

Validación de la escala NOSEP-I para el diagnóstico de sepsis nosocomial en recién nacidos prematuros menores de 1 500 g

Dr. Jesús Reyna-Figueroa, Dr. Rafael Briseño-Vázquez, Dr. Federico Javier Ortiz-Ibarra

Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal,
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", México, D. F., México.

Resumen

Introducción. Mahieu y colaboradores desarrollaron una escala denominada NOSEP-I, 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 eficacia de la escala en recién nacidos prematuros menores de 1 500 g.

Material y métodos. Se utilizó la escala NOSEP-I, la cual cuenta con 5 ítems: proteína C reactiva, neutrófilos, plaquetas, nutrición parenteral y fiebre. Se incluyó recién nacidos pretérmino menores de 1 500 g al nacimiento, en quienes se sospechó sepsis neonatal nosocomial. La validez se evaluó mediante curvas ROC, área bajo la curva, sensibilidad, especificidad y valores predictivos; el estándar de oro fue el hemocultivo. 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.

Resultados. 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%.

Conclusiones. Comparados con el trabajo original, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos son bajos en recién nacidos menores de 1 500 g; la modificación de variables puede ser evaluada para mejorar la sensibilidad.

Palabras clave. Sepsis nosocomial; recién nacido; clinimetría; diagnóstico; escala NOSEP.

Solicitud de sobretiros: Dr. Jesús Reyna Figueroa, Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes, Deleg. Miguel Hidalgo, C. P. 11000, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 30-05-2005.

Fecha de aprobación: 13-10-2005.

Introducción

Las infecciones nosocomiales son una causa importante de morbilidad en las salas de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de todo el mundo, ya que se estima que de 2 a 5% de los pacientes hospitalizados presentará una infección adquirida de manera intrahospitalaria.¹⁻⁴

El 71.5% de las infecciones nosocomiales se presentan en neonatos menores de 1 500 g de peso; debido a la conjunción de los principales factores de riesgo descritos para el desarrollo de sepsis nosocomial, como son: prematurez, peso bajo, uso de nutrición parenteral total (NPT), uso prolongado de antibióticos, uso de esteroides, uso de catéteres y ventilación mecánica.⁵⁻⁸

En la práctica, el diagnóstico de sepsis neonatal se basa en un numeroso grupo de criterios tanto clínicos como de laboratorio, que tienen en contra la inespecificidad y el importante número de enfermedades del período neonatal. El estándar de oro para el diagnóstico es el hemocultivo, a pesar de la sensibilidad de 50 a 60% en el mejor de los casos.⁹⁻¹¹

Mahieu y col.¹² desarrollaron una escala de evaluación denominada NOSEP-I, 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; analizaron 15 variables clínicas, 10 hematológicas y 11 de anamnesis, tomando al final en cuenta cinco variables con valor significativo en asociación con sepsis nosocomial: proteína C reactiva (PCR) mayor de 14 mg/L, uso de NPT por más de 14 días, cuenta total de plaquetas menor a 150 000/mm³, temperatura mayor de 38.2° 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% (Cuadro 1).

En el artículo original algunas limitaciones señaladas por los autores son: tamaño de muestra, pocos pacientes con microorganismos gramnegativos, y que no incluyen en su evaluación la exposición a

Cuadro 1. Variables y puntuaciones de la escala NOSEP -I

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

antibióticos ni el tiempo de ventilación mecánica. Lo que obliga, según ellos, a validar la escala en las UCIN donde se pretenda utilizar.¹²

Una segunda escala fue estudiada por Mahieu y col.,¹² a la que se denominó NOSEP-2, donde a los criterios anteriormente señalados se le agregó el cultivo de la punta de catéter, mejorando el poder discriminatorio de la escala; sin embargo, no es una situación común, ni práctica.

El objetivo principal fue validar una herramienta clinimétrica como la escala NOSEP-I en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) y estandarizarla como un documento validado en otras regiones geográficas, los datos utilizados por los clínicos, dándoles un valor específico, ya que permite verificar criterios y conocer el peso real de cada dato. Las respuestas estandarizadas a preguntas estandarizadas son una forma eficiente para medir el estado de salud,¹³ y le da la opción a los clínicos de conocer el peso específico de los datos que utiliza en la práctica clínica diaria, mejorando la atención a sus pacientes.¹⁴

Por otra parte, se pretende conocer su utilidad

en la evaluación de sepsis neonatal en prematuros menores de 1 500 g, ya que se considera que por las características propias de estos pacientes, es obligada su evaluación particular, sin incluirlos con neonatos de término.

