

Evaluación de la utilidad diagnóstica de la escala NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada en sospecha de sepsis nosocomial en recién nacidos prematuros

Luz Angélica Rodríguez-Rojo,* Juan Carlos Barrera-De León,* José Guadalupe Maldonado-González,**
Álvaro Bautista-Vásquez,* Elizette Margarita Yerenas-Esparza,** Francisco de Asís Ibarra-Hernández***

*Servicio de Neonatología, UMAE Hospital de Pediatría CMNO. IMSS.

**División de Neonatología, UMAE Hospital de Ginecobstetricia CMNO. IMSS.

***Servicio de Neonatología, HGR 46, IMSS.

Evaluation of the diagnostic utility scale of NOSEP-1 and NOSEP-1 modified in suspected nosocomial sepsis in preterm infants

RESUMEN

ABSTRACT

Introduction. Nosocomial sepsis in premature neonates entails a high rate of mortality. Diagnosis and timely treatment increase the therapeutic response. The nosocomial sepsis neonate prediction (NOSEP-1) scale has been utilized to evaluate neonatal sepsis; this scale required modifications to improve its sensitivity and specificity (NOSEP-1 modified). **Objective.** To determine the diagnostic usefulness of the NOSEP-1 and NOSEP-1 modified scales when nosocomial sepsis is suspected in premature neonates. **Material and methods.** Evaluation of the diagnostic test in premature neonates with data suggestive of sepsis. The gold standard was the hemoculture and the following diagnostic tests: nosocomial sepsis neonate prediction (NOSEP-1), with the following five items, including C-reactive protein (CRP); neutrophils; platelets; evaluation of the 24-h parenteral nutrition test, and fever, while NOSEP-1 modified substitutes fever with thermal stability and days on parenteral nutrition are reduced from 14 to 3 days. Precision, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were calculated. The Fagan nomogram determined diagnostic usefulness. We employed the SPSS ver. 20 statistical software Package and statistical significance of $p < 0.05$. **Results.** We studied 77 premature neonates, with application of the gold standard and the diagnostic test. There were 36 (47%) positive hemocultures. NOSEP-1, > 9 in sepsis 24 (67%), without sepsis 15 (36%) ($p = 0.012$). NOSEP-1 modified, > 9 in sepsis 35 (97%), without sepsis 35 (88%) ($p = 0.113$). NOSEP-1: sensitivity, 66%; specificity, 63%; positive pressure volume (PPV), 61%; negative pressure volume (NPV), 68%; positive pressure rate (RPP), 1.82, and negative pressure rate

Introducción. La sepsis nosocomial en prematuros tiene alta mortalidad, un diagnóstico y tratamiento oportunos incrementan la respuesta terapéutica. La escala NOSEP-1 se ha utilizado para evaluar sepsis neonatal; esta escala requiere modificaciones para mejorar su sensibilidad y especificidad. (NOSEP-1 modificada). **Objetivo.** Determinar la utilidad diagnóstica de las escalas NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada en sospecha de sepsis nosocomial en prematuros. **Material y métodos.** Evaluación de prueba diagnóstica en prematuros con datos sugestivos de sepsis. El estándar de oro fue el hemocultivo y la prueba diagnóstica las escalas de evaluación. NOSEP-1 con cinco ítems: proteína C reactiva, neutrófilos, plaquetas, nutrición parenteral y fiebre; NOSEP-1 modificada sustituye fiebre por alteraciones de estabilidad térmica, y días de nutrición parenteral se redujeron de 14 a tres días. Se calculó exactitud, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, razones de probabilidad positivas y negativas. El nomograma de Fagan determinó la utilidad diagnóstica. Paquete estadístico SPSS 20.0. Significancia estadística $p < 0.05$. **Resultados.** Se estudiaron 77 prematuros aplicándose el estándar de oro y prueba diagnóstica. Hemocultivos positivos 36 (47%). NOSEP-1 > 9 en sepsis 24 (67%); sin sepsis 15 (36%) $p = 0.012$. NOSEP-1 modificada > 9 en sepsis 35 (97%); sin sepsis 35 (88%) $p = 0.113$. NOSEP-1: sensibilidad 66%, especificidad 63%, VPP 61%, VPN 68%, RPP 1.82, RPN 1.14. Escala NOSEP-1 modificada: sensibilidad 97%, especificidad 14%, VPP 50%, VPN 85%, RPP 0.53, RPN 0.19. Utilidad diagnóstica: NOSEP-1 de 64% y NOSEP-1 modificada de 53%. **Conclusiones.** Las escalas de NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada tienen utilidad limitada para diagnosticar sepsis nosocomial en prematuros.

