

Valor diagnóstico de la proteína C reactiva como biomarcador en sepsis neonatal tardía asociada  
al cuidado de la salud

Aura Marcela Nieto Pico

MD, Residente de Pediatría UIS

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

Director

Martha Lucía Africano

MD, Peditra Neonatóloga, Profesora planta

Codirector

Luis Miguel Sosa Ávila

MD, Peditra, Infectólogo peditra, Especialista en epidemiología

Profesor planta

Asesor epidemiológico

Luis Alfonso Díaz Martínez

MD, Peditra y magíster en epidemiología

Profesor planta

Universidad industrial de Santander

Facultad de Salud - Escuela de Medicina

Bucaramanga

2022

**Dedicatoria**

A mi esposo y mis hijos siempre incondicionales

### **Agradecimientos**

A Dios por guiarme en el camino y permitirme concluir este sueño

A mis padres que, con sus enseñanzas, me han hecho fuerte y soñadora

A mi esposo y mis hijos por ser el complemento perfecto de mi vida, que con su amor, paciencia y respaldo me ayuda alcanzar mis objetivos

Y a mi universidad y todos los docentes del departamento de pediatría que me acompañaron en mi camino de formación hacia ser pediatra

**Tabla de Contenido**

Introducción y planteamiento del problema	11
1. Justificación	17
2. Estado del arte	18
3. Objetivos	24
3.1 Objetivo General	24
3.2 Objetivos específicos	24
4. Diseño metodológico	25
4.1 Tipo de estudio	25
4.2 Población	25
4.3 Criterios de inclusión	25
4.4 Criterios de exclusión	26
4.5 Tamaño de la muestra	26
4.6 Procedimientos	27
4.6.1 <i>Identificación de los pacientes</i>	27
4.6.2 <i>Evaluación de los pacientes</i>	28
4.6.3 <i>Registro de la información</i>	29
4.6.4 <i>Análisis de la información</i>	30
4.7 Variables	30
4.8 Consideraciones éticas	33
5. Resultados	36
5.1 Proceso de captación	36

5.2 Descripción de la población	36
5.2.1 <i>Descripción de los pacientes</i>	36
5.2.2 <i>Descripción de los episodios</i>	38
5.2.3 <i>Relación PCR y hemocultivos positivos</i>	45
5.2.3.1 PCR según diferentes puntos de corte.	45
5.2.3.2 PCR Positiva.	47
5.2.3.3 PCR $\geq$ 48.	48
5.2.3.4 Relación PCR con cultivo positivo de cualquier muestra.	50
5.2.3.5 Relación PCR con sepsis clínica.	53
6. Discusión	56
7. Conclusiones	59
8. Divulgación	60
Citas	61
Anexos	70

**Lista de tablas**

Tabla 1. Factores de riesgo de sepsis neonatal tardía (5,13)	13
Tabla 2. Poder para estimar rendimiento de pruebas diagnósticas (especificidad y sensibilidad $\pm$ 10%; precisión 95%)	27
Tabla 3. Variables del estudio	31
Tabla 4. Grupos de edad gestacional al nacer	37
Tabla 5. Grupos por peso al nacer	37
Tabla 6. Episodios de sepsis neonatal tardía agrupados según semanas de vida extrauterina*	38
Tabla 7. Edad gestacional corregida al diagnóstico de sepsis neonatal tardía**	39
Tabla 8. Descripción de los focos documentados <sup>+</sup>	40
Tabla 9. Microorganismos aislados en los hemocultivos	42
Tabla 10. Gérmenes según muestra de aislamiento <sup>++</sup>	43
Tabla 11. PCR según hemocultivos <sup>+++</sup>	45
Tabla 12. PCR según diferentes puntos de corte con base en hemocultivos	47
Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de PCR $\geq$ 6 en sepsis neonatal tardía ACS <sup>§</sup>	47
Tabla 14. Rendimiento diagnóstico PCR $\geq$ 48 en sepsis neonatal tardía ACS <sup>¶</sup>	49
Tabla 15. PCR en sepsis neonatal tardía ACS según cultivos de cualquier muestra <sup>†</sup>	50
Tabla 16. Estadísticos de la PCR semicuantitativa para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía ACS confirmada con cultivos de cualquier muestra	51
Tabla 17. Rendimiento diagnóstico PCR $\geq$ 6 en Sepsis neonatal tardía ACS confirmada por cultivo positivo de cualquier muestra <sup>‡</sup>	52
Tabla 18. Rendimiento diagnóstico de la PCR $\geq$ 6 en sepsis neonatal tardía ACS clínica <sup>l</sup>	54

**Lista de figuras**

Figura 1. Flujograma de casos de sepsis neonatal tardía del estudio	36
Figura 2. Área bajo la curva ROC de PCR semicuantitativa para el diagnóstico de hemocultivo positivo	46
Figura 3. Curva ROC de la PCR para sepsis neonatal tardía ACS con cultivo positivo de cualquier muestra	52

**Lista de anexos**

Anexo 1. Acuerdo de confidencialidad

71

### Resumen

**TÍTULO:** VALOR DIAGNÓSTICO DE LA PROTEÍNA C REACTIVA COMO BIOMARCADOR EN SEPSIS NEONATAL TARDÍA ASOCIADA AL CUIDADO DE LA SALUD <sup>1</sup>

**AUTOR:** AURA MARCELA NIETO PICO.\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Sepsis tardía, biomarcadores, neonatos, proteína C reactiva

### DESCRIPCIÓN:

El desarrollo o validación de métodos diagnósticos que mejoren el reconocimiento de la sepsis neonatal tardía es una prioridad de investigación en neonatología; fuera de los trabajos con la proteína C reactiva (donde se ha cuestionado su utilidad), existen estudios sobre procalcitonina, ferritina sérica, varias citocinas (IL1, IL6 e IL8) y marcadores leucocitarios (CD64), con perfiles de costo-efectividad diferentes. Dada la ausencia de reportes en la literatura regional y nacional que evalúen la utilidad de la PCR en este contexto, a pesar de su amplio uso, bajo costo y fácil disponibilidad, el presente estudio evaluó el rendimiento diagnóstico de la proteína C reactiva semicuantitativa como marcador inflamatorio de sepsis neonatal tardía asociada al cuidado de la salud en recién nacidos de cualquier edad gestacional y peso al nacer. Se analizaron 106 eventos de sepsis neonatal tardía que ocurrieron en 80 neonatos, con edad gestacional entre 24 - 40 semanas (82.5% de casos pretérminos) y peso al nacer entre 550 – 3665 g (50% de casos mayores de 1500 g). Se halló una incidencia de sepsis neonatal tardía de 5.2% [un valor promedio, según lo reportado en la literatura (0.6 – 14%)], con el 75.4% de niños presentando un único episodio y 66.2% ocurriendo dentro de la primera semana de vida. El 82% (n = 87) de los casos tuvieron un foco identificable (clínicamente o por cultivo), con poco más de la mitad de esos casos (n = 49) detectados por hemocultivos. Después de los hemocultivos, se detectaron fundamentalmente por urocultivos (n = 47). En hemocultivos se aislaron bacilos Gram negativos en 53.1% de las muestras, con *Klebsiella pneumoniae* correspondiendo a una cuarta parte de los aislamientos (24.5%). Las bacterias Gram positivas sólo representaron el 32.6% (principalmente *Staphylococcus epidermidis*). En las otras muestras también se aisló mayoritariamente *Klebsiella* (40.4 – 60.0%), con la mayoría de los casos recuperados desde urocultivos. Este perfil es similar al de otros países con recursos socioeconómicos limitados. El presente estudio sugiere que el nivel de PCR en suero en la evaluación inicial del recién nacido con sospecha de sepsis de aparición tardía ACS, no es un biomarcador útil para el diagnóstico temprano ni para orientar las decisiones clínicas, dado su pobre sensibilidad [45% (IC 95% 32 – 59%)], VPP y LR+ para corte mayor a 6 mg/L con base en hemocultivos. Este hallazgo fue similar al reportado en la revisión sistemática y metaanálisis de la doctora Brown y cols. [sensibilidad acumulada de 62% (IC 95% 50 – 72%)]. En el análisis según puntos de corte, se documentó que una PCR mayor a 48 mg/L tendría el mejor rendimiento diagnóstico (S 14.3%, E 98.2%, VPP 87.5% y LR+ 8.1). Tampoco se pudo demostrar un mejor desempeño frente a cultivos positivos en cualquier muestra ni en los casos con sepsis clínica. Se recomendaría su uso junto con otros biomarcadores y en forma seriada.

---

<sup>1</sup> Trabajo de Investigación

\*\* Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría. Director: Martha Lucía Africano

**ABSTRACT**

**TITLE:** DIAGNOSTIC VALUE OF C-REACTIVE PROTEIN AS A BIOMARKER IN LATE NEONATAL HEALTHCARE-ASSOCIATED SEPSIS

**AUTHOR:** AURA MARCELA NIETO PICO.\*\*

**KEY WORDS:** Late onset sepsis, biomarkers, newborn, C-reactive protein

**DESCRIPTION:**

The development or validation of diagnostic methods to improve the recognition of late-onset neonatal sepsis is a research priority in neonatology. Besides studies on C-reactive protein (where its usefulness has been questioned), there are studies on procalcitonin, serum ferritin, various cytokines (IL1, IL6, and IL8) and leukocyte markers (CD64), with different cost-effectiveness profiles. Given the absence of reports in the regional and national literature evaluating the utility of PCR in this context, despite its widespread use, low cost, and easy availability, this study evaluated the diagnostic performance of semi-quantitative C-reactive protein as an inflammatory marker of late-onset neonatal sepsis associated with healthcare in newborns of any gestational age and birth weight. 106 events of late-onset neonatal sepsis that occurred in 80 newborns were analyzed, with gestational age between 24-40 weeks (82.5% of preterm cases) and birth weight between 550-3665 g (50% of cases over 1500 g). An incidence of 5.2% late-onset neonatal sepsis was found [an average value according to the literature (0.6-14%)], with 75.4% of children presenting with a single episode and 66.2% occurring within the first week of life. 82% (n = 87) of the cases had an identifiable focus (clinically or by culture), with just over half of those cases (n = 49) detected by blood cultures. After blood cultures, they were mainly detected by urine cultures (n = 47). Gram-negative bacilli were isolated in 53.1% of the samples in blood cultures, with *Klebsiella pneumoniae* corresponding to a quarter of the isolates (24.5%). Gram-positive bacteria only represented 32.6% (mainly *Staphylococcus epidermidis*). In other samples, *Klebsiella* was also predominantly isolated (40.4-60.0%), with the majority of cases recovered from urine cultures. This profile is similar to that of other countries with limited socioeconomic resources. This study suggests that the level of serum PCR in the initial evaluation of the newborn with suspicion of late-onset ACS sepsis is not a useful biomarker for early diagnosis or to guide clinical decisions, given its poor sensitivity [45% (95% CI 32-59%)], PPV, and LR+ for a cut-off greater than 6 mg/L based on blood cultures. This finding was similar to that reported in the systematic review and meta-analysis by Dr. Brown et al. [accumulated sensitivity of 62% (95% CI 50-72%)]. In the analysis according to cut-off points, it was documented that a PCR greater than 48 mg/L would have the best diagnostic performance (S 14.3%, E 98.2%, PPV 87.5%, and LR+ 8.1). It could not also be demonstrated a better performance against positive cultures in any sample or in cases with clinical sepsis. Its use would be recommended in combination with other biomarkers and in a serial manner.

---

\*\* Health Faculty. Medicine School. Pediatrics department. Research director: Martha Lucía Africano.

### Introducción y planteamiento del problema

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por un conjunto de signos y síntomas de infección secundarios a bacterias, virus, hongos y parásitos, o sus productos tóxicos, asociados o no a enfermedad sistémica (bacteriemia, viremia, parasitemia o fungemia) que ocurre en el primer mes de vida y causan importante morbilidad y mortalidad. Se considera confirmada cuando en un cultivo se logra el aislamiento de un patógeno microbiano desde el torrente sanguíneo (1–3). La definición tradicional también incluye el aislamiento de un patógeno en cualquier fluido corporal normalmente estéril (líquido cefalorraquídeo, orina, líquido pleural, peritoneal y articular, además de la sangre) (4).

Esta entidad se clasifica en temprana o tardía, de acuerdo con el período postnatal en el cual hace su presentación. Esto se relaciona de forma directa con el momento de la adquisición del agente patógeno, siendo antes o durante el parto o al contacto con el ambiente hospitalario o comunitario, respectivamente. La sepsis neonatal temprana inicia antes de las 72 horas, mientras que la presentación tardía inicia después de 72 horas del nacimiento (5,6). En este punto, cabe aclarar que algunos clínicos clasifican la sepsis neonatal temprana como aquella que se presenta en los primeros 7 días y la tardía después de los 7 días; esto se ha planteado con base en el hecho que la infección por *estreptococos del grupo B* (germen colonizador del área genital y perianal) se presenta dentro de los primeros 7 días como sepsis neonatal temprana (5,7).