Material y métodos

Instrumento: se utilizó la escala NOSEP-I, construida y validada por Mahieu y col.¹² y publicada en el año 2000.

Sujetos: se incluyeron recién nacidos con edad gestacional menor de 37 semanas y menores de 1 500 g al nacimiento, con un mínimo de 48 horas de hospitalización en la UCIN del INPer, en quienes se sospechó sepsis neonatal nosocomial; sólo se consideró un episodio por paciente.

Se estudiaron pacientes con datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), con o sin hemocultivo positivo. Se excluyeron pacientes a los que se administró algún antimicrobiano al menos 15 días previos a la sospecha de infección nosocomial. Así como a los que desarrollaron datos de SRIS, con antecedente de madre con enfermedad febril, corioamnionitis o sospecha de infección puerperal, y a los pacientes con aislamiento en hemocultivo de un microorganismo pero sin datos de SRIS.

El estándar de oro fue el hemocultivo más la presencia de por lo menos dos datos clínicos y dos de laboratorio que definen SRIS, según la adaptación de los criterios de Bone de pacientes pediátricos a la edad neonatal.¹⁵

Grupos: a los pacientes incluidos se les aplicó la escala NOSEP-I, y se les solicitó hemocultivo, el cual fue analizado en el sistema automatizado *Bact-alert*® (Organon Teknika Corp, Dirham, N:C) hasta obtener resultados positivos o negativos a crecimiento microbiano por espacio de 72 horas. A los cultivos positivos se les realizó tinción de Gram y se cultivaron en medios agar sangre de carnero al 5%, MacConkey, Sal y manitol, agar chocolate y agar papa dextrosa y posteriormente identificados en el sistema automatizado *microscan*® (Organon Teknika

Corp, Dirham, N:C).

Con esos resultados se formaron dos grupos: el de no enfermos, que se integró por pacientes con sospecha de sepsis nosocomial pero con hemocultivo negativo, y el de enfermos, por pacientes con sepsis confirmada (datos de sepsis y hemocultivo positivo).

Análisis estadístico: se realizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión de las diferentes variables demográficas. La comparación entre grupos de variables continuas se realizó a través de la prueba t de Student. En el caso de variables categóricas la comparación se realizó a través de la prueba χ^2 o prueba exacta de Fisher.

Para establecer los puntos de corte de la escala se utilizó la curva de características operativas para el receptor (ROC), expresando sensibilidad y especificidad, así como exactitud global de la escala mediante el área bajo la curva.

Resultados

Se aplicó la escala a 101 recién nacidos menores de 1 500 g, en un tiempo promedio de un minuto.

Los aislamientos de los hemocultivos fueron: *Staphylococcus epidermidis*, 18, *Enterococcus* sp., seis, *Staphylococcus aureus*, siete, *Enterobacter cloacae*, cuatro, *Staphylococcus hominis*, cinco, *Escherichia coli*, dos, *S. warneri*, uno, *Candida* sp., siete y *Proteus mirabilis*, uno. Se reportaron como negativos 50 cultivos.

De acuerdo a estos resultados se incluyeron en el grupo de no expuestos a 50 pacientes, de los cuales 17 fueron del sexo femenino y 33 del masculino; el peso al nacimiento fue de $1\,098 \pm 250.3$ g, la edad gestacional de 29.6 ± 2.4 semanas; los días de estancia fueron 47.1 ± 33.6 días y la edad del diagnóstico de 18.9 ± 13.6 días.

En el grupo de expuestos se incluyeron a 51 pacientes, de los cuales, 25 fueron del sexo femenino y 26 del masculino, el peso al nacer fue de $1\,045.6 \pm 267$ g, la edad gestacional de 19.6 ± 2.1 semanas, los días de estancia de 55.3 ± 41.3 , la edad del diagnóstico 23.7 ± 19.2 días (Cuadro 2).

