



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"

TÍTULO

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE TRATAMIENTO Y DESENLACE DE PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON SEPSIS NOSOCOMIAL CON HEMOCULTIVO NEGATIVO ATENDIDOS EN  
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL."**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA

Dra. Jade Alejandra Martín Álvarez Tostado  
Residente de Pediatría

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"

Mail: [drajademat@gmail.com](mailto:drajademat@gmail.com)  
Teléfono: 4491905525

TUTOR PRINCIPAL Y ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas  
Infectólogo adscrito al servicio de Infectología  
Mail: [drdanielpacheco@gmail.com](mailto:drdanielpacheco@gmail.com)  
Teléfono: 5543458235

Ciudad de México, 13 de julio del 2020.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

7/6/2019

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Viernes, 07 de junio de 2019

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas

PRESENTE

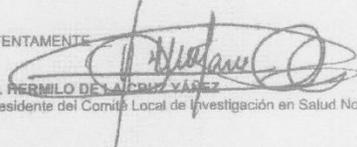
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE TRATAMIENTO Y DESENLACE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SEPSIS NOSOCOMIAL CON HEMOCULTIVO NEGATIVO ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3603-039

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

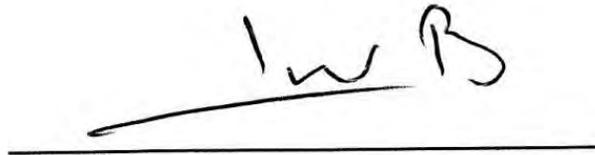
ATENTAMENTE

  
Dr. FERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Impotimr

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**PRESIDENTE**

**DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA**

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



**SECRETARIO**

**DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER**

**UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA**

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI**



**VOCAL**

**DRA. ABIGAIL HERNÁNDEZ CABEZZA**

**ENCARGADA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI**

*“No es el crítico quien cuenta, ni el que señala con el dedo al hombre fuerte cuando tropieza, o el que indica en qué cuestiones quien hace las cosas podría haberlas hecho mejor. El mérito recae exclusivamente en el hombre que se halla en la arena, aquel cuyo rostro está manchado de polvo, sudor y sangre, el que lucha con valentía, el que se equivoca y falla el golpe una y otra vez, porque no hay esfuerzo sin error y sin limitaciones.*

*El que cuenta es el que de hecho lucha por llevar a cabo las acciones, el que conoce los grandes entusiasmos, las grandes devociones, el que agota sus fuerzas en defensa de una causa noble, el que, si tiene suerte, saborea el triunfo de los grandes logros y si no la tiene y falla, fracasa al menos atreviéndose al mayor riesgo, de modo que nunca ocupará el lugar reservado a esas almas frías y tímidas que ignoran tanto la victoria como la derrota”.*

*Theodore Roosevelt.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi madre, mi hermano y sobrino, quienes en conjunto con la manada me hicieron fuerte y me mantuvieron a flote. A mi esposo, gracias por ser y estar, tu llegada fue el final de una gran tristeza y el comienzo de una inmensa felicidad. A mis amigos, que sin dudarlo me han dado su apoyo, palabras de aliento y abrazos.

# INDICE

<i>RESUMEN</i> .....	6
<i>ABREVIATURAS</i> .....	7
<i>ANTECEDENTES</i> .....	8
<i>JUSTIFICACIÓN</i> .....	19
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i> .....	20
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i> .....	20
<i>HIPÓTESIS</i> .....	20
<i>OBJETIVOS</i> .....	21
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i> .....	22
<i>DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES</i> .....	23
<i>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</i> .....	26
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i> .....	27
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i> .....	28
<i>RESULTADOS</i> .....	29
<i>DISCUSIÓN</i> .....	39
<i>CONCLUSIONES</i> .....	43
<i>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</i> .....	44
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	45
<i>ANEXOS</i> .....	48

## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis nosocomial con hemocultivo negativo es una entidad nosológica que continúa diagnosticándose con gran frecuencia en el ámbito hospitalario. Esto implica en el paciente uso de antimicrobianos de amplio espectro, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y probabilidad de complicaciones. En la literatura médica, no existen guías de tratamiento específicas para esta entidad, particularmente en población pediátrica las definiciones y algoritmos de manejo son extrapoladas de estudios en adultos o ciertos grupos etarios. **Objetivos:** Describir las características clínicas, de laboratorio, de tratamiento y desenlace de pacientes clasificados como sepsis nosocomial con hemocultivo negativo en un hospital de tercer nivel en el periodo comprendido de enero del 2016 a diciembre del 2018. **Material y métodos:** Se capturaron a todos los pacientes clasificados como sepsis nosocomial con hemocultivo negativo hospitalizados en el hospital de Pediatría reportados por el servicio de epidemiología, avalados por el médico especialista infectología, atendidos en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el Periodo Comprendido entre enero del 2016 a diciembre del 2018. **Resultados:** Se incluyeron 70 pacientes, ningún paciente presentó dos o más episodios. Predominó el sexo masculino con relación hombre: mujer de 1.3:1. Los recién nacidos y lactantes representaron el 75% de los pacientes, siendo el promedio de edad 22 meses. El diagnóstico principal más común de los pacientes fue de malformación congénita, siendo la más común algún tipo de cardiopatía congénita (52%); en 91% de los casos presentaban algún tipo de dispositivo y 67% tenían antecedente de procedimiento quirúrgico. De los 70 pacientes catalogados como sepsis nosocomial con hemocultivo negativo, sólo 49 (70%) reunieron criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). La mayoría de los pacientes presentaban elevación de reactantes de fase aguda, con principal elevación de la procalcitonina en pacientes que cumplieron definición de sepsis. El tratamiento antimicrobiano más frecuentemente empleado fue cefalotina amikacina (76%) y 92.9% de los casos, se observó una mejoría clínica a las 72 horas de iniciado el tratamiento. La duración promedio de tratamiento fue de 7 días, con una duración máxima de 14. El 85% de los pacientes presentaron mejoría. En diez de los pacientes se consideró falla terapéutica (14%), nueve de ellos con mejoría y hubo una defunción relacionada a procedimiento quirúrgico. En los casos de falla, no hubo recuperación en segunda serie de hemocultivos solicitados. **Conclusiones:** la implementación y unificación de los nuevos criterios de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis podría evitar el sobrediagnóstico de esta entidad y la exposición innecesaria a antibióticos.

**Palabras clave:** sepsis nosocomial hemocultivo negativo, antibióticos, Pediatría.

## **ABREVIATURAS**

**CIA:** comunicación intraarticular

**CIV:** comunicación intraventricular

**CoA:** coartación aórtica

**CVC:** catéter venoso central

**DVSVD:** doble vía de salida de ventrículo derecho

**ECN:** enterocolitis necrosante

**EIH:** encefalopatía hipóxico isquémica

**PCA:** persistencia conducto arterioso

**PCR:** proteína c reactiva

**PO:** post operado

**SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**VSG:** velocidad sedimentación globular

## ANTECEDENTES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define infección nosocomial o asociada a los cuidados de la salud, a toda aquella que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en periodo de incubación en el momento del internamiento. Comprende las infecciones contraídas en el hospital, manifiestas después del alta hospitalaria y también a las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento (1).

Las infecciones nosocomiales paulatinamente se han convertido en un problema a nivel mundial, la OMS reporta que aproximadamente de cada 100 pacientes hospitalizados, siete pacientes en países desarrollados y diez pacientes en países en vías de desarrollo pueden adquirir alguna infección asociada a los cuidados de salud a lo largo de su vida (2).

La importancia del conocimiento de las infecciones nosocomiales radica en el incremento de la frecuencia de estas, lo que obliga al clínico a generar los conocimientos para lograr un reconocimiento adecuado y temprano, con el posterior inicio de tratamiento. Las infecciones nosocomiales tienen como consecuencia mayor riesgo de complicaciones, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y de desenlace fatal. De igual manera incrementan el costo de estancia hospitalaria para los pacientes, familiares o para los centros de atención médica.

Raymond J. y cols., en un estudio prospectivo realizado en el año 2000 en unidades de cuidados intensivos neonatales, unidades de cuidados oncológicos pediátricos, así como unidades pediátricas generales, observaron que la incidencia aproximada de infecciones nosocomiales era de 2.5%, con un rango desde 1% en unidades de pediatría general, hasta un 23.6% en unidades de cuidado intensivo pediátrico (3).

En México se ha registrado que la incidencia es de 4 a 15.4 por 1000 nacidos vivos y de 8.8 a 41.1 por cada 100 egresos. En cifras reportadas en hospitales pediátricos, se han registrado tasas de hasta 31.3 por 100 egresos en unidades de segundo nivel de atención, en el año de 1988. Con cifras más bajas para años posteriores, en hospitales de tercer nivel de atención como el Hospital Infantil de México Federico Gómez se han llegado a reportar tasas de 8.8 por cada 100 egresos (4).

En nuestro hospital en los datos de la División de Epidemiología, la tasa de incidencia de infecciones intrahospitalarias fue de 11.76 infecciones intrahospitalarias por 100 egresos entre el año 2000-2010, mientras que para los años 2014-2018, la tasa de infecciones intrahospitalarias reportada fue de 7.81 infecciones intrahospitalarias por 100 egresos, con una densidad de incidencia de 8.08 infecciones intrahospitalarias por 1000 días de estancia intrahospitalaria. Los diagnósticos más frecuentemente establecidos fueron infecciones del tracto sanguíneo asociadas a catéter vascular, neumonía y sepsis nosocomial en un 18.95% (con y sin aislamiento bacteriano en hemocultivo). En el periodo 2014-2018 no se logró aislamiento microbiológico en un 21.37% de las infecciones asociadas a cuidados de la salud y el año 2017; del 100% de los hemocultivos realizados, el 41.12% no se logró aislamiento bacteriano (5).