La sepsis neonatal tardía contribuye actualmente con la mayoría de los casos de sepsis neonatal, mientras que la sepsis neonatal temprana ha mostrado disminución en las últimas décadas por los avances del cuidado obstétrico y neonatal (8).

### **Incidencia de sepsis neonatal tardía**

En Colombia son pocos los datos publicados sobre la incidencia de la sepsis neonatal tardía; en un estudio retrospectivo realizado por Pérez-Camacho & cols. llevado a cabo entre los años 2012 y 2015, reportan que 308 de 569 pacientes tenían sepsis neonatal tardía (54.1%) con una mortalidad estimada en 8.5% (9).

En los países desarrollados, la incidencia de sepsis bacteriana neonatal varía de 1 a 4 casos por 1000 nacimientos vivos (7). La sepsis neonatal tardía tiene una incidencia de 1 - 170 casos por cada 1000 nacimientos, con un rango muy amplio dependiendo del grado de madurez del niño, afectando especialmente a los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN, peso al nacer < 1500 g), y con importantes variaciones geográficas (5,8,10). Una incidencia entre 16 - 30% se documenta en los niños con muy bajo peso al nacer (MBPN) y alrededor del 50% en niños con peso extremadamente bajo al nacer (EBPN). La incidencia de sepsis neonatal tardía en niños ingresados a unidades de cuidado intensivo oscila entre 20 - 50%, siendo más alta en los recién nacidos de menor edad gestacional y menor peso (5,11).

### **Factores de riesgo sepsis neonatal tardía**

Los principales factores de riesgo identificados para sepsis neonatal tardía se listan en la tabla 1. La alteración del peso al nacer ha sido identificada como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal tardía; Stoll & cols. describen una relación inversa entre peso e incidencia de sepsis, al igual que mayor probabilidad de múltiples eventos. Entre 6215

niños estudiados, encontraron las siguientes incidencias de sepsis neonatal tardía (al menos un evento): en niños de 401 a 500g un 43%; de 501–750 g hubo 42%; de 751-1000 g observaron 28%; de 1001–1250 g un 15%; y de 1251–1500 g otro 7.3%. Documentaron igual relación con la edad gestacional (12).

### **Tabla 1.**

*Factores de riesgo de sepsis neonatal tardía (5,13)*

Nacimiento prematuro
Muy bajo peso al nacer o extremadamente bajo peso al nacer
Ingreso a la unidad de cuidados intensivos
Retraso en el inicio de alimentación enteral o estímulo trófico enteral
No recibir leche materna
Ruptura de las barreras naturales
Procedimientos invasivos (dispositivos intravasculares, nutrición parenteral, ventilación mecánica)
Uso de antagonistas de los receptores H2
Cirugía intestinal u otras cirugías
Problemas intestinales, respiratorios o cardiovasculares subyacentes
Uso reciente de antibióticos de amplio espectro (mayor relación con infección por hongos)

### **Fisiopatogenia**

La formación del sistema inmune inicia tan temprano como la tercera semana de gestación; sin embargo, al momento del nacimiento el sistema inmune innato muestra una respuesta inmadura. Esta susceptibilidad de los recién nacidos a la infección está aumentada por una menor función de los neutrófilos, menor conteo de linfocitos, bajas reservas en la inmunidad y

agotamiento de estas reservas en la médula ósea y bajas concentraciones de inmunoglobulinas. Algunas de estas alteraciones se pueden mantener incluso hasta los 7 meses de vida postnatal (4,14) (4,13). Los recién nacidos prematuros tienen una susceptibilidad adicional, pues su defensa de barrera también está alterada (7,13,14).

El estado inmunológico de los recién nacidos no puede ser modificado, incluso con intervenciones tan específicas como la terapia de reemplazo inmune (aplicación de factores estimulantes de colonias de granulocitos, de granulocitos y macrófagos o inmunoglobulinas intravenosas) (13).

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal son variables e inespecíficas, esto puede ser explicado por la alteración de las respuestas inmunitarias; dentro de los signos que se documentan en la sepsis neonatal tardía están la distermia, apneas, cianosis, dificultad respiratoria, desaturaciones, hiperglicemia, acidosis metabólica, hipoactividad, letargia e intolerancia a la alimentación entre otros (4,7). Los signos clínicos que más frecuentemente se encuentran son dificultad respiratoria, bradipnea e hipotonía (7,9).

En sepsis neonatal tardía, la exposición a los microorganismos inicia después del parto tanto en las unidades de cuidado neonatal como en su ámbito comunitario, dándose por contacto directo con personas (personal de salud, madre, u otros familiares) o material inanimado. El momento de inicio de las manifestaciones y la clínica va a depender del momento de la exposición y de la virulencia del microorganismo infectante (7).

De todos los agentes causantes de sepsis neonatal tardía, las bacterias son los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia, donde los Gram positivos representan el 75% y los Gram negativos 25%. Los estafilococos coagulasa negativos (CoNS) contribuyen con cerca de la mitad de los casos seguidos por otros cocos Gram positivos como *S. aureus*, enterococos y bacilos

Gram negativos principalmente *E. coli*, *Klebsiella sp* y enterobacterias; finalmente, los hongos (*Candida sp.*) representan un 5% (5).

Los datos de los microorganismos encontrados en una unidad neonatal en Cali (Colombia), reportados por Pérez-Camacho & cols. coinciden con los datos disponibles en la literatura, que reportan a los estafilococos coagulasa negativos como principal agente causal en los pacientes con sepsis neonatal tardía (*S. epidermidis* estuvo en el 22.7% de los aislamientos) (9).

### **Diagnóstico**

La dificultad a la hora de establecer un diagnóstico precoz certero de sepsis neonatal tardía radica en su presentación clínica inespecífica (15). El crecimiento de microorganismos en los hemocultivos es el patrón de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía; sin embargo, tiene una desventaja diagnóstica dado que el resultado puede tardar hasta 5 - 7 días.

Por otra parte, el volumen de sangre inoculado determina la sensibilidad, la especificidad y el tiempo de positividad de un hemocultivo; en este orden de ideas, se considera que una cantidad suficiente de muestra de sangre para un hemocultivo en un recién nacido corresponde a 1 mL dividido en uno o dos cultivos, permitiendo determinar el crecimiento de microorganismos incluso con bajos niveles de bacteriemia. A pesar de esto, se considera que existen frecuentes falsos negativos en hemocultivos, lo que también está relacionado con una alícuota insuficiente, ya que la sensibilidad disminuye entre un 10% y un 40% cuando se inocula 0.5 ml frente a 1 ml (16).

Según las recomendaciones, es necesario incluir cultivo de líquido cefalorraquídeo a la hora de hacer la evaluación del recién nacido con sospecha de sepsis neonatal teniendo en cuenta que hay microorganismos que se pueden detectar sólo en LCR; adicionalmente, se requiere obtener

un urocultivo, pues la orina resulta ser una fuente común de infección tanto en niños pretérmino como en niños a término (4).

De acuerdo con lo descrito en los párrafos anteriores, sigue siendo necesario contar en el abordaje de la sepsis neonatal con pruebas diagnósticas que arrojen resultados más rápidos, apoyando la decisión del inicio de la terapia antibiótica; si bien es cierto que no tratar de forma oportuna las infecciones en este grupo etario aumenta la morbimortalidad, también es un hecho que el uso prolongado e innecesario de antibióticos conlleva riesgos como un mayor riesgo de obesidad, de atopia, de enterocolitis necrosante, de sepsis, de displasia broncopulmonar y de muerte (16).

En este contexto, la identificación de cambios bioquímicos es una herramienta adecuada. Dentro de los biomarcadores (sustancias químicas que elevan sus niveles en una patología específica), la proteína C reactiva (PCR) es el más comúnmente usado, disponible y económico; además, en muchas latitudes ha sido utilizado para guiar el inicio del manejo en los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía, con base en múltiples estudios donde ha mostrado un alto valor predictivo negativo (17–21). Sin embargo, dicha utilidad como predictor de sepsis tardía ha sido cuestionada, al punto que se ha recomendado abandonar su uso como biomarcador inicial en esta patología (22,23).

Lo anterior motiva a evaluar si en nuestro medio la medición de PCR al momento de la sospecha clínica de sepsis neonatal tardía aún se puede considerar de utilidad o si se hace necesario invertir en otros biomarcadores como la procalcitonina o IL-6.

## 1. Justificación

El desarrollo o validación de métodos diagnósticos que mejoren el reconocimiento de la sepsis neonatal tardía es una prioridad de investigación en neonatología; fuera de los trabajos con la proteína C reactiva, existen estudios sobre procalcitonina, ferritina sérica, varias citocinas (IL1, IL6 e IL8) y marcadores leucocitarios (CD64), con perfiles de costo-efectividad diferentes (18–20,24,25).

El lograr un reconocimiento temprano de la sepsis neonatal tardía, optimiza los tratamientos y reduce la morbimortalidad asociada, hechos que afectan la calidad de vida del neonato y de su familia a corto, mediano y largo plazo, empezando por lo más directo que es evitar la administración innecesaria de antibióticos, las hospitalizaciones prolongadas e incluso la aparición de secuelas (26).

Actualmente no hay reportes en la literatura regional y nacional que evalúen la utilidad de la PCR como biomarcador para sepsis neonatal tardía, a pesar de su amplio uso, bajo costo y fácil disponibilidad. Entonces, se consideró importante establecer si la toma de PCR, realizada al momento de la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal tardía, tiene un adecuado valor clínico para apoyar el inicio de la antibioticoterapia.

## 2. Estado del arte

La sepsis neonatal tardía se asocia con tasas más altas de resultados adversos del desarrollo neurológico, incluyendo discapacidad visual, auditiva y cognitiva; por este motivo, un diagnóstico oportuno es prioritario para mejorar los resultados a corto, mediano y largo plazo de los recién nacidos en las unidades de cuidado neonatal. La situación empeora cuando se conoce que sólo se evalúa entre el 7-13% de los recién nacidos por sepsis neonatal, comprobándose por cultivo solo un 3-8% de las sepsis neonatales (27).

En este contexto, el primer paso es un reconocimiento clínico adecuado. Tenemos entonces que los criterios diagnósticos recomendados para la sepsis neonatal son (consenso internacional del 2005) (28,29):

### Variables clínicas

- Inestabilidad térmica
- Frecuencia cardíaca  $\geq 180$  o  $\leq 100$  por minuto
- Frecuencia respiratoria  $\geq 60$  con desaturación o quejido
- Letargia o alteración de conciencia
- Intolerancia a la glucosa (glucosa plasmática  $>180$  mg/dL)
- Intolerancia a la alimentación

**Variables inflamatorias**

- Leucocitosis ( $> 34000/\text{mm}^3$ )
- Leucopenia ( $< 5000/\text{mm}^3$ )
- Leucopenia ( $< 5000/\text{mm}^3$ )
- Neutrófilos inmaduros  $>10\%$
- Trombocitopenia ( $<100.000/\text{mm}^3$ )
- Relación de inmaduros / total de neutrófilos  $>0.2$
- Proteína C reactiva  $\geq 10 \text{ mg/dL}$  o  $>2 \text{ DS}$
- Procalcitonina  $> 8 \text{ mg/dL}$  o  $>2 \text{ DS}$
- IL-6 o IL8  $>70 \text{ pg/ML}$
- 16 S PCR positivo

**Variables hemodinámicas**

- Presión arterial 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad
- Presión sistólica  $<50 \text{ mmHg}$  (RN día 1)
- Presión sistólica  $<65 \text{ mm Hg}$  (RN  $< 1 \text{ mes}$ )

**Variables de perfusión**

- Hiperlactatemia  $>3 \text{ mmol/L}$
- Llenado capilar  $>$  de 3 segundos

Los anteriores criterios diagnósticos incluyen algunos de los biomarcadores hematológicos útiles, empezando por los más comunes en nuestro medio. Los estudios sobre utilidad diagnóstica de éstos refieren diferentes valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (VPN), algunos con mayor valor diagnóstico que otros; a su vez, estos valores pueden mejorar cuando se combinan dos biomarcadores (21). Independiente de lo anterior, el hemocultivo sigue siendo la única prueba estándar de oro para confirmar el diagnóstico de sepsis neonatal tardía, aunque su limitación radica en el tiempo que tarda en arrojar un resultado, como se expuso en la introducción (30).