(RPN), 1.14. NOSEP-1 modified scale: sensitivity 97%; specificity 14%; positive pressure value (PPV), 50%; negative pressure value (NPV), 85%; positive probability ratio (PPR), 0.53, and negative probability ratio (NPR), 0.19. Diagnostic usefulness: NOSEP-1, 64%, and NOSEP-1 Modified, 53%. **Conclusions.** The NOSEP-1 and the modified NOSEP-1 scales have limited usefulness for diagnosing nosocomial sepsis in premature neonates.

Key words. Sepsis. Prematurity. NOSEP. Diagnostic test.

Palabras clave. Sepsis. Prematurez. NOSEP. Prueba diagnóstica.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es definida como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de una infección.¹

La sepsis nosocomial se presenta después de las 72 h de vida asociada a procedimientos invasivos de diagnóstico y tratamiento, son producidas por microorganismos procedentes del entorno hospitalario. Las bacterias más comunes son Gram-positivos. La sepsis micótica por *Candida* puede causar choque séptico fulminante principalmente en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento. El virus herpes simple es la causa más común de las etiologías virales. Afecta hasta 15% de los RN manejados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Los prematuros son los más afectados. Las tasas de mortalidad varían de 30 a 50%.²⁻⁴

Factores de riesgo en el periodo postnatal asociados con sepsis o choque séptico incluyen el género masculino, peso al nacer < 1,000 g, APGAR < 6 a los 5 min, hipogammaglobulinemia, nutrición parenteral, catéteres centrales, uso de esteroides o fármacos que disminuyen la acidez gástrica, ventilación mecánica prolongada, presencia de otros neonatos colonizados, sobrepoblación de pacientes y escasez de personal sanitario en la UCIN, así como estancia prolongada.⁵⁻⁷

La principal limitación para el diagnóstico de la sepsis intrahospitalaria es la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y la pobre sensibilidad de las principales pruebas diagnósticas que se utilizan en la práctica diaria, incluyendo al hemocultivo, que fue considerado la prueba estándar de oro con una sensibilidad de 50-78%, en el mejor de los casos.^{8,9}

Varios biomarcadores, escalas pronósticas y hallazgos clínicos son probados con la finalidad de ser establecidos como el estándar de oro para el diagnóstico temprano de la sepsis; sin embargo, muy pocos demuestran ser útiles y presentan valores de sensibilidad y especificidad muy variables.^{10,11} Estos biomarcadores deben incluir propiedades clínicas y

propiedades de laboratorio.^{12,13} Una desventaja importante es su tendencia a ser influenciados por condiciones inflamatorias que no son inducidas por sepsis, como lesión de tejidos y cirugía.¹⁴

La reacción en cadena de la polimerasa es una prueba de diagnóstico rápido que puede detectar el ADN bacteriano en líquidos estériles, y es preferible cuando pruebas convencionales no detectan el microorganismo. Actualmente las pruebas moleculares son consideradas como la prueba estándar de oro; sin embargo, están lejos de ser una realidad generalizada en los centros hospitalarios, ya que se requiere tecnología de alto costo y capacitación específica para realizarlas.^{15,16}

Mahieu, *et al.*, desarrollaron una escala de evaluación denominada NOSEP, basada en datos clínicos y de laboratorio, con el objetivo de encontrar parámetros fijos para el diagnóstico oportuno de sepsis nosocomial, en recién nacidos; analizaron 15 variables clínicas, 10 hematológicas y 11 de anamnesis, al final se tomaron en cuenta cinco variables con valor significativo en asociación con sepsis nosocomial, con una sensibilidad de 95%, especificidad de 43%, valor predictivo positivo de 54% y valor predictivo negativo de 93%.¹⁷

