

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**VALOR DE LA ESCALA NOSEP COMO PREDICTOR DE SEPSIS NOSOCOMIAL  
EN NEONATOS DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO**

**Tesis para optar el Título de Médico Cirujano**

**AUTOR:**

**León Castillo Jessica Paola**

**ASESOR:**

**Dr. Jorge Luis Tapia Zerpa**

**Trujillo – Perú**

**2018**

**MIEMBROS DEL JURADO:**

---

**DR. WILLIAM YNGUIL AMAYA**  
**PRESIDENTE**

---

**DR. VICTOR PERALTA CHAVEZ**  
**SECRETARIO**

---

**DR. JULIO ALBINEZ PEREZ**  
**VOCAL**

## DEDICATORIA

A Dios por darme salud y su bendición durante toda la carrera, a mis padres, Carlos y Lourdes, por apoyarme en todo momento y estar conmigo en esta lucha por lograr mis objetivos y ser el motivo para emprender nuevos retos, a mi hermano por su amor y apoyo incondicional.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por haberme permitido estudiar una carrera maravillosa y guiarme en el camino correcto para poder culminar satisfactoriamente.

A mis padres, Carlos y Lourdes, por su apoyo incondicional y su motivación continúa para cumplir mis metas

Al Dr. Jorge Luis Tapia Zerpa por permitirme disponibilidad de su tiempo y asesoría de esta tesis.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la escala NOSEP tiene valor como predictor de sepsis nosocomial en neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 – 2017.

**Material y métodos:** Estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo y observacional donde se obtuvo datos de historias clínicas de 74 neonatos con diagnóstico de sepsis nosocomial. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para determinar el valor pronóstico de la escala NOSEP. Se aplicó el test de chi cuadrado.

**Resultados:** Se pudo identificar que 22 neonatos tuvieron hemocultivo positivo, de estos fueron 3 los que obtuvieron un puntaje >8 en la escala NOSEP, la sensibilidad de dicha prueba fue del 13.6%, la especificidad 98.1%, VPP 75% y el VPN 73%. La aplicación de la prueba chi-cuadrado arrojó un valor mediante corrección de continuidad de  $p=0.076$ . El *Staphylococcus epidermidis* fue germen más aislado.

**Conclusiones:** La escala NOSEP tiene una pobre sensibilidad, una excelente especificidad, con buenos resultados de valor predictivo positivo y negativo, sin embargo por el pequeño tamaño muestral se recomienda realizar más estudios multicéntricos.

**Palabras claves:** Sepsis nosocomial, escala NOSEP, pruebas diagnosticas

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if the NOSEP scale has value as a predictor of nosocomial sepsis in infants hospitalized in NICU and intermediate care of the Department of Neonatology of Hospital Belen de Trujillo in the period 2015 - 2017.

**Material and methods:** Retrospective and observational study of diagnostic tests where data of clinical histories of 74 neonates with diagnosis of nosocomial sepsis was obtained. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value were calculated to determine the prognostic value of the NOSEP scale. The chi-square test was applied.

**Results:** It was possible to identify that 22 infants had a positive blood culture, of these, 3 obtained a score > 8 on the NOSEP scale, the sensitivity of this test was 13.6%, the specificity 98.1%, PPV 75% and NPV 73%. The application of the chi-square test showed a value by continuity correction of  $p = 0.076$ . Staphylococcus epidermidis was more isolated germ.

**Conclusions:** The NOSEP scale has a poor sensitivity, an excellent specificity, with good results of positive and negative predictive value, however, because of the small sample size, more multicenter studies are recommended.

**Key words:** nosocomial sepsis, NOSEP scale, diagnostic tests

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
I. INTRODUCCION.....	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
III. RESULTADOS .....	17
IV. DISCUSION.....	21
V. CONCLUSIONES .....	23
VI. RECOMENDACIONES .....	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25
VIII. ANEXO .....	31

## I. INTRODUCCION

El reporte del año 2017 publicado por la Organización de las Naciones Unidas (UNICEF) especifica que para el año 2016 se produjeron 2.6 millones de muertes neonatales, correspondiendo al 46% de todas las muertes en menores de 5 años(1), al respecto se atribuye que el 15% de las muertes neonatales es producida por sepsis(2). En países de bajos recursos la sepsis es la causa principal de muerte neonatal, se asocia además a deterioro del desarrollo neurológico producida por meningitis en el 23% y por tétanos neonatal en el 16%(3).

El período de recién nacido (neonatal) comienza en el nacimiento y comprende el primer mes de vida o 28 días.(4) El consenso internacional de sepsis pediátrica la define como la presencia de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más infección confirmada o probable, considerando para esto dentro de los criterios de SRIS una temperatura  $>38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ , taquicardia  $> 180$  por minuto o bradicardia  $< 100$  por minuto, una frecuencia respiratoria  $>50$  por minuto y un conteo de leucocitos mayor a 34 000(5), sin embargo estos criterios no son exactos para neonatos a término y no se han estudiado en neonatos pretérmino, por tanto son necesarios nuevos consensos internacionales(6).

