



**Concordancia de una calculadora de sepsis neonatal temprana y la guía de práctica
clínica colombiana en tres instituciones en Bogotá**

Autor:

Lina María Méndez Vargas

Ana María Morales Vélez

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Pediatra

Bogotá- Colombia

2022

**Concordancia de una calculadora de sepsis neonatal temprana y la guía de práctica
clínica colombiana en tres instituciones en Bogotá**

Autor

Lina María Méndez Vargas

Ana María Morales Vélez

Tutores

Reinaldo Prieto Jure

María Alejandra Palacios Ariza

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá- Colombia

2022

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Concordancia de una calculadora de sepsis neonatal temprana y la guía de práctica clínica colombiana en tres instituciones en Bogotá

Instituciones participantes: Hospital Universitario Mayor Méderi - Clínica Universitaria Colombia - Clínica Reina Sofía

Tipo de investigación: Estudio con enfoque cuantitativo, de tipo observacional analítico de concordancia y temporalidad retrospectiva.

Investigador principal: Lina María Méndez Vargas, Ana María Morales Vélez

Asesor clínico o temático: Reinaldo Prieto Jure

Asesor metodológico: María Alejandra Palacios Ariza

1	Contenido	
1.	Introducción	8
1.1	<i>Planteamiento del problema</i>	8
1.2	<i>Justificación</i>	9
2.	Pregunta de investigación	16
3.	Objetivos	16
3.1	<i>Objetivo general</i>	16
3.2	<i>Objetivos específicos</i>	16
4.	Formulación de hipótesis	17
5.	Metodología	17
6.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	17
6.2	<i>Población y muestra</i>	17
6.3	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	18
6.4	<i>Tamaño de muestra</i>	18
6.5	<i>Muestreo</i>	19
6.6	<i>Definición y operacionalización de variables</i>	19
6.6.1	<i>Definiciones y Operacionalización de variables</i>	19
6.7	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	25
6.8	<i>Plan análisis de datos</i>	25
7.	Aspectos éticos	27
7.1	<i>Categoría de la investigación</i>	27
7.2	<i>Uso de datos personales</i>	28
7.3	<i>Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación</i>	29
8.	Administración del proyecto	29
8.1	<i>Presupuesto</i>	29
8.2	<i>Cronograma</i>	31
9.	Resultados	32
9.1	<i>Incidencia de Sepsis Neonatal Temprana (SNT)</i>	36
9.2	<i>Impacto teórico de la calculadora de sepsis neonatal temprana versus la guía de práctica clínica (GPC) colombiana</i>	36
9.3	<i>Casos EOS confirmados</i>	38
10.	Discusión	39

11.	Conclusiones	43
12.	Referencias	44

Resumen

Introducción: El diagnóstico y tratamiento de sepsis neonatal temprana (SNT) en Colombia están regidos por la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social publicada en el 2013, documento que desaconseja el uso de escalas u otras herramientas en el abordaje de esta patología. Sin embargo, la literatura mundial reciente soporta el uso de la calculadora de sepsis neonatal como un instrumento útil y seguro para la identificación del riesgo de SNT

Objetivo: Determinar la concordancia entre las recomendaciones clínicas obtenidas de la guía de práctica clínica colombiana para el manejo de sepsis neonatal (temprana), y las obtenidas de la implementación de una calculadora de sepsis neonatal temprana, en tres Instituciones de tercer nivel en Bogotá.

Metodología: Estudio multicéntrico, observacional analítico de concordancia con recolección retrospectiva. Se incluyeron neonatos que nacieron entre enero de 2017 y diciembre de 2019, ≥ 34 semanas de gestación y fueron ingresados en la unidad neonatal por sospecha de sepsis neonatal temprana. Se evaluó tanto la incidencia de SNT como la proporción de lactantes recomendados para antibióticos por GPC colombiana versus la aplicación teórica de la calculadora de sepsis neonatal.

Resultados: Cuatrocientos setenta (1.71%) de los veintitrés mil cuatrocientos noventa y siete nacimientos mayores de 34 semanas atendidos fueron ingresados y manejados en la sala de atención postnatal por sospecha de sepsis neonatal temprana. El 41.7% eran de sexo femenino, con una gestación mediana 37.14 semanas (RIC: 3.43 semanas) y peso al nacer mediano 2700 gr (RIC: 716 gr). Siete pacientes fueron confirmados por hemocultivos con sepsis neonatal temprana, siendo el *Streptococcus* del grupo B el microorganismo más frecuente (57%; IC95%: 18,40-90,10). Se presentó una muerte en el grupo de pacientes con sepsis neonatal, lo que equivale a una tasa de letalidad de 14.3%. La incidencia de sepsis neonatal temprana global fue estimada en 0.233 por 1000 RNV. Al dicotomizar las recomendaciones siguiendo 2 escenarios diferentes, inequívoco y cauteloso, el nivel de acuerdo entre calculadora y GPC no superó el 20% (6% Vs. 14%, respectivamente), es decir una concordancia pobre.

Conclusiones: La GPC presenta una baja concordancia con la calculadora de Kaiser Permanente, en donde esta tuvo una mejor capacidad predictiva al detectar todos los recién nacidos con sepsis neonatal. Si bien el uso de la calculadora podría acarrear las ventajas clínicas y administrativas mencionadas, se justifica realizar más estudios prospectivos sobre la seguridad de la implementación de la calculadora, teniendo en cuenta las prácticas entre los diferentes servicios de atención médica en el contexto colombiano.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La sepsis es considerada un síndrome clínico de origen infeccioso, que puede estar asociado o no a enfermedad sistémica. La sepsis neonatal se clasifica en dos grandes grupos dependiendo del tiempo de aparición de los signos y síntomas: la sepsis neonatal temprana ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida y generalmente está relacionada con la transmisión vertical, mientras que la sepsis neonatal tardía se presenta después de las 72 horas de vida hasta el final del periodo neonatal, siendo su etiología adquirida en la comunidad o en el hospital (1).

En la sepsis neonatal temprana (SNT), el recién nacido se infecta vía ascendente a partir del tracto genital materno, lo que puede desencadenar trabajo de parto pretérmino y por consiguiente nacimientos prematuros (2). El agente causal más frecuentemente descrito en la literatura es el *Streptococcus* del grupo B (SGB). Sin embargo, la incidencia de este ha disminuido de forma importante a partir de la implementación del tamizaje materno con el cultivo recto vaginal, así como la aplicación de profilaxis antibiótica intraparto, estrategias que han logrado modificar los agentes etiológicos de la enfermedad, considerando actualmente a *Escherichia Coli* como uno de los principales microorganismos relacionados con esta patología (3).

Años atrás, la incidencia para SNT se estimó en 3 a 4 casos por 1.000 nacidos vivos, lo que impulsó a la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) a desarrollar guías basadas en factores de riesgo para la prevención de infección neonatal de inicio temprano por *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus* del grupo B en 1992. Posteriormente, se consolidó toda la información y se implementó en el consenso avalado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), AAP y ACOG en 1996 (3,4).

En el 2002 y 2010 se incluyeron otras recomendaciones específicas para el manejo de recién nacidos con riesgo de sepsis de inicio temprano, obteniendo una disminución marcada de la incidencia hasta valores de 0.3 a 0.8 casos por cada 1000 recién nacidos en Europa y Estados

Unidos, con una mortalidad global de 5 a 10%, lo que impactó favorablemente en la morbimortalidad producida por esta (3,4).

En la actualidad, ha aumentado la preocupación debido a la exposición de los neonatos en riesgo de presentar esta patología tanto a la toma de laboratorios, como al inicio de tratamiento antibiótico empírico, razón por la cual en el 2011, Puopolo et al. utilizaron los factores maternos y el estado clínico del recién nacido para evaluar el riesgo y predecir la probabilidad de presentar sepsis neonatal de inicio temprano, lo que condujo a la construcción de una calculadora del riesgo de sepsis neonatal temprana por el Grupo de Kaiser Permanente, con el fin, de establecer que pacientes realmente requieren alguna intervención (5).