Es necesario resaltar que sepsis no es una enfermedad específica, si no un síndrome que abarca una pato-biología aun no comprendida por completo. Puede identificarse por una constelación de signos y síntomas en un paciente con sospecha de infección; que evolucionan a lo largo del tiempo. Lo que diferencia a la sepsis de la infección es la respuesta del huésped aberrante o desregulada y la presencia de disfunción orgánica. Debido a que no se cuenta con un test diagnóstico que sea estándar de oro se han buscado generar definiciones y criterios clínico que sean claros y que a su vez cumplan múltiples dominios de utilidad y validez (6).

Los criterios para el diagnóstico de sepsis en pacientes pediátricos se han modificado a lo largo de los años, en el consenso de la campaña sobreviviendo a las sepsis en el 2005, define que para el diagnóstico de sepsis es necesaria la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más la sospecha o evidencia de infección (7).

El uso de estos criterios se ha considerado de poca ayuda en el diagnóstico de sepsis, ya que cambios en la cuenta leucocitaria, temperatura o frecuencia cardíaca reflejan inflamación, la respuesta del huésped al peligro en la forma de infección o alguna otra causa de proceso inflamatorio. Los criterios de SRIS no indican necesariamente una respuesta desregulada o que ponga en riesgo la vida. Estos pueden estar presentes en pacientes hospitalizados, incluyendo aquellos que nunca desarrollan proceso infeccioso y no presentan consecuencias adversas. Incluso pacientes con infección sin cumplir criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pueden presentar evolución mala con riesgo de morbilidad y mortalidad alto (8).

Derivado de esto se realiza la modificación del término sepsis en el consenso del 2016, donde sepsis se define como disfunción orgánica que pone en riesgo la vida como consecuencia de una respuesta desregulada del huésped a una infección (9).

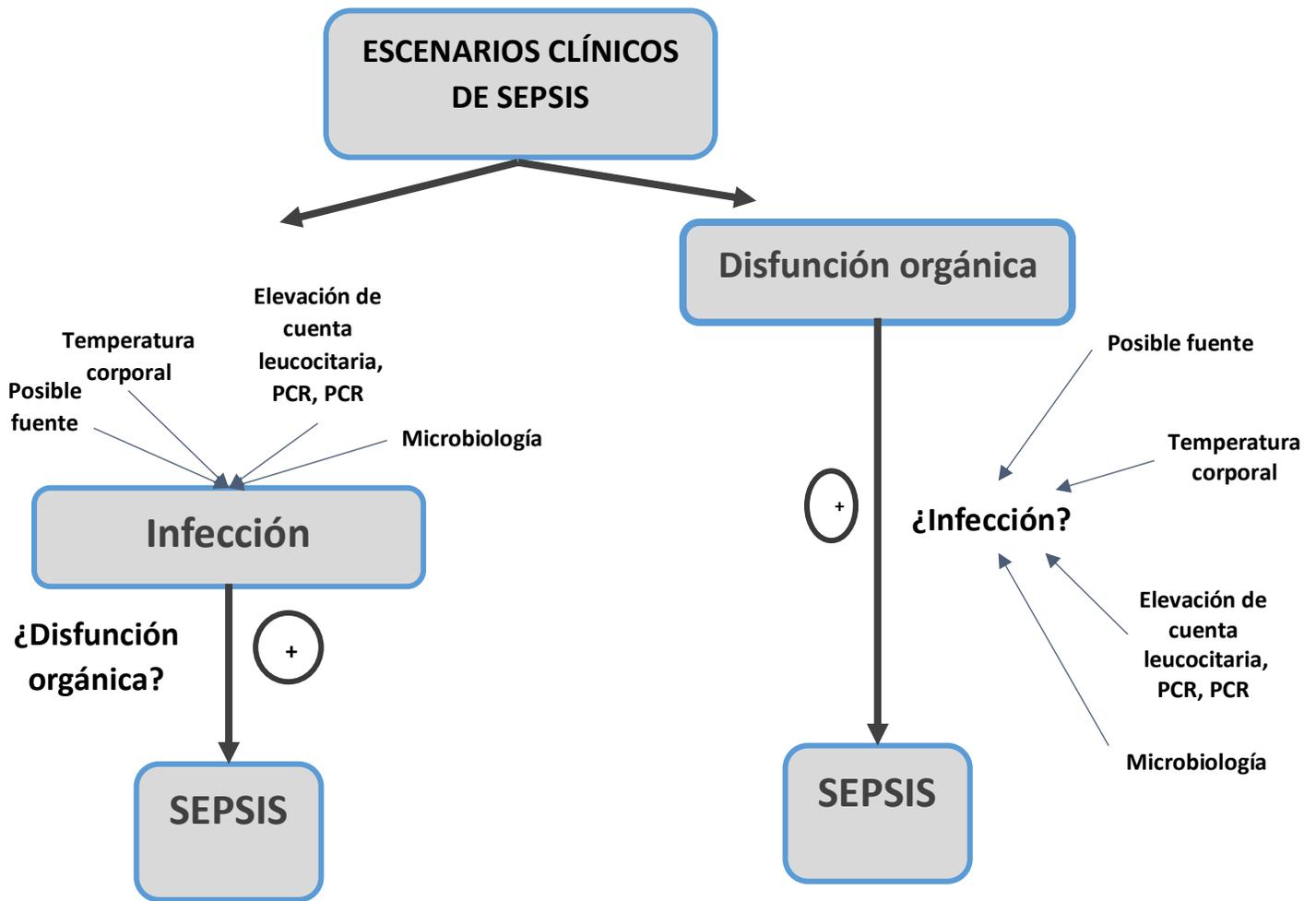


Figura 1. Escenarios clínicos de sepsis.

La sepsis que induce disfunción orgánica puede estar oculta, por lo tanto, su presencia debe ser considerada en cualquier paciente con infección. Por el contrario, proceso infeccioso no reconocido puede ser la causa de una disfunción orgánica de reciente inicio.

Cualquier disfunción orgánica inexplicable debe alertar a la posibilidad de infección subyacente (6).

La meta es la identificación de la disfunción orgánica de forma temprana, esto mediante la implementación scores, entre ellos el más utilizado en población adulta es el SOFA por sus siglas en inglés Sequential Organ Failure Assessment, este score fue desarrollado y validado en población adulta. En población pediátrica se ha intentado validar aquellos scores, entre estos se utilizan: las definiciones mismas de disfunción orgánica comentadas en el consenso sobreviviendo a la sepsis del 2005, score llamado PELOD 2 por su nombre en inglés Pediatric Logistic Organ Dysfunction, score pSOFA, etc. La Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2020 no indica el uso de alguno en específico, pero insiste que estos deben ser utilizados para la correcta definición de disfunción orgánica en un paciente con proceso infeccioso y por lo tanto con diagnóstico de sepsis.

En este contexto, es importante además del diagnóstico clínico complementar en la medida de lo posible con estudios de laboratorio, con toma de reactantes de fase aguda, entre ellos velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y procalcitonina.

Dentro de los reactantes de fase aguda tenemos a la proteína C reactiva, la cual es un biomarcador de sepsis inespecífico, presenta una elevación de 4-6 horas posteriores a un trigger inflamatorio ya sea infeccioso o no. Tiene una vida media de 19 horas y sus niveles disminuyen rápidamente con la resolución del proceso inflamatorio. Por lo que su uso es controvertido en pacientes con múltiples factores que pudieran perpetuar un proceso inflamatorio y por lo tanto la elevación persistente de la proteína C reactiva, como ejemplos pacientes post-operados o aquellos con dispositivos invasivos. La utilidad de la

proteína C reactiva mejora al realizar muestras seriadas, estudios en grupos etarios neonatos y lactantes indican que un incremento menor de 10 mg/L en los niveles de PCR en muestras tomadas con intervalos de 24 horas son útiles para excluir causas infecciosas o sospecha de sepsis (10). La velocidad de sedimentación globular de igual manera debe considerarse como un biomarcador de infección inespecífico, que no necesariamente permite distinguir entre un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de etiología diferente a la infecciosa a un proceso séptico per se (11).

La procalcitonina se considera un marcador confiable de diagnóstico y pronóstico en sepsis, en un estudio llamado Predicción de resultados de hemocultivos a través de la medición de niveles de procalcitonina y otros biomarcadores de inflamación, se observó que en pacientes con cultivos positivos presentaban un valor significativamente más alto de procalcitonina (30.62 ng/L vs 10.47 ng/L) que los pacientes con hemocultivos negativos (12). Al igual que en otras entidades infecciosas el valor de corte mayor a 0.5 ng/L es el más aceptado para apoyar un proceso bacteriano de fondo.

Al momento del diagnóstico de acuerdo a las recomendaciones de la Campaña Sobreviviendo a la sepsis, debe realizarse la toma de los respectivos previo al inicio de antibioticoterapia, en la medida de lo posible y evitando el retraso del inicio del tratamiento antibiótico empírico.