En la búsqueda de nuevos biomarcadores, la principal limitación, es el gran número de candidatos, con 3000 mil moléculas que han sido propuestas en el diagnóstico de sepsis neonatal, no todos disponibles en nuestro medio (31). El biomarcador ideal debe tener una expresión de inicio rápido, con niveles que disminuyen cuando la enfermedad cede, ser de fácil recolección y medición, contando con alta sensibilidad y VPN alto (32).

Son múltiples los biomarcadores potencialmente utilizables para el diagnóstico de sepsis neonatal, pudiéndose dividir en cuatro grupos: 1. Proteínas de fase aguda, 2. Antígenos de superficie celular, 3. Citocinas y quimiocinas, y 4. Moléculas de adhesión solubles (18).

Entre los anteriores, la proteína C reactiva es el biomarcador más estudiado; se conoce que tiene un peso molecular de 120.000 Daltons aproximadamente; es una proteína de estructura pentamérica que pertenece a la familia de las pentraxinas; es sintetizada a nivel hepático por los hepatocitos; y se eleva en respuesta a las citoquinas (principalmente IL-1, IL6 y TNF- $\alpha$ ) (15,31). En relación con sus funciones, se sabe que juega un papel importante en la inmunidad innata, en la opsonización, activación del complemento y unión al receptor de inmunoglobulinas (33,34).

Los niveles de PCR tienen una relación directamente proporcional con la gravedad del proceso infeccioso, y por ende se relacionan con peor pronóstico; sus niveles se elevan dentro de 6-12 h desde el inicio de las manifestaciones clínicas de la infección, con su pico máximo a las 48 h y una vida media de 19 h, llegando a aumentar hasta 1000 veces durante una infección. La mayor parte se cataboliza a nivel hepático (>95%) (31).

La concentración media de PCR en sujetos sanos es inferior a 1 mg/L; En los recién nacidos, la PCR aumenta ligeramente en 48 primeras horas de vida (5 mg/L al nacer, 14 mg/L a las 24 horas y 9.7 mg/L a las 48 horas. No hay variaciones diarias en su concentración y es independiente del sexo. Las medianas de los valores de referencia para la PCR ultrasensible (PCRus) están entre 0.6 a 1 mg/L (33).

En neonatología, la medición en serie de la PCR a las 24 y 48 horas después del inicio de la terapia con antibióticos tiene un VPN del 99% y es útil también para evaluar la eficiencia y guiar la duración de la terapia antibiótica. En los posoperatorios aumenta presentando un pico que ocurre a las 48-72 horas y se normaliza en 7 a 10 días; si pasado este tiempo la PCR permanece elevada (50 a 100 mg/L) sugiere una complicación infecciosa (33,34).

Para la medición de la PCR se recomienda utilizar métodos cuantitativos, como la inmunonefelometría e inmuniturbidimetría, debido a su rápida ejecución y su posibilidad de automatización. Para la medición de PCRus que analiza la PCR con un límite inferior (hasta valores por debajo de 0.01 mg/L), se utiliza inmunonefelometría mediante una técnica conocida como inmunolátex (33).

A pesar de ser el biomarcador más estudiado, los estudios de la PCR arrojan resultados muy variados, incluyendo estudios sobre sepsis neonatal tardía. Hedegaard & cols. realizaron una revisión sistemática acerca de la utilidad diagnóstica de los biomarcadores para sepsis neonatal,

incluyendo todos los estudios realizados que evaluaban valor diagnóstico de biomarcadores para predecir sepsis en recién nacidos entre 1980 y 2014, encontrando que la PCR era el biomarcador más estudiado; fue evaluado en 37 estudios, 10 de los cuales eran de alta calidad. La medición de la PCR al inicio de los síntomas mostró una sensibilidad muy variable (0.30-0.80), con una especificidad alta (0.83-1.00); el VPP (0.77-1.00) y el VPN (0.73-0.98). Cabe resaltar que esta revisión incluyó recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía (18). En 2019, Cochrane publicó una revisión sistemática realizada por Brown & cols. que incluyó estudios desde 1990 hasta el 2015, realizados en países de altos y medianos ingresos; la mayoría fueron estudios de cohortes prospectivos, pequeños, de un solo centro y realizados en unidades neonatales; entre éstos identificaron 20 estudios (1615 recién nacidos) con calidad adecuada, de los cuales 15 fueron publicados desde el 2000 y 16 realizados en países europeos de altos ingresos. El objetivo fue medir si el nivel sanguíneo de proteína C reactiva (PCR) ayudaba a hacer un diagnóstico temprano de sepsis neonatal tardía. Encontraron una mediana de especificidad de 0.74 y mediana de sensibilidad de 0.62 (IC 95% 0.50 a 0.73); por lo tanto, describen que es poco probable que los niveles de PCR en suero se consideren lo suficientemente precisos como para considerarla una prueba de clasificación suficiente en sí misma para clasificar los recién nacidos respecto del diagnóstico (23,35).

Cuando se compara con otros biomarcadores, se encuentran estudios como el realizado por Morad y cols. en 50 recién nacidos ingresados la unidad de cuidados intensivos neonatales con sospecha de sepsis, donde se evaluó el papel de la PCR, la Procalcitonina (PCT) y la IL-6 en el diagnóstico temprano de la sepsis neonatal. Los investigadores realizaron hemocultivos junto con identificación del ADN bacteriano mediante la reacción en cadena de la polimerasa del ADNr 16S. El análisis de la curva receptor- operador reveló que los niveles séricos de PCT con un valor de

corte  $\geq 0.5$  ng / ml contaban con sensibilidad 97.6%, especificidad 89%, VPP 97.6%, VPN 88.9% y una precisión muy significativa del 96% (valor  $\leq 0,001$ ). El valor de corte de PCR  $\geq 10$  mg / dl mostró sensibilidad 89,5%, especificidad 66,7%, VPP 92,5%, VPN 60% y una precisión significativa 86% (valor = 0,001). El valor de corte para IL-6 25 pg / ml mostró sensibilidad 82,9%, especificidad 66,7%, VPP 91,9%, VPN 46,2% y una precisión significativa 80% (valor = 0,005). Los autores concluyen que aunque la PCT fue el mejor marcador diagnóstico, por su elevado costo, se recomienda restringir su uso en los casos de sepsis neonatal con clínica de sepsis con PCR negativa para demostrar la sepsis (36).

A pesar de lo anterior, se podría considerar todavía que la proteína C reactiva es un biomarcador útil para el diagnóstico de infección neonatal de aparición tardía en ambientes con recursos económicos limitados, dada su disponibilidad amplia y creciente en los diferentes escenarios de atención de los recién nacidos. Es posible entonces que la PCR pudiese ofrecer una utilidad clínica mayor a la mostrada en estas revisiones sistemáticas si no solo se analizan infecciones comprobadas por hemocultivo, sino que se incluyen aquellas verificadas por otros métodos en sitios comunes de infecciones bacterianas graves (neumonías, piodermatitis, infecciones urinarias, meningitis, enterocolitis, etc.).

### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo General

Evaluar el rendimiento diagnóstico de la proteína C reactiva semicuantitativa como marcador inflamatorio diagnóstico al inicio de las manifestaciones clínicas sugestivas de sepsis neonatal tardía asociada al cuidado de la salud (ACS) en recién nacidos de cualquier edad gestacional y peso al nacer.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Establecer la incidencia y características clínicas de los neonatos con sepsis tardía ACS.
- Describir el comportamiento de la PCR en sepsis neonatal tardía ACS.
- Evaluar el rendimiento de la PCR en neonatos con sepsis neonatal tardía ACS confirmada por cultivos.
- Evaluar el rendimiento de la PCR en neonatos con sepsis neonatal tardía ACS de diagnóstico clínico.
- Evaluar el rendimiento de la PCR en neonatos con sepsis neonatal tardía ACS con foco infeccioso.
- Evaluar el rendimiento de la PCR en neonatos con sepsis neonatal tardía ACS confirmada por cultivos o de diagnóstico clínico en diferentes umbrales.

## **4. Diseño metodológico**

### **4.1 Tipo de estudio**

Estudio de evaluación de tecnología diagnóstica con muestreo longitudinal. Es posible adelantar el estudio a partir de información registrada en la historia clínica, de tal forma que solo se captarán datos de forma retrolectiva.

### **4.2 Población**

Recién nacidos de cualquier edad gestacional y peso al nacer con diagnóstico de sepsis neonatal tardía asociado al cuidado de la salud atendidos en la Clínica San Luis entre enero y diciembre de 2021.

### **4.3 Criterios de inclusión**

- a. Neonatos a término de más 72 horas de vida y hasta 28 días de vida
- b. Neonatos pretérmino de más 72 horas de vida y hasta las 44 semanas de edad gestacional corregida
- c. Neonatos hospitalizados con sospecha de sepsis tardía ACS

#### 4.4 Criterios de exclusión

- a) Estar recibiendo antibiótico al momento de la sospecha de sepsis tardía
- b) Tener alguna de las siguientes condiciones:
  - Estar en los primeros 7 días posquirúrgico de cualquier entidad
  - Diagnóstico de hipoxia neonatal confirmado por neonatología, según lo reportado en historia clínica
  - Sospecha de errores innatos del metabolismo
  - Anomalías congénitas mayores incompatibles con la vida
- c) Ausencia de registros de las mediciones de proteína C reactiva o de los biomarcadores de las variables desenlace

#### 4.5 Tamaño de la muestra

Se considera que una prueba diagnóstica como la que acá se pretende estudiar y en el contexto clínico para la que se usaría debe tener sensibilidad y especificidad  $\geq 85\%$ . En la tabla 2 se encuentra una tabla genérica de poder que ilustra las distintas posibilidades. En este orden de ideas, es necesario incluir en el estudio tantos pacientes consecutivos sean necesarios para completar al menos 49 pacientes confirmados y 49 pacientes descartados por hemocultivo.

**Tabla 2.**

*Poder para estimar rendimiento de pruebas diagnósticas (especificidad y sensibilidad  $\pm 10\%$ ; precisión 95%)*

Sensibilidad	Especificidad					
	60%	70%	80%	85%	90%	95%
60%	93/93	93/81	93/64	93/49	93/35	93/19
70%	81/93	81/81	81/64	81/49	81/35	81/19
80%	64/93	64/81	64/64	64/49	64/35	64/19
85%	49/93	49/81	49/64	<b>49/49</b>	49/35	49/19
90%	35/93	35/81	35/64	35/49	35/35	35/19
95%	19/93	19/81	19/64	19/49	19/35	19/19

La fracción representa el número total de pacientes confirmados con sepsis tardía sobre el total de pacientes descartados de sepsis tardía.

## 4.6 Procedimientos

### 4.6.1 Identificación de los pacientes

Se identificaron todos los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía ACS que fueron hospitalizados en la unidad neonatal de la clínica San Luis en la ventana del estudio. La presente investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación Científica – CEINCI de la UIS y el Comité de Ética de la Clínica San Luis. Se firmó acuerdo de confidencialidad entre la parte reveladora (Clínica San Luis) y la parte receptora (Aura Marcela Nieto Pico) [Anexo 1].

Se realizó revisión mensual de las historias clínicas a través del departamento de sistemas de la Clínica, identificando los neonatos que hubiesen recibido antibióticos (penicilina cristalina, ampicilina, amikacina, gentamicina, cefazolina/cefalotina, cefotaxima, vancomicina, ampicilina–sulbactam, clindamicina, piperacilina– tazobactam, meropenem), además se realizó revisión de los casos reportados al sistema de vigilancia institucional y la epicrisis de egreso bajo el diagnóstico de sepsis neonatal, como una medida que asegure el ingreso al estudio de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. A estos casos se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión con base en la historia clínica de ingreso registrada. Se finalizó el reclutamiento cuando se alcanzó el tamaño muestral propuesto en ambos brazos del estudio.

#### ***4.6.2 Evaluación de los pacientes***

A todos los neonatos con sospecha de sepsis neonatal tardía ACS se les tomó muestras para hemocultivo, hemograma, proteína C reactiva (PCR), urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo y cultivo de cualquier secreción, de acuerdo con el protocolo institucional, el cual existe desde 2015.

El umbral de PCR en suero previamente especificado como la definición de una prueba positiva es  $> 6$  mg/dL y el cultivo de un microorganismo patógeno en cualquier muestra es la referencia estándar.

Se consideraron 4 escenarios para clasificar los desenlaces de los pacientes con sospecha de sepsis neonatal tardía ACS.