En el recién nacido la sepsis neonatal se divide en dos grupos según la edad de presentación: sepsis neonatal temprana  $<72$  horas que se adquiere tanto por transmisión vertical de madre a hijo como transmisión horizontal y sepsis neonatal tardía  $>72$  horas que puede ser causada por microorganismos intrahospitalarios o extrahospitalarios (4,7). Al respecto para el presente estudio se definirá sepsis

nosocomial a la presencia de signos y síntomas de infección no antes de las 72 horas de vida (8). Se han realizado estudios epidemiológicos a nivel mundial sobre sepsis neonatal tardía así en Estados Unidos afecta al 25% de los neonatos (9), en Alemania el 15%(10), en Japón el 0.61%(11) y en México el 0.66%(12).

De acuerdo con los grados de certeza, se define sepsis confirmada como la presencia de signos y síntomas clínicos de infección con un hemocultivo positivo, en caso de *Staphylococcus aureus* coagulasa negativo se requieren dos hemocultivos positivos o un hemocultivo positivo más proteína C reactiva positivo (PCR+). Aquellos neonatos con cuadro clínico de sepsis más dos resultados de laboratorio alterados se considera sepsis probable(7). Al respecto Haque et al propusieron criterios clínicos y de laboratorio(13), los cuales fueron modificados por Zea-Vera y Ochoa, así los divide en variables clínicas, hemodinámicas, perfusión tisular y variables inflamatorias, cada una de estas se especifica en la tabla del anexo 1(14).

La incidencia de sepsis neonatal tardía en Kuwait, Arabia Saudita y los Emiratos Árabes Unidos es de 11.63 por cada 1000 nacidos vivos(15), mientras que en Australia se estima que un recién nacido muere al año(16).

Los patógenos asociados a sepsis neonatal tardía varían según la ubicación geográfica así en un estudio realizado en África predominaron *Staphylococcus coagulasa negativo*, seguido por *S. aureus*, y *K. pneumoniae*(17); en un meta-análisis de estudios publicados desde el año 2000 a 2014 predominó *S. aureus* con un 32.5%(18), a diferencia Labi et al hallaron al *Staphylococcus coagulasa negativo* como microorganismo más aislado(19), en similitud con un estudio realizado en Brasil donde *Staphylococcus epidermidis* produjo el 37.9% de infecciones(20), sin embargo en

África sub-Sahariana predomina la infección por *Klebsiella* spp(21); en definitiva los microorganismos gram positivos son los más aislados, predominando en recién nacidos extremadamente prematuros dónde se aíslan en el 73%(22). Todos los recién nacidos se encuentran colonizados por *Staphylococcus coagulasa negativo* a los 2-4 días de vida, este microorganismo tiene un periodo de incubación de 1 a 10 días(23).

Un estudio prospectivo de 17 años de duración no identifica cambios en la resistencia bacteriana en las unidades de cuidados intensivos neonatales, siendo sensibles el 90% de microorganismos al esquema vancomicina más gentamicina(24), sin embargo hay altos índices de resistencia para el esquema con gentamicina más ampicilina recomendado por la Organización Mundial de la Salud(25)

Una gama de factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía han sido descritos en la literatura e incluyen: la edad gestacional al nacer, peso al nacer, número de días con catéter venoso central y los días de tratamiento con ventilador mecánico y CPAP (presión positiva continua en las vías respiratorias)(26), aún así se ha determinado que aquellos pequeños para la edad gestacional, parto por cesárea y el uso pre-natal de antibióticos se asocia a un riesgo menor(27)

El hemocultivo es la prueba estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal, sin embargo, no es de utilidad para el diagnóstico temprano, por tanto se están investigando otros marcadores como las interleucinas, siendo IL-6 la más sensible y IL-10 la más específica(28). Los hemocultivos se tornan positivos aproximadamente a las 13 horas para microorganismos gram negativos y a las 20 horas para los gram positivos(29)

El uso de tecnología médica avanzada como el sistema de una línea central y tubo endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ha mejorado la calidad y duración de la vida de los recién nacidos prematuros y defectos congénitos. Sin embargo, en el ámbito nosocomial los riesgos de infección son altos en neonatos debido a sus sistemas inmunes inmaduros y la necesidad de diagnóstico y tratamientos a veces invasivos, causando una alta mortalidad y aumentos en los costos médicos(30)

Las infecciones nosocomiales podrían prevenirse instaurando vigilancia bacteriológica, mejora de la higiene de las manos, y limitar los antibióticos y los procedimientos invasivos. Es muy importante determinar la incidencia de infección nosocomial, los organismos involucrados, y las ubicaciones de las infecciones(31).

Dentro de las estrategias para reducir la incidencia de infección se incluyen la reducción de la exposición de los recién nacidos a patógenos, las prácticas de higiene de manos; adecuado manejo de la línea central; promoción de la alimentación enteral temprana con leche humana; profilaxis con lactoferrina y fluconazol(32).

Se han diseñado múltiples sistemas de valoración clínico analítica para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal, entre los cuales tenemos el sistema de puntuación hematológica de Rodwell(33), la escala de Mendoza(34), SNAP II(35) y para predecir la aparición de sepsis nosocomial neonatal se desarrolla la denominada escala NOSEP la cual se usó en este estudio, creada por Mahieu, et al (Bélgica, 2000), quienes desarrollaron 2 sistemas de puntuación denominados NOSEP 1 y NOSEP 2 ambos compuestos por variables clínicas, hematológicas y factores de riesgo de