Posterior a la presencia o ausencia de crecimiento bacteriano, se podría clasificar el evento como sepsis con hemocultivo positivo, o con hemocultivo negativo. Sin embargo, se ha definido con imprecisión en la literatura el término de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo. Debido a la alta prevalencia de secuelas sobre todo en neonatos prematuros, las variaciones en la presentación de la sepsis, y en ocasiones las

limitaciones en la sensibilidad de los hemocultivos, el fenómeno de la sepsis con hemocultivo negativo o también conocida como sepsis sin germen aislado ha sido extensamente aceptada (13). En el quehacer médico es frecuente encontrar el término de sepsis nosocomial sin microorganismo aislado, definido como un episodio de sepsis con hemocultivo negativo en paciente pediátrico con datos de disfunción orgánica asociados a un proceso infeccioso, pero en quién no se ha logrado aislar microorganismo en cultivo sanguíneo. Debido a la escasez de estudios que aborden esta entidad resulta incluso complejo identificar en la literatura guías clínicas de abordaje diagnóstico, evolución, manejo antimicrobiano empírico y desenlace de esta entidad.

J Phua y cols., llevaron a cabo un estudio prospectivo, incluyendo 415 pacientes con hemocultivos negativos (41.5%) y 586 pacientes con hemocultivos positivos (58.5%) admitidos en una unidad de cuidados intensivos del año 2004 al 2009 con diagnóstico de sepsis severa, con y sin cultivo positivo. Con uso de tratamiento empírico antibiótico de amplio espectro, basándose en la sospecha de infección y optimizándose el mismo de acuerdo los resultados de los cultivos. Se observó que los pacientes clasificados como sepsis con cultivo negativo, presentaron menor tiempo de estancia intrahospitalaria, menor índice de comorbilidades, cumpliendo con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, presencia de alteraciones en cuenta leucocitaria, incremento en proteína C reactiva, con leve incremento en procalcitonina. En aquellos pacientes que se logró identificar foco de infección, el más frecuente fue a nivel pulmonar (14).

En el ámbito pediátrico, la sepsis nosocomial con hemocultivo negativo mantiene su frecuencia como diagnóstico, influido por varios factores. Entre ellos, destacan el uso de criterio del pediatra o neonatólogo para identificar de forma clínica aquellos pacientes sépticos, de aquellos que no lo están. Por otro lado, la frecuencia de aislamiento

microbiológico a partir de hemocultivos varía en cada centro hospitalario, siendo factores importantes que afectan la recuperación microbiológica la técnica empleada para la toma de cultivos, el volumen sanguíneo inoculado en los frascos, en los sistemas automatizados suele recomendarse, según la edad del paciente una cantidad de 1 a 2 ml para recién nacidos, 2 a 3 ml para lactantes de 1 mes a 2 años y de 3 a 5 ml para niños mayores de 2 años, e idealmente deberían tomarse previo al inicio de tratamiento antibiótico (15). De igual manera la recuperación microbiológica puede verse afectada por la exposición previa a tratamiento antibiótico, lo que pudiera por lo tanto reportarse como un falso negativo.

Otra de las razones por las que se continúa discutiendo la sensibilidad de los hemocultivos, es que a sensibilidad del mismo es subóptima en presencia de concentraciones bacterianas bajas. Schelonka et al demostraron que la sensibilidad de los hemocultivos se acerca casi al 100%, cuando se inocula 1 ml y el paciente pediátrico tiene una concentración de bacteriemia de por lo menos 4 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro (16). El umbral es incluso más pequeño con las técnicas de cultivo actuales, que tienen una excelente sensibilidad incluso con bajas concentraciones de bacteriemia 1-4 UFC/ml. Hay que reconocer que la sensibilidad de los hemocultivos disminuye a concentraciones ultra bajas de bacteriemia. La pregunta derivada es, si 36-48 horas de inicio de tratamiento empírico son suficientes para el tratamiento de bacteriemia ultra baja (17). Si la meta del tratamiento antibiótico es disminuir la concentración de bacterias a nivel tal que el sistema inmune innato del paciente pediátrico pueda sobrellevar, entonces un tratamiento de 36 horas es adecuado cuando la concentración de patógenos es baja.

Las recomendaciones emitidas por la Campaña sobreviviendo a la sepsis en sus ediciones 2005, 2016 y 2020, tienen como objetivo lograr una identificación temprana de la sepsis y por lo tanto el inicio de tratamiento antibiótico empírico debe ser instalado en aquellos con sepsis asociada a disfunción orgánica a la brevedad, en por lo menos tres horas del reconocimiento de los síntomas. En pacientes con choque séptico el inicio del tratamiento antibiótico debe instalarse lo más pronto posible en una hora del reconocimiento de los síntomas (18).

Kumar y cols., demostraron en un estudio retrospectivo que la administración temprana de antibióticos se asocia a mayor tasa de supervivencia en el paciente adulto con choque séptico (19). Weiss y cols., reportaron resultados similares en pacientes pediátricos: en un estudio retrospectivo investigando 79 niños con sepsis severa o choque séptico tratados en unidades de terapia intensiva pediátrica que fallecieron previó a su egreso del hospital. Realizaron valoración de disfunción orgánica mediante la realización diaria de score PELOD-2, considerando un valor mayor o igual a 5 como empeoramiento de la disfunción orgánica, la causa más común de muerte fue el choque refractario, reportaron que un retraso de más 3 horas posterior al reconocimiento de la sepsis y el inicio adecuado de tratamiento antibiotico empírico, se asociaba a un incremento significativo en mortalidad, así como menos días libres de disfunción multiorgánica (20).

De acuerdo a la campaña sobreviviendo a la sepsis se recomienda el inicio de tratamiento antibiótico de amplio espectro, con el fin de cubrir la mayoría de los patógenos posibles (18). En este sentido el inicio de tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro será seleccionado con base a los aislamientos microbianos más frecuentes de la unidad hospitalaria implicada. En nuestro hospital en el año 2002, fue realizado un estudio prospectivo por Peregrino-Bejarano y cols., derivado del incremento en las infecciones

nosocomiales con aislamiento de *Staphylococcus spp*, así como el incremento en la resistencia bacteriana de este microorganismo al esquema antibiótico dicloxacilina/amikacina. Se introdujo el uso de cefalotina/amikacina, fundamentado en reportes donde se informó sobre cepas sensibles a cefalotina, a pesar de resistencia a meticilina basado en un efecto sinérgico demostrado *in vitro*. Dicha modificación del esquema empírico redujo el número de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus spp*, se observó discreta disminución en los porcentajes de resistencia a dicloxacilina. Con esta maniobra, se logró una disminución significativa en la tasa de infecciones nosocomiales por estafilococo coagulasa negativa (21). Por lo que el inicio de este esquema antibiótico empírico persiste como una opción adecuada en los pacientes con diagnóstico de sepsis nosocomial en nuestra unidad hospitalaria, esto basado en los aislamientos microbiológicos más comunes.

En la campaña sobreviviendo a la sepsis 2005 se recomienda que el régimen antibiótico debe ser revalorado posterior a las 48-72 horas con base a los datos microbiológicos y clínicos, con el fin de reducir el espectro de acción del tratamiento y de esta manera prevenir resistencia antimicrobiana, reducir toxicidad y costos. Se comenta al igual que si se determina que el síndrome clínico es debido a una causa no infecciosa, el antibiótico debe ser suspendido de forma temprana para minimizar el desarrollo de patógenos resistentes y super infección por otros patógenos (7). En el 2016 se recomienda reducir el espectro de tratamiento antibiótico en respuesta a evidencia clínica de mejoría o evidencia de resolución del proceso infeccioso. Esto aplicable tanto para tratamiento dirigido (aislamiento en cultivos) o empírico (infecciones con cultivo negativo) (9).

De acuerdo a las últimas recomendaciones de la Campaña Sobreviviendo a la sepsis del presente año 2020, si ningún patógeno es identificado, se recomienda reducir el espectro

de acción o la suspensión del tratamiento antibiótico empírico, tomando en cuenta la presentación clínica, el sitio de infección, factores de riesgo y la mejoría clínica adecuada, tomando la decisión en conjunto con un experto en infectología. En caso de que se logre aislamiento o se decida continuar el tratamiento antibiótico, la duración del mismo será determinada de acuerdo al sitio de infección, la etiología microbiológica y la respuesta al tratamiento (18).

Debido a que en nuestra unidad se continúa utilizando con frecuencia el término **de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo** y a que existe una escasa cantidad de artículos que hablan sobre el diagnóstico, evolución, tratamiento empírico adecuado y pronóstico de esta, se deriva la necesidad del presente estudio.

## JUSTIFICACIÓN

La mayor parte de los estudios que hablan sobre la sepsis nosocomial con hemocultivo negativo, están realizados en pacientes adultos, aquellos estudios realizados en pacientes pediátricos se enfocan en unidades de cuidados intensivos neonatales, describiendo principalmente la sepsis neonatal y la sepsis nosocomial en el neonato. Son limitados los estudios en el resto de los grupos etarios, y representa un diagnóstico frecuente sobre todo en nuestra unidad hospitalaria. Conocer la base diagnóstica del quehacer médico de este padecimiento, la evolución de los pacientes, las modalidades de tratamiento utilizadas y la duración del mismo, permitirá determinar la necesidad real de implementar el uso de scores para identificar aquellos pacientes en mayor riesgo de deterioro y con este fin justificar la administración y duración de antibioticoterapia, y por otra parte definir la proporción de complicaciones derivadas de esta entidad nosológica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Al igual que en muchas unidades hospitalarias, las infecciones intrahospitalarias continúan siendo un problema, implicando incremento en los costos de tratamiento, prolongación de días de estancia intrahospitalaria, mayor riesgo de complicaciones, incluso la muerte. En nuestra unidad hospitalaria la sepsis asociada a los cuidados de la salud con hemocultivo negativo se registra hasta en un 20% del total de las infecciones intrahospitalarias.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las principales características clínicas y de laboratorio de los pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de sepsis nosocomial? y ¿Cuál es el tratamiento y desenlace de estos pacientes con diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo en un hospital de tercer nivel de atención?