- a. Sepsis neonatal tardía ACS **clínica**: signos y síntomas de sepsis, tratamiento antibiótico durante al menos 5 días y hemocultivo negativo, sin un diagnóstico alterno más probable (p.e., deshidratación neonatal)
- b. Sepsis neonatal tardía ACS **con foco clínico**: clínica de sepsis y foco infeccioso documentado por clínica (p.e., absceso en piel y tejidos blandos, neumonía en radiografía de tórax)
- c. Sepsis neonatal tardía ACS **confirmada**: signos clínicos de sepsis neonatal tardía y un cultivo positivo de cualquier muestra para un germen que se considere patógeno y no por contaminación
- d. Sepsis neonatal tardía ACS **descartada**: sospecha clínica de sepsis, tratamiento con antibióticos y cultivos negativos, con un diagnóstico alterno más probable

#### ***4.6.3 Registro de la información***

Se llevó un registro individual de todas las variables del estudio, en un formato digital diseñado para tal fin, asignando un código a cada paciente para garantizar la confidencialidad. Se realizó una reunión periódica con el tutor del proyecto con el fin de verificar la asignación adecuada de los pacientes en cada una de las categorías de clasificación planteadas. Se elaboró una base de datos en Microsoft Excel usando la codificación. Posteriormente se transfirió a un formato legible por el programa estadístico.

#### ***4.6.4 Análisis de la información***

Los datos se analizaron utilizando Stata 16.1 (Stata Corp. LLC, College Station, Texas, EUA). Inicialmente se hizo descripción de la población mediante proporciones y medidas de tendencia central. Luego se estimaron los indicadores de rendimiento de la PCR  $\geq 6$  como predictora de sepsis neonatal tardía con un intervalo de confianza del 95%, calculando sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP), razón de verosimilitud (LR) positiva y negativa, y la concordancia más allá del azar por medio de la kappa media de Cohen). Adicional a lo anterior, se realizó análisis de la curva receptor- operador (ROC), en búsqueda de potenciales mejores puntos de corte, ya sea para sensibilidad, especificidad o rendimiento, a partir de la cual nuevamente se calcularon los indicadores respectivos de tales puntos de corte.

#### **4.7 Variables**

Se incluyeron las siguientes variables demográficas, clínicas y de desenlace pertinentes para el desarrollo de los objetivos, las cuales se presentan en la tabla 3.

**Tabla 2.***Variables del estudio*

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Descripción</b>
<b>Edad gestacional</b>	Cuantitativa	Semanas	Semanas de gestación al momento del nacimiento en el siguiente orden: FUR confiable, ecografía del I trimestre, II trimestre o III trimestre, o Ballard.
<b>Edad cronológica</b>	Cuantitativa	Días	Días de vida desde el momento del nacimiento y hasta el momento en que se sospecha sepsis tardía.
<b>Edad corregida</b>	Cuantitativa	Semanas	Semanas de edad post natal sumado a la edad gestacional al nacer para todos recién nacidos de menos de 37 semanas hasta lograr 44 semanas, en el momento que se sospecha sepsis tardía.
<b>Peso al nacer</b>	Cuantitativa	Gramos	Peso en gramos al nacimiento
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino	Determinación por examen físico, evaluación de órganos internos o cariotipo
<b>Proteína C reactiva semicuantitativa</b>	Semi cuantitativa	mg/dL	Valor sérico de PCR al momento de la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal tardía
<b>Proteína C reactiva semicuantitativa</b>	Cualitativa dicotómica	Positiva Negativa	Valor sérico de PCR al momento de la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal tardía, se considerará positivo $\geq 6$ mg/dL, negativa $< 6$ mg /dL.
<b>Conteo de glóbulos blancos en hemograma</b>	Cuantitativa	X10 <sup>3</sup> /uL	Valor de glóbulo blancos en hemograma al momento de la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal tardía

<b>Conteo de neutrófilos totales en hemograma</b>	Cuantitativa	X10-3/uL	Valor de neutrófilos totales en hemograma al momento de la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal tardía
<b>Conteo de neutrófilos inmaduros en hemograma</b>	Cuantitativa	X10-3/uL	Valor de neutrófilos inmaduros en hemograma al momento de la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal tardía
<b>Conteo de plaquetas en hemograma</b>	Cuantitativa	X10-3/uL	Valor de plaquetas hemograma al momento de la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal tardía
<b>Cultivo</b>	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo	Crecimiento de algún germen patógeno en el cultivo de cualquier muestra
<b>Microorganismo</b>	Cualitativa nominal	Nombre específico	Valor reportado en el informe de cultivo
<b>Perfil de sensibilidad</b>	Cualitativa nominal	Datos específicos	Perfil específico o fenotipo (p.e., AMP-C, BLEE+).
<b>Sepsis neonatal tardía ACS confirmada</b>	Cualitativa dicotómica	Si No	Los recién nacidos con signos clínicos de sepsis neonatal tardía y con al menos un hemocultivo positivo por germen no contaminante
<b>Sepsis neonatal tardía ACS clínica</b>	Cualitativa dicotómica	Si No	Los recién nacidos con signos clínicos y alteraciones paraclínicas que sugieran sepsis neonatal tardía con hemocultivo negativo y que hayan recibido tratamiento antibiótico por 5 o más días
<b>Sepsis neonatal tardía ACS con foco</b>	Cualitativa nominal		Recién nacidos >72 h de vida con infección específica de sitio con hemocultivo positivo o

<b>infeccioso</b>			negativo (meningitis, neumonía, osteomielitis,
<b>documentado</b>			infección de vías urinarias, infección del sitio operatorio u otras)
<b>Sepsis neonatal</b>	Cualitativa	Si	recién nacido en quien se instauró la sospecha
<b>tardía ACS</b>	dicotómica	No	de sepsis y se inició el tratamiento con
<b>descartada</b>			antibióticos, pero se suspendió temprano (es decir, <5 días) y hemocultivos negativos
<b>Muerte</b>	Cualitativa	Si	Paciente muere durante la hospitalización.
	dicotómica	No	

#### 4.8 Consideraciones éticas

Este protocolo de investigación clínica obtuvo aprobación del Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI) y del comité de ética de la Clínica San Luis. El protocolo se adhirió tanto en su diseño como en su ejecución a las regulaciones internacionales existentes en cuanto a los principios éticos instaurados en la Declaración Internacional de Helsinki, modificados en el 2013 en Fortaleza (Brasil), de la Asociación Médica Mundial, en el Reporte Belmont, las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2002 y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, donde se respetó la intimidad y la confidencialidad de la información de los participantes en la investigación.

De acuerdo a las disposiciones del Ministerio de Salud de la resolución 008430 del 4 de octubre de 1993, en este estudio se realizó la captación de los pacientes por medio de las historias clínicas y según el artículo 11 de esta resolución, esta investigación no representó riesgo para los participantes, puesto que no se hizo ninguna intervención en ellos, sino que se obtuvo la información de interés documentada en las historias clínicas, sin llegar a causar modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales.

Por corresponder a un estudio retrolectivo a partir de registros clínicos (dado el volumen de pacientes que se previó reclutar), fue posible dispensar el requerimiento de consentimiento informado, mientras se garantizara el cegamiento de los registros en la base de datos (para lo que se firmó un acuerdo de confidencialidad) teniendo en cuenta que la Clínica San Luis no cuenta con un sistema que permita la anonimización de los datos.

En este estudio, se respetaron los principios éticos de la siguiente manera:

1. Respeto y autonomía: La clínica San Luis solicita consentimiento al ingreso a las hospitalizaciones para incluir los registros clínicos en investigaciones científicas. Por este motivo, no se incluyeron pacientes que en estos consentimientos hayan disentido su inclusión en este tipo de investigaciones. El cegamiento de los registros aseguró el respeto a la confidencialidad de la información de las personas. Los medios en que se recolectó la información fueron responsabilidad de los investigadores y una vez finalizado el proceso de investigación los datos serán eliminados.

2. Beneficencia: Este estudio busca establecer la utilidad en nuestro medio de una prueba diagnóstica de uso rutinario (PCR), cuyo rendimiento ha sido cuestionado en la literatura reciente. El diseño metodológico propuesto es adecuado y los investigadores son personas competentes para realizar el estudio y salvaguardar el bienestar de los participantes. Los pacientes no se beneficiarían

directamente del estudio, pero de acuerdo con los resultados, a futuro, otros pacientes bajo las mismas circunstancias se beneficiarán. Los investigadores no obtuvieron beneficio económico de los resultados derivados de su participación más allá de los que les son lícitos, en la medida que este proyecto implica acciones que son parte de sus actividades académicas y contractuales.

3. No maleficencia: se hizo manejo adecuado de datos sensibles concebidos como los que afectan la intimidad del titular o cuyo uso indebido puede generar discriminación, como aquellos que revelen el origen racial o étnico, orientación política, convicciones religiosas o filosóficas, pertenecer a sindicatos, organizaciones sociales, de derechos humanos, así como los datos relativos a la salud, a la vida sexual y los datos biométricos, según lo establecido en el artículo 5 de la Sentencia C-748 de 2011 y la Ley estatutaria 1581 del 2012 reglamentada por el Decreto nacional 1377 del 2013. Lo anterior se cumplió mediante la debida supresión de identidad de los titulares, durante la recolección de la información. En este sentido, la confidencialidad de la información también garantizó que no se atentara de algún modo contra el bienestar de los sujetos y sus familias. Finalmente, el análisis de la información será publicado de forma colectiva, de modo que los pacientes que participan de este estudio no podrán ser identificados individualmente.

4. Justicia: la inclusión mediante casos consecutivos aseguró que no hubiese ningún sesgo en el reclutamiento.

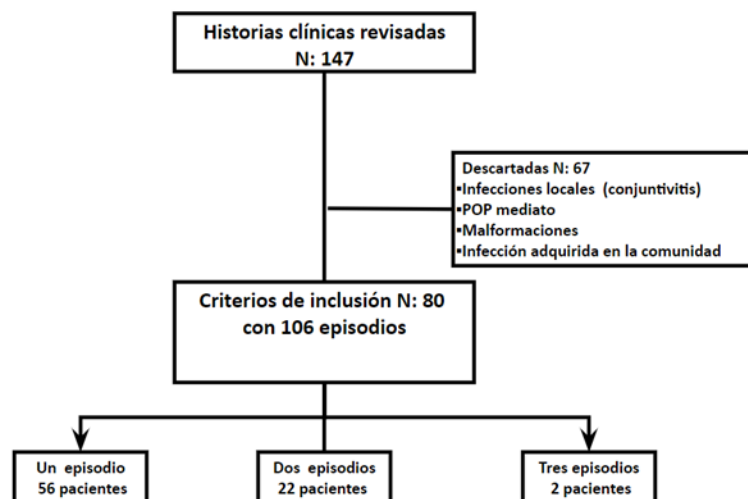
## 5. Resultados

### 5.1 Proceso de captación

Se incluyeron 106 eventos de sepsis neonatal tardía que ocurrieron en 80 neonatos como muestra la figura 1.

#### Figura 1.

*Flujograma de casos de sepsis neonatal tardía del estudio*



### 5.2 Descripción de la población

#### 5.2.1 Descripción de los pacientes

Se incluyeron un total de 80 pacientes, siendo 27 (33.7 %) femeninos y 53 (66.3%) masculinos. La edad gestacional al nacer se encontró entre 24 a 40 semanas, con una media de

31.2 semanas; los datos de distribución por grupos de edad gestacional al nacer se muestran en la tabla 4.

**Tabla 3.**

*Grupos de edad gestacional al nacer*

Clasificación según edad gestacional al nacer	Casos	Frecuencia
Pretérmino extremo < 28 Semanas	16	20.0%
Muy pretérmino 28 a 31.6 Semanas●	<b>30</b>	<b>37.5%</b>
Pretérmino moderado 32 - 33.6 semanas	11	13.8%
Pretérmino tardío 34 a 36.6semanas	9	11.2%
A término $\geq 37$ semanas	14	17.5%
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100.0%</b>

● Para esta y las subsiguientes tablas, los valores en rojo corresponden al valor con mayor frecuencia del eje que se esté analizando de la tabla

El peso al nacer osciló entre 550 - 3665 g con una media de 1619 g (tabla 5).

**Tabla 4.**

*Grupos por peso al nacer*

Clasificación según peso al nacer	Casos	Frecuencia
Recién nacido BPE $\leq 1.000$ g	19	23.7%
Recién nacido MBP $\leq 1.500$ g	19	23.7%
Recién nacido BP 1.501 - 2499	<b>31</b>	<b>38.8%</b>
Recién nacido sin bajo peso $\geq 2.500$	11	13.8%
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100.0%</b>

### 5.2.2 Descripción de los episodios

Inicialmente se reportaron 107 episodios como sepsis neonatal tardía ACS; al revisar las historias clínicas, 87 (82%) se clasificaron como episodios de sepsis confirmados, 18 (17%) se clasificaron como sepsis clínica y 1 (0.94%) se descartó. Con los 106 episodios restantes, se calculó una incidencia de sepsis neonatal tardía ACS de 5.16% (IC95% 4.20% a 6.15%), con base en 2056 nacimientos a riesgo dentro de la ventana del estudio (enero – diciembre 2021). De los anteriores eventos, 80 casos (75.4%) correspondieron a un único episodio, 24 reportes (22.6%) fueron un segundo episodio y los dos últimos (1.9%) correspondieron a un tercer episodio. La tabla 6 muestra el momento de aparición de estos episodios según la edad en semanas de vida extrauterina cuando ocurrió. La edad en días al momento del diagnóstico fue de 4 hasta 66 días postnatales.