El diagnóstico y tratamiento de SNT en Colombia están regidos por la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social publicada en el 2013, documento que desaconseja el uso de escalas u otras herramientas en el abordaje de esta patología (1). Sin embargo, la literatura mundial reciente soporta el uso de la calculadora de sepsis neonatal como un instrumento útil y seguro para la identificación del riesgo de SNT, equiparable con los criterios previamente establecidos. Resulta de forma adicional como una estrategia para reducir la extracción de sangre injustificada para toma de laboratorios, el manejo empírico con antibióticos, así como la resistencia antimicrobiana y la admisión en la Unidad Neonatal (6).

1.2 Justificación

La sepsis neonatal temprana no solo constituye una patología potencialmente mortal, también contribuye al desarrollo de múltiples desenlaces desfavorables, para el individuo, la familia y el sistema de salud, a corto y largo plazo. Por lo anterior, se han planteado múltiples estrategias, dirigidas a la reducción de resultados no deseados, siendo la calculadora neonatal una de las más relevantes.

Dentro de los múltiples impactos clínicos evaluados en países de Norte América y Europa a partir del uso de la calculadora neonatal, se ha evidenciado que es un método económico y seguro que reduce los días de estancia hospitalaria y la separación binomio madre-hijo (7), favoreciendo la tasa de éxito de lactancia materna como único alimento, que en condiciones ideales debe recibir un lactante por los primeros 6 meses (6,8,9). Uno de los aspectos más

estudiados es el uso racional de antibióticos, y la reducción significativa de su prescripción, la disminución de efectos adversos como múltiples canalizaciones, flebitis, alteración del microbioma intestinal, disminución en el número de ingresos en las unidades de cuidado neonatal, toma de laboratorios de seguimiento, toma de hemocultivos y en prevención futura, el desarrollo de enfermedades crónicas como alergias, Diabetes Mellitus tipo II y enfermedad inflamatoria intestinal (5,7–21).

Otro de los aspectos que es relevante incorporar, es el hecho de que la aplicación de la calculadora neonatal se ha comparado con el uso convencional de los lineamientos mundialmente establecidos. En un estudio multicéntrico realizado por Nitin Goel et al, en Reino Unido en el 2018, se estableció que la seguridad en los neonatos evaluados, es equiparable a la del uso de los lineamientos convencionales. Sin embargo, la diferencia radica en los impactos clínicos benéficos antes mencionados. No obstante, el éxito de la implementación del uso de la calculadora neonatal, requiere de personal altamente calificado en su ejecución e instituciones que dispongan del recurso financiero, tecnológico y humano (11).

Para el desarrollo del presente estudio, se realizó una amplia búsqueda de la literatura para evaluar la pertinencia en Colombia. La sepsis bacteriana, representa una mortalidad del 16,8%. Según el informe de Así vamos en salud del 2017 (22). Este porcentaje tiende a aumentar con él tiempo, por lo cual es una meta disminuir la morbilidad y mortalidad, en el territorio según lo planteado en el plan decenal de salud pública 2012-2021 (23).

Dentro de los datos del Registro Especial de Prestadores de servicios de Salud (REPS) a abril de 2019 en Colombia, se cuentan con unidades de cuidado intermedio, intensivo y básico neonatal, distribuidas en 324 camas de cuidado intermedio, 306 de cuidado intensivo y 261 de cuidado básico (24). En otros países se ha calculado, que el ingreso de un recién nacido a la unidad de cuidado neonatal, genera un costo en salud de hasta 500 millones de dólares cada año, fruto del pago de días de estancia hospitalaria, procedimientos invasivos, entre otros (25). En Colombia a partir de un estudio realizado por la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A en el año 2015 (26), se pudieron establecer los costos exactos del tratamiento de un niño con sepsis neonatal temprana, obteniendo los siguientes resultados:

- Costo de un neonato para ser tratado 7 días en tratamiento con Ampicilina \$5.972.929,69
- Costo de un neonato para ser tratado 7 días con Gentamicina \$6.004.229,96
- Costo de un neonato para ser tratado 7 días con Amikacina \$5.947.560,98

En el mismo estudio, se establecieron los costos de las pruebas diagnósticas complementarias que se usan frecuentemente en el diagnóstico de sepsis neonatal temprana y los insumos necesarios para realizar profilaxis. En el estudio refieren que el 13% de las mujeres gestantes en Colombia tienen al menos un factor de riesgo para el desarrollo de SNT en el producto, y que teniendo en cuenta que en el 2013 nacieron 658.835 niños, el coste presupuestal realizado tuvo en cuenta el 13% de todos los nacimientos, obteniendo los siguientes resultados en promedio:

- Hemocultivo \$430.612.259,22
- Hemograma \$150.587.391,24
- Proteína C reactiva \$245.677.406,83
- Punción lumbar \$5.984.579,81
- Uso de incubadora en instituciones de tercer nivel \$15.657.704.702,64
- Unidad de cuidado intensivo neonatal en instituciones de segundo y tercer nivel \$63.228.938.392,62

Estas cifras representan el alto costo en salud que resulta el diagnóstico y tratamiento de pacientes con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana. Por lo anterior, aplicar una herramienta que disminuya el número de falsos positivos, así como las intervenciones realizadas permitirá realizar gestión y favorecer los impactos clínicos en la población, disminuyendo costos, morbimortalidad y optimizando los recursos, disponibilidad para atención y capacidad de atención a otras patologías en las unidades de cuidado neonatal del país, contribuyendo con el plan decenal de salud de la República de Colombia (23,26).

Finalmente, es importante tener en cuenta que en la actualidad la toma de decisiones clínicas para el diagnóstico y manejo de SNT en Colombia está basada en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social publicada en el 2013, documento que limita el

uso de herramientas adicionales como la calculadora de sepsis neonatal. Sin embargo, la literatura reciente encontrada a nivel mundial considera la utilidad de la misma para la práctica clínica.

Marco Teórico

La sepsis neonatal de inicio temprano es una patología potencialmente fatal de alto impacto biológico, social y económico, con una mortalidad global del 5 al 10%, la incidencia se calcula en 0.3 a 0.8 de cada 1000 recién nacidos vivos mayores de 35 semanas en Europa y Estados Unidos, con un descenso del 30% posterior a la implementación de antibioticoterapia profiláctica intraparto dirigida a tratar la infección por *Streptococcus agalactiae*, estrategia propuesta en la última década por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (3,4). Las tasas en América Latina no se encuentran del todo definidas por falta de estudios y variabilidad poblacional, sin embargo, la Red Latinoamericana de Unidades neonatales reporta el 1.37% de ingresos hospitalarios a causa de esta patología para el año 2018 (27).

Por otra parte, constituye una causa importante de separación materna, lo que repercute en la alimentación con lactancia materna exclusiva y la creación del vínculo afectivo madre-hijo, debido al requerimiento de ingreso a la unidad de cuidado neonatal para el suministro de antibioticoterapia. Cabe resaltar que aproximadamente el 10 al 15% de los recién nacidos vivos son estudiados por riesgo de sepsis neonatal, no obstante, solo el 5 al 10% reciben manejo empírico de amplio espectro. La exposición a antimicrobianos de forma temprana se ha asociado con aumento en la resistencia bacteriana, sibilancias recurrentes, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, enterocolitis necrosante en edades mayores y aumento en mortalidad neonatal; desenlaces secundarios a la alteración del microbiota intestinal (5,17,18).

La sepsis neonatal se define como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica durante el primer mes de vida, los cuales pueden estar o no asociados a cambios hemodinámicos y son secundarios la presencia de microorganismos patógenos en fluidos estériles como sangre o LCR. (8,28)

Se clasifica según el tiempo de presentación en sepsis temprana EOS (Early Onset Sepsis) y sepsis tardía. La primera definida como la infección confirmada por cultivo de sangre o LCR, con una especie bacteriana patógena aislada desde el nacimiento hasta las primeras 72 horas de vida o en caso de infección por *S. agalactiae* hasta los 7 días de edad postnatal (8,28).

La vía de adquisición de la infección ocurre durante el momento del parto y secundario a esto los principales agentes etiológicos van a ser los microorganismos del tracto genitourinario de la madre, dentro de los cuales se encuentran: *E. coli*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes* y otros gram negativos (8). La sepsis neonatal tardía se define como la presencia de infección confirmada en fluidos estériles después de las 72 horas del nacimiento y ocurre principalmente en recién nacidos con larga estancia hospitalaria, dentro de los patógenos se encuentran cocos gram positivos, especialmente *Staphylococcus* coagulasa negativos, *S. aureus* y gram negativos.