infección, en NOSEP 2 se incluyeron resultados del cultivo de los catéteres vasculares centrales que no tiene ninguna implicancia práctica, ya que no existen técnicas disponibles que permitan la identificación rápida de la colonización del catéter; tras su validación del NOSEP 1, consta de cinco variables con valor significativo en asociación con sepsis nosocomial: proteína C reactiva (PCR) mayor de 14 mg/L, uso de nutrición parenteral total por más de 14 días, recuento total de plaquetas menor a 150 000/mm<sup>3</sup>, temperatura mayor de 38.2° C, neutrófilos totales mayores de 50%; habiéndose observado que el punto de corte de mayor utilidad es del 8 ; observando que con valores mayores a este; se alcanza una sensibilidad de 95%, especificidad de 43%, valor predictivo positivo (VPP) 54% y valor predictivo negativo (VPN) 93%. Su conclusión fue que el sistema simple de puntuación NOSEP 1 compuesto por las 5 variables antes mencionadas proporcionan una herramienta valiosa para la identificación temprana de la sepsis nosocomial pero si se agrega el sitio de inserción del catéter vascular central y la colonización de la punta del catéter al puntaje su poder predictivo puede mejorar(36).

Mahieu LM, et al (Bélgica, 2002); los creadores de este sistema de puntuación desarrollaron 2 años después un estudio con el objetivo de identificar la utilidad de la escala NOSEP para predecir la sepsis nosocomial en neonatos hospitalizados tanto en el hospital donde se realizó el puntaje (validación interna) y en otros hospitales (validación externa), por medio de un estudio multicentrico de cohorte prospectivo en el que se incluyeron 2 grupos de pacientes: 62 pacientes con sospecha de sepsis nosocomial (cohorte de validación interna) y 93 pacientes con sospecha de sepsis nosocomial de otros hospitales (cohorte de validación externa); Su conclusión fue que el sistema de puntuación NOSEP es altamente predictivo para la sepsis nosocomial

en la unidad de cuidados intensivos en la que se desarrolla y que continua siendo unos años después, y con respecto a otras unidades de cuidados intensivos neonatales su desempeño discriminativo es satisfactorio pero esto se podría mejorar con la modificación de las variables o adición de variables al modelo(37).

Reyna-Figueroa J, et al (México, 2005); llevaron a cabo un estudio con miras a validar la escala denominada NOSEP-1, basada en datos clínicos y de laboratorio, con el objetivo de encontrar parámetros para el diagnóstico de sepsis nosocomial neonatal. En este estudio se evaluó la validez de la escala en recién nacidos prematuros menores de 1 500 g. Se formaron 2 grupos: el grupo 1 se integró por pacientes con sospecha de sepsis nosocomial pero con hemocultivo negativo, y el grupo 2 formado por pacientes con sepsis confirmada. En el grupo 1 se incluyeron a 50 pacientes y en el grupo 2 a 51 pacientes. Mediante curvas ROC se estableció que el punto de corte de 8 presentó sensibilidad de 62.7%, especificidad de 70%, VPP de 53.8% y VPN de 50%. Concluyendo que la escala NOSEP 1 es útil, rápida y sencilla de utilizar pero la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos son bajos en recién nacidos menores de 1500 g en comparación con el trabajo original(38).

Rodríguez L, et al (México, 2014); llevaron a cabo un estudio transversal comparativo tipo evaluación de prueba diagnóstica con miras a validar la utilidad diagnóstica de las escalas NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada en sospecha de sepsis nosocomial en prematuros; a través de una 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 sus 5 variables: proteína C reactiva, neutrófilos, plaquetas, nutrición parenteral y fiebre; NOSEP 1 modificada sustituye a 2 variables: fiebre por alteraciones de estabilidad térmica y más de 14 días

de nutrición parenteral por tres días. Se estudiaron 77 prematuros aplicándose el estándar de oro y prueba diagnóstica. NOSEP-1: sensibilidad 66%, especificidad 63%, VPP 61%, VPN 68%, razón de probabilidad positiva (RPP) 1.82, razón de probabilidad negativa (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%. Su conclusión fue que la prueba NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada tienen una limitada utilidad en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal en recién nacidos prematuro(39).

Reyna-Figueroa J, et al (México, 2008); llevaron a cabo un estudio para conocer la eficacia y concordancia entre tres modelos clínicos de identificación, en una población en particular, al compararlos contra el hemocultivo. Se seleccionó la escala NOSEP 1, los criterios del American College of Chest Physicians y los criterios de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference. La validez se evaluó con sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud. Un total de 201 pacientes con sospecha de sepsis fueron evaluados. En este estudio se compararon tres modelos ya antes mencionados, dos de estos modelos fueron propuestos en adultos y luego adaptados a la población pediátrica, y uno de ellos creado para detectar sepsis nosocomial en el recién nacido; encontrando que ninguno de ellos presenta buenos resultados. Todas ellas ofrecen un valor predictivo positivo menor a 45%, y negativo superior a 70%; pero fue la escala NOSEP-1 la que demostró tener la mayor sensibilidad respecto a los otros modelos.(40)

La sepsis nosocomial es causa habitual de atención en los servicios de hospitalización de pacientes neonatos; siendo una condición patológica cuya evolución puede llegar a ser ominosa, lo que dependerá de la pronta intervención por el equipo sanitario en las primeras horas en las que el paciente es abordado; en este sentido existe un

interés creciente en relación a el empleo de indicadores que permitan valorar el pronóstico de estos pacientes lo más temprano posible y habiéndose identificado investigaciones que atribuyen utilidad práctica para la identificación oportuna de esta condición por medio de una escala que integra la valoración de parámetros clínicos y analíticos disponibles en nuestra realidad sanitaria; considerando que la valoración de estos parámetros se realiza de manera rutinaria en la práctica clínica habitual y además es sencilla de definir respecto a otras escalas; considerando además que no hemos identificado estudios similares en nuestro medio por lo tanto la información que se obtenga servirá como futuros trabajos donde se estudie la escala de NOSEP como predictor de sepsis nosocomial.

