeficientes se muestran solo con fines descriptivos y no se interpretaron como estimaciones ajustadas definitivas.

Tabla A4. Secuencia de eliminación de variables en los modelos mediante regresión logística convencional y penalizada de Firth

Modelo	Paso	Término retirado	p global	AIC antes	AIC después	AUC después
M2	1	Parto domiciliario	0,444	580,73	579,31	0,698
M2	2	Fiebre materna intraparto	0,376	579,31	578,10	0,697
M3	1	CPN incompleto	0,961	221,85	219,85	0,978
M3	2	Edad gestacional	0,950	219,85	217,86	0,978
M3	3	Deposiciones con sangre	0,614	217,86	216,11	0,978
M3	4	Distensión abdominal	0,588	216,11	214,41	0,978
M3	5	Reanimación avanzada	0,480	214,41	212,91	0,978
M3	6	Corioamnionitis	0,319	212,91	211,90	0,978
M3	7	Frecuencia cardiaca	0,272	211,90	210,50	0,977
M3	8	Peso al nacer	0,297	210,50	207,41	0,976
M4	1	Trombocitopenia	0,989	570,101	570,297	0,9994
M4	2	Intolerancia alimentaria	0,835	570,297	570,625	0,9994
M4	3	NLR continuo	0,731	570,625	571,050	0,9994
M4	4	Tipo de parto	0,752	571,050	571,703	0,9994
M4	5	Requerimiento de O ₂	0,712	571,703	572,178	0,9994
M4	6	Pobre succión	0,646	572,178	572,554	0,9994
M4	7	Taquipnea	0,473	572,554	572,559	0,9993
M4	8	Apatía o irritabilidad	0,424	572,559	572,558	0,9993
M4	9	Letargia o hipoactividad	0,193	572,558	571,490	0,9992
M4	10	Dificultad respiratoria	0,162	571,490	570,154	0,9989
M4	11	Estado térmico	0,192	570,154	568,417	0,9984
M4	12	RPM ≥ 18 horas	0,164	568,417	567,340	0,9980
M4	13	Palidez o cianosis	0,133	567,340	566,182	0,9975
M4	14	Apneas	0,125	566,182	564,246	0,9954

Nota. En M2 y M3, las variables fueron retiradas una por una mediante la prueba de razón de verosimilitudes, utilizando $p > 0,05$ como criterio de salida con regresión logística convencional. En M4, en cada paso se retiró el término con el mayor valor de p global superior a 0,05, calculado mediante la prueba de razón de verosimilitudes penalizada (PLR). La selección se basó en la prueba PLR y no en la minimización secuencial del AIC penalizado; por ello, este criterio no disminuyó de forma monótonica en todos los pasos. Ninguna variable se mantuvo forzada. El NLR fue eliminado en el tercer paso (PLR=0,118; p global=0,731).

Tabla A5. Trayectoria del NLR durante la construcción y depuración del modelo penalizado

Etapas	Situación del NLR	Resultado
M1	Incluido	OR=1,19; IC 95 %: 1,05–1,35; p=0,007
M2 reducido	Incluido	ORa=1,19; IC 95 %: 1,05–1,36; p=0,007
M3 reducido	Incluido	ORa=1,29; IC 95 %: 1,03–1,64; p=0,032
M4 Firth inicial	Incluido	$\beta = -0,077$; ORa=0,93; IC 95 %: 0,63–1,37; p=0,700
Paso 3 de la depuración	Eliminado	PLR=0,118; p global=0,731
M4 Firth final reducido	No incluido	No conservó aporte independiente después de incorporar el bloque inflamatorio

Nota. El NLR mantuvo asociación en M1, M2 reducido y M3 reducido, pero perdió su aporte independiente en M4. La aplicación de Firth modificó el momento de eliminación: el NLR salió en el tercer paso, después de trombocitopenia e intolerancia alimentaria.

Tabla A6. Validación interna del modelo C2 en las cohortes de entrenamiento y validación

Métrica	Entrenamiento	Validación
AUC (IC 95 %)	0,985 (0,972–0,998)	0,979 (0,955–1,000)
Brier	0,021	0,029
Punto de corte	0,356	0,356
Sensibilidad	96,7 %	94,4 %
Especificidad	98,7 %	99,0 %
Exactitud	97,7 %	96,8 %
Intercepto de calibración (IC 95 %)	—	0,464 (–0,323–1,251)
Pendiente de calibración (IC 95 %)	—	1,126 (0,665–1,586)

Nota. Los coeficientes estimados en entrenamiento se aplicaron en validación sin reestimación. El punto de corte 0,356 se obtuvo mediante el máximo índice de Youden en entrenamiento y se mantuvo fijo en validación. La diferencia entre el AUC de validación y entrenamiento fue –0,006 (p=0,690, prueba no pareada de DeLong).