Una segunda escala fue estudiada por Mahieu, *et al.*, en 2002, a la que se denominó NOSEP-1, donde a los criterios anteriormente señalados se le agregó el cultivo de la punta del catéter, mejorando el poder discriminatorio de la escala.¹⁸

En 2005, el Dr. Reyna Figueroa, *et al.*, realizaron una validación de la escala NOSEP-1 para el diagnóstico de sepsis nosocomial en RNP menores de 1,500 g. Esta validación reportó una sensibilidad de 62.7%, especificidad de 70%, valor predictivo positivo de 53.8% y un valor predictivo negativo de 50%, estos resultados son menores a los del reporte original, sugirieron que estos valores pueden mejorarse al realizar algunas modificaciones en las variables evaluadas.⁸

Nuevamente, el Dr. Reyna Figueroa, *et al.*, en 2008 realizaron la evaluación de dos consensos y una escala clínica, utilizados en la identificación de

sepsis mediante un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas en RNP con sepsis nosocomial. A excepción de la escala NOSEP-1, el resto de las herramientas no están validadas, se concentran como criterios realizados por expertos, por lo que su nivel de fortaleza es mínimo (nivel 1). De entre las tres evaluaciones, la escala NOSEP-1 mostró la mayor sensibilidad de 85% y un valor predictivo negativo de 82%.¹⁹

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue validar la utilidad diagnóstica de la escala NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada ante sospecha de sepsis nosocomial, con base en la hipótesis que estas dos escalas tienen utilidad diagnóstica en sospecha de sepsis en los prematuros.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio transversal comparativo tipo evaluación de Prueba Diagnóstica que tuvo como universo de estudio a los recién nacidos prematuros nacidos en la UMAE del Hospital de Ginecobstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Guadalajara.

Criterios de selección

Prematuros menores de 37 semanas según la nueva escala de Ballard modificada, que contaron con un mínimo de cinco días de vida extrauterina, datos clínicos y de laboratorio sugestivos de sepsis nosocomial, estancia mínima de 72 h en la Unidad de Cuidados Intensivos, con hemocultivo tomado. Se excluyeron prematuros a los que se les hubiera realizado exanguinotransfusión, o bien, que recibieron antiinflamatorios esteroideos como la dexametasona y no esteroideos como indometacina.

Desarrollo del estudio

A los prematuros con sospecha clínica y de laboratorio de sepsis nosocomial definida por la presencia de al menos dos datos de respuesta inflamatoria sistémica como temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ o $> 38^{\circ}\text{C}$, taquicardia (> 160 lpm) o bradicardia (< 100 lpm), leucocitosis ($> 15,000/\text{mm}^3$) o leucopenia ($< 8,000/\text{mm}^3$) o 10% de formas inmaduras o proteína C reactiva > 10 mg/L, así como manifestaciones inespecíficas que abarcan mal aspecto, coloración pálida,

cianótica o marmórea, con petequias o púrpuras, dificultad para la alimentación como rechazo de las tomas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, hepatomegalia y en ocasiones esplenomegalia, ictericia, quejido, dificultad respiratoria, taquipnea, cianosis, apnea, respiración irregular, llenado capilar lento, apatía, irritabilidad, hipotonía o hipertonía, temblores, crisis convulsivas, fontanela tensa, acidosis, hipo o hiperglicemias, a todos los pacientes se les aplicó la escala NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada e igualmente se les tomó hemocultivo. Se formaron dos grupos:

- *Grupo 1 con sepsis.* Pacientes con datos de respuesta inflamatoria sistémica con hemocultivo positivo.
- *Grupo 2 sin sepsis.* Pacientes con datos de respuesta inflamatoria sistémica con hemocultivo negativo.

El estándar de oro fue el resultado del hemocultivo. La prueba diagnóstica fueron la escala de NOSEP-1, construida y validada por Mahieu, *et al.*, y publicada en el 2000 y NOSEP-1 modificada y se dicotomizaron los resultados numéricos en:

- *No sugestiva.* Con un puntaje ≤ 8 .
- *Sugestiva.* Con un puntaje ≥ 9 .