## **HIPÓTESIS**

1. En pacientes pediátricos clasificado como sepsis nosocomial con hemocultivo negativo, basado en los reportes de la literatura, en más de la mitad de los casos presentarán una evolución clínica favorable y sin complicaciones secundarias.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

1. Describir las características clínicas, de laboratorio, evolución y desenlace de los pacientes con diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo en un hospital de tercer nivel en el periodo comprendido de enero del 2016 a diciembre del 2018.

## Objetivos específicos

1. Conocer la proporción de pacientes que inicialmente fueron clasificados como sepsis nosocomial y que efectivamente cumplen criterios necesarios para ser clasificados como sepsis.
2. Describir las características clínicas de los pacientes clasificados con sepsis nosocomial con hemocultivo negativo.
3. Describir los valores de reactantes de fase aguda de los pacientes y comparar los niveles reportados en pacientes que cumplieron con la definición de sepsis versus pacientes que no cumplieron definición de sepsis.
4. Conocer el tratamiento antibiótico empírico iniciado en los pacientes con diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo, cual es el tratamiento empírico empleado con mayor frecuencia y la duración del mismo.
5. Describir la frecuencia de curación, falla al tratamiento, complicación o fallecimiento de los pacientes con diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## **Diseño del estudio:**

Estudio de una cohorte: longitudinal, descriptivo, observacional, retrospectiva.

## **Población de estudio:**

Pacientes con eventos de infecciones asociadas a los cuidados de salud registrados por el servicio de epidemiología hospitalizados en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de enero de 2016 a diciembre de 2018.

## **Criterios de selección**

### *Criterios de Inclusión*

1. Pacientes de un 1 día de vida a 16 años.
2. Pacientes masculinos y femeninos.
3. Pacientes con evento de infección intrahospitalaria clasificado como sepsis nosocomial con hemocultivo negativo por el servicio de epidemiología, avalado por el médico especialista en infectología.

### *Criterios de exclusión*

1. Pacientes sin expediente clínico completo.
2. Pacientes en los que no fue posible evaluar el desenlace del episodio.
3. Pacientes clasificados inicialmente como sepsis nosocomial con hemocultivo negativo, pero en la evolución del padecimiento con evidencia de foco clínico de infección o con evidencia de aislamiento microbiológico.
4. Pacientes clasificados como sepsis nosocomial con aislamiento microbiológico en hemocultivo.

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad.	Tiempo de vida al momento de la valoración del paciente	Cuantitativa Continua	Meses
Sexo	Sexo biológico con el que se nace, sea masculino o femenino en la especie humana.	Fenotipo de las características sexuales, así como de los órganos genitales externos.	Cualitativa Dicotómica	Femenino  Masculino
Peso	Fuerza con la que el centro de la tierra atrae a un cuerpo a su núcleo.	Cantidad de gramos medida al momento del diagnóstico (obtenido de las hojas de enfermería).	Cuantitativa Continua	Kg
Estado nutricional	Es la condición del organismo que resulta de la relación entre las necesidades nutritivas individuales y la ingestión, absorción y utilización de los nutrientes.	Es la condición que se calcula a partir del peso y talla de la primera evaluación en nuestra unidad hospitalaria y graficada de acuerdo a la edad y sexo del paciente.	Cualitativa Nominal	Normal. Desnutrición aguda. Desnutrición crónica
Grupo etario	Edad por el tiempo que transcurren desde el inicio del nacimiento y el periodo presente que se calcula en años.	División de la población en diferentes grupos con características similares para su estudio.	Cualitativa ordinal	Neonato: de 0 a 28 días. Lactante: de 28 días a 2 años. Preescolar: de 3 a 5 años. Escolares: de 6 a 10 años. Adolescencia: de 10 a 18 años.
Diagnóstico de base	Proceso patológico que tras el estudio pertinente y según criterio facultativo, se considera la causa principal del ingreso del paciente en el hospital.	Patología que presentó el paciente por la cual recibió atención médica en la unidad hospitalaria y fue registrada en el expediente, estas se codificaron de acuerdo a la clasificación CIE 10.	Cualitativa nominal politómica	Nombre de la patología
Intervención quirúrgica	Manipulación mecánica de las estructuras anatómicas internas o externas realizada por un cirujano en un ambiente controlado (quirófano).	Antecedente de manipulación mecánica de las estructuras anatómicas realizada por un cirujano registrada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Tiempo de estancia intrahospitalaria	Periodo de tiempo que permanecen los pacientes internados dentro de una unidad hospitalaria.	Días transcurridos entre el ingreso y egreso del paciente esto registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa discontinua	Días

Dispositivo médico invasivo	Aquel dispositivo que penetra parcial o completamente en el interior del cuerpo, bien por un orificio corporal o a través de la superficie corporal, puede requerir intervención quirúrgica para su colocación.	Dispositivos invasivos con los que haya contado el paciente al momento de la evaluación del evento y que estos se encuentren registrados en el expediente clínico.	Cualitativa nominal politémica	Catéter venoso central, intubación orotraqueal, sonda orogástrica, sonda transuretral, sonda de ventriculostomía, sonda pleural, sonda de gastrostomía, traqueostomía
Cuenta leucocitaria	Cantidad de leucocitos (linfocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos) en el torrente sanguíneo. Valores determinados y comparados con valores de referencia para determinar normalidad o anormalidad de los mismos.	Cantidad de leucocitos reportado en biometría hemática y que fueron descritos en expediente clínico, siendo comparados con valores de referencia para edad con el fin de determinar presencia de alguna alteración.	Cuantitativa continua	Número de células /mm <sup>3</sup>
Velocidad de sedimentación globular	Medición de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos en la sangre coagulada dentro de un tubo vertical, refleja el grado de formación de pilas de monedas causado por reactantes de fase aguda.	Reporte en expediente clínico de estudio de laboratorio de la velocidad de sedimentación globular, con el fin de evidenciar alguna alteración de la misma.	Cuantitativa continua	mm/hr
Proteína Reactiva C	Proteína de fase aguda que se sintetiza por hepatocitos en respuesta a proceso inflamatorio de diferentes etiologías. Ayuda a eliminar bacterias patógenas y células dañadas mediante la activación de fagocitosis mediada por el complemento. Participando en la inflamación aguda alterando liberación de citocinas.	Proteína de fase aguda sintetizada en respuesta a proceso inflamatoria, la cual haya sido realizada durante evento o posterior al diagnóstico del mismo y que haya sido reportada en expediente clínico, buscando la presencia de alguna alteración.	Cuantitativa continúa	mg/L
Procalcitonina	Péptido precursor de la hormona calcitonina, sus niveles se incrementan como respuesta a estímulo proinflamatorio, especialmente de origen bacteriano. Se produce dentro de 4 a 12 horas después de la aparición del estímulo, con un tiempo de vida media de 22-35 horas.	Reactante de fase aguda, el cual haya sido realizado durante el evento o posterior al diagnóstico del mismo, con el fin de evidenciar alteración en el mismo, dirigiendo el tratamiento y estableciendo un pronóstico, esto reportado en expediente clínico.	Cuantitativa continua	ng/L

Esquema antibiótico empírico.	Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que elimina las bacterias o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos.	Uso actual de uso de antibióticos de acuerdo a espectro de acción de acuerdo a la sospecha clínica de infección.	Cualitativa nominal politómica	Nombre del tratamiento antibiótico empírico
Antecedente de esquema antibiótico	Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que elimina las bacterias o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos que fue utilizada en el tiempo para tratar algún proceso infeccioso.	Uso de tratamiento antibiotico dentro de los antecedentes del paciente para el tratamiento de proceso infeccioso sospechado o demostrado registrado en el expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Curación	Restablecimiento o recuperación de la salud y eliminación de una enfermedad, una herida o un daño físico.	Remisión de los datos clínicos y de laboratorio que fundamentaron el diagnóstico de sepsis nosocomial, esto valorado mediante la revisión del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Falla al tratamiento	Respuesta clínica inadecuada en presencia de una terapia antibiótica apropiada.	Persistencia de los signos o síntomas que fundamentaron el diagnóstico de sepsis nosocomial, o la evidencia clínica o de laboratorio que a juicio del médico tratante fundamente modificación del tratamiento antibiótico empírico, con registro del mismo en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No
Complicación	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento. La complicación puede deberse a una enfermedad, el procedimiento o el tratamiento.	Problema médico que se presentó como consecuencia del diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo y que esto haya sido reportado en expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Muerte	Es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo, y con ello el fin de la vida.	Ausencia de signos vitales, así como actividad cardíaca en electrocardiograma registrado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron todas las hojas de captación de infecciones nosocomiales del servicio de epidemiología en búsqueda de pacientes que hayan sido clasificados con diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo con la aprobación del médico infectólogo a cargo del área hospitalaria donde se le brindo atención médica al paciente durante el periodo comprendido de enero 2016 a diciembre 2018, los pacientes fueron captados de forma consecutiva.