Tabla A7. Comparación del NLR continuo y log(NLR) en la cohorte de entrenamiento

Modelo	OR	IC	p	AUC	IC	AIC	Brier
NLR continuo	1,19	1,05 – 1,34	0,0067	0,568	0,515 – 0,622	609,84	0,2454
log(NLR)	1,53	1,09 – 2,14	0,0130	0,568	0,515 – 0,622	611,16	0,2460

Nota: OR = odds ratio; IC95 % = intervalo de confianza del 95 %; AUC = área bajo la curva ROC; Brier = puntuación de Brier; AIC = criterio de información de Akaike. La comparación de las AUC se realizó mediante la prueba de DeLong para curvas ROC correlacionadas.

Tabla A8. Distribución de las probabilidades predichas de C2 en diez intervalos equidistantes

Intervalo	Entrenamiento, n	EOS n (%)	Validación, n	EOS n (%)
0,00–<0,10	234	7 (2,99)	103	5 (4,85)
0,10–<0,20	0	—	0	—
0,20–<0,30	0	—	0	—
0,30–<0,40	0	—	0	—
0,40–<0,50	0	—	0	—
0,50–<0,60	0	—	0	—
0,60–<0,70	7	5 (71,43)	3	2 (66,67)
0,70–<0,80	0	—	1	1 (100,00)
0,80–<0,90	0	—	0	—
0,90–1,00	202	201 (99,50)	82	82 (100,00)

Nota. Los intervalos corresponden a divisiones equidistantes de la escala de probabilidad predicha de C2. EOS (%) representa la frecuencia observada de sepsis neonatal temprana dentro de cada intervalo.

Tabla A9. Selección de umbral candidato para la clasificación de las categorías

Finalidad	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Youden	Exactitud
Alta sensibilidad (≥ 99 %)	0,033560	99,06	55,22	0,543	76,30
Alta sensibilidad ($\geq 97,5$ %)	0,034097	97,65	80,00	0,777	88,49
Máximo Youden	0,355996	96,71	98,70	0,954	97,74
Alta especificidad (≥ 99 %)	0,689299	94,84	99,13	0,940	97,07
Sensibilidad ≥ 90 %	0,803718	94,37	99,57	0,939	97,07

Nota. Los puntos de corte fueron obtenidos a partir de la curva ROC de C2. El punto 0,355996 ($\approx 0,356$) correspondió al máximo índice de Youden y se utilizó para la clasificación binaria del modelo.

Tabla A10. Calibración exploratoria del modelo final según hospital

Hospital	n / EOS, n (%)	Brier	Intercepto (IC 95 %)	Pendiente (IC 95 %)	Probabilidad predicha
La Caleta	61 / 27 (44,3 %)	0,048	1,021 (−0,087–2,129)	29,711 (−26,069–85,490)	40,5 %
Regional EGB	52 / 46 (88,5 %)	0,022	1,796 (−0,011–3,602)	2,170 (−9,865–14,205)	85,1 %
EsSalud III	76 / 17 (22,4 %)	0,020	−0,795 (−2,387–0,796)	1,062 (0,500–1,623)	24,3 %

Nota. C2 se aplicó con los coeficientes estimados en entrenamiento, sin reestimación por hospital. La calibración se evaluó de forma exploratoria mediante Brier, intercepto y pendiente de calibración, así como la comparación entre la probabilidad media predicha y la frecuencia observada de EOS. Los valores ideales del intercepto y la pendiente son 0 y 1, respectivamente. Debido al reducido tamaño de los subgrupos y al desequilibrio entre eventos y no eventos, las estimaciones, especialmente la pendiente, deben interpretarse con cautela.

Tabla A11. Rendimiento diagnóstico según prueba diagnóstica para sepsis neonatal temprana