Hemocultivo

El procedimiento de extracción de sangre se realizó por el investigador principal, las venas del antebrazo fueron las más indicadas o se tomó al colocar un catéter central si la instalación de éste coincidió con el inicio del antibiótico. Se tomó con técnica estéril previa antisepsia con alcohol 70% en una zona de piel de unos 10 cm de diámetro alrededor del sitio de punción. Se repitió el procedimiento utilizando yodo povidona al 10% y dejando actuar 1-2 min, hasta que se secara el antiséptico sobre la piel. Se puncionó la vena elegida y se extrajo al menos 1 mL de sangre; se inyectó directamente la sangre en el frasco. El laboratorista introdujo los frascos de cultivo inoculados en el sistema de detección de microorganismos Bact/ALERT lo antes posible después de su registro. Se realizó lectura diaria.

Una vez inoculados, los frascos se incubaron entre cinco y siete días o hasta que se les designara como positivos. Para detectar crecimiento bacteriano generalmente se requirieron de 24 a 48 h. Para detectar crecimiento de hongos se requirieron 72 h. El sistema de detección de microorganismos Bact/

ALERT® utiliza un sensor colorimétrico y la luz reflejada para controlar la presencia y la producción de dióxido de carbono (CO₂) disuelto en el medio de cultivo. El software de toma de decisiones instalado en los sistemas de detección de microorganismo Bact/ALERT clasifica los frascos de cultivo como positivos o negativos. Se realizó resiembra en medios de cultivo gelosa sangre y gelosa chocolate se introducen a una estufa a 37 °C durante 24 h. A continuación se realizan pruebas bioquímicas como oxidasas para identificar bacilos.

Metodología

El análisis descriptivo de variables cuantitativas se realizó con media y desviación estándar. Para variables cualitativas los resultados se describieron en tablas de frecuencia y porcentajes. En el caso de variables categóricas la comparación se realizó a través de prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. La comparación de variables cuantitativas se llevó a cabo con la prueba de *t* de Student. El resultado del hemocultivo fue considerado el estándar de oro para calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, razones de probabilidad positiva y negativa, exactitud de la prueba. Se calculó razón de momios para determinar la asociación de los factores clínicos y de laboratorio en sospecha de sepsis nosocomial. Para variables cuantitativas se determinaron los intervalos de confianza al 95%. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 20.0 para Windows. Se consideró diferencia estadística un valor de $p < 0.05$.

Pruebas

- **NOSEP-1.** Esta prueba evalúa cinco parámetros: proteína C reactiva (PCR) > 14 mg/L, uso de nutrición parenteral total (NPT) por más de 14 días, cuenta total de plaquetas < 150,000/mm³, temperatura > 38.2 °C, neutrófilos totales > 50%, considerándose positivo con un puntaje mayor de 8.
- **NOSEP-1 modificada.** Esta prueba le agregó el cultivo de la punta del catéter a los criterios anteriormente señalados en la prueba NOSEP inicial.

Tamaño de la muestra

Se realizó a partir de una fórmula para cálculo de muestra para pruebas diagnósticas, donde:

- n = tamaño de muestra.
- $Z\alpha$ = desviación normal estandarizada para el nivel de significancia estadística establecida (1.64).
- p = proporción esperada según el valor de sensibilidad referida (0.85).
- $q = 1 - p$ (0.15).
- IC^2 = amplitud máxima permitida del intervalo de confianza que consideramos está el verdadero valor de la sensibilidad esperada (0.1). Al desglosar la fórmula resultan 75 pacientes.

Consideraciones éticas

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y con la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989 y con los códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación. El trabajo fue aceptado por el comité local de investigación del hospital con número de folio R-2012-1310-8.

RESULTADOS

En la UMAE Hospital de Ginecobstetricia se reportaron un total de 4,355 nacimientos en 2011. En el periodo de estudio se ingresaron un total de 537 recién nacidos prematuros, de ellos, 18.8% tuvo el diagnóstico de sepsis neonatal nosocomial y sólo 77 cubrieron los criterios para incluirse en el estudio.