Existen factores de riesgo que han demostrado gran relevancia clínica dependientes del recién nacido tales como la prematuridad, el bajo peso al nacer y el APGAR bajo a los 5 minutos de vida. Adicionalmente, algunos de dependencia materna tales como fiebre, ruptura de membranas mayor a 18 horas, cultivos recto-vaginales positivos para *S. agalactiae* y corioamnionitis definida como cavidad hiperémica y líquido amniótico fétido, variables que han de ser tomadas en cuenta a la hora de evaluar cualquier recién nacido.

El enfoque y diagnóstico precoz de la sepsis neonatal temprana tiene un impacto en la reducción de la morbimortalidad, por lo que se han descrito múltiples estrategias para su diagnóstico oportuno, dentro de los cuales se destacan modelos de predicción de riesgo de sepsis temprana basados en la integración de variables objetivas de parámetros perinatales esenciales y la estratificación clínica del recién nacido (29).

La calculadora de sepsis desarrollada por Kaiser Permanente North California (Tabla 2) se basa en el modelo de predicción de riesgo para el manejo de neonatos susceptibles de desarrollar sepsis temprana, esta herramienta incorpora dos modelos predictivos entrelazados entre sí. El primer modelo considera las variables de riesgo para EOS como el tiempo de gestación, estado materno de tamizaje de cultivo recto vaginal, duración de la ruptura de membranas, temperatura aumentada materna anteparto y el uso de antibiótico intraparto de acuerdo con las guías de recomendación. El segundo modelo evalúa e involucra hallazgos al

examen físico neonatal, como modificadores del riesgo, dando así un puntaje total integrado (5).

El uso apropiado de la calculadora de sepsis permite obtener una estratificación de riesgo y así mismo un conjunto de recomendaciones respectivas, acerca del manejo médico en cuanto a medidas de seguimiento e inicio de cubrimiento farmacológico, frente a la sospecha de sepsis neonatal temprana con el fin de resguardar el uso de antibióticos, solo para aquellos pacientes en quien se genere la recomendación y de forma adicional mantener en vigilancia a aquellos con potencial riesgo de complicación (29).

Partiendo del reto que representa el abordaje de esta patología en las unidades de cuidado neonatal por la inespecificidad de los signos y síntomas, junto a la diversidad de criterio médico, la implementación de un mecanismo objetivo de estudio resulta una herramienta útil en la práctica clínica (17).

Tabla 2. Calculadora de sepsis temprana desarrollada por Kaiser Permanente North California (30)

Predictor	Escenario
Incidencia de sepsis temprana	0,3 por cada 1000 nacidos vivos 0,4 por cada 1000 nacidos vivos 0,5 por cada 1000 nacidos vivos 0,6 por cada 1000 nacidos vivos
Edad gestacional	En semanas y días
Ruptura prolongada de membranas	Horas
Estado materno de estreptococo del grupo B	Negativo Positivo Desconocido
Tipo de antibiótico intraparto	Antibióticos de amplio espectro > 4 h antes del nacimiento Antibióticos de amplio espectro 2-3- 9 horas antes del nacimiento Antibióticos específicos para <i>Streptococcus agalactiae</i> < 2 horas al nacimiento

Riesgo de sepsis temprana después del examen clínico	Riesgo por 1000/nacidos vivos	Recomendación clínica	Monitoreo
Buena apariencia		No cultivar y no uso de antibióticos	Monitoreo de rutina
Equivoca		Hemocultivo	Monitoreo de signos vitales cada 4 horas durante 24 horas
Clínicamente enfermo		Antibiótico empírico	Monitorio en unidad de cuidado intensivo

Clasificación de la apariencia clínica

Enfermedad clínica	<ol style="list-style-type: none"> 1.Requerimiento persistente de CPAPN/CNAF / VMI (fuera de la sala de parto) 2.Inestabilidad hemodinámica – Soporte vaso activo 3.Encefalopatía neonatal / Depresión perinatal <ul style="list-style-type: none"> - Convulsiones - APGAR < a los 5 minutos 4. Requerimiento de O2 suplementario > 2 horas para mantener SatO2 > 90%
Presentación equivocada	<ol style="list-style-type: none"> 1.Anormalidad fisiológica que persiste > 4 horas <ul style="list-style-type: none"> -Taquicardia (FC > 160 lpm) -Taquipnea (FR > 60) -Inestabilidad térmica -Distrés respiratorio (quejido o retracciones) 2. Dos o más anormalidades fisiológicas > 2 horas
Buena apariencia	<ol style="list-style-type: none"> 1. No hay anormalidades fisiológicas persistentes

* CPAPN Presión positiva continua en vía aérea nasal, CNAF Cánula nasal de alto flujo, FR frecuencia respiratoria, FC Frecuencia Cardíaca

* Tablas adaptadas de Kaiser Permanente North California

2. Pregunta de investigación

En recién nacidos de 34 o más semanas de gestación con sospecha de sepsis neonatal temprana, ¿Cuál es la concordancia entre las recomendaciones clínicas obtenidas de la guía de práctica clínica colombiana para el manejo de sepsis neonatal (temprana) y las obtenidas de la implementación de una calculadora de sepsis neonatal temprana, en tres Instituciones de tercer nivel en Bogotá?

Tabla 1. Pregunta de investigación con estrategia PICO

P	Recién nacidos de 34 o más semanas de gestación con sospecha de sepsis neonatal temprana
I	Guía de práctica clínica Colombiana de sepsis neonatal temprana
C	Aplicación de la calculadora de sepsis temprana neonatal
O	Recomendación clínica de inicio de terapia antibiótica.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar la concordancia entre las recomendaciones clínicas obtenidas de la guía de práctica clínica colombiana para el manejo de sepsis neonatal (temprana), y las obtenidas de la implementación de una calculadora de sepsis neonatal temprana, en tres Instituciones de tercer nivel en Bogotá (Clínica Universitaria Colombia, Clínica Reina Sofía y Hospital Universitario Mayor Méderi).

3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar sociodemográfica y clínicamente la población de recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal en tres instituciones de tercer nivel de Bogotá.
2. Establecer el tipo de tratamiento sugerido posterior a la evaluación del neonato, tanto por GPC como por calculadora.

3. Establecer la incidencia de sepsis neonatal temprana.
4. Estimar el grado de acuerdo entre las recomendaciones de la Guía de práctica clínica de Colombia para SNT y la calculadora de sepsis neonatal con respecto al inicio de antibioticoterapia.

4. Formulación de hipótesis

5.1 Hipótesis nula

Existe concordancia entre las recomendaciones para el inicio de antibioticoterapia y hospitalización en recién nacidos con sospecha de SNT dadas por la GPC colombiana y la calculadora de sepsis neonatal temprana del grupo de Kaiser Permanente.

5.2 Hipótesis alterna

No hay un grado de acuerdo entre las recomendaciones acerca del inicio de antibioticoterapia y el ingreso a unidad de recién nacidos dadas por la GPC colombiana y la calculadora de sepsis neonatal del grupo de Kaiser permanente en neonatos con sospecha de SNT.

5. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio con enfoque cuantitativo, de tipo observacional analítico de concordancia y temporalidad retrospectiva.

6.2 Población y muestra

Todos los recién nacidos con edad gestacional mayor a 34 semanas con sospechas de sepsis neonatal temprana en las unidades neonatales de la Clínica Universitaria Colombia, Hospital Universitario Mayor Méderi y Clínica Reina Sofía, que cumplan los criterios de inclusión establecidos.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Recién nacidos mayores a 34 semanas.
- Sospecha de sepsis neonatal temprana definida como cualquier recién nacido menor de 72 horas a los que se le solicitó hemograma o hemocultivo y paraclínicos de respuesta inflamatoria sistémica (como por ejemplo PCR, VSG, procalcitonina (32))
- Nacidos en las instituciones de salud participantes: Clínica Universitaria Colombia, Hospital Universitario Mayor Méderi y Clínica Reina Sofía.