### **1.1. Formulación del problema científico:**

¿Tiene la escala NOSEP valor como predictor de sepsis nosocomial en neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 - 2017?

### **1.2. Objetivos:**

#### **Objetivos generales:**

Determinar si la escala NOSEP tiene valor como predictor de sepsis nosocomial en neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 - 2017.

#### **Objetivos específicos:**

Determinar la sensibilidad de la escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos

Determinar la especificidad de la escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos

Determinar el valor predictivo positivo de la escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos

Determinar el valor predictivo negativo de la escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos

### **1.3. Hipótesis:**

#### **Hipótesis nula (Ho):**

La escala NOSEP no tiene valor como predictor de sepsis nosocomial en neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo.

#### **Hipótesis alterna (Ha):**

La escala NOSEP tiene valor como predictor de sepsis nosocomial en neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo.

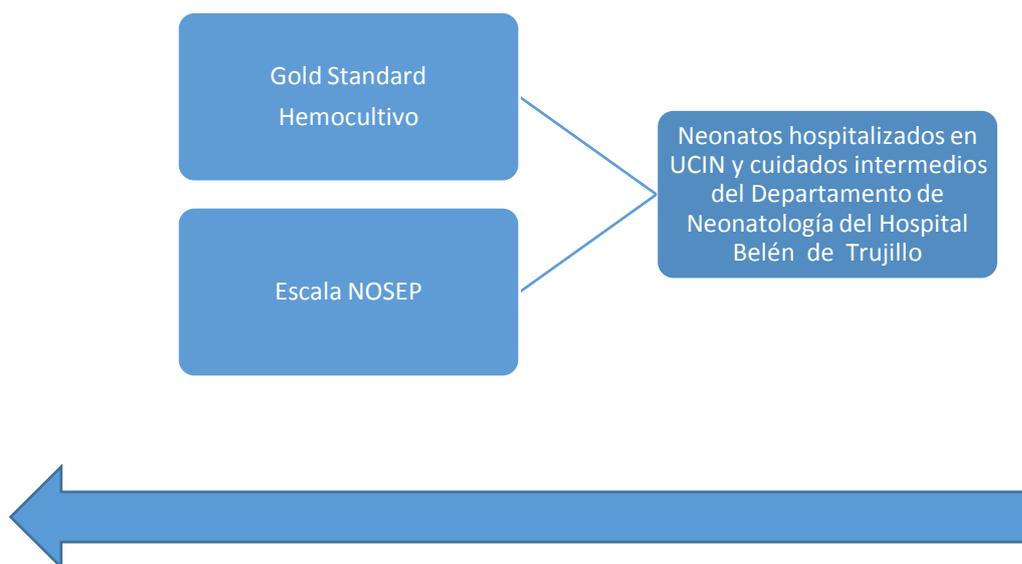
## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1. Diseño de Estudio

#### Tipo de estudio:

Analítico, observacional, retrospectivo, transversal, de pruebas diagnósticas.

#### Diseño Específico:



### 2.2. Población, muestra y muestreo:

#### Población Universo:

Neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 – 2017.

#### Poblaciones de Estudio:

Neonatos hospitalizados en UCIN y cuidado intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 – 2017 y que cumplan con los siguientes criterios de selección:

## **Criterios de selección:**

### **Criterios de inclusión:**

- Neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015- 2017.
- Neonatos de cualquier edad gestacional
- Neonatos de ambos sexos.
- Neonatos con historias clínicas completas
- Neonatos con toma de muestra de hemocultivo pasadas las 72 horas de vida.

### **Criterios de exclusión:**

- Neonatos quienes durante su estancia tuvieron que ser trasladados a otros nosocomios y a quienes no se le pudo hacer el seguimiento correspondiente.
- Neonatos con malformaciones congénitas.
- Neonatos con sepsis neonatal antes de las 72 horas de vida.
- Neonatos con enterocolitis necrotizante.

## **Muestra:**

### **Unidad de Análisis**

Estuvo constituido por cada neonato hospitalizado en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 – 2017 y que cumplieron con los criterios de selección.

### **Unidad de Muestreo**

Estuvo constituido por la historia clínica de cada neonato hospitalizado en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 – 2017 y que cumplieron con los criterios de selección.

### **Tamaño muestral:**

Por la naturaleza del estudio se consideró incluir a todos los neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología que cumplieron con los criterios de selección en el periodo 2015 – 2017.