A todos los prematuros incluidos se les tomó el hemocultivo, que fue el estándar de oro y también a los 77 prematuros incluidos con sospecha de sepsis nosocomial se les aplicó la escala NOSEP 1 y NOSEP 1 modificada. Ambas escalas se consideraron sugestivas de sepsis con un puntaje ≥ 9 y se dividieron los pacientes en dos grupos, los que no tuvieron sepsis de acuerdo con un hemocultivo negativo y los que sí tuvieron sepsis de acuerdo con un hemocultivo positivo.

En el cuadro 1 se muestran las características clínicas de los pacientes estudiados, de acuerdo con estos resultados, 41 pacientes resultaron con hemocultivo negativo, en éstos, se observó mayor frecuencia del género masculino, con edad gestacional y un peso aproximado descritos en la tabla, el peso fue adecuado para la edad gestacional, los días de vida extrauterina y los días de estancia hospitalaria, cuando se sospechó de sepsis nosocomial fue similar.

Los pacientes con hemocultivo positivo fueron 36 prematuros, en ellos predominó el género masculino,

Cuadro 1. Comparación de las características clínicas de prematuros en los grupos con y sin sospecha de sepsis nosocomial.

Características	Sin sepsis, n = 41	Con sepsis, n = 36	Valor p
Género, n (%)			
Masculino, n (%)	27 (65)	21 (58)	0.638
Femenino, n (%)	14 (34)	15 (41)	
Semanas de edad gest., media \pm DE	30.3 \pm 2.6	30.1 \pm 3.6	0.180
Peso en gramos, media \pm DE	1,579 \pm 449	1,856 \pm 741	0.412
Grande, n (%)	6 (14.6)	5 (13.8)	0.412
Adecuado, n (%)	29 (70.7)	29 (80.5)	
Bajo, n (%)	6 (14.6)	2 (5.5)	
Días de vida extrauterina, media \pm DE	8.9 \pm 3.6	8.3 \pm 3.6	0.576
Días de estancia hospitalaria, media \pm DE	8.9 \pm 3.6	8.3 \pm 3.6	0.576
Temperatura en °C, media \pm DE	36.9 \pm 0.9	36.8 \pm 1.4	0.234
< 36.5 °C, n (%)	6 (14.6)	10 (27.7)	0.031
36.6-37.9 °C, n (%)	26 (63.4)	12 (33.3)	
>38 °C, n (%)	9 (21.9)	14 (38.8)	

χ^2 para proporciones. *t* de Student para medias. DE: desviación estándar.

Cuadro 2. Características de laboratorio de los recién nacidos prematuros con y sin sepsis estudiados.

Características	Sin sepsis, n = 41	Con sepsis, n = 36	Valor p
Leucocitos/mm ³ , media \pm DE	14,266 \pm 1,047	11,712 \pm 870	0.311
< 8,000, n (%)	15 (36.5)	18 (50)	0.152
8,001-14,999, n (%)	12 (29.2)	11 (30.5)	
> 15,000, n (%)	14 (34.1)	7 (19.4)	
Neutrófilos, media \pm DS	44.8 \pm 2.3	54.8 \pm 1.4	0.814
< 50, n (%)	15 (36.5)	12 (33.3)	0.814
> 51, n (%)	26 (63.4)	24 (66.6)	
Plaquetas/mm ³ , media \pm DE	168,268 \pm 10,488	103,944 \pm 7,530	0.010
< 150,000, n (%)	20 (48.7)	28 (77.7)	0.010
> 151,000, n (%)	21 (51.2)	8 (22.2)	
Proteína C reactiva mg/L, media \pm DE	34.8 \pm 4.3	11 \pm 6.4	0.041
< 14, n (%)	26 (63.4)	14 (38.8)	0.041
> 14.1, n (%)	15 (36.5)	2.2 (61.1)	

χ^2 para proporciones, *t* de Student para medias. DE: desviación estándar.

la edad gestacional promedio fue similar a la de los pacientes con hemocultivo negativo, el peso promedio fue mayor en este grupo de pacientes, y en la mayoría el peso fue adecuado para la edad gestacional, los días de vida extrauterina y los días de estancia hospitalaria cuando se sospechó sepsis nosocomial fue similar.

La temperatura fue similar en ambos grupos de pacientes, en el grupo con sepsis se observó mayor frecuencia de hipotermia y fiebre en comparación con el grupo sin sepsis.