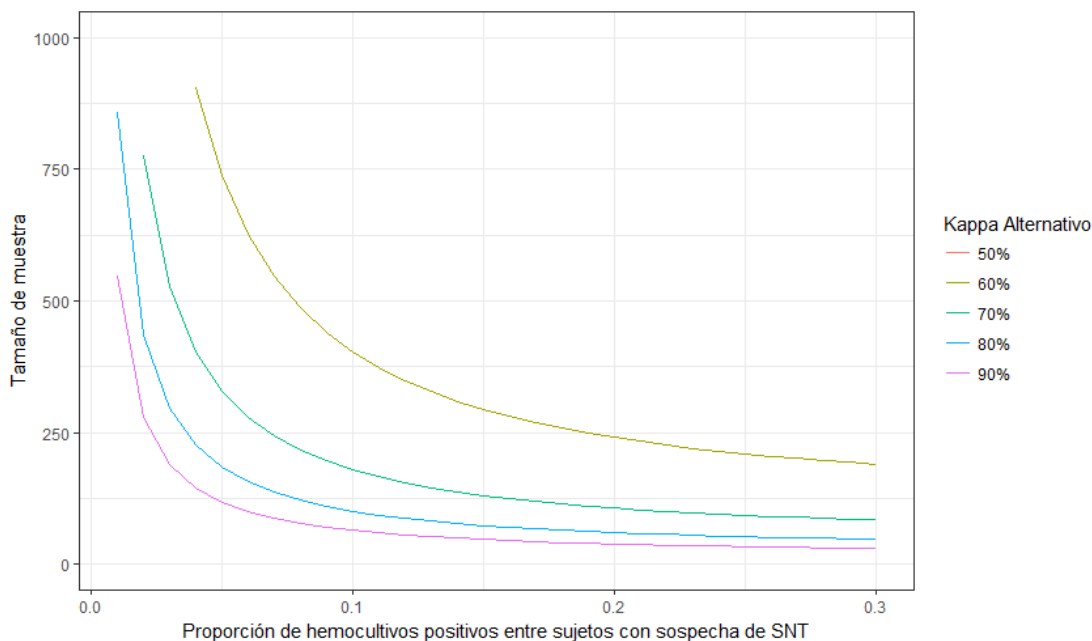
6.3.2 Criterios de exclusión:

- Anormalidades cromosómicas o anomalías congénitas mayores.
- Sospecha de asfixia perinatal.

6.4 Tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de muestra requerido para un estudio de concordancia entre dos calificadores (GPC y calculadora) con decisión binaria de asignar medicamento o no. Se estimaron tamaños de muestra para distintas proporciones de decisiones acertadas, definidas como recomendación de antibiótico y hemocultivo positivo, y para distintas Hipótesis alternas sobre el Kappa de Cohen. Se utilizó el método de correlación común para el cálculo (33).

Gráfico 1. Tamaños de muestra para distintas proporciones de decisiones acertadas, definidas como recomendación de antibiótico y hemocultivo positivo



De entre estas opciones, se seleccionaron la hipótesis alterna de Kappa de 80%, y una proporción de asignaciones acertadas de un 5%, obteniendo un tamaño de muestra mínimo de 185 sujetos. Este tamaño de muestra se consideró adecuado según la frecuencia de sospecha de sepsis temprana en neonatos reportada del 26% (34). Sin embargo, este trabajo consideró importante tener la totalidad de pacientes que requirieron manejo en UCIN por sospecha de sepsis neonatal temprana.

6.5 Muestreo

Muestreo no probabilístico a conveniencia de todos los recién nacidos que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

6.6 Definición y operacionalización de variables

6.6.1 Definiciones y Operacionalización de variables

Tabla 5. Operacionalización de variables

Nombre	Definición	Naturaleza	Escala	Operacionalización
Caracterización sociodemográfica				
Fecha de nacimiento	Día, mes y año de nacimiento, que se encuentran registrados en el nacido vivo.	Cuantitativa	Discreta	DD/MM/AAAA
Sexo	Sexo de recién nacidos	Cualitativa	Nominal	0- Femenino 1- Masculino 2- Indeterminado
EPS	Entidad promotora de salud a la que se encuentra afiliado el paciente	Cualitativa	Discreta	1- Sanitas 2- Compensar 3- Sura 4- Nueva EPS 5- Famisanar 6-Otras
Régimen	Régimen al que se clasifica cada paciente, según su aporte monetario	Cualitativa	Discreta	1- Contributivo 2- Subsidiado 3- Medicina Prepagada/ complementaria
Peso	Peso en gramos del paciente	Cuantitativa	Discreta	gr
Talla	Talla en cm del paciente	Cuantitativa	Continua	cm
Control prenatal	4 o más controles prenatales	Cualitativa	Discreta	0- No 1- Si
Edad de la madre	Años cumplidos al momento del parto	Cuantitativa	Discreta	# años
Cultivo Urinario positivo para SGB (madre)	Reporte de SGB presente en un aislamiento urinario, durante el tercer trimestre de gestación	Cualitativa	Nominal	0- Negativo 1- Positivo 2- Desconocido
Dirección	Dirección de vivienda de la madre	Cualitativa	Nominal	Dirección

	en el momento de la gestación			
VARIABLES CALCULADORA				
Edad gestacional en semanas	Número de semanas cumplidas al nacer	Cuantitativa	Discreta	Semanas (34- 43)
Edad gestacional en días	Número de días cumplidos al nacer para completar la semana	Cuantitativa	Discreta	Días (0-6)
Temperatura ante parto (madre)	Temperatura de la madre (ante parto) en grados centígrados	Cuantitativa	Continua	°C
Ruptura de membranas	Tiempo en horas de la ruptura de membranas	Cuantitativa	Discreta	Horas
Tamización SGB	Cultivo recto-vaginal materno para SGB	Cualitativa	Nominal	0- Negativo 1- Positivo 2- Desconocido
Profilaxis ante parto (ABT)	Administración de antibioticoterapia antes del nacimiento	Cualitativa	Nominal	1- BSA => 4 horas 2- BSA 2 – 3.9 horas 3- GBS >2 horas 4- Ninguno o cualquier ABX < 2horas
ASPECTO CLÍNICO DEL BEBE				
Frecuencia cardiaca al nacer	Número de latidos por minuto que presenta el paciente, en el nacimiento	Cuantitativa	Discreta	# LPM
Frecuencia respiratoria al nacer	Número de respiraciones por minuto que presenta el paciente, en el nacimiento	Cuantitativa	Discreta	# RPM
Distrés respiratorio al nacer	Presencia de signos de dificultad respiratoria en el paciente al nacer	Cualitativa	Nominal	0- No 1- Quejido 2- Retracciones 3- Ambos

Temperatura al nacer	Temperatura del paciente (al momento de nacer) en grados centígrados	Cuantitativa	Continua	°C
SatO2 al nacer	Porcentaje de saturación de oxígeno en el paciente al nacer	Cuantitativa	Discreta	%
Ira evolución del bebe	Primer registro médico digital o manual que consigna la evaluación clínica del paciente	Cuantitativa	Discreta	# hora
Frecuencia cardiaca primera evolución	Número de latidos por minuto que presenta el paciente, en la primera evolución posterior al nacimiento	Cuantitativa	Discreta	# LPM
Frecuencia respiratoria primera evolución	Número de respiraciones por minuto que presenta el paciente, en la primera evolución posterior al nacimiento	Cuantitativa	Discreta	# RPM
Distrés respiratorio primera evolución	Presencia de signos de dificultad respiratoria, en la primera evolución posterior al nacimiento	Cualitativa	Nominal	0- No 1- Quejido 2- Retracciones 3- Ambos
Temperatura a las primera evolución	Temperatura del paciente (registrada en la primera evolución) en grados centígrados	Cuantitativa	Continua	°C
SatO2 primera evolución	Porcentaje de saturación de	Cuantitativa	Discreta	%