De cada uno de los pacientes se revisó el expediente clínico, cotejando la concordancia entre la hoja de reporte de epidemiología con el diagnóstico reportado en el expediente clínico. En todos los casos, se registraron variables demográficas, de evolución clínica, laboratorio, tratamiento y desenlace, tales como: edad, sexo, estado nutricional, patología de base, fecha de ingreso al hospital, fecha de diagnóstico de sepsis nosocomial, datos clínicos presentes de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, resultados de laboratorio (cuenta leucocitaria, proteína C reactiva, VSG, procalcitonina), antecedente procedimientos quirúrgicos, antecedente de uso antibiótico previo, presencia de dispositivos médicos invasivos, tipo, duración y modificación de tratamiento antibiótico, días en los que presenta remisión de la sintomatología posterior al diagnóstico, evolución del paciente ya sea a la curación, falla, complicación o fallecimiento al término del tratamiento antibiótico.

Se registró la evolución de los pacientes desde el diagnóstico del episodio hasta la finalización del tratamiento antibiótico. Por parte de los autores se verificó el cumplimiento de la definición operacional de acuerdo al consenso (2005) utilizado por el médico tratante al momento del diagnóstico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se empleó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Se emplearon frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales.

## ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud vigente en materia de Investigación para la Salud, en el título segundo sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, en el artículo 17, esta investigación se considera **SIN** riesgo ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación retrospectivos, no se realizó ninguna intervención, ni modificación intencionada en los pacientes. Los datos se manejaron de manera confidencial y se mantuvo la privacidad de los pacientes durante la revisión del expediente.

Previo a realizar este estudio se sometió a evaluación por el comité local de investigación en salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”. Número de registro: R-2019-3603-039.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron a 138 pacientes con sepsis nosocomial con hemocultivo negativo, de estos se excluyeron 68 pacientes. De estos últimos, 46 pacientes no contaban con expediente clínico completo, en veintiuno se documentó en la revisión de expediente un aislamiento microbiológico en cultivo de sitio estéril o la identificación de un foco clínico de infección, para lo cual recibieron tratamiento dirigido. Un paciente falleció por causa diferente al diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo (taquicardia ventricular) previo a poder evaluar el desenlace del episodio clasificado como sepsis nosocomial, incluyéndose un total de 70 pacientes (Figura1).

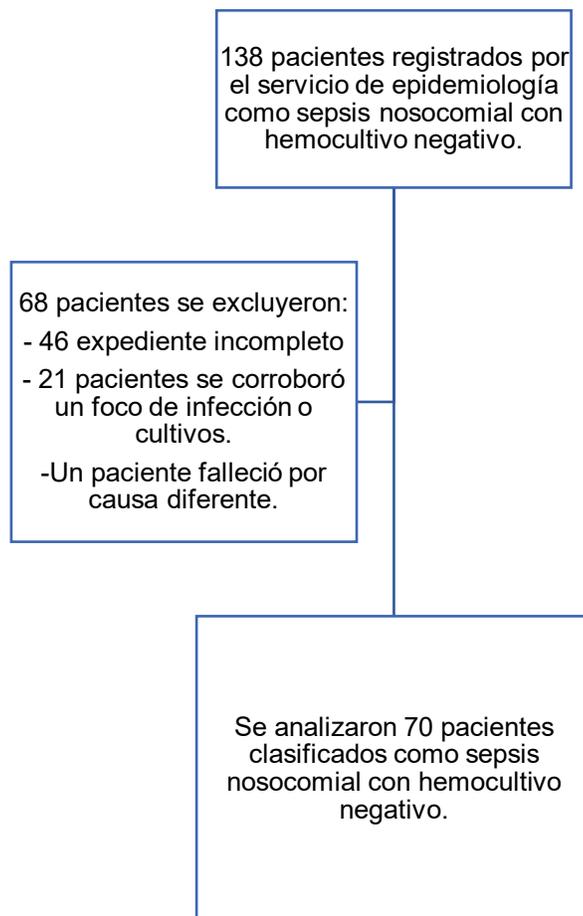


Figura 2.. Diagrama de flujo de pacientes excluidos e incluidos al estudio

En el cuadro 1 se describen las características clínico-demográficas de los pacientes, observando un predominio del sexo masculino con una relación hombre-mujer de 1.3:1. Más de la mitad de los pacientes fueron lactantes, **la mayoría de los pacientes presentaba un estado nutricional anormal con desnutrición crónica**. El diagnóstico más frecuente de acuerdo a la nomenclatura del CIE-10 fueron malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, de las cuales la entidad más frecuente fue alguna cardiopatía congénita. El 67.1% de los pacientes contaban con antecedente de procedimiento quirúrgico durante su estancia intrahospitalaria, de estos el 60% en los 14 días previos al evento de sepsis y el 91.4% de los pacientes contaban con algún dispositivo invasivo.

**Tabla 1. Características clínico-demográficas de los pacientes con sepsis nosocomial con hemocultivo negativo**

Variables	N=70 (%)	
<b>Sexo</b>		
	<i>Femenino</i>	30 (42.8)
	<i>Masculino</i>	40 (57.1)
<b>Edad (meses)</b>	<i>Mediana</i>	7
	<i>Valor mínimo y máximo</i>	(0-165)
<b>Grupos etarios</b>	<i>Neonatos</i>	17 (24.2)
	<i>Lactantes</i>	36 (51.4)
	<i>Preescolares</i>	10 (14.2)
	<i>Escolares</i>	6 (8.5)
	<i>Adolescentes</i>	1 (1.4)
<b>Estado Nutricional</b>	<i>Normal</i>	28 (40)
	<i>Desnutrición aguda</i>	3 (4.2)
	<i>Desnutrición crónica</i>	39 (55.7)
<b>Diagnósticos de base (CIE 10)</b>		

<i>Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas</i>	37 (52.8)
<i>Neoplasias</i>	12 (17.4)
<i>Enfermedades del aparato digestivo</i>	11 (15.7)
<i>Afecciones originadas en el periodo perinatal</i>	5 (7.1)
<i>Enfermedades del sistema nervioso</i>	5 (7.1)
<b>Dispositivo invasivo</b>	64 (91.4)
<b>Antecedente de procedimiento quirúrgico</b>	47 (67.1)
<b>Antecedente de tratamiento antibiótico en 14 días previos</b>	12 (17.1)
<b>Días de estancia intrahospitalaria (días)</b>	
<i>Mediana</i>	22
<i>Valor mínimo y máximo</i>	(1-234)

Con relación a la frecuencia y tipo de dispositivos invasivos, el 91.4% de los pacientes tenían alguno de ellos al momento del diagnóstico, siendo el más frecuente el catéter venoso central, seguido por tubo endotraqueal y en tercer lugar la sonda naso/orogástrica. (Tabla 2)

**Tabla 2. Dispositivos invasivos en los pacientes al momento del diagnóstico de Sepsis Nosocomial con hemocultivo negativo.**

<b>Dispositivos</b>	<b>N= 63 (%)</b>
Catéter venoso central	63 (100)
Intubación orotraqueal	43 (61.4)
Sonda orogástrica	35 (55.5)
Sonda pleural	17 (26.9)
Sonda transuretral	10 (15.8)
Sonda gastrostomía	4 (6.3)
Traqueostomía	4 (6.3)
Ventriculostomía	2 (3.17)

Al momento del diagnóstico de sepsis nosocomial 49 pacientes (70%) cumplieron definición de sepsis (anexo 1). El dato de respuesta inflamatoria más frecuente fue la presencia de fiebre o hipotermia en 95.9% de los pacientes, en segundo lugar, la

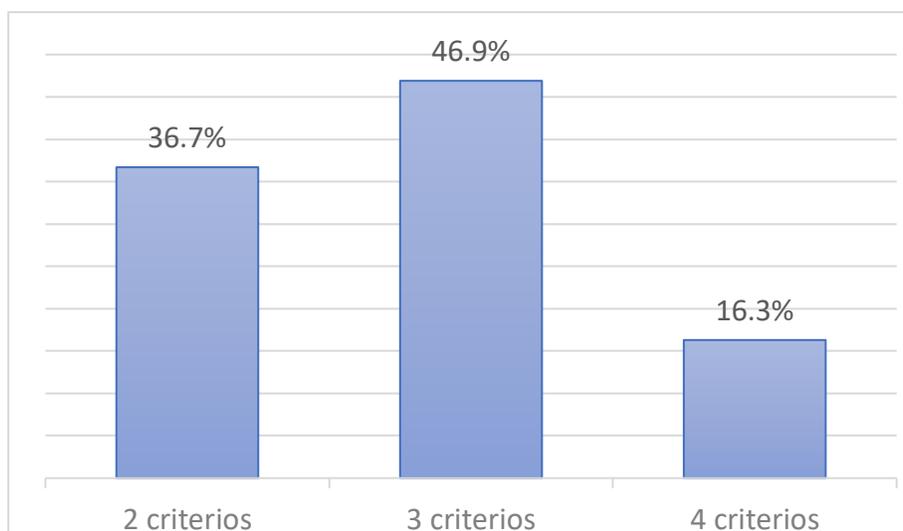
taquicardia en un 77.5% de los pacientes (Tabla 3). **El resto de pacientes (n=21,30%) no cumplieron criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y por lo tanto no cumplieron la definición de sepsis.**

**Tabla 3. Datos de síndrome de respuesta inflamatoria presentes al momento del diagnóstico de sepsis nosocomial en pacientes que cumplieron la definición de sepsis (anexo 2).**

Datos de SRIS de acuerdo a Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2005 (Anexo 2)	N=49 (%)
Fiebre o hipotermia	47 (95.9)
Taquicardia o bradicardia	38 (77.5)
Frecuencia respiratoria	29 (59.1)
Alteración en cuenta leucocitaria	23 (46.9)

De los 49 pacientes que cumplieron criterios de respuesta inflamatoria sistémica, la mayoría de estos cumplieron con tres de cuatro criterios. El resto de los criterios cumplidos se describen en la gráfica 1.