La plaquetopenia fue la principal alteración de laboratorio que se observó en el grupo con sepsis. El valor de *p* fue significativo en esta alteración.

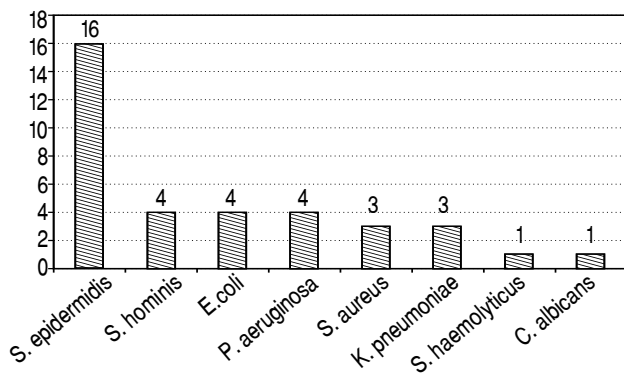


Figura 1. Gérmenes aislados en hemocultivos en recién nacidos prematuros con sepsis nosocomial.

En el grupo sin sepsis, la plaquetopenia se presentó en 48.7% de los pacientes. La segunda alteración de laboratorio fue el nivel de proteína C reactiva en los pacientes con sepsis. El nivel de leucocitos no fue significativo al comparar ambos grupos; sin embargo, la frecuencia de leucopenia fue mayor en el grupo de pacientes con sepsis y la leucocitosis se presentó principalmente en los pacientes sin sepsis (Cuadro 2).

La figura 1 muestra que el principal germen aislado en el hemocultivo se trató del *Staphylococcus epider-*

midis en 16 de los 36 pacientes, representando 44% de total de hemocultivos positivos, continuando por orden de frecuencia el *Staphylococcus hominis* y la *Escherichia coli* y la *Pseudomona aeruginosa*. En tercer lugar el *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*, en un paciente se reportó un *Staphylococcus haemolyticus* y en un paciente se aisló la *Candida albicans*.

El principal esquema de antibióticos que recibieron ambos grupos de pacientes fue la vancomicina y cefotaxima en 88% de los que tuvieron un hemocultivo positivo y en 22% de los que tuvieron un hemocultivo negativo. El tratamiento duró en la mayoría de los pacientes 10 días. La monoterapia con vancomicina se prolongó a 14 días en 47% de los pacientes con hemocultivo positivo en los que se aisló principalmente estafilococo.

La mortalidad tiene un valor de p significativo en los pacientes con sepsis, fallecieron 13 de un total de 36 pacientes (36%), mientras que en el grupo sin sepsis sólo fallecieron tres pacientes, de un total de 41 (7.3%).

La escala que principalmente fue sugestiva de sepsis nosocomial fue la NOSEP 1 modificada en 97.2 vs. 66.6% de la escala NOSEP 1 en pacientes con hemocultivos positivos. Sin embargo, el número de pacientes con una puntuación > 9 fue similar en

Cuadro 3. Escalas de valoración NOSEP 1 y NOSEP 1 modificada para identificar pacientes con sospecha de sepsis nosocomial.

Escala	Sin sepsis, n = 41	Con sepsis, n = 36	Valor de p
NOSEP 1			0.012
< 8 puntos, n (%)	26 (63.4)	12 (33.3)	
> 9 puntos, n (%)	15 (36.5)	24 (66.6)	
NOSEP 1 modificada			0.113
< 8 puntos, n (%)	6 (14.6)	1 (2.7)	
> 9 puntos, n (%)	35 (88.3)	35 (97.2)	

χ^2 para proporciones.

Cuadro 4. Resultados de prueba diagnóstica de las escalas NOSEP 1 y NOSEP 1 modificada para evaluación de sepsis nosocomial en prematuros.