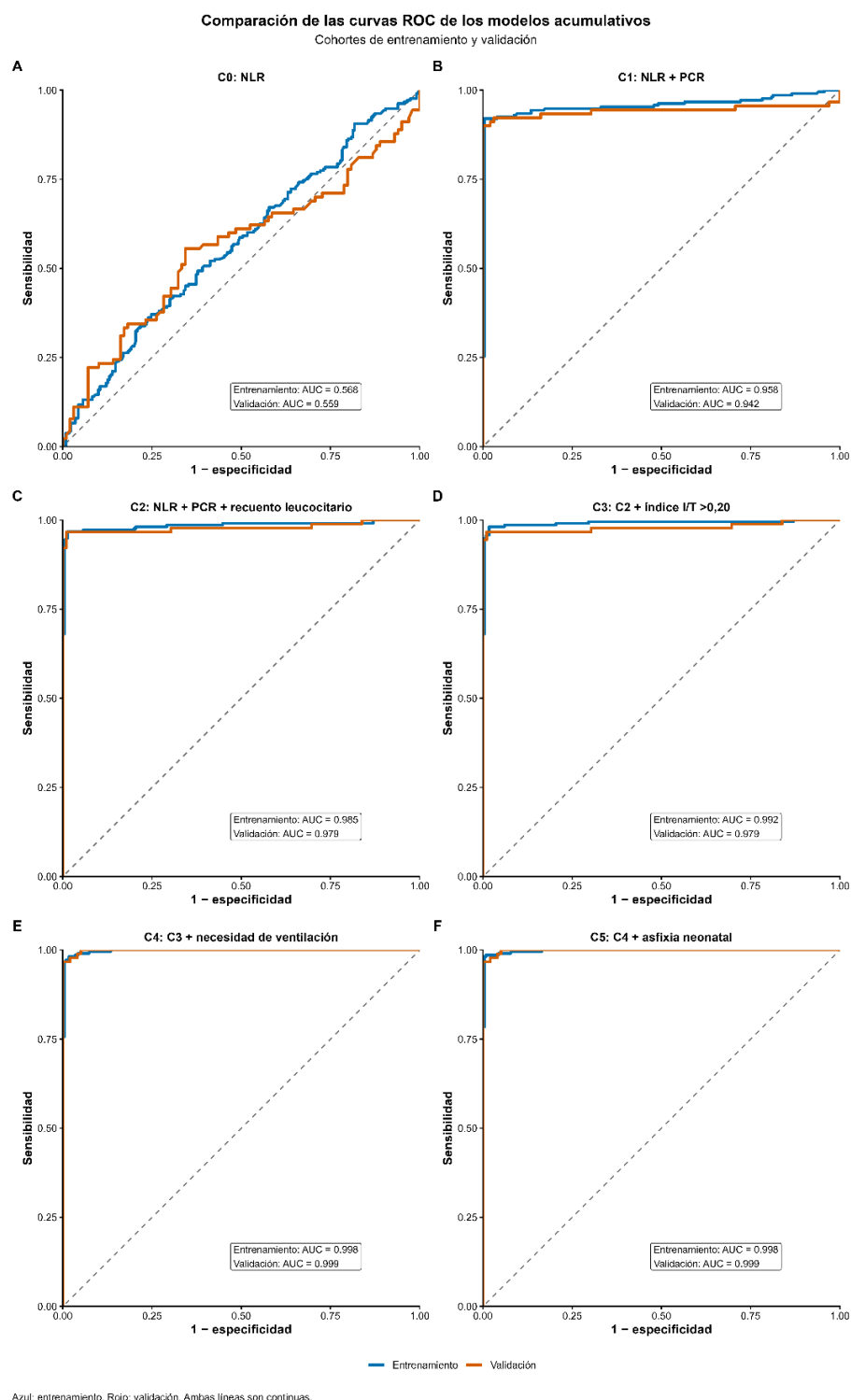
Parámetro	NLR $\geq 2,68$	C2 $\geq 0,356$	Hemocultivo Positivo
AUC	0,637 (0,498–0,775)	0,970 (0,932–1,000)	—
Sensibilidad	52,2 % (39,8–64,4)	94,2 % (85,8–98,4)	8,7 % (3,3–18,0)
Especificidad	69,2 % (38,6–90,9)	92,3 % (64,0–99,8)	100,0 % (75,3–100,0)
VPP	90,0 %	98,5 %	100,0 %
VPN	21,4 %	75,0 %	17,1 %
LR+	1,70	12,25	∞^*
LR−	0,69	0,06	0,91
Exactitud	54,9 % (43,5–65,9)	93,9 % (86,3–98,0)	23,2 % (14,6–33,8)
VP	36	65	6
FP	4	1	0
VN	9	12	13
FN	33	4	63

Nota. El AUC se estimó para el NLR y C2 como variables continuas; no se presentó para el hemocultivo debido a su naturaleza dicotómica. *La LR+ tiende a infinito al obtenerse una especificidad de 100 %. Debido a que C2 incorpora variables laboratoriales también presentes en el patrón de referencia, sus resultados deben interpretarse como exploratorios.

Anexo 06. Figura complementaria de los resultados del estudio

Figura C1.

Comparación de las curvas ROC de los modelos acumulativos en las cohortes de entrenamiento y validación



Nota. En cada panel se comparan las curvas ROC de un mismo modelo en entrenamiento y validación. Los coeficientes se aplicaron en validación sin reestimación. La línea diagonal representa una discriminación equivalente al azar. AUC = área bajo la curva ROC.

RECOMEDACIONES DEL JURADO EVALUADOR DESPUÉS DE LA SUSTENTACIÓN DE TESIS

Como resultado de la sustentación de la presente investigación, el jurado evaluador realizó las siguientes recomendaciones para futuras investigaciones relacionadas con la precisión diagnóstica del NLR en sepsis neonatal temprana:

1. Realizar estudios prospectivos que permitan un mejor control de las variables y una recolección más estandarizada de los datos.
2. Estandarizar la hora de toma de los hemogramas en futuros estudios, con el propósito de reducir la variabilidad del NLR y establecer puntos de corte más consistentes.
3. Implementar estrategias para identificar y controlar posibles fuentes de sesgo, especialmente aquellas relacionadas con la selección de participantes y la medición de las variables.
4. Priorizar la evaluación del rendimiento diagnóstico independiente del NLR y, cuando este sea limitado, determinar objetivamente si su combinación con otros marcadores mejora el rendimiento diagnóstico de manera clínicamente relevante.
5. Priorizar diseños y análisis metodológicamente rigurosos y precisos, evitando la incorporación innecesaria de variables que no aporten valor adicional al modelo.