**Tabla 5.**

*Episodios de sepsis neonatal tardía agrupados según semanas de vida extrauterina\**

Semanas postnatales	Primer episodio	Segundo episodio	tercer episodio	Total
≤ 2	53	2	0	55
	<b>96.3%</b>	3.6%	0.0%	100.0%
	<b>66.2%</b>	8.3%	0.0%	<b>51.9%</b>
3 – 5	25	14	2	41
	<b>61.0%</b>	34.1%	4.9%	100.0%
	31.2%	<b>58.3%</b>	<b>100.0%</b>	38.7%
> 5	2	8	0	10
	20.0%	<b>80.0%</b>	0.0%	100.0%

	2.6%	33.3%	0.0%	9.4%
<b>Total</b>	80	24	2	106
	<b>75.5%</b>	22.6%	1.9%	100.0%
	100,0%	100.0%	100.0%	100.0%

\* Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el periodo postnatal, tercera fila = porcentaje respecto del total de cada episodio

El promedio de aparición en días de vida para el primer episodio es de 14 días, de 33 días para el segundo episodio y 31 días de vida para los que presentaron un 3er episodio.

La edad gestacional corregida al diagnóstico osciló entre 24.4 y 44.2 semanas, con una media 31.2 semanas para el primer episodio, 29.7 para el segundo episodio y 27.7 el 3 episodio (tabla 7).

**Tabla 6.**

*Edad gestacional corregida al diagnóstico de sepsis neonatal tardía\*\**

Edad Gc	Primer episodio	Segundo episodio	tercer episodio	Total
<b>Pretérmino extremo</b>	6	1	0	7
<b>&lt; 28 semanas</b>	<b>85.7%</b>	14.3%	0.0%	100.0%
	7.5%	4.2%	0.0%	6.6%
<b>Muy pretérmino</b>	24	5	1	30
<b>28 – 31.6 semanas</b>	<b>80.0%</b>	16.7%	3.3%	100.0%
	<b>30.0%</b>	20.8%	<b>50.0%</b>	<b>28.3%</b>
<b>Pretérmino moderado</b>	16	3	0	19
<b>32 – 33.6 semanas</b>	<b>84.2%</b>	15.8%	0.0%	100.0%
	20.0%	12.5%	0.0%	17.9%

<b>Pretérmino tardío</b>	16	7	1	24
<b>34 – 36.6 semanas</b>	<b>66.7%</b>	29.2%	4.2%	100.0%
	20.0%	29.2%	<b>50.0%</b>	22.6%
<b>A término</b>	18	8	0	26
<b>≥ 37 semanas</b>	<b>69.2%</b>	30.8%	0.0%	100.0%
	22.5%	<b>33.3%</b>	0.0%	24.5%
<b>Total</b>	80	24	2	106
	<b>75.5%</b>	22.6%	1.9%	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

\*\* Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según la edad gestacional, tercera fila = porcentaje respecto del total de cada episodio

De los 87 episodios de sepsis tardía ACS confirmada, 49 (56.3%) mostraron hemocultivos positivos y 38 (43.7%) episodios mostraron hemocultivos negativos. De los episodios con hemocultivos positivos, 28 (57.2%) correspondieron a bacteriemia sin foco y 21 (42.8%) bacteriemia con foco clínico (sin cultivo o no cultivable) o microbiológico (con cultivo positivo diferente a hemocultivo). En la tabla 8 se describen los focos clínicos y el porcentaje de hemocultivos positivos en ellos.

### Tabla 7.

*Descripción de los focos documentados*<sup>+</sup>

<b>Foco</b>	<b>Hemocultivo +</b>	<b>Hemocultivo -</b>	<b>Total</b>
<b>Urinario</b>	18	29	47
	38.3%	<b>61.7%</b>	100.0%
	<b>85.6%</b>	<b>76.3%</b>	<b>79.7%</b>

<b>Pulmonar</b>	1	8	9
	11.1%	<b>88.9%</b>	100.0%
	4.8%	21.0%	15.2%
<b>Gastrointestinal</b>	1	1	2
	<b>50.0%</b>	<b>50.0%</b>	100.0%
	4.8%	2.6%	3.4%
<b>Meningitis</b>	1	0	1
	<b>100.0%</b>	0.0%	100.0%
	4.8%	0.0%	1.7%
<b>Total</b>	21	38	59
	35.6%	<b>64.4%</b>	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%

<sup>+</sup> Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el foco infeccioso, tercera fila = porcentaje respecto del total de casos según reporte de hemocultivo

El foco urinario fue el más frecuentemente encontrado en nuestros pacientes (79.6%) y a su vez en el que más hubo hemocultivos positivos (85.6%). El segundo foco más común fue el pulmonar (15.2%).

En la tabla 9 se describen los gérmenes aislados en los episodios con hemocultivos positivos. Se halló que en el 53.1% se aislaron bacilos Gram negativos, otro 32.6% correspondieron a cocos Gram positivos y el 10.2% restante a hongos.

Entre los Gram negativos se destaca *Klebsiella pneumoniae* y entre los Gram positivos el *Staphylococcus epidermidis* y la mayoría de los hongos corresponden a *Candida*.

**Tabla 8.***Microorganismos aislados en los hemocultivos*

Microorganismo	Episodios con hemocultivo positivo
	<b>N = 49</b>
<b>Gram positivos</b>	n = 16
	32.6%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<b>12</b>
	<b>24.5%</b>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2
	4.1%
<i>Staphylococcus hominis</i>	1
	2.0%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
	2.0%
<b>Gram negativos</b>	<b>n = 26</b>
	<b>53.1%</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<b>12</b>
	<b>24.5%</b>
<i>Escherichia coli</i>	10
	20.4%
<i>Serratia marcescens</i>	4
	8.2%
<b>Hongos</b>	<b>n = 5</b>
	10.2%
<i>Candida parapsilosis</i>	<b>2</b>
	<b>4.2%</b>

Microorganismo	Episodios con hemocultivo positivo
	<b>N = 49</b>
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1 2.0%
<i>Candida guilliermondii</i>	1 2.0%
<i>Candida tropicalis</i>	1 2.0%

En la tabla 10 se describen los gérmenes Gram negativos encontrados, por ser los más frecuentes, según la muestra de donde se obtuvo el aislamiento. Entre los urocultivos, los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron *Klebsiella pneumoniae* (40.4%) y *Escherichia coli* (32.6%); y, entre los cultivos de secreción bronquial, *Klebsiella pneumoniae*. Los otros dos focos hacen referencia a un hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae* en un paciente con foco gastrointestinal por ECN y el otro a un hemocultivo positivo para *Serratia marcescens* en un paciente con sospecha de meningitis.

**Tabla 9.**

*Gérmenes según muestra de aislamiento*<sup>++</sup>

Gram negativos	Urocultivos (n = 47)	Secreción bronquial (n = 5)	Otros (n = 2)	Total (N = 54)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 <b>82.6%</b> <b>40.4%</b>	3 13.0% <b>60.0%</b>	1 4.4% <b>50.0%</b>	23 100.0% <b>42.5%</b>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1	0	1

<b>Gram negativos</b>	<b>Urocultivos (n = 47)</b>	<b>Secreción bronquial (n = 5)</b>	<b>Otros (n = 2)</b>	<b>Total (N = 54)</b>
	0.0%	<b>100.0%</b>	0.0%	100.0%
	0.0%	20%	0.0%	1.8%
<i>Escherichia coli</i>	16	0	0	16
	<b>100.0%</b>	0.0%	0.0%	100.0%
	32.6%	0.0%	0.0%	29.6%
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	0	0	6
	<b>100.0%</b>	0.0%	0.0%	100.0%
	12.7%	0.0%	0.0%	11.1%
<i>Proteus mirabilis</i>	3	0	0	3
	<b>100.0%</b>	0.0%	0.0%	100.0%
	6.3%	0.0%	0.0%	5.5%
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1	2
	<b>50.0%</b>	0.0%	<b>50.0%</b>	100.0%
	2.1%	0.0%	<b>50.0%</b>	3.6%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	0	1
	<b>100.0%</b>	0.0%	0.0%	100.0%
	2.1%	0.0%	0.0%	1.8%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	1
	<b>100.0%</b>	0.0%	0.0%	100.0%
	2.1%	0.0%	0.0%	1.8%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1	0	1
	0.0%	<b>100.0%</b>	0.0%	100.0%
	0.0%	20.0%	0.0%	1.8%

<sup>++</sup> Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el microorganismo, tercera fila = porcentaje respecto del total de casos según el tipo de cultivo

### 5.2.3 Relación PCR y hemocultivos positivos

**5.2.3.1 PCR según diferentes puntos de corte.** La tabla 11 muestra la distribución de los valores de PCR encontrados en relación con el resultado de hemocultivos. El área bajo la curva ROC de la PCR semicuantitativa para el diagnóstico de hemocultivo positivo es de 0.569 (IC95% 0.473 a 0.665; figura 2). A su vez, la tabla 12 muestra los datos de sensibilidad, especificidad, LR+ y LR- de los diferentes puntos de corte.

**Tabla 10.**

*PCR según hemocultivos<sup>+++</sup>*

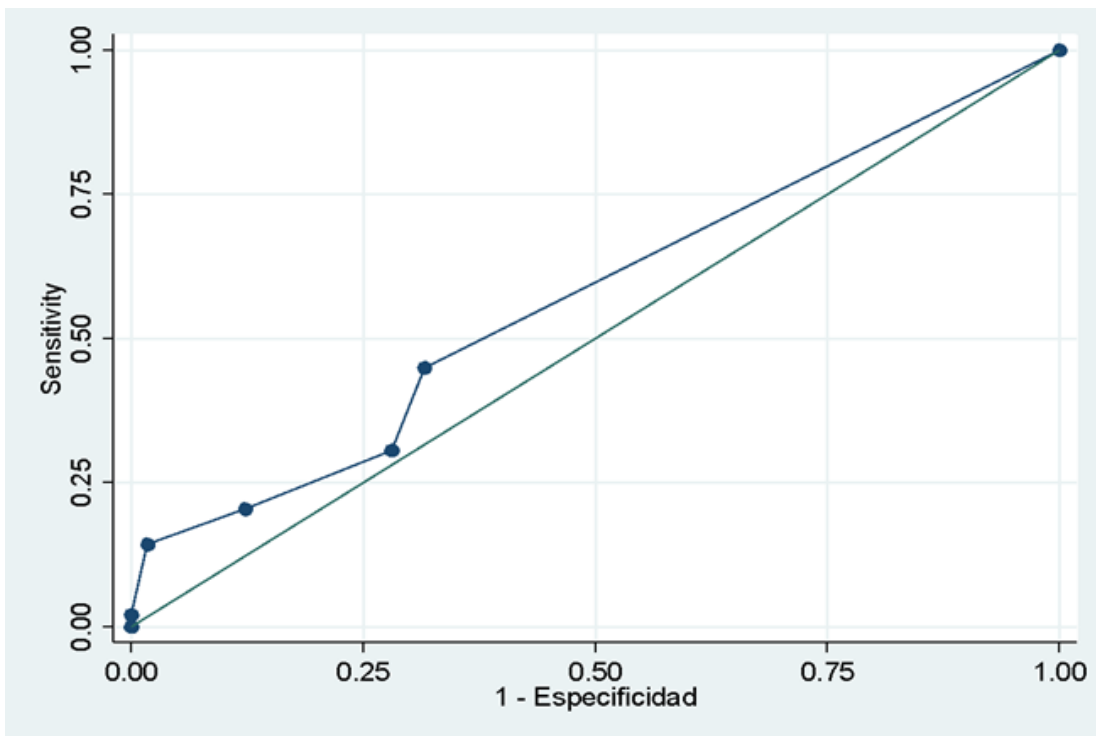
PCR	Hemocultivo +	Hemocultivo -	Total
<b>&lt; 6</b>	27	39	66
	40.9%	<b>59.1%</b>	100.0%
	<b>55.1%</b>	<b>68.4%</b>	<b>62.2%</b>
<b>6</b>	7	2	9
	<b>77.8%</b>	2.2%	100.0%
	14.2%	3.5%	8.4%
<b>12</b>	5	9	14
	55.7%	<b>64.3%</b>	100.0%
	10.2%	15.7%	13.2%
<b>24</b>	3	6	9
	33.3%	<b>66.7%</b>	100.0%
	6.1%	10.5%	8.4%
<b>48</b>	6	1	7
	<b>85.7%</b>	14.3%	100.0%

PCR	Hemocultivo +	Hemocultivo -	Total
	12.2%	1.7%	6.6%
<b>96</b>	1	0	1
	<b>100.0%</b>	0.0%	100.0%
	2.0%	0.0%	0.9%
<b>Total</b>	49	57	106
	46.2%	<b>53.8%</b>	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%

+++ Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el corte de PCR, tercera fila = porcentaje respecto del total de casos según el reporte de hemocultivo

**Figura 2.**

Área bajo la curva ROC de PCR semicuantitativa para el diagnóstico de hemocultivo positivo



**Tabla 11.***PCR según diferentes puntos de corte con base en hemocultivos*

PCR	Sensibilidad	Especificidad	Clasificación correcta	LR +	LR-
< 6	100.0%	0.0%	46.3%	1.0000	-
≥ 6	44.9%	68.4%	57.5%	1.4218	0.8005
≥ 12	30.6%	71.9%	52.8%	1.0906	0.9647
≥ 24	20.4%	87.7%	56.6%	1.6618	0.9073
≥ 48	<b>14.2%</b>	<b>98.2%</b>	<b>59.4%</b>	<b>8.1429</b>	<b>0.8724</b>
≥ 96	2.0%	100.0%	54.7%	-	0.9796

**5.2.3.2 PCR Positiva.** De 106 episodios, 49 (46%) presentaron hemocultivos positivos, 22 de los cuales reportaron PCR positiva; a su vez, 57 (54%) episodios presentaron hemocultivos negativos, 18 de los cuales reportaron PCR positiva; (Tabla 13). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.158$ ).