### **Variables y escalas de medición:**

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>INDICES</b>
<b>DEPENDIENTE</b> <b>Sepsis nosocomial</b>	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si – No
<b>VARIABLE</b> <b>INDEPENDIENTE:</b> <b>Escala NOSEP</b>	Cualitativa	Nominal	> 8  <=8	Si - No
<b>VARIABLES</b> <b>INTERVINIENTES</b>  <b>Edad</b>  <b>Sexo</b>  <b>Edad Gestacional</b>	Cuantitativa  Cualitativa  Cualitativa	Discreta  Nominal  Nominal	H. clínica  H. clínica  H. clínica	Días  Masculino – Femenino  Semanas

### 2.3. Definiciones operacionales:

**Sepsis nosocomial:** Corresponde aquella sepsis que se inician generalmente después de las 72 horas de vida, caracterizada por signos clínicos como inestabilidad térmica, frecuencia cardíaca  $\geq 180$  latidos/min o  $\leq 100$  latidos/min, frecuencia respiratoria ( $>60$  respiraciones/min) más quejido o desaturación, letargia o alteración del estado mental, intolerancia a la glucosa (glucosa en sangre  $> 10\text{mmol/L}$  o  $>180\text{mg/dL}$ ), intolerancia alimentaria; y un resultado de hemocultivo positivo.(6)

**Escala NOSEP:** Escala basada en datos clínicos y de laboratorio, con el objetivo de encontrar parámetros fijos para el diagnóstico oportuno de sepsis nosocomial en recién nacidos tanto de término como de pretérmino; consta cinco variables con valor significativo en asociación con sepsis nosocomial: proteína C reactiva (PCR) mayor de  $14\text{ mg/L}$ , uso de nutrición parenteral total por más de 14 días, cuenta total de plaquetas menor a  $150\ 000/\text{mm}^3$ , temperatura mayor de  $38.2^\circ\text{C}$ , neutrófilos totales mayores de 50%, considerándose positivo con un puntaje mayor de 8, con una sensibilidad de 95%, especificidad de 43%, valor predictivo positivo de 54% y valor predictivo negativo de 93%(40).( ver Anexo 2)

**Sensibilidad:** (verdaderos positivos/total pacientes enfermos)(41)

**Especificidad.** (Verdaderos negativos/total pacientes no enfermos)(41)

**Valor predictivo positivo:** (verdaderos positivos/total de pruebas positivas)(41)

**Valor predictivo negativo:** (verdaderos negativos/total de pruebas negativas)(41)

#### **2.4. Procedimientos:**

Se identificaron a los neonatos hospitalizados en UCIN y cuidados intermedios del Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 – 2017 y que cumplan con los criterios de selección; luego se procedió a:

1. Se seleccionó por muestreo no probabilístico por cuotas a los neonatos que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión.
2. Se recogió los datos pertinentes correspondientes a los ítems necesarios para poder caracterizar el puntaje de la escala NOSEP para cada neonato, los cuales se incorporó en la hoja de recolección de datos (Ver anexo 3).
3. Se recoge la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

#### **2.5. Procesamiento y análisis de la información:**

El registro de datos se consignó en las correspondientes hojas de recolección y fueron procesados utilizando el software estadístico SPSS v. 23 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

**Estadística Descriptiva:** La información obtenida fue presentada en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

**Estadística analítica:** Se aplicó el test de chi cuadrado para establecer la relación entre las variables cualitativas. Si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ) se asumieron resultados significativos.

**Estadígrafo de estudio:** Dado que es un estudio que evaluó la asociación entre variables a través de un diseño transversal de pruebas diagnósticas; se obtiene la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo que ofrece la escala NOSEP en relación a la aparición de sepsis nosocomial en neonatos.

Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		SEPSIS NOSOCOMIAL	
		SI	NO
Escala NOSEP	>8	A	B
	≤8	C	D

**Sensibilidad:**  $a / a+c$

**Especificidad:**  $d / b+d$

**VPP:**  $a / a+b$

**VPN:**  $d / c+d$

## **2.6. Aspectos éticos:**

La presente investigación cuenta con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que es un estudio transversal en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)(42) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)(43)

### III. RESULTADOS

**Tablas 1: Validación de la escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos.**

		Sepsis nosocomial				Total	
		Hemocultivo Positivo		Hemocultivo Negativo		f <sub>i</sub>	%
		f <sub>i</sub>	%	f <sub>i</sub>	%		
<b>Escala</b>	<b>&gt;8</b>	3	13.6	1	1.9	4	5.4
<b>NOSEP</b>	<b>&lt;=8</b>	19	86.4	51	98.1	70	94.6
<b>Total</b>		22		52		74	100

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2015-2017

<b>Sensibilidad</b>	13.6%	<b>VPP</b>	75%
<b>Especificidad</b>	98.1%	<b>VPN</b>	73%

**Tablas 2: Análisis de significancia a través de la Prueba Chi-cuadrado para establecer la relación entre la escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos.**

	Valor	Gl	Sig. (bilateral)	Sig. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson con corrección por continuidad	2,174	1	,140	
Estadístico exacto de Fisher				,076