Evaluación de validez: mediante curvas ROC se

Cuadro 2. Características de los pacientes

Variable	Grupo 1 (media/DE)	Grupo 2 (media/DE)	P
Peso (g)	1 098 ± 250	1 045 ± 267	0.6
Edad gestacional (semanas)	29.6 ± 2.4	29.6 ± 2.1	0.07
Tiempo de hospitalización (días)	47.1 ± 28.6	55.3 ± 40.3	0.1
Edad del diagnóstico (días)	18.9 ± 10.1	23.7 ± 9.2	0.9
Anomalías congénitas (%)	3 (6%)	9 (17%)	0.07
Ventilación mecánica (días)	11.8 ± 8.2	12.8 ± 7.4	0.8
Cirugía (%)	14 (28%)	13 (25.3%)	0.08
Defunción (%)	5 (10%)	1 (1.9%)	0.05

estableció que el punto de corte de 8 presentó sensibilidad de 62.7%, especificidad de 70%, VPP de 53.8%, y VPN de 50%. El resto de los puntajes se describe en el cuadro 3.

El área probabilística se demostró bajo la curva de 0.675 (intervalo de confianza [IC] 95% = 0.570–0.781, $P < 0.001$).

Discusión

La sepsis neonatal de adquisición nosocomial es una de las infecciones más frecuentes en todos los hospitales del mundo. Aún así, la principal limitación para el diagnóstico es la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y la sensibilidad pobre de las principales pruebas diagnósticas que se utilizan en la práctica diaria, en la que se incluye el hemocultivo, con una sensibilidad de hasta 60%, en el mejor de los casos.^{1-4,16-18}

Este estudio se realizó con el fin de validar en recién nacidos menores de 37 semanas de gestación y menores de 1 500 g, la eficacia diagnóstica de una escala clinimétrica, utilizada por sus autores,¹² para el diagnóstico de sepsis nosocomial en recién nacidos tanto de pretérmino como de término,

independientemente del peso al nacimiento.

Debido a que en esta institución, la mayor parte de pacientes atendidos son prematuros con pesos menores a 1 500 g, y ante la necesidad de evaluar una forma fácil, rápida y sencilla de aplicar, y que permita discernir entre aquellos pacientes con datos de SRIS infectados intrahospitalariamente, de aquellos que tienen la misma signología pero que no se corrobora infección, se eligió dicha escala.

En su aplicación se requiere el uso de poco material, se puede utilizar en cualquier tipo de ambiente, requiere de muy poco tiempo y no es indispensable que el profesional que lo realice reciba capacitación. La escala es válida, su estructura asegura un contenido adecuado al englobar un solo dato clínico, tres de laboratorio y un factor de riesgo; variables estudiadas con respuestas sólidas, cuantificables, que no permiten error al evaluarlas por parte del clínico y que no permite el sesgo de observación o de interpretación, la respuesta es binomial, presente o ausente.

Todas las variables son utilizadas de manera rutinaria por el médico en la evaluación del paciente con sospecha de infección.

Cuadro 3. Validez de la escala en los diferentes puntos de corte

Puntuación	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP	VPN
3	90.2	24	37.5	52.9
5	78.4	44	41.2	52.4
6	64.7	64	25	51.5
8	62.7	70	53.8	50
9	49	82	100	48.5
10	41.2	82	70	48.4
11	27.5	88	100	50
13	25.5	88	66.7	50
14	21.6	90	66.7	50
16	17.6	92	60	50
18	11.8	96	100	50
29	9.8	96	60	50
21	3.9	100	100	50
24	2	100	100	50

VPP: valor predictivo positivo
VPN: valor predictivo negativo

A pesar de lo anterior, existen algunas limitaciones en el presente estudio. En primer lugar, y al igual que en el estudio original, el tamaño de muestra es una limitante importante, y se coincide en la necesidad de estudios más amplios.