**Gráfico 1. Número de criterios cumplidos por los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (n=49).**



De los 21 pacientes que no cumplieron definición de sepsis, 6 no presentaron ningún criterio de SRIS al diagnóstico, 14 presentaron solo un criterio, tres casos mostraron como único dato alteración en la cuenta leucocitaria y en un paciente el diagnóstico de sepsis se sustentó en la asociación de taquicardia/taquipnea. De los 21 pacientes, 17 de ellos tenían el antecedente de procedimiento quirúrgico (80.9%) y de estos 12 (70.5%) fueron post-operados de cirugía cardiovascular.

Al momento de diagnóstico de sepsis nosocomial se realizaron estudios de laboratorio con toma de hemocultivos en todos los casos, únicamente en un paciente no se realizó biometría hemática al momento del diagnóstico. En los pacientes que no cumplieron con definición de sepsis la proteína C reactiva presentó una mediana de 10.94 mg/L, la mediana de velocidad de sedimentación globular fue de 8 mm/h y la mediana de procalcitonina fue de 0.17 ng/L. En aquellos pacientes que cumplieron definición de sepsis la mediana de proteína C reactiva fue de 27.2 mg/L, la mediana de velocidad de sedimentación globular fue de 16 mm/h y la mediana de procalcitonina fue de 0.55 ng/L (tabla 4).

**Tabla 4. Comparación de resultados de reactantes de fase aguda en pacientes con diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo**

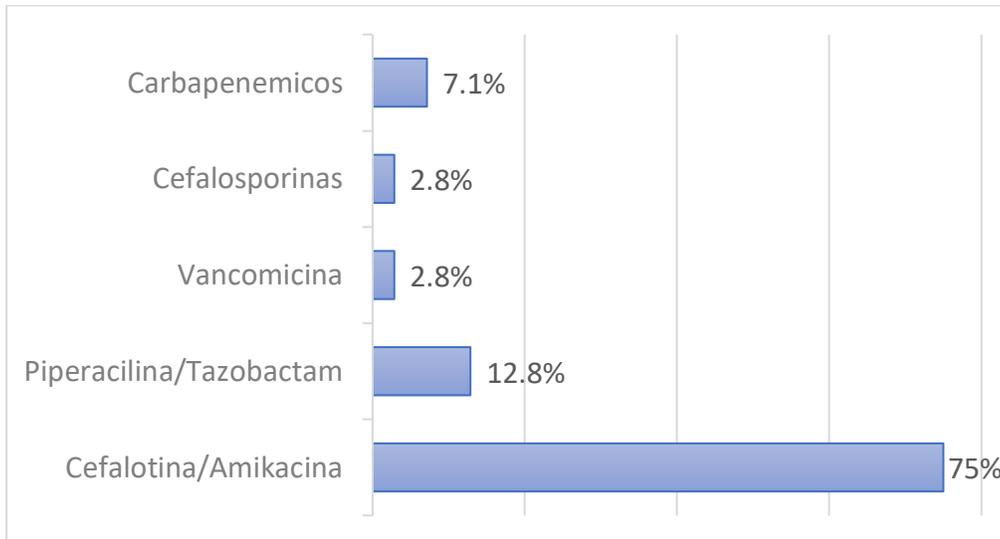
<b>Reactantes de fase aguda</b>	<b>Pacientes que no cumplen criterios sepsis</b>	<b>Pacientes que cumplen criterios de sepsis</b>	<b>Valores normales</b>
PCR mg/L (N=65)	N= 19	N= 46	0-5 mg/L
<i>Mediana</i>	10.94	27.2	
<i>Valor mínimo y máximo</i>	0.12-100.8	0.38-213	
VSG mm/hr (N=46)	N= 14	N= 32	0-10 mm/h
<i>Mediana</i>	8	16	
<i>Valor mínimo y máximo</i>	0-22	0-40	

Procalcitonina ng/L (N=25)	N= 6	N= 19	0-0.5 ng/L
<i>Mediana</i>	0.17	0.55	
<i>Valor mínimo y máximo</i>	0.11-8.96	0.05-377.2	

En los pacientes que no cumplieron con diagnóstico de sepsis y contaban con reporte de reactantes de fase aguda el 63.1% (12/19) presentaba elevación por arriba de lo normal en la proteína C reactiva, el 50% (7/14) elevación por arriba de lo normal en la velocidad de sedimentación globular y el 16.6% (1/6) elevación por arriba de lo normal de la procalcitonina. En los pacientes que cumplieron con diagnóstico de sepsis y contaban con reporte de reactantes de fase aguda el 84.7% (39/46) presentaba elevación por arriba de lo normal en la proteína C reactiva, el 68.7% (22/32) elevación por arriba de lo normal en la velocidad de sedimentación globular y el 52.6% (10/19) elevación por arriba de lo normal de la procalcitonina

Al momento de establecer diagnóstico de sepsis nosocomial se inició tratamiento antibiótico empírico en todos los casos (n=70). En 52 pacientes (75%) se empleó como manejo empírico cefalotina/amikacina, 18 pacientes recibieron algún otro tipo de esquema antibiótico, esta decisión fue realizada por el médico tratante, basada en los días de estancia hospitalaria, la patología de base y factores de riesgo asociados. De los 52 pacientes que recibieron tratamiento empírico con Cefalotina/Amikacina, 7 presentaron falla al tratamiento, lo que equivale a un 14% del total. El resto de los antibióticos empleados se describen en el grafico 2.

**Gráfico 2. Tratamiento antibiótico inicial en pacientes con diagnóstico de sepsis nosocomial (n=70)**



El 92.8% (n=65) de los pacientes presentaron remisión de la sintomatología que había condicionado el diagnóstico de sepsis nosocomial en las primeras 72 horas de inicio de tratamiento antibiótico empírico, 20 pacientes presentaron remisión durante las 24 horas del inicio del tratamiento, 32 pacientes presentaron remisión durante las 48 hrs del inicio del tratamiento y 16 pacientes a las 72 hrs del inicio de del tratamiento antibiótico. De acuerdo a la evolución, resultados de laboratorio y reporte de hemocultivo negativo, en el 91.4% (n=64) de los pacientes se decidió continuar el tratamiento antibiótico, de estos pacientes, en el 32.2% se continuó el tratamiento antibiótico por más de 7 días, en dos casos hasta 14 días (tabla 5). En 6 de los pacientes (8.5%) se consideró la evolución hacía la mejoría y el resultado de hemocultivo negativo como evidencia suficiente para suspender el tratamiento antibiótico antes o a las 72 horas de iniciado.

**Tabla 5. Comparación de los días de tratamiento antibiótico y en los que se presenta remisión en pacientes con diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo**

<b>Tiempo</b>	<b>No cumple sepsis N= 21</b>	<b>Cumple sepsis N= 49</b>
Días de tratamiento antibiótico		
<i>Mediana</i>	7	7
<i>Valor mínimo y máximo</i>	2-14	2-14
Días de tratamiento en los que se presenta remisión		
<i>Mediana</i>	2	2
<i>Valor mínimo y máximo</i>	0-4	0-7

Al término del tratamiento empírico, 60 pacientes presentaron curación (85%), con evidencia de mejoría clínica y de laboratorio; 10 pacientes (15%) presentaron falla al tratamiento secundario a diferentes causas las cuales se exponen en la tabla 6. De los pacientes que presentaron falla al tratamiento, en todos ellos se realizó modificación al tratamiento antibiótico empírico, el cambio fue realizado de forma empírica ya que el 100% de los pacientes contaban con hemocultivos negativos. En la tabla 6 se muestran los datos generales de los pacientes, seis de estos cumplieron, al momento del diagnóstico, con los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En tres pacientes la motivación para modificación de tratamiento antibiótico empírico fue basada en datos clínicos distintos a los datos de respuesta inflamatoria sistémica. Nueve pacientes presentaron resolución de la sintomatología, uno falleció en quirófano por causas distintas al diagnóstico de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo.