	oxígeno en el paciente, en la primera evolución posterior al nacimiento			
Requerimiento O2	Oxígeno suplementario administrado por un dispositivo externo, para obtener una Saturación de oxígeno >90%	Cualitativa	Nominal	0- No 1- CPAPN 2- CNAF 3- VMI 4- Oxígeno por cánula >2 h para sostener una SAT > 90%
Soporte vaso activo	Uso de medicamentos vasoactivos en el paciente	Cualitativa	Nominal	0- No 1- SI
Clasificación y manejo clínico				
Clasificación según calculadora	Clasificación según el estado clínico del paciente, a partir del puntaje obtenido en la calculadora de sepsis neonatal	Cualitativa	Nominal	1- Buena apariencia 2- Equivoco 3- Enfermedad clínica
Antibioticoterapia Profiláctica (GPC)	Uso de antibiótico empírico para SNT	Cualitativa	Nominal	0-No 1-Observación 2-SI
Procedimientos invasivos	Realización de procedimientos invasivos (IOT, catéter central, etc.) en RN con sospecha de SNT	Cualitativa	Nominal	0- No 1- Si
Estancia hospitalaria	Número de días de hospitalización	Cuantitativa	Discreta	Días
Paraclínicos				
Hemocultivos	Reporte de gérmenes presente en un aislamiento de	Cualitativa	Nominal	0- Negativo 1- Positivo 2- Desconocido

	sangre, del recién nacido			
Germen aislado	Nombre de microorganismo evidenciado en el cultivo en sangre	Cualitativa	Nominal	Nombre del germen
Recuento absoluto leucocitos	Número absoluto de leucocitos reportados en el hemograma del paciente	Cuantitativa	Discreta	#LPC
Recuento absoluto neutrófilos	Número absoluto de neutrófilos reportados en el hemograma del paciente	Cuantitativa	Discreta	#NPC
Índice infeccioso (I/T)	Valor obtenido de la división del número de neutrófilos inmaduros sobre el número total de leucocitos	Cuantitativa	Continua	%
Proteína C reactiva	Valor del marcador de respuesta inflamatoria aguda, tomado al recién nacido	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Radiografía tórax	Imagen diagnóstica tomada a pacientes con presencia de dificultad respiratoria	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 0- Opacidades intersticiales 1- Opacidades alveolares 2- Neumotórax 3- Consolidación 4- Normal 5- No aplica

6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Las fuentes de información fueron secundarias, se recogieron los datos a partir de historias clínicas, sin tener contacto con paciente. Dicha información fue digitada y custodiada por los investigadores principales. Las historias clínicas fueron obtenidas por medio electrónico a través del Software Sophia versión 5.3.6. y Avicena para la Clínica Universitaria Colombia y Reina Sofia, y por el Software Servinte versión 1.14.0.0 para el Hospital Universitario Mayor Mederi. Con respecto a los resultados de paraclínicos, se obtuvieron por el Software Ares versión 1.2 (CUC y CRS) y Atenea versión 1.15.1168 (Mederi).

Los datos que se extrajeron de las historias clínicas y centrales de laboratorio se tabularon para su posterior análisis de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel (Versión 365, Microsoft Corporation, Washington, EE. UU.). Se empleó un software libre (R Versión y RStudio versión 1.0.136, Free Software Foundation, Massachusetts, EE. UU.) para la realización del análisis estadístico de concordancia de este trabajo de investigación

6.8 Plan análisis de datos

A continuación, se describe el análisis estadístico que se realizó con los datos obtenidos para alcanzar cada objetivo específico.

Tabla 6. Plan de análisis estadístico por objetivo específico

Objetivo Específico	Tipo de análisis	Descripción de resultados
Caracterizar sociodemográfica y clínicamente la población de recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal en tres instituciones de tercer nivel de Bogotá.	Análisis descriptivo	Distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Presentación de gráficos barras, líneas. Medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, según sea su distribución. Presentación de gráficos en histogramas.
Establecer el tipo de tratamiento sugerido posterior a la evaluación del neonato, tanto por GPC como por calculadora.	Análisis descriptivo	Distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Presentación en tabla de frecuencias.
Establecer la incidencia de sepsis neonatal temprana.	Análisis descriptivo	Cálculo de incidencia acumulada de diagnóstico de sepsis neonatal temprana

Estimar el grado de acuerdo entre las recomendaciones de la Guía de práctica clínica de Colombia para SNT y la calculadora de sepsis neonatal con respecto al inicio de antibioticoterapia.	Análisis bivariado	Se utilizará el coeficiente Kappa para evaluar la concordancia entre las recomendaciones de la GPC Colombiana para sepsis neonatal temprana y las conductas adoptadas por los profesionales de salud tratantes. Se interpretará el nivel de concordancia según Landis y Koch (35), así: <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 0.2 = Pobre - 0.21-0.4 = Débil - 0.41-0.6 = Moderada - 0.61-0.8 = Buena - 0.81-1 = Excelente
---	--------------------	--

Para garantizar una adecuada precisión y validez del estudio, se implementarán diferentes estrategias para evitar sesgos de selección, información y confusión. A continuación, se detallan las diferentes estrategias de control teniendo en cuenta el tipo de sesgo.

Tabla 7. Estrategias de control según tipo de sesgo a evitar

Sesgo	Descripción	Estrategia control
Selección	Diferencia entre participantes y no participantes	Para la selección de la muestra se definieron criterios de inclusión (los cuales deben cumplirse en su totalidad para ingresar algún caso como parte del estudio) y criterios de exclusión (con al menos un criterio de exclusión no se tendrá en cuenta ese caso). Se realizará el cálculo de la incidencia real de SNT.
	No respuesta en relación con valores faltantes	Se realizará la imputación de datos en aquellos cuestionarios en donde el número de datos faltantes corresponda a $> 10\%$
Información	Observador	<p>Personal idóneo recolectará la información, diligenciará los formatos, y alimentará/analizará la base de datos. Se capacitará a los investigadores para la recolección de datos mediante el instrumento diseñado en Microsoft Excel.</p> <p>Al ser un estudio retrospectivo que requiere la utilización de variables para determinar la variable de aspecto clínico que será utilizada en la implementación de la calculadora neonatal se asignará doble observador, se utilizarán dichas decisiones que sean concordantes. De no ser</p>

		concordantes, se solicitará la opinión de un tercer evaluador (neonatología o infectología pediátrica) que definirá a que grupo debe pertenecer dicho paciente.
	Calidad de la información	Al 5% de los datos se le verificará la calidad del dato contra historia clínica. Si no existe claridad en la información de las historias clínicas, laboratorios o imagen diagnósticas (formatos incompletos, ilegibles, contradictorios o con vacíos de información), no se asumirán respuestas de los profesionales que realizaron la atención y se diligenciará con el comodín 9999. Se realizará la imputación de datos en variables que no tengan más del 10% de datos perdidos
	Instrumento	Se elaborará un formato en Microsoft Excel® para facilitar la recolección y verificar la calidad de los datos recolectados. Dicho formato incluirá todas las variables y explicará adecuadamente la forma de recolectar cada uno de los datos correspondientes. Adicionalmente se contará en todos los dispositivos electrónicos del equipo de trabajo con la aplicación de la calculadora neonatal “Early-Onset Sepsis Calculator” de la Doctora Puoppolo y su equipo para evitar datos divergentes.

7. Aspectos éticos

7.1 Categoría de la investigación

Este trabajo fue realizado teniendo en cuenta la declaración de Helsinki, el informe Belmont, los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia para el desarrollo de actividades investigativas en salud y la resolución 1995 de 1999, en la que establecen normas para el manejo de la Historia Clínica.

Teniendo en cuenta que este trabajo de investigación no realizó ninguna intervención en los pacientes, únicamente utilizó sus historias clínicas sin tener contacto con ellos, se consideró

que esta es una investigación sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 (36).

7.2 Uso de datos personales

Se realizó un adecuado manejo de la información encontrada en las historias clínicas, según lo planteado por la resolución 1995 de 1999 (37) que clasifica a la historia clínica como un documento privado y sujeto a reserva, y la ley estatutaria de Habeas data 1581 de 2012, que reglamenta la protección de los datos personales como un derecho fundamental que han de tener todos los seres humanos (38). Teniendo en cuenta lo anterior, los datos personales de los pacientes y la información encontrada en su historia clínica fue utilizada en nuestro estudio de forma anónima y confidencial, así también en presentaciones como en publicaciones a realizar.

Los datos fueron anonimizados, se realizó una asignación de un código no descifrable aleatorio por medio de un programa especializado para este fin a cada paciente ingresado al estudio con el fin de no identificar al mismo. Los datos serán obtenidos, teniendo acceso a las historias clínicas de los pacientes, con previa autorización del comité de ética e investigación de la Fundación Universitaria Sanitas (CEIFUS 879-20) y el comité de ética en investigación de la Universidad del Rosario (DVO0051488-CV1365) y de forma adicional el consentimiento de uso de datos inmerso en el documento de autorización firmado por cada paciente al ingreso de la hospitalización como es el caso del Hospital Universitario Mayor Mederi.