La mayoría de los pacientes incluidos presentan infecciones por microorganismos grampositivos, lo que obliga a que los criterios para definir el estándar de oro sean diferentes a los del estudio original, afectando lo comparable de los resultados de ambos estudios. Aún así, se pensó que era más importante evitar el sesgo en la inclusión de los casos. En la población neonatal manejada en el INPer, *Staphylococcus coagulasa negativo* es, desde hace varios años, el principal agente causante de infección sistémica neonatal,^{8,19,20} por lo que se ha

tenido que manejar, además del aislamiento único del microorganismo de un sitio considerado estéril, los criterios establecidos para definir el SRIS, y que establecen la diferencia entre microorganismos comensales y los microorganismos patógenos.²¹

Los puntos de corte de variables hematológicas suelen cambiar de manera importante a diferentes edades gestacionales y cronológicas, situación que no cambia a pesar de delimitar la población de estudio a pacientes pretérmino, menores de 1 500 g. Aunque la variabilidad no es tan importante como si se hubieran incluido pacientes de término.

Aún así, y con la dificultad para la comparación, las cifras encontradas de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos son menores a los del reporte original, pero no se cree que esa diferencia se

deba al estándar utilizado, sino a la evaluación de variables iguales en poblaciones diferentes, que es el punto de interés en este estudio. Estos valores pudieran mejorarse al realizar algunas modificaciones en las variables evaluadas, para tratar de incrementar la sensibilidad. Algunas propuestas pudieran ser las siguientes:

La capacidad del paciente prematuro de bajo peso de responder a una agresión con fiebre es poca; los autores a este respecto refieren a la hipotermia como la alteración en la temperatura más frecuente,²²⁻²⁴ por lo que este rubro podría ser evaluado, tomando en cuenta tanto a la fiebre como a la hipotermia en un ítem denominado “alteraciones en la estabilidad térmica”.

La duración en el uso de NPT podría reevaluarse debido a que 35% de las infecciones nosocomiales se presentan dentro de las 48 horas a los 10 días de vida.²⁵

Los puntos de corte de las diferentes variables hematológicas deben estratificarse de acuerdo a la edad gestacional y la edad cronológica, pues es bien conocida la variación de sus valores de acuerdo a estos parámetros.

Algunas variables como uso de catéteres, días de ventilación mecánica, y uso de antibióticos de amplio espectro, son conocidas como importantes factores de riesgo en el desarrollo de infecciones nosocomiales en neonatos, y no se incluyeron en la evaluación original.

A pesar de las limitaciones, la sensibilidad obtenida en prematuros menores de 1 500 g fue similar a la del hemocultivo, a diferencia de la especificidad que es más baja y que hace que el cultivo de sangre

siga siendo la prueba para confirmar el diagnóstico.

Algunas evaluaciones previas realizadas en la institución de los autores en pacientes con diagnóstico de infección sistémica con repercusión a sistema nervioso central, arrojan datos como la distensión abdominal, los cambios vasomotores, el sangrado y la acidosis metabólica, como variables significativas con razón de momios por arriba de 3; sin embargo, son datos que, en su mayoría, para su identificación dependen del criterio del médico que evalúa al paciente, por lo que su utilidad está siendo evaluada.¹⁹ Motivo por el cual se buscan alternativas donde se utilicen variables cuantificables que no permitan variaciones entre observadores. Estandarizar en un documento los datos que utilizan los clínicos, dándoles un valor específico, permite unificar criterios y conocer el valor real de cada dato. Y el ajustar respuestas a preguntas estandarizadas es una forma eficiente de medir el estado de salud. La construcción de estas herramientas ha permitido mejorar la atención y disminuir los costos y el tiempo de estancia.^{13,14}

Como conclusión se puede mencionar que la escala NOSEP-I es útil y rápida, sencilla de utilizar en pacientes prematuros menores de 1 500 g de peso, y que su uso y resultado son independientes al criterio del clínico. Sin embargo, de acuerdo al trabajo original, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos son menores si se utiliza exclusivamente en este tipo de pacientes, por lo que se podrían modificar las variables y evaluarlas para mejorar la sensibilidad.

DIAGNOSIS OF NOSOCOMIAL SEPSIS IN NEONATES UNDER 1 500 G BY MEANS OF NOSEP-I SCORE

Introduction. NOSEP-I score was developed by Mahieu et al, to predict nosocomial sepsis in neonatal intensive care unit patients based on 3 laboratory, 1 clinical, and 1 historical variables potentially related with nosocomial infections.