Escala	NOSEP 1, valor (IC 95%)	NOSEP 1 modificada, valor (IC 95%)
Prevalencia	46.7 (35.4-58.4)	46.7 (35.4-58.4)
Exactitud	64.9 (53.1-75.2)	53.2 (41.5-64.5)
Sensibilidad	66.6 (48.9-80.9)	97.2 (83.8-99.8)
Especificidad	63.4 (46.2-77.4)	14.6 (6.09-29.8)
Valor predictivo positivo	61.5 (44.5-76.1)	50.0 (37.9-62.0)
Valor predictivo negativo	68.4 (51.2-81.9)	85.1 (42.0-99.2)
Razón de probabilidad (+)	1.82 (1.15-2.9)	1.14 (0.99-1.31)
Razón de probabilidad (-)	0.53 (0.02-1.50)	0.19 (0.02-1.50)

NOSEP 1: VP 24, FP 15, FN 12, VN 26. NOSEP 1 modificada: VP 35, FP 36, FN 1, VN 6.

ambos grupos, tanto los que no tuvieron como los que sí tuvieron sepsis, el valor de *p* sólo fue significativo en la escala NOSEP 1 al identificar a los pacientes no sugestivos de sepsis, en este grupo se encontraron 26 de 41 pacientes, representando 64% de los mismos (Cuadro 3).

Finalmente, el cuadro 4 muestra los resultados de prueba diagnóstica de las dos escalas.

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal de adquisición nosocomial es muy frecuente en todos los hospitales del mundo. Aun así, la principal limitación para el diagnóstico es la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y la pobre sensibilidad de las principales pruebas diagnósticas, incluyendo el hemocultivo.⁸

En este estudio se utilizó el hemocultivo como estándar de oro debido a que en nuestro hospital es el medio diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad.

Se observó una baja sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, tanto de la escala NOSEP 1 y NOSEP 1 modificada para identificar al RNP con sepsis nosocomial.

Los recién nacidos prematuros que principalmente se infectaron tienen una edad gestacional promedio de 30 semanas, y ocurrió esencialmente a los ocho días de vida y estancia hospitalaria, teniendo como principal factor predisponente la presencia de un catéter central; las manifestaciones clínicas son similares e inespecíficas reportadas previamente, la principal alteración de laboratorio fue la plaquetopenia y la mortalidad en este grupo de pacientes fue similar a la reportada en la mayoría de los estudios relacionados con sepsis nosocomial.¹

Los gérmenes Gram (+) principalmente los estafilococo coagulasa negativos (*epidermidis*, *hominis*, *haemoliticus*, etc.) siguen siendo el principal agente causante de las infecciones neonatales nosocomiales.²⁰

En 1991 el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) elaboró un consenso para definir la respuesta inflamatoria sistémica a una infección. Catorce años después, el International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC), modificó los criterios para definir sepsis en el adulto y los criterios para los diferentes grupos de edad, incluidos los recién nacidos.¹⁹

La escala NOSEP 1 se evaluó en dos ocasiones previas, la primera en el 2000 por el Dr. Mahieu, en 39 recién nacidos de término reportando una sensi-

bilidad de 95%, especificidad de 43%, VPP de 54% y un VPN de 93%;¹⁷ la segunda en 2005 por el Dr. Reyna Figueroa en el Instituto Nacional de Perinatología en 101 recién nacidos prematuros menores de 1,500 g, reportando una sensibilidad de 62%, especificidad de 70%, VPP de 53% y VPN de 50%;⁸ sin embargo, en la discusión de estas publicaciones se sugirieron modificaciones en los ítemes con el fin de incrementar su sensibilidad y especificidad, por tal motivo, se llevaron a cabo estas modificaciones reflejadas en la escala NOSEP 1 modificada tomando en cuenta que la capacidad de un RNP de responder a una agresión con fiebre es poca, las alteraciones de la estabilidad térmica, tanto hipotermia como fiebre son más frecuentes, por lo que este rubro se modificó. El tiempo de permanencia de un catéter central se reevaluó debido a que hasta en 35% de las infecciones nosocomiales se presentan dentro de las primeras 72 h después de instalado. El uso previo de antibióticos de primera línea como ampicilina y amikacina no se había tomado en cuenta como factor de riesgo para adquirir sepsis nosocomial.

En nuestra validación, los resultados de escala NOSEP 1 son similares a los reportados por el Dr. Reyna Figueroa, con una sensibilidad de 66%, especificidad de 63%, VPP de 61% y VPN de 68% y los resultados de la escala NOSEP 1 modificada fueron, en general, muy similares a los reportados por el Dr. Mahieu, con una sensibilidad de 97%, pero con una baja especificidad de 14%, VPP 50% y VPN de 85%.