La recolección de los datos y la custodia de la información fue responsabilidad del equipo de investigación, la digitación estuvo a cargo de los coinvestigadores (MAQP, LMQC, LMMV, AMMV). Los datos fueron almacenados en un único computador protegido con contraseña al que sólo tuvieron acceso los investigadores. Se utilizarán sólo los correos institucionales, cuya plataforma es Outlook que cumple los estándares de portabilidad de información médica (HIPAA, por sus siglas en inglés) para compartir información con otras instituciones. La auditoría de los datos la realizarán los investigadores principales accediendo al 5% de los datos y comparándolos contra historia clínica.

Los integrantes del grupo de investigación brindaron información sobre el estudio a entes organizados de índole académico (Universidad del Rosario y Fundación Universitaria Sanitas) y/o científico gubernamental, que estén aprobados e interesados en conocerlo, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular, con el fin de mantener absoluta confidencialidad y preservar el buen nombre institucional.

7.3 Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación

La autoría del presente estudio está definida como: toda persona que participe en la elaboración del protocolo, recolección, análisis de datos y elaboración de los productos finales, estipulados en el inicio del presente documento. Los autores colectivamente afirman que este trabajo representa una idea original de investigación y que todas las personas involucradas en la investigación contribuyeron de forma significativa en la escritura del presente protocolo de investigación. Además, confirman que ninguno de los autores tiene conflictos de interés o ha actuado como orador en casas farmacéuticas o sociedades científicas que puedan alterar los resultados de esta investigación.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Para garantizar la viabilidad económico-financiera del proyecto este se presentará a la convocatoria interna de la organización Keralty. Para determinar las inversiones financieras necesarias del proyecto se realizó un análisis técnico. También se tuvieron en cuenta otros aspectos administrativos y legales con el fin de mostrar de forma global la viabilidad de la metodología. Al tener en cuenta la información arrojada por el análisis técnico se realizó un presupuesto dividido en diferentes grupos (Viajes y alojamiento, Personal, Software, Equipos Publicaciones, Eventos académicos) en donde se tuvieron en cuenta desde infraestructura hasta costos por recurso humano. Este presupuesto se detalla a continuación.

Tabla 15. Presupuesto del proyecto

PERSONAL							
<i>Nombre del participante</i>	<i>Nivel máximo de formación</i>	<i>Rol en el proyecto</i>	<i>Tipo de participante</i>	<i>Horas mensuales dedicadas al proyecto</i>	<i>N° de meses</i>	<i>Valor / Hora</i>	<i>Total</i>
LMB	Especialización clínica	Investigador	Tutor temático	2	24	53000	2544000
RPJ	Especialización clínica	Investigador	Tutor temático	2	24	53000	2544000
SBH	Especialización clínica	Investigador	Tutor temático	2	24	53000	2544000
MAP	Maestría	Coinvestigador	Tutor metodológico	4	24	53000	5088000
LMV	Médico General	Coinvestigador	Estudiante de Esp.	8	24	46000	8832000
AMV	Médico General	Coinvestigador	Estudiante de Esp.	8	24	46000	8832000
LQC	Médico General	Coinvestigador	Estudiante de Esp.	8	24	46000	8832000
MQ	Médico General	Coinvestigador	Estudiante de Esp.	8	24	46000	8832000
		Asistente de investigación	Asistente de investigación	20	4	30000	2400000
VIÁTICOS							
<i>Descripción</i>					<i>Cantidad</i>	<i>Val Unit.</i>	<i>Total</i>
Transporte para la recolección de datos					48	40.000	1920000
Alimentación					48	40.000	1920000
Tiquetes de avión destino nacional					3	500.000	1500000
Hospedaje 3 días 2 noche					3	600.000	1800000
EVENTOS ACADEMICOS							
Inscripción a congresos					4	200.000	800000
Cursos de buenas prácticas clínicas en investigación					4	220.000	880000
Materiales para impresión en gran formato					1	75.000	75000
MATERIALES E INSUMOS							
<i>Descripción</i>					<i>Cantidad</i>	<i>Val Unit.</i>	<i>Total</i>
Papelería hojas blancas (por 500 hojas)					2	15000	30000
Material de escritura y rotulación					15	1500	22500
SERVICIOS TÉCNICOS							
<i>Descripción</i>					<i>Cantidad</i>	<i>Val Unit.</i>	<i>Total</i>

Tabla 8. Caracterización sociodemográfica y clínica de los sujetos de investigación del estudio

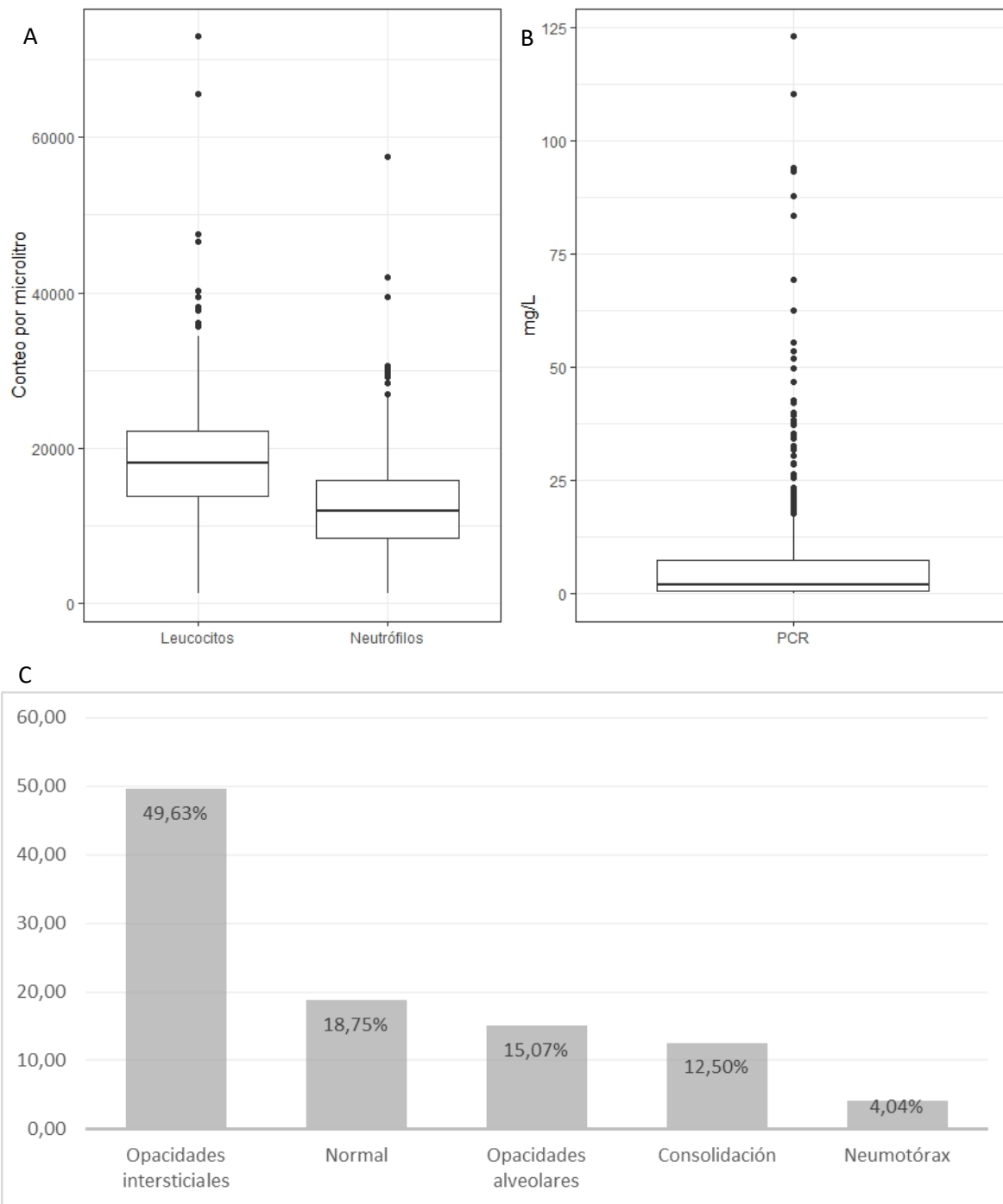
Variable	n (%)
Centro	
Mederi	245 (52,12)
CUC	169 (35,96)
CRS	56 (11,92)
EPS	
Sanitas	285 (60,64)
Compensar	112 (23,83)
Nueva	60 (12,77)
Sura	6 (1,28)
Famisanar	4 (0,85)
Otras	3 (0,64)
Régimen	
Contributivo	388 (82,55)
Prepagada	75 (15,96)
Subsidiado	7 (1,49)
4 o más controles prenatales	418 (88,94)
Tamizaje SGB	
Desconocido	212 (45,11)
Negativo	191 (40,64)
Positivo	67 (14,26)
Profilaxis Anteparto (ABT)	
AAE => 4 horas	99 (21,06)
AAE 2 – 3.9 horas	21 (4,47)
AES >2 horas	22 (4,68)
Ninguno o cualquier ABT < 2horas	328 (69,79)
Sexo RNV Femenino	196 (41,7)
Distrés respiratorio RNV	
No	315 (67,02)
Quejido	7 (1,49)
Retracciones	67 (14,26)
Ambos	81 (17,23)
Requerimiento O2 RNV	
No	198 (42,13)
Cánula >2 h para Sat > 90%	106 (22,55)
CPAP	92 (19,57)
CNAF	11 (2,34)
VMI	63 (13,4)
Soporte vasoactivo	11 (2,34)
Procedimientos invasivos	95 (20,21)
Clasificación Clínica según calculadora	
Enfermedad Clínica	241 (51,28)
Buena apariencia	185 (39,36)
Equivoco	44 (9,36)
Hemocultivos (2 botellas)	