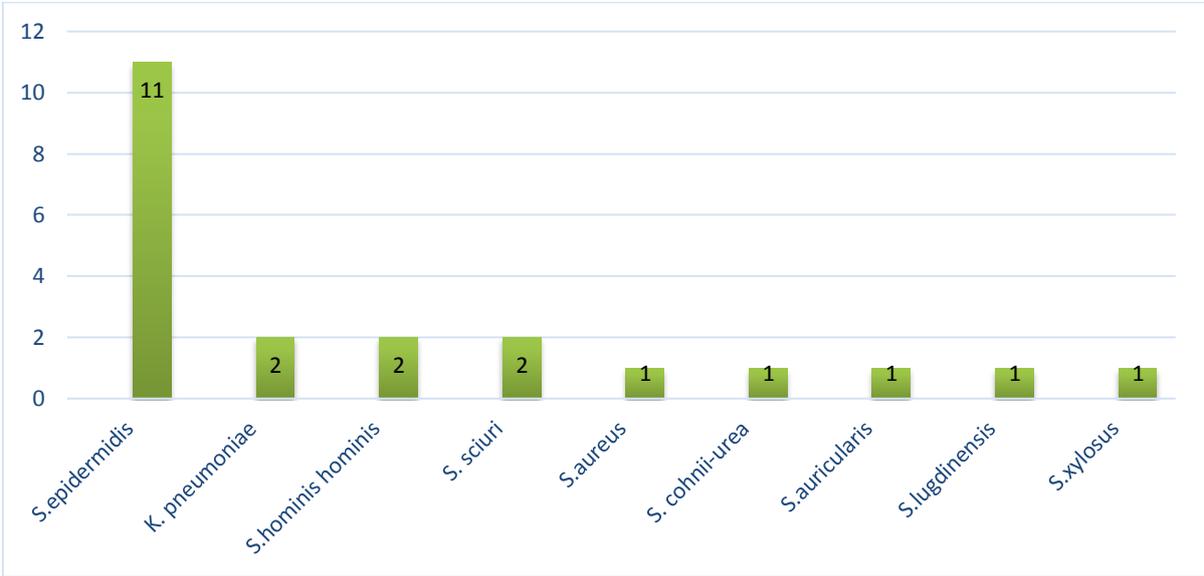
FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2015-2017

**Tabla 3: Caracterización de la población de recién nacidos.**

	SEPSIS NOSOCOMIAL				TOTAL		Valor de P
	POSITIVO		NEGATIVO		f <sub>i</sub>	%	
	f <sub>i</sub>	%	f <sub>i</sub>	%			
<b>Edad (días)</b>							
3 - 6	15	20,3	47	63,5	62	83,8	0.05
7 - 10	3	4,1	3	4,1	6	8,1	
11 +	4	5,4	2	2,7	6	8,1	
<b>Edad gestacional</b>							
Pretérmino	6	8,1	10	13,5	16	21,6	0.619
A Terminó	16	21,6	41	55,4	57	77,0	
Postérmino	0	0,0	1	1,4	1	1,4	
<b>Sexo</b>							
Femenino	11	14,9	23	31,1	34	45,9	0.649
Masculino	11	14,9	29	39,2	40	54,1	
<b>Total</b>	22	29,7	52	70,3	74	100,0	

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2015-2017

**Figura 1: Gérmenes aislados en hemocultivos de neonatos con sepsis nosocomial, Hospital Belén de Trujillo 2015 -2017**



FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO –Archivo historias clínicas: 2015-2017

#### IV. DISCUSION

En el presente estudio la escala NOSEP mostró una pobre sensibilidad, una excelente especificidad, con buenos resultados de valor predictivo positivo y negativo, los resultados obtenidos distan de ser similares a los hallados en el estudio original realizado por Mahieu et al (2000), esto podría deberse a la diferencia en las características de la población pues este estudio no se limitó a incluir a neonatos prematuros y no se limitó a aquellos con peso al nacer menor a 1500g como lo hicieron Reyna et al(38), sino también aquellos nacidos a término y post-término; además del reducido tamaño muestral. La escala no considera el uso de ventilación mecánica, catéter venoso central(44), ni el tiempo adecuado de nutrición parenteral total cuyo riesgo aumenta desde un odds ratio (OR) de 4.36 entre 1-7 días hasta un OR de 7.08 entre 8-14 días (45). En el presente estudio ninguno de los neonatos presentó nutrición parenteral total por más de 14 días como propone el estudio de Mahieu et al (2000), esto podría explicar un menor puntaje en la escala y en la sensibilidad.

Los microorganismos gram positivos fueron aislados con mayor frecuencia siendo el *S. epidermidis* el mayor referente, al igual que en las investigaciones antes mencionadas. Todos recién nacidos se encuentran colonizados por *Staphylococcus coagulasa negativo* a los 2-4 días de vida (23). *S. epidermidis* fue el microorganismo causante de sepsis neonatal tardía aislado con mayor frecuencia en estudios realizados en Brasil y Ghana (18,20).

Hubo como principales limitaciones en el presente estudio el tamaño muestral, además si bien el hemocultivo es la prueba de oro para diagnóstico de sepsis esta cuenta con una sensibilidad de 37.7% y especificidad 100%, mientras que la reacción en cadena de polimerasa permite obtener una sensibilidad de 95.6% y una

especificidad de 100%, sin embargo este método no está disponible en todos los establecimientos de salud (46).

## V. CONCLUSIONES

1. La escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos muestra una sensibilidad de 13.6%.
2. La escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos muestra una especificidad de 98.1%.
3. La escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos muestra un valor predictivo positivo 75%.
4. La escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos muestra un valor predictivo negativo de 73%.
5. Los microorganismos gram positivos se aislaron con mayor frecuencia, predominando el *S. epidermidis*.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Nuevos estudios multicéntrico, prospectivos y con mayor tamaño muestral en posteriores series deberían llevarse a cabo para corroborar la validez de la escala Nosep en el diagnóstico de sepsis nosocomial.
2. Modificar las variables para mejorar la aplicación de la escala en nuestra población y evaluarlas para mejorar la sensibilidad.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels & Trends in Child Mortality: Report 2017, Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Child Fund. 2017;
2. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al. Every newborn: Progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189–205.
3. Seale AC, Blencowe H, Zaidi A, Ganatra H, Syed S, Engmann C, et al. Neonatal severe bacterial infection impairment estimates in South Asia, sub-Saharan Africa, and Latin America for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74(SUPPL. 1):73–85.
4. Kliegman RM, Stanton BMD, Geme J St., Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 2015. p. 3408.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1).
6. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Vol. 15, *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014. p. 523–8.
7. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica [Unifying late-onset-sepsis criteria in neonates: proposal of an algorithm for diagnostic surveillance]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(2):358–63.
8. Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, Fitzner J, Obladen M, Rüdén H. Development of a surveillance system for nosocomial infections: The component