Existen, sin embargo, algunas limitaciones en el presente estudio. En primer lugar y la principal de ellas es que no se pudo comparar las dos escalas con el estándar de oro que es la biología molecular, prueba ideal para ello, específicamente la reacción en cadena de la polimerasa, debido a que esta prueba no está disponible aún en las instituciones públicas del Sistema de Salud por su alto costo, por lo que se tuvieron que comparar con el hemocultivo que tiene una baja sensibilidad.

CONCLUSIONES

La prueba NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada tienen una limitada utilidad en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal en recién nacidos prematuros.

Nuevos estudios pueden ser necesarios para concluir la utilidad de estas dos pruebas y determinar su verdadera aplicación en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal de la UMAE Hospital de Ginecobstetricia por su colaboración, en especial al personal de la UCIN. También agradecemos al personal de laboratorio, sobre todo al de bacteriología por su colaboración en la realización de los hemocultivos.

REFERENCIAS

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
2. Coto Cotallo GD, Ibáñez Fernández A. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la sepsis neonatal. *Bol Pediatr* 2006; 46(Supl. 1): 125-34.
3. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-59.
4. Nash C, Chu A, Bhatti M. Coagulase Negative Staphylococci in the Neonatal Intensive Care Unit: Are we Any Smarter? *Neoreviews* 2013; 14: e284-e293.
5. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates. *Clin Perinatol* 2010; 37: 439-79.
6. O'Grady NP, Alexander MB, Dellinger FP. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Pediatrics* 2002; 110: 1-24.
7. Chu A, Hageman JR. Antimicrobial Therapy and Late Onset Sepsis. *NeoReviews* 2012; 13: e94-e102.
8. Reyna FJ, Briseño VR, Ortiz FJ. Validación de la escala NO-SEP-1 para el diagnóstico de la sepsis nosocomial en recién nacidos prematuros menores de 1,500 gr. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; 62: 321-8.
9. Piantino JH, Schreiber MD. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates. *NeoReviews* 2013; 14: e294-e305.
10. Marshall JC, Vincent JL, Fink P, Michel. Measures, markers, and mediators. Toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable. *Crit Care Med* 2003; 31: 1560-7.
11. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 2006; 22: 503-19.
12. Pak C, Ng, Hugh S. Biomarkers for Late-Onset Neonatal Sepsis: Cytokines and Beyond. *Clin Perinatol* 2010; 37: 599-610.
13. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Paediatrics* 2008; 40(2): 141-8.
14. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112(5): 761-7.
15. Benitz WE. Adjunct Laboratory Tests in the Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 421-38.
16. Bhatti M, Chu A, Hageman JR. Future Directions in the Evaluation and Management of Neonatal Sepsis. *NeoReviews* 2012; 13: e103-e111.
17. Mahieu ML, de Muynck OA, de Dooy JJ, Laroche MS, Van Acker JK. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NO-SEP score). *Crit Care Med* 2000; 28: 2026-33.
18. Mahieu ML, et al. Internal and external validation of the NO-SEP prediction score for nosocomial sepsis in neonates. *Crit Care Med* 2002; 30: 1466-9.
19. Reyna FJ, Ortiz FJ, Navarro S, Pérez B. Recién nacidos pretérmino con sepsis nosocomial: comparación de dos consensos y una escala clínica, utilizados en la identificación de sepsis mediante un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2008; 85: 18-23.
20. Stocker M, Fontana M, El Helou S. Use of Procalcitonin-Guide Decision-Making to Shorten Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Early-Onset Sepsis: Prospective Randomized Intervention Trial. *Neonatology* 2010; 97: 165-74.

Reimpresos:

Dr. Juan Carlos Barrera-De León

División de Neonatología, UMAE
Hospital de Pediatría, CMNO
Instituto Mexicano del Seguro Social
Av. Mariano Otero 1451, Int. 11
Col. El Campanario
45067, Zapopan, Jal.
Tel.: (33) 1028-5074
Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com

Recibido el 30 de octubre 2013.

Aceptado el 11 de marzo 2014.