Negativo	460 (97,87)
Positivo	7 (1,49)
Contaminación	3 (0,64)
<hr/>	
	Mediana (Q1-Q3)
Edad Madre (años)	27 (23-32)
Temperatura Madre (°C)	36.6 (36.4-37)
Ruptura de Membranas (horas)	8 (3-17)
Edad Gestacional (Semanas)	37.14 (35.57-39)
Peso RNV (gr)	2700 (2344-3060)
Talla RNV (cm)	48 (46-50)
Primera evolución RNV (horas)	5 (1.5-9)
Frecuencia cardíaca RNV (lpm)	145 (135-154.75)
Frecuencia Respiratoria RNV (rpm)	54 (50-60)
Temperatura RNV (°C)	36.7 (36.5-36.9)
Saturación de O2 (%)	94 (91.25-96)
Riesgo tras examen clínico de SNT	0.5 (0.05-1.92)
Estancia Hospitalaria (días)	5 (4-8)

EPS: Entidad promotora de salud; SGB: Streptococcus del grupo B; ABT: antibiótico; AAE: antibiótico de amplio espectro; AES: antibiótico específico para Streptococcus del grupo B; RNV: Recién nacido vivo; Sat: Saturación; CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea; CNAF: Cánula nasal de alto flujo; VMI: Ventilación mecánica invasiva; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

En los RNV el rango de valores absolutos de leucocitos es amplio, siendo patológicos valores por encima de 33000 células por microlitro, que sólo presentaron 13 sujetos de la muestra. De estos, ninguno de los sujetos tuvo confirmación de sepsis neonatal temprana. El 2.76% de la muestra presentó una Proteína C reactiva positiva (valor de referencia para el laboratorio clínico >5mg/L). Por otro lado, en el 81.24% de los RNV que presentaron dificultad respiratoria con requerimiento de oxígeno (n=272) se les practicó una radiografía de tórax, en donde se encontraron hallazgos normales solo en el 18.75% (51) de los pacientes. Los valores resumen se ejemplifican en el Gráfico 2.

Gráfico 2. Caracterización de laboratorios clínicos de los sujetos de investigación: a) Leucocitos neutrófilos; b) Proteína C Reactiva; c) Radiografía de tórax en paciente con dificultad respiratoria (n=272)



9.1 Incidencia de Sepsis Neonatal Temprana (SNT)

Diez de 473 hemocultivos tuvieron resultados positivos, de los cuales 7 fueron patógenos. Los organismos detectados incluyeron 4 pacientes con *Streptococcus agalactiae*, 2 con *Listeria monocytogenes* y 1 con *Escherichia coli*. La incidencia global de SNT en esta población de estudio fue de 0.298 por 1000 recién nacidos vivos (IC95%: 0.120/1000–0.614/1000).

Tabla 9. Frecuencia por microorganismo aislado como causante de sepsis neonatal temprana

Microorganismo	Frecuencia (%)	IC 95%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	57,14	18,40-90,10
<i>Listeria monocytogenes</i>	28,57	3,67-70,96
<i>Escherichia coli</i>	14,29	0,36-57,87

La incidencia global por institución en el periodo de tiempo 2017-2019 varió entre 0 casos en CRS hasta 4 casos en Mederi. La incidencia global anual varió entre 0.233 por 1000 RNV en el 2017 hasta 0.436 por 1000 RNV en el 2019. Se evidencia que la CRS no aporta ningún participante con SNT al estudio, esto explicado probablemente al bajo número de partos que atiende.

Tabla 10. Incidencia de SNT por año y por centro

Año	Méderi			CUC			CRS			Total	
	SNT/ NV	Total	Inc./1000 NV	SNT/ NV	Total	Inc./1000 NV	SNT/Total NV	Inc./1000 NV	SNT/Total NV	Inc./1000 NV	
2017	0/3519		0	2/3819		0,524	0/1242	0	2/8580	0,233	
2018	2/3879		0,516	3082		0	0/1074	0	2/8035	0,249	
2019	2/3952		0,506	1/1795		0,557	0/1135	0	3/6882	0,436	
Total	4/11350		0,352	3/8696		0,345	0/3451	0	7/23497	0,298	

9.2 Impacto teórico de la calculadora de sepsis neonatal temprana versus la guía de práctica clínica (GPC) colombiana

Los cuatrocientos setenta recién nacidos con sospecha de SNT tenían datos completos disponibles para el análisis retrospectivo y cálculo teórico del riesgo séptico con la calculadora de sepsis neonatal. A 354 (75.32%) recién nacidos se les inicio antibiótico profiláctico siguiendo las recomendaciones de la GPC colombiana.

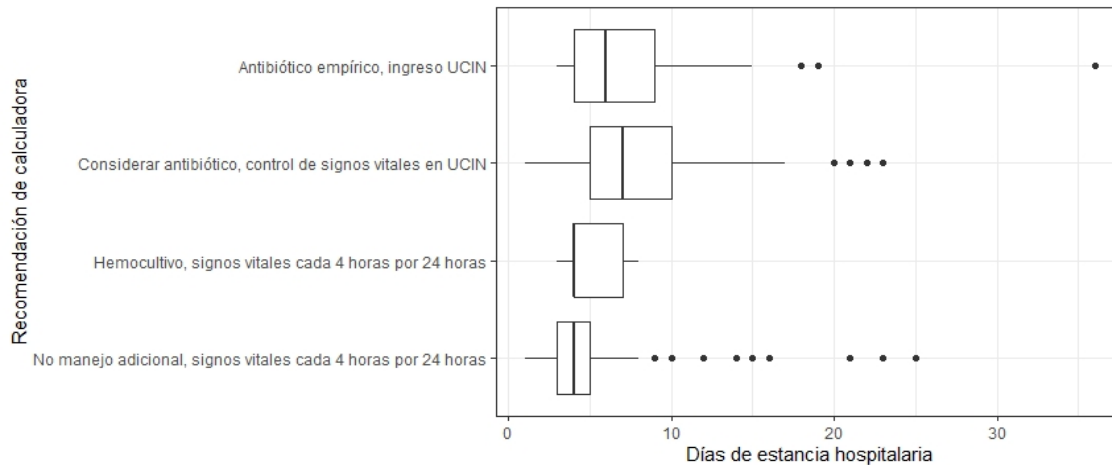
Cuando se aplicó la calculadora de sepsis neonatal con una incidencia de 0,5/1000 RNV, se recomendaron “antibióticos empíricos” en 76/470 RNV con sospecha de sepsis neonatal (16.17%). Si se adoptará un enfoque más cauteloso y se administraran antibióticos a los recién nacidos recomendados por la calculadora como "considerar antibiótico", el número incrementa a 248/470 que representa al 52.77%.