**Tabla 6. Pacientes con falla al tratamiento (n=10)**

Paciente	Edad	Diagnóstico	Cumple SRIS al momento de diagnóstico	Tratamiento inicial	Causa de modificación	Modificación terapéutica	Desenlace	Tiempo en que remite la sintomatología (horas)
1	6 a 3 m	EHI/ERGE	Si	Cefalotina/ Amikacina (5 días)	Persistencia de SRIS	Piperacilina/ Tazobactam (7 días)	Curación	72 h
2	1a 6 m	PO DVSVD tipo Fallo/ Síndrome CHARGE	Si	Piperacilina/ Tazobactam (7 días)	Bradycardia	Imipenem/ Fluconazol (7 días)	Curación	24 h
3	2a 4m	PO DVSVD/ CIV	Si	Cefalotina/ Amikacina (5 días)	Traqueostomía moco espeso	Cefotaxima (7 días)	Curación	24 h
4	1a 5m	PO EHI/CIA/ CIV/PCA	Si	Cefalotina/ Amikacina (10 días)	Pico febril	Vancomicina (7 días)	Curación	72 h
5	25 días	PO Gastrosquisis/ PCA	Si	Piperacilina/ Tazobactam (10 días)	Hipotermia/ Taquicardia / Apoyo aminérgico	Vancomicina/ Imipenem (8 días)	Curación	48 h
6	1 m	PO CIV/CoA/ DVSVD	No	Cefalotina/ Amikacina (2 días)	Apnea/  Choque cardiogénico	Piperacilina/ tazobactam (14 días) Meropenem/ Vancomicina (14 días)	Curación	72 h

<b>7</b>	1 m	PO CIA/CIV/PCA	No	Cefalotina/ Amikacina (6 días)	Leucocitosis	Piperacilina/ Tazobactam (11 días)	Curación	72 h
<b>8</b>	6m	Síndrome de Down/ PO Canal AV	Si	Cefalotina/ Amikacina (4 días)	Pico febril	Piperacilina/ Tazobactam (7 días)	Curación	24 h
<b>9</b>	1 m	PO Transposición de grandes vasos/ PCA / CIV	No	Cefalotina/ Amikacina (3 días)	Deterioro hemodinámico	Piperacilina/ Tazobactam (3 días)	Fallece en quirófano	-
<b>10</b>	2 m	PO PCA/ECN/Hemorragia Ventricular grado III	No	Meropenem (10 días)	Hipotermia	Vancomicina (4 días)	Curación	72 h

PO: post-operado, EIH: encefalopatía hipóxico isquémica, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, DVSVD: doble vía de salida de ventrículo derecho, PCA: persistencia de conducto arterioso, CIA: comunicación intraarticular, CIV: comunicación intraventricular, CoA: coartación aórtica, ECN: enterocolitis.

## DISCUSIÓN

Son pocos los estudios que evalúan de manera específica la entidad nosológica de sepsis nosocomial con hemocultivo negativo, por lo que en el presente estudio nos enfocamos en valorar las características clínicas, de laboratorio y desenlace final de estos casos, incluyendo complicaciones o fallecimiento derivados directamente de esta condición. Todo esto con el fin de ampliar el conocimiento que tenemos sobre este diagnóstico.

En nuestra población de estudio, el diagnóstico de sepsis se estableció basado en los criterios de respuesta inflamatoria sistémica de acuerdo al consenso del 2005, sin evidencia clínica o microbiológica de infección y aplicando las nuevas definiciones del consenso de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, ninguno de los pacientes reuniría los criterios para definir sepsis asociada a disfunción orgánica.

Derivado de esto, al realizar una evaluación de las características de los pacientes observamos que 30% de los casos clasificados como sepsis nosocomial, no cumplían definición de sepsis 2005, de estos un 80% tenían antecedente de procedimiento quirúrgico, y de estos pacientes el 70% eran post-operados de cirugía cardiovascular. En estos pacientes el diagnóstico se fundamentó de acuerdo al juicio del médico tratante basado las condiciones clínicas del paciente y/o alteraciones de laboratorio inespecíficas.

Con respecto a los biomarcadores de inflamación, observamos que en los pacientes que no cumplieron la definición de sepsis la mayoría presentaba elevación en la proteína C reactiva y en la velocidad de sedimentación globular, sin embargo, únicamente el 16.6% de los pacientes presentaban elevación de la procalcitonina por arriba de valores

normales. En aquellos pacientes que cumplieron definición de sepsis el 84.7% presentaba elevación en la proteína C reactiva, el 68.7% elevación de la velocidad de sedimentación globular y el **52.6%** elevación en la procalcitonina. Como se comentó previamente tanto la proteína C reactiva como la velocidad de sedimentación globular son biomarcadores de **inflamación**, inespecíficos para proceso infeccioso, sobre todo tomando en cuenta que gran parte de nuestros pacientes tenían el antecedente de procedimiento quirúrgico, así como de uso múltiples dispositivos invasivos. La procalcitonina se ha utilizado como un marcador útil para diferenciar evento infeccioso de etiología bacteriana, incluso en la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2016 se sugiere el uso de los niveles de procalcitonina para apoyar la suspensión del tratamiento antibiótico empírico en pacientes que inicialmente se clasificaron como sepsis, pero que a la evaluación tienen pobre evidencia clínica de proceso infeccioso.

En nuestra unidad se realizó en el año 2014 un estudio que tenía por objetivo evaluar la utilidad del resultado del hemocultivo para determinar la continuidad o retiro de esquema antimicrobiano empírico y se observó que, de 100 episodios de infección con toma de hemocultivos, 27% tenían diagnóstico de sepsis nosocomial. Logrando recuperación microbiológica en solo 23% de la totalidad de los episodios de infección. De los episodios de infección con hemocultivos negativos 52% no requirieron modificación al tratamiento antibiótico empírico, en aquellos en los que se modificó el tratamiento antibiótico la principal causa fue la persistencia de los síntomas de infección basado en datos de respuesta inflamatoria sistémica. Solamente en el 16% de los casos el esquema antibiótico se suspendió de manera electiva dentro de las 72 horas posteriores al inicio del esquema empírico (22).

Comparado con nuestro grupo de estudio, observamos que la mayoría de nuestros casos presentaron una buena evolución con resolución del evento, sabemos que el 20% de nuestros pacientes no cumplieron definición inicial de sepsis, el 80% de los pacientes que cumplieron o no definición de sepsis presentaron buena evolución, sin embargo, una proporción baja se suspendió el antibiótico aun con resultado de hemocultivo negativo, con una media de duración de 7 días. En solo 6 de nuestros pacientes (7%) se suspendió el tratamiento antibiótico antes o a las 72 horas. Lo que llama la atención, ya que de acuerdo a lo comentado en relación a las recomendaciones de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, el tratamiento antibiótico debe ser revalorado en aquellos pacientes que tengan buena evolución, en los que no se haya podido lograr algún aislamiento microbiológico, esto obviamente en conjunto con el experto infectólogo. Por lo que, basándonos en esto, es factible que en al menos ese 20% comentado que no cumplía la definición de sepsis el tratamiento antibiótico fuera suspendido al evaluar la evolución favorable de los pacientes y la ausencia de recuperación microbiológica. De igual manera en aquellos que si cumplían la definición, podría ser factible el uso de un esquema más corto de tratamiento evidentemente basándonos en que la mayoría presentó resolución de la sintomatología en las primeras 72 horas del inicio del tratamiento, lo cual no explicaría la extensión del tratamiento incluso hasta 14 días.

De manera indirecta en aquellos pacientes que si presentaban datos de respuesta inflamatoria y ameritaban el inicio de tratamiento antibiotico empírico se puede concluir que el esquema antibiotico empleado en nuestra unidad (cefalotina/amikacina) continúa siendo una adecuada opción de tratamiento antibiotico empírico, ya que en el 7% de los pacientes se inicio este esquema y únicamente se presento falla al tratamiento en 14% de estos.

Derivado de nuestros resultados consideramos que es necesario la valoración adecuada de los pacientes, tratando de seguir la definición de sepsis actual, esto nos permitirá identificar a los pacientes con alto riesgo de deterioro y evitar el sobrediagnóstico de sepsis en pacientes, que a pesar de que presentan datos de respuesta inflamatoria, estos pueden justificarse por alguna otra causa la cual debe ser investigada, con esto buscando evitar la exposición innecesaria a antibióticos con el fin de disminuir riesgo de selección de cepas resistentes y limitar la toxicidad o el impacto negativo sobre la microbiota normal.

## **LIMITANTES**

En nuestro estudio tuvimos una gran pérdida de pacientes de los cuales no pudimos obtener datos lo cual pudo haber modificado los resultados obtenidos. Pudimos habernos encontrado con un sesgo de selección derivado de esto. Por la naturaleza retrospectiva del estudio y un porcentaje considerable de pacientes no evaluados, es difícil asegurar que no existieron pacientes en estado crítico relacionado con sepsis nosocomial con hemocultivo negativo.

## **PROPUESTAS**

Se propone un estudio prospectivo con medición de las variables clínicas y de laboratorio que permitan identificar pacientes que sí requieren el inicio de antibiotico empírico, el uso de las definiciones más recientes de sepsis y la elaboración de algoritmos o guías de tratamiento donde se proponga entre otras cosas una duración más corta de tratamiento antibiotico basado en la respuesta clínica del paciente.

## CONCLUSIONES

1. Los criterios empleados para establecer el diagnóstico sepsis nosocomial con hemocultivo negativo fueron variables.
2. El inicio de antibiótico en los pacientes incluidos fue basado algún dato clínico o de laboratorio y de acuerdo al juicio del médico tratante.
3. Independientemente de cumplir criterios de sepsis la mayoría de los pacientes presentó remisión de la sintomatología a las 72 horas de iniciado el tratamiento, sin embargo, la mayoría recibió tratamiento entre 7 a 14 días.
4. La implementación y unificación de los nuevos criterios de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis podría evitar el sobrediagnóstico de esta entidad y la exposición innecesaria a antibióticos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018	Enero 2019	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019
Elaboración de protocolo.	X	X	X	X	X		
Aceptación de protocolo.						X	
Selección de la muestra.						X	
Obtención de datos.						X	
Recolección de datos.						X	
Análisis de datos.							X
Elaboración de manuscrito.							X
Presentación del trabajo.							X
Revisión de bibliografía.	X	X	X	X	X	X	X

## BIBLIOGRAFÍA

1. Duce G, Fabry J, Nicolle L. Prevención de las infecciones nosocomiales guía práctica. WHO/CDS/CSR/EPH. 2da edición. España 2012. Pp 65.
2. Danasekaran R. Prevention of healthcare-associated infections: protecting patients, saving lives. *Int J Community Med Public Health*. 2014;1(1): 67-68.
3. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(4): 260-263.
4. Zaidi JM, Ponce de Leon RS. Infecciones nosocomiales en una unidad de pediatría. *Bol Med Hosp Inf Mex*. 1988; 45(2): 415-423.
5. Registro de infecciones nosocomiales realizado por servicio de epidemiología de la UMAE Siglo XXI, Hospital de Peditatría Dr. Silvestre Frenk Freund. 2000-2010, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018.
6. Singer M, Deutschman C, Seymour C.W. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8): 801-810.
7. 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): 2-8.
8. Schlapbach L.J, Kisson N. Defining Pediatric Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4): 312-314.

9. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3): 486-552.
10. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(2): 55-58.
11. Samraj R, Zingarelli B, Wong H. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock.* 2013;40(5): 358-365.
12. Arai T, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, Oomura T. Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers. *Am J Emerg Med.* 2014;32(4): 330-333.
13. Piantino, J, Schreiber, M, Alexander, K, Hageman, J. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates. *Neoreviews.* 2013;14(6): 295-305.
14. Phua, J, Ngerng W.J, Choon See K, Kiang Tay C. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care.* 2013;17(R202): 1-12.
15. Miller J, Binnicker M, Campbell S, Carroll K, Chapin K. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6): e1-e94.
16. Schelonka R.L, Chai M.K, Yoder B.A, Hensley D, Brockett R.M. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* 1996;129(2): 275-278.

17. Cantey J, Baird S. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics*. 2017;140(4): e20170044.
18. Weiss S.L, Peters M.J, Alhazzani W, Agus M, Flori H, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2): e52-e106.
19. Kumar, A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2009;25(4): 733-751, VIII.
20. Weiss S.L, Balamuth F, Hensley J, Fitzgerald J, Bush J. The Epidemiology of Hospital Death Following Pediatric Severe Sepsis: When, Why, and How Children With Sepsis Die. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(9): 823-830.
21. Peregrino BL, Villegas SR, Leaños MB, Solórzano SF, Miranda NMG. Cefalotina y amikacina para tratamiento de sepsis neonatal de adquisición nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004; 61(5): 393-401.
22. Samano M. Utilidad de hemocultivos en la modificación del tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel. Marzo 2014. Pp. 37. (Tesis)
23. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10): e172352.
24. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F; Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP). PELOD-2: an update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1761-1773.

# ANEXOS

## Anexo 1. Definiciones

Definiciones	
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (21)	<p>La presencia de por lo menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser temperatura anormal o cuenta leucocitaria:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Temperatura corporal &gt;38.5°C ó menor de &lt;36°C</li><li>• Taquicardia, definida como una frecuencia cardíaca media de &gt;2 DE por arriba de lo normal para edad en ausencia de estímulos eternos, uso crónico de drogas o estímulo doloroso; o la persistencia inexplicable de frecuencia cardíaca durante un periodo de 0.5 a 4 horas; o en niños menores de 1 año: <i>bradicardia</i>, definida como una frecuencia cardíaca media menor del percentil 10 para edad en ausencia de estímulo vagal externo, uso de beta bloqueadores o enfermedad congénita.</li><li>• Frecuencia respiratoria media &gt;2 DE del valor normal para la edad o uso de ventilación mecánica para un proceso no relacionado a enfermedad neuromuscular o el uso de anestesia general.</li><li>• Cuenta leucocitaria elevada o disminuida para edad (no secundaria al uso de quimioterapia) o más de 10% de neutrófilos inmaduros.</li></ul>
Infección	<p>Sospecha o comprobación (cultivo positivo, tinción de un tejido o test de reacción en cadena de la polimerasa) de infección causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos en la exploración física, estudios de imagen o laboratorio (21).</p>
Sepsis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada. (21)</li><li>• Disfunción orgánica que pone en riesgo la vida como consecuencia de una respuesta desregulada del huésped a una</li></ul>

	infección. (22)
Sepsis severa	Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular orgánica; o síndrome de distrés respiratorio agudo; o disfunción de dos o más órganos (21).
Choque séptico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis y disfunción cardiovascular (21).</li> <li>• Sepsis con disfunción circulatoria y celular/metabólica asociada con un mayor riesgo de mortalidad (22).</li> </ul>

**Anexo 2. Signos vitales y variables de laboratorio específicos para edad (valores menores para frecuencia cardíaca, cuenta leucocitaria, y presión arterial sistólica corresponden al percentil 5, y valores superiores para frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o cuenta leucocitaria corresponden al percentil 95) (21).**

Edad	Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)		Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	Cuenta leucocitaria (leucocitos x 10 <sup>3</sup> /mm)	Presión arterial sistólica (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
0 días a 1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
1 semana a 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o <5	<75
1 mes a 1 año	>180	<90	>34	>17.5 o <5	<100
2 a 5 años	>140	NA	>22	>15.5 o <5	<94
6 a 12 años	>130	NA	>18	>13.5 o <4.5	<105
13 a <18 años	>110	NA	>14	>11 o <4.5	<117

### ANEXO 3. Escala pSOFA (23)

Órganos variables	y	Puntos por severidad			
		0	1	2	3
<b>Respiratorio</b>					
PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub> ,	> o igual 400	300-399	200-299	100-199 con apoyo ventilatorio	<100 con apoyo ventilatorio
SpO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub>	> o igual 292	264-291	221-264	148-220 con apoyo ventilatorio	<148 con apoyo ventilatorio
<b>Coagulación</b>					
Cuenta plaquetaria x 10 <sup>3</sup> /microL	>o igual 150	100-149	50-99	20-49	<20
<b>Hepático</b>					
Bilirrubina mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>Cardiovascular</b>					
Tensión arterial media por grupo o infusión vasoactiva, mmHg o microg/kg/min					
<1 mes	>46	<46	Dopamina < o igual a 5 o dobutamina	Dopamina >5 o adrenalina < o igual a 0.1 o noradrenalina < o igual 0.1	Dopamina >15 o adrenalina >0.1 o Noradrenalina >0.1
1-11 meses	>55	<55			
12-23 meses	>60	<60			
24-59 meses	>62	<62			
60-143 meses	>65	<65			
144-216 meses	>67	<67			
>216 meses	>70	<70			
<b>Neurológico</b>					
Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinina por grupo de edad mg/dl					
<1 mes	<0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	> o igual 1.6
1-11 meses	<0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	> o igual 1.2
12-23 meses	<0.4	0.4-0.5	0.6-1.0	1.1-1.4	> o igual 1.5
24-59 meses	<0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	> o igual 2.3
60-143 meses	<0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	> o igual 2.6
144-216 meses	<1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	2.9-4.1	> o igual 4.2
>216 meses	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	> o igual 5

#### Anexo 4. Escala PELOD 2 (24)

Órganos variables	y	Puntos por severidad						
		0	1	2	3	4	5	6
<b>Neurológico</b>								
Escala de Coma de Glasgow	> o igual 11	5-10				3-4		
Reacción pupilar	Ambas reactivas						Ambas fijas	
<b>Cardiovascular</b>								
Lactatemia (mmol/L)	<5.0	5.0-10.9				> o igual 11.0		
Tensión arterial media por grupo o Infusión vasoactiva, mmHg o microg/kg/min								
<1 mes	>46		31-45	17-30				<16
1-11 meses	>55		39-54	25-38				<24
12-23 meses	>60		44-59	31-43				<30
24-59 meses	>62		46-61	32-44				<31
60-143 meses	>65		49-64	36-48				<35
>144 meses	>67		52-66	38-51				<37
<b>Renal</b>								
Creatinina por grupo de edad mmol/L								
<1 mes	<69		>70					
1-11 meses	<22		>23					
12-23 meses	<34		>35					
24-59 meses	<50		>51					
60-143 meses	<58		>59					
>144 meses	<92		>93					
<b>Respiratorio</b>								
PaO <sub>2</sub> (mmHg)/FiO <sub>2</sub>	>61		>60					
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	<58	59-94		>95				
Ventilación invasiva	No			Si				
<b>Hematológico</b>								
Cuenta leucocitaria (x10 <sup>3</sup> /L)	>2		<2					
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /L)	>142	77-141	<76					

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE ESTUDIO CURSO CLÍNICO, EVOLUCIÓN Y DESENLACE EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NOSOCOMIAL CON HEMOCULTIVO NEGATIVO**

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_

Fecha de evaluación (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_

Diagnóstico de base: \_\_\_\_\_

Comorbilidades: \_\_\_\_\_ Inmunocomprometido: \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_kg Talla \_\_\_\_\_cms SC: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Estado nutricional: Normal:\_\_\_ Desnutrición aguda:\_\_\_ Desnutrición crónica: \_\_\_\_\_

Obesidad: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_

Datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al diagnóstico:

FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_ Tº: \_\_\_\_\_ Leucocitos: \_\_\_\_\_

PCR: \_\_\_\_\_ PCT: \_\_\_\_\_

Tratamiento antibiótico iniciado: \_\_\_\_\_

Duración de tratamiento antibiótico: \_\_\_\_\_

Días de tratamiento en los que existe remisión de sintomatología:

\_\_\_\_\_

Resolución del cuadro actual: MEJORÍA \_\_\_\_\_ FALLA AL TRATAMIENTO \_\_\_\_\_  
MUERTE \_\_\_\_\_

Modificación de tratamiento antibiótico: \_\_\_\_\_ CUAL? \_\_\_\_\_