Material and methods. NOSEP-I score had 5 items including: C reactive protein, neutrophil fraction, throm-

bocytopenia, fever and parenteral nutrition. We evaluated the NOSEP score in premature patients lower than 1 500 g to predict nosocomial sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit of Instituto Nacional de Perinatología. Validity was evaluated using receiver operating characteristic curve (ROC), sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. Gold standard was the blood culture and 2 or more features of systemic inflammatory response syndrome. We analyzed 2 groups of patients. Group 1: 50 newborns with negative blood culture, and group 2: 52 with positive blood culture, respectively.

Results. The point score was 8, with sensitivity of 62.7%, specificity of 70%, positive predictive value of 53.8%, and negative predictive value of 50%.

Conclusions. NOSEP-I score is a simple indicator for detecting nosocomial infections in premature patients; however in the present study analyzing infants < 1 500 g, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value were lower than original report. We propose that if some of the variables are modified, the specificity may be improved.

Key words. Cross infection; nosocomial infections; newborn; diagnosis; clinimetric; NOSEP score.

Referencias

1. Solomon SL. About the 4th decennial international. Conference on nosocomial and healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7: 169-70.
2. Goldman DA. Prevention and management of neonatal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1989; 3: 779-813.
3. Hemming VG, Overall JC, Britt MR. Nosocomial infection in a newborn intensive care unit, results of forty-one months of surveillance. *N Engl J Med.* 1976; 294: 310-6.
4. Ferguson JK, Gill A. Risk stratified nosocomial infection surveillance in a neonatal intensive care unit: report on 24 months of surveillance. *J Pediatr Child Health.* 1996; 32: 525-31.
5. Campins M, Vaque J, Rosello J, Salcedo S, Duran M, Monge V. Nosocomial infections in pediatric patients: a prevalence study in Spanish hospitals. *Am J Infect Control.* 1993; 21: 58-63.
6. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: 260-3.
7. Barroso AJ, Fernández CL, Martínez SC, Udaeta ME, Arredondo GJ, Karchmer KS. Infección nosocomial en la etapa neonatal en un centro de tercer nivel de atención. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1992; 49: 666-70.
8. Reyna FJ, Ortiz IFJ, Plazola CNG, Limón RAE. Meningitis bacteriana en recién nacidos. Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología de 1990 a 1999. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2004; 61: 402-11.
9. Yves BP, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ.* 2003; 326: 262-5.
10. 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: 2-8.
11. Balk AR. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon.* 2004; 50: 328-35.
12. 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 (NOSEP score). *Crit Care Med.* 2000; 28: 2026-33.
13. Ware JE. Standards of validating health measures: definition and content. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 473-7.
14. Lohr KN. Advances in health assessment: overview of the conference. *Med Care.* 1989; 27: 3-7.
15. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med.* 1992; 20: 724-6.
16. Nambiar S. Change in epidemiology of health care-associated infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 839-42.
17. Chapman F. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 17-21.
18. Fanaroff AA, Korones BS, Wrigth LL. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 593-8.
19. Reyna FJ, Ortiz IFJ, Castro ML, Limón RAE. Identificación de marcadores clínicos y de laboratorio en recién nacidos con diagnóstico de meningitis bacteriana neonatal. *Perinatol Reprod Hum.* 2005; 19: 22-30.
20. Ortiz IFJ, Reyna FJ, Aldana CRE, Lara SJ. Eficacia de la cuantificación de interleucina-6 en el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de meningitis bacteriana neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005; 62: 249-54.

21. Klein OJ. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, editores. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 550-3.
22. Baraff IJ. Management of febrile child: a survey of pediatric and emergency medicine residency directors. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10: 795-800.
23. Baraff IJ, Bass JW, Fleisher GR. Practice Guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics.* 1993; 92: 1-12.
24. Bonadio WA. Incidence of serious infections in afebrile neonates with a history of fever. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6: 911-4.
25. Low DE, Schmidt BK, Kirpalani HM. An endemic strain of *Staphylococcus haemolyticus* colonizing and causing bacteremia in neonatal intensive care unit patient. *Pediatrics.* 1992; 89: 696-700.