- for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect.* 2004;57(2):126–31.
9. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr.* 2013;162(6):4–9.
  10. Tröger B, Göpel W, Faust K, Müller T, Jorch G, Felderhoff-Müser U, et al. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(3):238–43.
  11. Morioka I, Morikawa S, Miwa A, Minami H, Yoshii K, Kugo M, et al. Culture-proven neonatal sepsis in Japanese neonatal care units in 2006-2008. *Neonatology.* 2012;102(1):75–80.
  12. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, Rosado-Quiab U, Diego-Rodríguez N, Paz-Baeza E, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12(1):1.
  13. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 SUPPL.):45–9.
  14. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.* 2015;61(1):1–13.
  15. Hammoud MS, Al-Taiar A, Al-Abdi SY, Bozaid H, Khan A, AlMuhairi LM, et al. Late-onset neonatal sepsis in Arab states in the Gulf region: two-year prospective study. *Int J Infect Dis.* 2017;55:125–30.
  16. Carr D, Barnes EH, Gordon A, Isaacs D. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*

- 2017;102(3):F244–50.
17. Shobowale EO, Solarin AU, Elikwu CJ, Onyedibe KI, Akinola IJ, Faniran AA. Neonatal sepsis in a Nigerian private tertiary hospital: Bacterial isolates, risk factors, and antibiotic susceptibility patterns. *Ann Afr Med.* 2017;16(2):52–8.
  18. Huynh BT, Padget M, Garin B, Herindrainy P, Kermorvant-Duchemin E, Watier L, et al. Burden of bacterial resistance among neonatal infections in low income countries: how convincing is the epidemiological evidence? *BMC Infect Dis.* 2015;15:127.
  19. Labi AK, Obeng-Nkrumah N, Bjerrum S, Enweronu-Laryea C, Newman MJ. Neonatal bloodstream infections in a Ghanaian Tertiary Hospital: Are the current antibiotic recommendations adequate? *BMC Infect Dis.* 2016;16(1).
  20. Resende DS, Peppe ALG, dos Reis H, Abdallah VOS, Ribas RM, Gontijo Filho PP. Late onset sepsis in newborn babies: Epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Brazilian J Infect Dis.* 2015;19(1):52–7.
  21. Kabwe M, Tembo J, Chilukutu L, Chilufya M, Ngulube F, Lukwesa C, et al. Etiology, antibiotic resistance and risk factors for neonatal sepsis in a large referral center in Zambia. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(7):e191–8.
  22. Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, et al. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(8):774–9.
  23. American Academy of pediatrics. *Staphylococcal Infections. Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. Elk Grove Village: American Academedy of Pediatrics; 2015. 715-732 p.

24. Ergaz Z, Benenson S, Cohen MJ, Braunstein R, Bar-Oz B. No change in antibiotic susceptibility patterns in the neonatal icu over two decades. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(2):164–70.
25. Dharmapalan D, Shet A, Yewale V, Sharland M. High reported rates of antimicrobial resistance in Indian neonatal and pediatric blood stream infections. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):e62–8.
26. Samuelsson A, Isaksson B, Hanberger H, Olhager E. Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: An analysis of recurrent outbreaks of *Serratia marcescens*, 2006-2011. *J Hosp Infect*. 2014;86(1):57–63.
27. Testoni D, Hayashi M, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Lopes RD, Clark RH, et al. Late-onset Bloodstream Infections in Hospitalized Term Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):920–3.
28. Boskabadi H, Zakerihamidi M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring ILs: A systematic review. *Pediatr Neonatol*. 2017;
29. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late-onset Neonatal Sepsis—A 10-year Review From North Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(9):883–8.
30. Nemsadze K. Early Detection and Prevention of Neonatal Sepsis. 2013;
31. Gebremedhin D, Berhe H, Gebrekirstos K. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Public Hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS One*. 2016 May;11(5):e0154798.
32. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):1070–4.
33. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a

- hematologic scoring system. *J Pediatr.* 1988 May;112(5):761–7.
34. Mendoza LA, Arias MD. Nueva escala clínica para neonatos febriles. *Rev Enfermedades Infecc en Pediatría.* 2009;22.23(88):105–14.
  35. Helal NF, Samra NM, Ghany EAGA, Said EA. Can the Score for Neonatal Acute Physiology II (SNAPII) Predict Morbidity and Mortality in Neonates with Sepsis? *J Neonatal Biol.* 2013 Nov;2(2).
  36. Mahieu LM, De Muyenck AO, De Dooy JJ, Laroche SM, Van Acker KJ. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):2026–33.
  37. Mahieu LM, De Dooy JJ, Cossey VR, Goossens LL, Vrancken SL, Jespers AY, et al. Internal and external validation of the NOSEP prediction score for nosocomial sepsis in neonates. *Crit Care Med.* 2002 Jul;30(7):1459–66.
  38. Reyna-Figueroa J, Briseño-Vázquez R, Ortiz-Ibarra FJ. Validación de la escala NOSEP-1 para el diagnóstico de sepsis nosocomial en recién nacidos prematuros menores de 1 500 g. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005 Oct;62(5):321–8.
  39. Rodríguez-Rojo LA, León B, Carlos J, Maldonado-González JG, Bautista-Vásquez Á, Yerenas-Esparza EM, et al. Evaluación de la utilidad diagnóstica de la escala NOSEP-1 y NOSEP-1 modificada en sospecha de sepsis nosocomial en recién nacidos prematuros. *Rev Investig Clínica.* 2014;66(3):261–8.
  40. Reyna -Figueroa JR, 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. *Rev Enfermedades Infecc en Pediatría.* 2008;21.22(85):18–23.