**Tabla 12.***Rendimiento diagnóstico de PCR ≥ 6 en sepsis neonatal tardía ACS<sup>§</sup>*

PCR	Hemocultivo +	Hemocultivo -	total
<b>Positiva</b>	22	18	40
	<b>55.0%</b>	45.0%	100.0%
	44.9%	31.6%	37.7%
<b>Negativa</b>	27	39	66
	40.9%	<b>59.1%</b>	100.0%
	<b>55.1%</b>	<b>68.4%</b>	<b>62.2%</b>

PCR	Hemocultivo +	Hemocultivo -	total
<b>Total</b>	49	57	106
	46.2%	<b>53.8%</b>	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%
<b>Sensibilidad</b>		44.9%	
		(IC95%, 31.9 - 58.7%)	
<b>Especificidad</b>		68.4%	
		(IC 95%, 55.5 - 79.0%)	
<b>VPP</b>		55.0%	
		(IC 95%, 39.8 - 69.3%)	
<b>VPN</b>		59.1%	
		(IC 95%, 47.0 - 70.1%)	
<b>LR +</b>		1.42	
		(IC 95% 1.04 - 63.9)	
<b>LR -</b>		0.81	
		(IC 95%, 0.87 - 2.33)	
<b>Kappa</b>		0.13	
		(IC 95%, -0.58 - 1.12)	

§ Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el corte de PCR, tercera fila = porcentaje respecto del total de casos según el reporte de hemocultivo

**5.2.3.3 PCR  $\geq$  48.** De los 49 episodios de sepsis neonatal tardía ACS confirmada con hemocultivos positivos, sólo 7 presentaron PCR  $\geq$  48; pero de los 57 episodios de sepsis neonatal tardía ACS con hemocultivos negativos, sólo 1 presentó una PCR  $\geq$  48 (Tabla 14). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.015$ ).

**Tabla 13.***Rendimiento diagnóstico PCR  $\geq 48$  en sepsis neonatal tardía ACS¶*

PCR	Hemocultivo +	Hemocultivo -	Total
<b>SI</b>	7	1	8
	<b>87.5%</b>	12.5%	100.0%
	14.2%	1.7%	7.5%
<b>NO</b>	42	56	98
	42.9%	<b>57.1%</b>	100.0%
	<b>85.7%</b>	<b>98.2%</b>	<b>92.4%</b>
<b>Total</b>	49	57	106
	46.2%	<b>53.8%</b>	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%
<b>Sensibilidad</b>		14.3%	
		(IC95%, 7.1 - 26.7%)	
<b>Especificidad</b>		98.2%	
		(IC 95%, 90.7 - 99.7%)	
<b>VPP</b>		87.5 %	
		(IC 95%, 52.9 - 97.8%)	
<b>VPN</b>		57.1%	
		(IC 95%, 47.3 - 66.5%)	
<b>LR +</b>		8.14	
		(IC 95% 1.04 - 63.9)	
<b>LR -</b>		0.87	
		(IC 95%, 0.75 - 1.01)	
<b>Kappa</b>		0.13	
		(IC 95%, -0.07 a 0.33)	

¶ Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el corte de PCR, tercera fila = porcentaje respecto del total de casos según el reporte de hemocultivo

**5.2.3.4 Relación PCR con cultivo positivo de cualquier muestra.** La tabla 15 muestra la distribución de los valores de PCR encontrados en relación con el resultado de cultivo positivo de cualquier muestra. De los 82 episodios de sepsis neonatal tardía ACS confirmada con cultivos, solo 29 presentaron PCR positiva; en cambio, de los 23 episodios de sepsis neonatal tardía ACS con cultivos negativos, 10 presentaron una PCR positiva, aunque esta diferencia no fue significativa ( $p = 0.317$ ).

Para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía ACS confirmada con cultivos de cualquier muestra, se calcularon valores de sensibilidad y especificidad (tabla 16) y el área bajo la curva ROC de la PCR semicuantitativa se estimó en 0.473 (IC95% 0.357 - 0.588) [figura 3]. El rendimiento diagnóstico de la PCR  $\geq 6$  se calculó en la tabla 17; sin embargo, para la PCR  $\geq 48$  no se pudo establecer (no hubo casos con cultivos negativos que tuviesen PCR  $\geq 48$  en la muestra analizada, tabla 15).

**Tabla 14.**

*PCR en sepsis neonatal tardía ACS según cultivos de cualquier muestra<sup>†</sup>*

PCR	Cultivo +	Cultivo -	Total
<b>&lt; 6</b>	53	13	66
	<b>80.3%</b>	19.7%	100.0%
	<b>64.7%</b>	<b>56.5%</b>	<b>62.8%</b>
<b>6</b>	7	2	9
	<b>77.8%</b>	22.2%	100.0%
	8.5%	8.7%	8.5%
<b>12</b>	9	5	14
	<b>64.3%</b>	3.6%	100.0%

PCR	Cultivo +	Cultivo -	Total
	11.0%	21.0%	13.3%
<b>24</b>	5	3	8
	<b>62.5%</b>	37.5%	100.0%
	6.1%	13.0%	7.6%
<b>48</b>	7	0	7
	<b>100.0%</b>	0.0%	100.0%
	8.5%	0.0%	6.7%
<b>96</b>	1	0	0
	<b>100.0%</b>	0.0%	100.0%
	1.2%	0.0%	0.9%
<b>Total</b>	82	23	105
	<b>78.1%</b>	21.9%	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%

† Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el corte de PCR, tercera fila = porcentaje respecto del total de casos según el reporte del cultivo

**Tabla 15.**

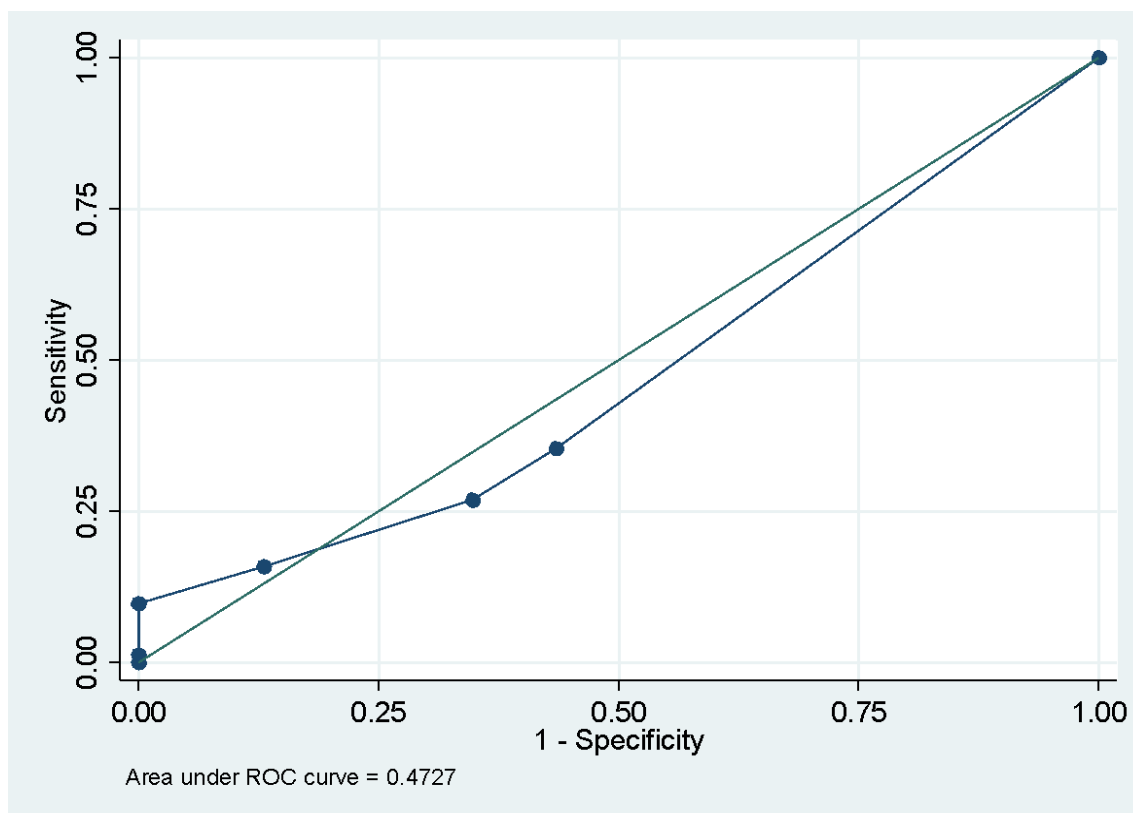
*Estadísticos de la PCR semicuantitativa para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía ACS confirmada con cultivos de cualquier muestra*

PCR	Sensibilidad	Especificidad	Clasificación	LR+	LR -
<b>0</b>	100.0%	0.0%	46.3%	1.0000	-
<b>≥ 6</b>	35.3%	56.5%	57.5%	0.8134	1.1435
<b>≥ 12</b>	26.8%	65.2%	52.8%	0.7713	1.1220
<b>≥ 24</b>	15.8 %	87.0%	56.6%	1.2154	0.9677
<b>≥ 48</b>	<b>9.7%</b>	<b>98.2%</b>	<b>59.4%</b>	-	0.9024

PCR	Sensibilidad	Especificidad	Clasificación	LR+	LR -
≥ 96	2.0%	100.0%	54.7%	-	0.9878

**Figura 3.**

*Curva ROC de la PCR para sepsis neonatal tardía ACS con cultivo positivo de cualquier muestra*



**Tabla 16.**

*Rendimiento diagnóstico PCR ≥ 6 en Sepsis neonatal tardía ACS confirmada por cultivo positivo de cualquier muestra ‡*

PCR +	Cultivo +	Cultivo -	Total
Positiva	29	10	39
	74.4%	25.6%	100.0%

PCR +	Cultivo +	Cultivo -	Total
	35.3%	43.4%	37.1%
<b>Negativa</b>	53	13	66
	<b>80.3%</b>	19.7%	100.0%
	<b>64.6%</b>	<b>56.6%</b>	<b>62,8%</b>
<b>Total</b>	82	23	105
	<b>78.1%</b>	21.9%	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%
<b>Sensibilidad</b>		35.4%	
		(IC 95%, 25.9 - 46.2%)	
<b>Especificidad</b>		56.5%	
		(IC 95%, 36.8 - 74.4%)	
<b>VPP</b>		74.4 %	
		(IC 95%, 58.9 - 85.4%)	
<b>VPN</b>		19.7%	
		(IC 95%, 11.9 - 30.8%)	
<b>LR +</b>			0.81
			(IC 95% 0.47 - 1.41)
<b>LR -</b>			1.14
			(IC 95%, 0.83 - 1.57)
<b>Kappa</b>			- 0.05
			(IC 95%, -0.21 - 0.12)

‡ Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el corte de PCR, tercera fila = porcentaje respecto del total de casos según el reporte del cultivo

**5.2.3.5 Relación PCR con sepsis clínica.** De los 18 episodios de sepsis neonatal tardía ACS clínica, 44% de los episodios reportaron PCR positiva, frente a 35.6% de los episodios de

sepsis neonatal tardía ACS confirmada por cualquier cultivo ( $p= 0.327$ ). Los datos están relacionados en la tabla 18.