41. Sebastián Bravo-Grau D, Pablo Cruz JQ. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación Diagnostic accuracy studies: Tools for its Interpretation. *Rev Chil Radiol* año. 2015;21(4):158–64.
42. Mazzanti M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Rev Colomb Bioética*. 2011;6(1):125–44.
43. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud (Perú), Reglamento de ensayos clínicos. Lima; 2010. 1-136 p.
44. Softić I. Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina. *Acta Med Acad*. 2017;46(1):7–15.
45. Mahieu LM, De Muynck AO, Ieven MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ. Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2001;48(2):108–16.
46. Punia H, Gathwala G, Dhoulakhandi DB, Aamir M. Diagnosis of neonatal sepsis using 16S rRNA polymerase chain reaction. *Trop Doct*. 2017;47(4):336–9.

## VIII. ANEXO

### ANEXO 1

#### Criterios diagnósticos de sepsis

---

Variable clínica	<ul style="list-style-type: none"><li>-Inestabilidad de temperatura</li><li>-Frecuencia cardíaca <math>\geq 180</math> latidos/min o <math>\leq 100</math> latidos/min)</li><li>-Frecuencia respiratoria (<math>&gt;60</math> respiraciones/min) más quejido o desaturación</li><li>-Letargia o alteración del estado mental</li><li>-Intolerancia a la glucosa (glucosa en sangre <math>&gt; 10</math>mmol/L o <math>&gt;180</math>mg/dL)</li><li>-Intolerancia alimentaria</li></ul>
Variable hemodinámica	<ul style="list-style-type: none"><li>-Presión arterial 2DS por debajo de lo normal para la edad</li><li>-Presión sistólica <math>&lt; 50</math>mm Hg (recién nacido día 1)</li><li>-Presión sistólica <math>&lt; 65</math>mm Hg (infantes <math>\leq 1</math> mes)</li></ul>
Variable de perfusión tisular	<ul style="list-style-type: none"><li>-Llenado capilar <math>&gt; 3</math> segundos</li><li>-Lactato en plasma <math>&gt; 3</math> mmol/L</li></ul>
Variable inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"><li>-Leucocitosis (Leucocitos <math>&gt; 34,000 \times 10^9/L</math>)</li><li>-Leucopenia (Leucocitos <math>&lt; 5,000 \times 10^9/L</math>)</li><li>-Neutrófilos inmaduros <math>&gt; 10\%</math></li><li>-Tasa de neutrófilos inmaduros/totales <math>&gt; 0.2</math></li><li>-Trombocitopenia <math>&lt; 100,000 \times 10^9/L</math></li><li>-Proteína C-reactiva (PCR) <math>&gt;10</math> mg/dL o <math>&gt;2</math>DS por encima del valor normal</li><li>-Procalcitonina <math>&gt; 8.1</math> mg/dL o 2DS por encima del valor normal</li><li>-IL-6 or IL-8 <math>&gt;70</math> pg/ml</li><li>-Reacción de cadena de polimerasa positiva en la subunidad 16S del ARNr</li></ul>

Modificado de: Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis.

J Trop Pediatr. 2015;61(1):1–13.

## ANEXO 2

### ESCALA NOSEP

<b>Variables</b>	<b>Puntuación</b>
PCR > 14 mg/L	5
Neutrófilos > 50%	3
Trombocitopenia < 150 x 10 <sup>9</sup> /L	5
NPT > 14 días	6
Fiebre > 38.2 °C	5
Calificación (para diagnóstico de sepsis)	>8
Límite de 0- 24 puntos	

---

Reyna-Figueroa J, Briseño-Vázquez R, Ortiz-Ibarra FJ. Validación de la escala NOSEP-1 para el diagnóstico de sepsis nosocomial en recién nacidos prematuros menores de 1 500 g. Bol Med Hosp Infant Mex. 2005 Oct;62(5):321-8.

### ANEXO 3

Valor de la escala NOSEP como predictor de sepsis nosocomial en neonatos del Hospital Belén de Trujillo.

#### PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

##### I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

1.2. Edad: \_\_\_\_\_ días

1.3. Género: Masculino ( ) Femenino ( ).

1.4. Edad gestacional: \_\_\_\_\_

##### II. PUNTAJE DE LA ESCALA:

Puntaje de escala NOSEP:.....

PCR:..... mg/L

NPT:..... días

Neutrófilos:..... %

T°: .....°C

Trombocitopenia: ...../mm<sup>3</sup>

##### III. CONDICION AL ALTA:

Resultado de cultivo: \_\_\_\_\_

Positivo: ( ) Negativo: ( )

Diagnostico final:.....