**Tabla 17.**

*Rendimiento diagnóstico de la PCR  $\geq 6$  en sepsis neonatal tardía ACS clínica<sup>1</sup>*

PCR	Sepsis clínica	Sepsis confirmada	Total
<b>Positiva</b>	8	31	39
	20.5%	<b>79.5%</b>	100.0%
	44.4%	35.6%	37.1%
<b>Negativa</b>	10	56	66
	15.2%	<b>84.8%</b>	100.0%
	<b>55.6%</b>	<b>64.3%</b>	<b>62.8%</b>
<b>Total</b>	18	87	105
	17.1%	<b>82.9%</b>	100.0%
	100.0%	100.0%	100.0%
<b>Sensibilidad</b>			44.4%
			(IC 95%,24.6 - 66.3%)
<b>Especificidad</b>			64.4%
			(IC 95%, 53.9 - 73.6%)
<b>VPP</b>			20.5%
			(IC 95%,10.8 - 35.5%)
<b>VPN</b>			84.8%
			(IC 95%,74.3 - 91.6%)
<b>LR +</b>			1.25
			(IC 95%, 0.69 -2.25)
<b>LR -</b>			0.86

PCR	Sepsis clínica	Sepsis confirmada	Total
			(IC 95%, 0.54 - 1.39)
<b>Kappa</b>			0.06
			(IC 95%, -0.16 - 0.28)

|| Primera fila = número de eventos, segunda fila = porcentaje respecto de los casos según el corte de PCR, tercera fila = porcentaje respecto del total de casos según diagnóstico de sepsis

## 6. Discusión

En este estudio presentamos la evaluación de la utilidad diagnóstica de la proteína C reactiva (PCR) en sepsis neonatal tardía ACS en diferentes escenarios clínicos, incluyendo el estándar de referencia de confirmación por hemocultivo, pero adicionalmente se consideraron otros escenarios como sepsis neonatal tardía confirmada por cultivos y la valoración clínica como estándares de referencia.

La incidencia de sepsis neonatal tardía ACS encontrada en la población de este estudio (5.16%) se ubicó en un valor medio, según lo reportado en la literatura (0.6 – 14%) (6,13,37).

De los agentes causantes de sepsis neonatal tardía ACS en el presente estudio, las bacterias Gram negativas fueron los gérmenes aislados con mayor frecuencia, siendo *Klebsiella pneumoniae* el principal germen en todas las muestras (tabla 9). El foco más común fue la infección urinaria. Las bacterias Gram positivas sólo representan el 32.6% en los hemocultivos, siendo los estafilococos coagulasa negativos los principales representantes de este grupo, específicamente el *Staphylococcus epidermidis*. Este perfil es similar al de otros países con recursos socioeconómicos limitados, siendo un hecho conocido que hay mayor presencia de bacterias Gram negativas (hasta nueve veces más que en países de altos ingresos), especialmente *Klebsiella spp*, y es una prioridad de intervención por el impacto en mortalidad, discapacidad y resistencia antimicrobiana (13,38,39). Al revisar otros estudios en Colombia, Pérez-Camacho & cols. reportaron en 2018 una epidemiología más similar a los países de altos ingresos en una institución de cuarto nivel de complejidad, con un predominio ligero de CoNS sobre *Klebsiella spp* (9), lo que sugeriría que es viable disminuir la incidencia de sepsis tardía por Gram negativos mediante ajuste de los protocolos locales.

El presente estudio sugiere que el nivel de PCR en suero en la evaluación inicial del recién nacido con sospecha de infección de aparición tardía ACS, no es un biomarcador útil para el diagnóstico temprano ni para orientar las decisiones clínicas, dados los pobres valores de sensibilidad, VPP y LR+ (tablas 12 – 18). Estos hallazgos y las conclusiones son similares a los reportados en la revisión sistemática y metaanálisis de la doctora Brown y cols. con una sensibilidad acumulada de 62% (IC 95% 50 – 72%) para una PCR mayor a 6 con base en hemocultivos (23,35). El presente estudio reportó sensibilidad de 45% (IC 95% 32 – 59%) para el mismo escenario (tabla 13). No es de extrañar entonces, que autores como Cantey & cols. recomienden entonces que la alícuota que se recolecta para la PCR, se use para asegurar que haya muestra suficiente para sembrar los hemocultivos en sepsis neonatal tardía (16), e incluso que no se considere dentro de las pruebas diagnósticas en sepsis neonatal en general, manteniendo los antibióticos empíricos hasta ajustar la conducta según el reporte de dichos cultivos (26).

En el presente estudio, orientado a mejorar la evaluación diagnóstica de la PCR, se hizo un análisis de puntos de corte para poder contrastar mejor la utilidad de la PCR en sepsis neonatal tardía ACS con base en hemocultivos (tabla 12); en este análisis se documentó que un corte de  $PCR \geq 48$  tendría el mejor rendimiento diagnóstico. Al realizar el análisis directo con este punto de corte, aunque la sensibilidad fue del 14.3% y la especificidad del 98.2%, sí hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.015$ ) y mostró un LR + de 8.14 (tabla 14). Adicionalmente, se diseñó la estrategia de evaluar los niveles de PCR alta ( $\geq 6$ ) en pacientes con sepsis neonatal tardía ACS con cultivo positivo de cualquier muestra con este mismo fin, donde se halló una alta especificidad (98.2%) pero una sensibilidad muy baja (35.4%), un VPP 74.4 % y un VPN 19.7% (tabla 17), lo cual no la posicionó como un buen biomarcador. El rendimiento diagnóstico con un corte de  $PCR \geq 48$  para cultivo de cualquier muestra no se pudo calcular por limitaciones derivadas

el tamaño muestral, pero los datos sugieren que podría ser un punto de corte más útil (tablas 11 y 15). Con base en estos hallazgos, una PCR  $\geq 48$  sería el punto de corte más útil y se sugeriría su uso en conjunto con otros biomarcadores en la práctica clínica para el diagnóstico de sepsis neonatal tardía ACS.

En relación con los análisis complementarios, el rendimiento diagnóstico de la PCR  $\geq 6$  en sepsis neonatal tardía ACS clínica, se mostró igualmente bajo, con una sensibilidad 44.4%, Especificidad 64.4, VPP 20.5% y VPN 84.8% (tabla 18). El rendimiento diagnóstico con PCR  $\geq 48$  no se pudo establecer, en este escenario, debido a que el número de muestras con este valor no permitió un análisis con este dato. En este escenario se debe tener mucha precaución sobre la delimitación de la sepsis clínica, puesto que podría confundirse con otras patologías (p.e., enfermedades metabólicas, deshidratación del recién nacido, etc.). Consecuentemente, investigadores como Cantey & cols. y Beltempo & cols. han sugerido que se usen los biomarcadores (hemograma, PCR y/o procalcitonina) en forma seriada (especialmente 0 y 24 horas) para discontinuar antibióticos empíricos tras 24 – 48 horas luego de obtener cultivos negativos (2,21,26).

## 7. Conclusiones

Este estudio confirma lo descrito previamente en la literatura acerca de la poca utilidad de la proteína C reactiva en forma aislada como un marcador adecuado de sepsis neonatal tardía. Por lo tanto, su uso debe ser restringido como un elemento más de todo el conjunto de datos clínicos y paraclínicos que nos oriente al diagnóstico. Se recomendaría usar un punto de corte de 48 mg/dL y un análisis secuencial combinado con el hemograma al tiempo cero y a las 24 horas, máximo hasta las 48 horas del diagnóstico inicial de sepsis neonatal tardía.

## **8. Divulgación**

Se han divulgado los datos de este proyecto de la siguiente manera:

## Citas

1. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud. Recién nacido: sepsis neonatal temprana. Ministerio de salud y protección social de Colombia, Colciencias, editors. Bogotá: IETS; 2013. 1–326 p. (Guías de Práctica clínica).
2. Cantey J, Edwards M. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm neonates. UpToDate [Internet]. 2021;1–37. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>
3. Bateman SL, Seed PC. Progression to pediatric bacteremia and sepsis: covert operations and failures in diplomacy. Pediatrics [Internet]. 2010 Jul 1;126(1):137–50. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-3169>
4. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770–80.
5. Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis. In: Paediatrics and Child Health (United Kingdom) [Internet]. Elsevier Ltd; 2019. p. 263–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.03.003>
6. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. Pediatr Neonatol [Internet]. 2016;57(4):265–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007>
7. Stoll BJ. Epidemiology of Early- and Late-Onset Neonatal Infections. In: Kliegman R, Stanton B, Behrman R, St Geme J, Schor N, editors. Nelson textbook of pediatrics [Internet]. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2020. p. 3841. Disponible en: <http://www.amazon.com/dp/8481747475>

8. Dong Y, Glaser K, Speer CP. Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019;17(3):177–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1568871>
9. Pérez-Camacho P, Pino-Escobar J, Cleves-Luna D, Torres-Mosquera A, Rosso-Suarez F, Ballesteros-Castro A. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. *Infectio*. 2018;22(3):141.
10. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170–8.
11. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32(7):675–82.
12. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 I):285–91.
13. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: Recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F257–63.
14. Berrington JE, Barge D, Fenton AC, Cant AJ, Spickett GP. Lymphocyte subsets in term and significantly preterm UK infants in the first year of life analysed by single platform flow cytometry. *Clin Exp Immunol*. 2005;140(2):289–92.
15. Wynn J. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin paediatr*. 2016;28(2):135–40.
16. Cantey JB, Bultmann CR. C-Reactive Protein Testing in Late-Onset Neonatal Sepsis: Hazardous Waste. Vol. 174, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2020. p. 235–6.
17. Dillenseger L, Langlet C, Iacobelli S, Lavaux T, Ratomponirina C, Labenne M, et al. Early

inflammatory markers for the diagnosis of late-onset sepsis in neonates: The nosodiag study. *Front Pediatr*. 2018;6(November):1–9.

18. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2015 Mar 4;47(3):117–24. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365548.2014.971053>

19. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(12):1646–59.

20. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog* [Internet]. 2017;107:234–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.042>

21. Beltempo M, Viel-Thériault I, Thibeault R, Julien AS, Piedboeuf B. C-reactive protein for late-onset sepsis diagnosis in very low birth weight infants. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1–8.

22. Liu Y, Zhao L, Wu Z. Accuracy of C-reactive protein test for neonatal septicemia: A diagnostic meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2019;25:4076–81.

23. Brown JVE, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W. Assessment of C-Reactive Protein Diagnostic Test Accuracy for Late-Onset Infection in Newborn Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020 Mar 1;174(3):260–8.

24. Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AEA. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – A single center –hospital based study. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2019;60(2):149–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.05.001>

25. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr*. 2018 Aug 1;18(1).

26. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2021;48(2):215–27.
27. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of c-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pakistan J Med Sci*. 2015;31(3):527–31.
28. 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).
29. Brilli RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 SUPPL.):6–8.
30. Khan F. C-reactive protein as a screening biomarker in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(10):951–3.
31. Cortés JS, Fernández Cruz LX, Beltrán Zúñiga E, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Rev Médicas UIS* [Internet]. 2020 Jan 30;32(3):35–47. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/10249/10178>
32. Pynn JM, Parravicini E, Saiman L, Bateman DA, Barasch JM, Lorenz JM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Potential biomarker for late-onset sepsis. *Pediatr Res*. 2015 Jul 20;78(1):76–81.
33. Moutachakkir M, Hanchi AL, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017;75(2):225–9.
34. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*. 2013;56(1):131–42.
35. Brown JVE, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset

infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Jan 14; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012126.pub2>

36. Morad EA, Rabie RA, Almalky MA, Gebriel MG. Evaluation of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 as Early Markers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Int J Microbiol.* 2020;2020.

37. Black CG, Tavares L, Stachel A, Ratner AJ, Randis TM. Distribution of Late-Onset Neonatal Sepsis Pathogens Differs in Inpatient and Outpatient Settings. *Am J Perinatol.* 2019;36(11):1136–41.

38. Hallmaier-Wacker LK, Andrews A, Nsonwu O, Demirjian A, Hope RJ, Lamagni T, et al. Incidence and aetiology of infant Gram-negative bacteraemia and meningitis: Systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2022;988–94.

39. Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, Spurling G, Lau CL, Riaz S, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- And lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2021;18(9):1–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003787>

40. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein, and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013;56(1):131–42.

41. Aydemir C, Aydemir H, Kocurk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr.* 2018 Aug 1;18(1).

42. Bateman SL, Seed PC. Progression to pediatric bacteremia and sepsis: Covert operations and failures in diplomacy. *Pediatrics.* 2010;126(1):137–50.

43. Beltempo M, Viel-Thériault I, Thibeault R, Julien AS, Piedboeuf B. C-reactive protein for late-onset sepsis diagnosis in very low birth weight infants. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1–8.
44. Berrington JE, Barge D, Fenton AC, Cant AJ, Spickett GP. Lymphocyte subsets in term and significantly preterm UK infants in the first year of life analyzed by single platform flow cytometry. *Clin Exp Immunol*. 2005;140(2):289–92.
45. Brilli RJ, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: Past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 SUPPL.):6–8.
46. Brown JVE, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2019 Jan 14; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012126.pub2>
47. Brown JVE, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W. Assessment of C-Reactive Protein Diagnostic Test Accuracy for Late-Onset Infection in Newborn Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020 Mar 1;174(3):260–8.
48. Cantey JB, Bultmann CR. C-Reactive Protein Testing in Late-Onset Neonatal Sepsis: Hazardous Waste. Vol. 174, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2020. p. 235–6.
49. Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol*. 2021 Jun;48(2):215–227. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012. PMID: 34030810.
50. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud. Recién nacido: sepsis neonatal temprana. Ministerio de salud y protección social de Colombia, Colciencias, editors. Bogotá: IETS; 2013. 1–326 p. (Guías de Práctica clínica).
51. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microb Pathog [Internet]*. 2017; 107:234–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.042>

52. Cortés JS, Fernández Cruz LX, Beltrán Zúñiga E, Narváez CF, Fonseca Becerra CE. Sepsis neonatal: aspectos fisiopatológicos y biomarcadores. *Rev Médicas UIS* [Internet]. 2020 Jan 30;32(3):35–47. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/10249/10178>
53. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2016;57(4):265–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007>
54. Dillenseger L, Langlet C, Iacobelli S, Lavaux T, Ratomponirina C, Labenne M, et al. Early inflammatory markers for the diagnosis of late-onset sepsis in neonates: The nosodiag study. *Front Pediatr*. 2018;6(November):1–9.
55. Dong Y, Glaser K, Speer CP. Late-onset sepsis caused by Gram-negative bacteria in very low birth weight infants: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019;17(3):177–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1568871>
56. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: Recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3): F257–63.
57. 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).
58. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2015 Mar 4;47(3):117–24. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365548.2014.971053>
59. Hisamuddin E, Hisam A, Wahid S, Raza G. Validity of c-reactive protein (CRP) for diagnosis of neonatal sepsis. *Pakistan J Med Sci*. 2015;31(3):527–31.

60. James. L. Wynn. Defining neonatal sepsis HHS Public access. *Curr Opin paediatr.* 2016;28(2):135–40.
61. Khan F. C-reactive protein as a screening biomarker in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(10):951–3.
62. Liu Y, Zhao L, Wu Z. Accuracy of C-reactive protein test for neonatal septicemia: A diagnostic meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2019; 25:4076–81.
63. Morad EA, Rabie RA, Almalky MA, Gebriel MG. Evaluation of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 as Early Markers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Int J Microbiol.* 2020;2020.
64. Morven S Edwards M. Características clínicas, evaluación y diagnóstico de la sepsis en recién nacidos a término y prematuros tardíos - UpToDate. 2021 UpToDate, Inc y / o sus Afil [Internet]. 2021; e actualiz:1–37. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>
65. Moutachakkir M, Hanchi AL, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. *Ann Biol Clin (Paris).* 2017;75(2):225–9.
66. Pérez-Camacho P, Pino-Escobar J, Cleves-Luna D, Torres-Mosquera A, Rosso-Suarez F, Ballesteros-Castro A. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. *Infectio.* 2018;22(3):141.
67. Pynn JM, Parravicini E, Saiman L, Bateman DA, Barasch JM, Lorenz JM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Potential biomarker for late-onset sepsis. *Pediatr Res.* 2015 jul 20;78(1):76–81.

68. Rashwan NI, Hassan MH, Mohey El-Deen ZM, Ahmed AEA. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – A single center –hospital-based study. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2019;60(2):149–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.05.001>
69. Richard E. Behrman. *Nelson Tratado de Pediatría (Nelson Tratado de Pediastra)* [Internet]. 21st ed. Santa Barbara, California; 2020. 3841 p. Disponible en: <http://www.amazon.com/dp/8481747475>
70. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014;5(1):170–8.
71. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at < 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2015;32(7):675–82.
72. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–80.
73. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(12):1646–59.
74. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 I):285–91.
75. Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis. In: *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)* [Internet]. Elsevier Ltd; 2019. p. 263–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.03.003>

## **Anexos**

**Anexo 1. Acuerdo de confidencialidad**

Por la **parte reveladora**.....

Por la parte **receptora de la información**.....

**Identificación del  
proyecto**.....

**Protocolo De Investigación**

**VALOR DIAGNÓSTICO DE PROTEÍNA C REACTIVA COMO BIOMARCADOR EN  
SEPSIS NEONATAL TARDÍA ASOCIADO AL CUIDADO DE LA SALUD**

Entre los firmantes, identificados anteriormente, hemos convenido en celebrar el presente acuerdo de confidencialidad previa las siguientes **CONSIDERACIONES**

Que la información compartida en virtud del presente acuerdo está en custodia por la CLÍNICA SAN LUIS, y la misma es considerada sensible y de carácter restringido en su divulgación, manejo

y utilización. Dicha información es compartida en virtud del desarrollo del proyecto investigación Valor diagnóstico de Proteína C reactiva como biomarcador en sepsis neonatal tardía asociado al cuidado de la salud] como quedó identificado anteriormente.

0. Que la información custodiada por la CLÍNICA SAN LUIS ha sido desarrollada u obtenida legalmente, como resultado de sus procesos, programas o proyectos y, en consecuencias abarca documentos, datos, tecnología y/o material que considera único y confidencial, o que es objeto de protección a título de secreto industrial.

0. Que el presente acuerdo se realiza por un lado entre la parte receptora de la información como integrante del [proyecto de investigación, contrato o convenio identificado anteriormente] y por otro lado [proyecto investigación Valor diagnóstico de Proteína C reactiva como biomarcador en sepsis neonatal tardía asociado al cuidado de la salud] que, para el presente caso actual como **revelador, guarda y administrador** de la información en custodia por la CLÍNICA SAN LUIS.

En consecuencia, **las partes** se suscriben a las siguientes cláusulas:

**Primera. Objeto:** en virtud del presente **acuerdo de confidencialidad**, la **parte receptora**, se obliga a no divulgar directa, indirecta, próxima a remotamente, ni a través de ninguna otra persona o de sus subalternos o funcionarios, asesores o cualquier persona relacionada con ella, la **información confidencial** en custodia por la CLÍNICA SAN LUIS, así como también a no utilizar dicha información en beneficio propio ni de terceros.

**Segunda. Definición de información confidencial:** se entiende como **Información Confidencial**, para los efectos del presente acuerdo:

1. La información que no sea pública y sea conocida por la **parte receptora** con ocasión del proyecto de investigación y extensión.
2. Cualquier información societaria, técnica, jurídica, financiera, comercial, de mercado, estratégica, de productos, nuevas tecnologías, patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, modelos de negocios y/o cualquier otra relacionada con el **[proyecto de investigación identificado anteriormente]**, y/o cualquier otro ente relacionado con la estructura organizacional, bien sea que la misma sea escrita, oral o visual, o en cualquier forma tangible o no, incluidos los mensajes de datos (en la forma definida en la ley), de la cual, la **parte receptora** tenga conocimiento o a la que tenga acceso por cualquier medio o circunstancia en virtud de las reuniones sostenidas y/o documentos suministrados.
3. La que corresponda o deba considerarse como tal para garantizar el derecho constitucional a la intimidad, la honra y el buen nombre de las personas y deba guardarse la debida diligencia en su discreción y manejo en el desempeño de sus funciones.

**Tercera. Origen de la información confidencial:** provendrá de documentos suministrados en el desarrollo del proyecto y que tiene que ver con las creaciones del intelecto, transmitida verbal, visual o materialmente, por escrito en los documentos, medios electrónicos, discos ópticos, microfilmes, películas, e-mail u otros elementos similares suministrados de manera tangible o intangible, independiente de su fuente o soporte y sin que requiera advertir su carácter confidencial.

**Cuarta. Obligaciones de la parte receptora:** Se considerará como **parte receptora** de la **información confidencial** a la persona que recibe la información, o que tenga acceso a ella. La parte receptora se obliga a:

1. Mantener la **información confidencial** segura, usarla solamente para los propósitos relacionados con él, en caso de ser solicitada, devolverla toda (incluyendo copias de esta) en el momento en que ya no requiera hacer uso de la misma o cuando termine la relación, caso en el cual, deberá entregar dicha información antes de la terminación de la vinculación.

2. Proteger la **información confidencial**, sea verbal, escrita, visual, tangible, intangible o que por cualquier otro medio reciba, siendo legítimo custodio de esta la CLÍNICA SAN LUIS, restringiendo su uso exclusivamente a las personas que tengan absoluta necesidad de conocerla.

3. Abstenerse de publicar la **información confidencial** que conozca, reciba o intercambie con ocasión de las reuniones sostenidas.

4. Usar la **información confidencial** que se le entregue, únicamente para los efectos señalados al momento de la entrega de dicha información.

5. Mantener la **información confidencial** en reserva hasta tanto adquiera el carácter de pública.

6. Responder por el mal uso que le den sus representantes a la **información confidencial**.

7. Guardar la reserva de la **información confidencial** como mínimo, con el mismo cuidado con la que protege la **información confidencial**.

8. La **parte receptora** se obliga a no transmitir, comunicar revelar o de cualquier otra forma divulgar total o parcialmente, pública o privadamente, la **información confidencial** sin el previo consentimiento por escrito por parte de la CLÍNICA SAN LUIS.

**Parágrafo:** Cualquier divulgación autorizada de la **información confidencial** a terceras personas estará sujeta a las mismas obligaciones de confidencialidad derivadas del presente **Acuerdo** y la **parte receptora** deberá informar estas restricciones incluyendo la identificación de la información como confidencial.

**Quinta. Obligaciones de la parte reveladora:** Son obligaciones de la parte reveladora:

1. Mantener la reserva de la **información confidencial** hasta tanto adquiera el carácter de pública.

0. Documentar toda la **información confidencial** que transmita de manera escrita, oral o visual, mediante documentos, medios electrónicos, discos ópticos, microfilmes, películas, e-mails u otros elementos similares o en cualquier forma tangible o no, incluidos los mensajes de datos, como registro de esta para la determinación de sus alcances, e indicar específicamente y de manera clara e inequívoca el carácter confidencial de la información suministrada de la **parte receptora**.

**Sexta. Exclusiones a la confidencialidad:** La **parte receptora** queda relevada o eximida de la obligación de confidencialidad, únicamente en los siguientes casos:

1. Cuando la **información confidencial** haya sido o sea de dominio público. Si la información se hace de dominio público durante el plazo del presente acuerdo, por un hecho ajeno a la **parte receptora**, ésta conservará su deber de reserva sobre la información que no haya sido afectada.

0. Cuando la **información confidencial** deba ser revelada por sentencia en firme de un tribunal o autoridades competentes en desarrollo de sus funciones que ordenen el levantamiento de la reserva y soliciten el suministro de esta información. No obstante, en este caso la parte reveladora será la encargada de dar cumplimiento a la orden, restringiendo la divulgación a la información estrictamente necesaria, y en el evento de que la confidencialidad se mantenga, no eximirá a la parte receptora del deber de reserva.

0. Cuando la **parte receptora pruebe** que la **información confidencial** ha sido obtenida por otras fuentes.

0. Cuando la **información confidencial** ya la tenía en su poder la parte receptora antes de la entrega de la información reservada.

**Séptima. Responsabilidad:** la parte que contravenga el acuerdo será responsable ante la otra parte o ante los terceros de buena fe sobre los cuales se demuestre que se han visto afectados por la

inobservancia del presente **acuerdo**, por los perjuicios morales y económicos que estos puedan sufrir como resultado del incumplimiento de las obligaciones aquí contenidas.

**Octava. Solución de controversias:** Las partes se comprometen a esforzarse en resolver mediante los mecanismos alternativos de solución de conflictos cualquier diferencia que surja con motivo de la ejecución del presente **acuerdo**. En caso de no llegar a una solución directa para la controversia planteada, someterán la cuestión controvertida a las leyes colombianas y a la jurisdicción competente en el momento de presentarse la diferencia.

**Novena. Legislación aplicable:** Este **acuerdo** se registrará por las leyes de la República de Colombia y se interpretará de acuerdo con las mismas.

**Décima. Aceptación del Acuerdo:** Las partes han leído y estudiado de manera detenida los términos y el contenido del presente **Acuerdo** y por tanto manifiestan estar conformes y aceptan todas las condiciones.

En Bucaramanga, a los () días del mes de () de 20...

**Como Parte Receptora (Nombre, firma y cédula):**

**Por la parte reveladora (Nombre, firma y cédula):**