Tabla 11. Comparación de recién nacidos manejados por sepsis neonatal temprana por GPC colombiana versus calculadora de sepsis neonatal.

Recomendación calculadora	Recomendación GPC			Total
	No	Observación	Si	
<i>No manejo adicional, signos vitales cada 4 horas por 24 horas</i>	7	62	144	213
<i>Hemocultivo, signos vitales cada 4 horas por 24 horas</i>	0	2	7	9
<i>Considerar antibiótico, control de signos vitales en UCIN</i>	0	36	136	172
<i>Antibiótico empírico, ingreso UCIN</i>	0	9	67	76
Total	7	109	354	470

Por otro lado, si se tienen en cuenta solo los 354 pacientes en los que la guía colombiana propone antibiótico, sólo 67 (18.9%) tienen esa recomendación utilizando la calculadora de riesgo neonatal, lo que supondría una reducción del uso de antibióticos del 81.1%. Por otro lado, si se cuentan aquellos sujetos en los que se recomienda considerar antibiótico, el número sube a 203 pacientes (57.34%), en los que se supondría una reducción de uso de antibióticos de 42.66%. En efecto, cuando dicotomizamos los resultados para tener en cuenta recomendaciones inequívocas de inicio de antibiótico (GPC: si Vs. No y observación; Calculadora: Antibiótico empírico Vs. otras categorías), el Kappa de acuerdo es de 6.2%. Ahora, si las dicotomizamos teniendo en cuenta un enfoque cauteloso (GPC: Si Vs. No y observación; Calculadora: Antibiótico empírico y considerar antibiótico Vs. otras categorías), el Kappa de acuerdo aumenta ligeramente hasta 14.2%.

Gráfico 3. Distribución de días de estancia hospitalaria según recomendación de calculadora de sepsis neonatal



La estancia hospitalaria mediana del total de neonatos de este estudio no difiere de la estancia de los RN que en efecto tenían sepsis neonatal (5 días RIC: 4 días). Sin embargo, si se categorizan según el riesgo arrojado por la calculadora la mediana de estancia hospitalaria tiende a aumentar en recomendaciones en donde se solicita acompañamiento médico permanente en UCIN (Gráfico 3).

9.3 Casos EOS confirmados

De los 7 neonatos con sepsis neonatal temprana, la calculadora recomendó “Antibióticos empíricos e ingreso en UCIN” a 3 recién nacidos y “Considerar antibiótico, control de signos vitales en UCIN” a 4 recién nacidos (información detallada en Tabla 11). La GPC colombiana recomendó antibióticos a 6 de los 7 recién nacidos con sepsis neonatal. Al ajustar la incidencia de SNT de 0.5 a 0.6 por 1000 recién nacidos vivos, ninguna recomendación cambio.

Tabla 12. Recomendación de la calculadora a 7 recién nacidos con sepsis neonatal temprana confirmada por hemocultivo

No. RNV	Predictores usados por la calculadora						Resultados de la calculadora		
	Edad gestacional (sem+días)	Temperatura materna (°C)	Ruptura de membranas (h)	Tamización Estreptococo	Profilaxis antibiótica	Examen clínico	Riesgo al nacer de SNT	Riesgo tras examen clínico de SNT	Recomendación calculadora
1	38+6	36	30	Negativo	AAE > 4 horas anteparto	Enfermedad clínica	0,01	0,31	Considerar antibiótico, control de signos vitales en UCIN
2	34+2	36	Intraparto	Desconocido	Ninguno	Enfermedad clínica	0,09	1,95	Considerar antibiótico, control de signos vitales en UCIN
3	40+3	36,5	8,5	Positivo	AAE > 4 horas anteparto	Enfermedad clínica	0,02	0,72	Considerar antibiótico, control de signos vitales en UCIN
4	35+5	36,1	Intraparto	Desconocido	Ninguno	Enfermedad clínica	2,98	0,74	Considerar antibiótico, control de signos vitales en UCIN
5	39+6	39	8	Desconocido	Ninguno	Enfermedad clínica	2,98	59,62	Antibiótico empírico, ingreso UCIN
6	35+0	37	Intraparto	Desconocido	Ninguno	Enfermedad clínica	0,24	5,04	Antibiótico empírico, ingreso UCIN
7	36+1	36,7	9	Desconocido	Ninguno	Enfermedad clínica	0,23	4,89	Antibiótico empírico, ingreso UCIN

10. Discusión

A la luz de la evidencia actual, este estudio es el primero en Colombia y la región de las Américas en establecer la incidencia de SNT. Esta incidencia fue estimada en 0.233 por 1000 RNV para las tres instituciones de alta complejidad en Bogotá, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 2017 al 2019. Estos datos resultan semejantes a los reportados por Estados Unidos y los CDC (39). Adicionalmente, es el primero en evaluar la concordancia entre las recomendaciones para el manejo de SNT dadas por la GPC local versus las dadas por la calculadora de SNT desarrollada por el grupo de Kaiser Permanente. Esta calculadora es una herramienta útil para clasificar el riesgo de SNT que la literatura mundial recientemente ha empezado a contemplar como una opción para evitar el gasto en salud y los eventos adversos derivados del uso de antibióticos en los neonatos (4). Este estudio reportó 7 casos confirmados de SNT en un periodo de tres años, los cuales recibieron la recomendación de iniciar o considerar inicio de manejo antimicrobiano según la calculadora de riesgo. Sin embargo, uno de estos casos confirmados no recibió esta recomendación de acuerdo con la GPC colombiana, lo que podría sugerir que la calculadora es una herramienta

con una mayor sensibilidad para la predicción de riesgo de SNT, permitiendo un margen de seguridad mayor al de la GPC colombiana. La seguridad de esta herramienta se ha corroborado en distintos estudios alrededor del mundo, contrario a la recomendación de la GPC local de no hacer uso de estas herramientas (39–42).

Con relación a los microorganismos aislados en los casos confirmados de SNT, se evidencia que el *Streptococcus* del grupo B continúa siendo el agente etiológico más frecuentemente aislado, seguido por *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli*. Hallazgos similares se encuentran reportados en la literatura médica actual (39,40), en donde la frecuencia de sepsis neonatal temprana causada por SGB ha disminuido de forma significativa posterior a la implementación mundial del tamizaje y profilaxis anteparto (3,8). Al analizar los 7 casos con SNT confirmada, se evidenció que el 71.4% de ellos no tenían tamizaje para SGB y no recibieron profilaxis antibiótica anteparto adecuada, lo que sugiere que la aplicación de estas dos medidas tiene un impacto importante en la incidencia global de SNT. Dada que el SGB sigue siendo el agente causal de SNT más frecuente, es coherente encontrar letalidad asociada a este microorganismo y no a otros menos frecuentes, como pasó en este estudio.

Por otro lado, se resalta que en este estudio hubo una mayor frecuencia a la reportada a nivel mundial de aislamiento de *Listeria monocytogenes*, que oscila entre 4-6% en Europa Occidental y Australasia (43,44). Sin embargo, la baja frecuencia absoluta de SNT encontrada en el presente estudio lleva a una incertidumbre considerable alrededor del estimador puntual de la proporción, con un intervalo de confianza que cubre las frecuencias reportadas a nivel mundial (28%; IC95% 3.67-70.96).

En cuanto a los hallazgos relacionados con los paraclínicos como hemograma y PCR tomados 12 horas después del nacimiento, se encontró que el conteo leucocitario en general no es un marcador fiable para predecir SNT, siendo la leucopenia (conteo menor 5000 células) de mayor utilidad en la evaluación del riesgo, datos similares a los expuestos por la GPC colombiana y a los encontrados por Hornik et al (1,45). Por otra parte, la proteína C reactiva elevada tiene alta sensibilidad y baja especificidad en el diagnóstico de SNT, lo cual disminuye su rendimiento clínico. Lo anterior, plantea que realizar rutinariamente laboratorios en los neonatos no representa un beneficio a la hora de definir el inicio de cubrimiento antibiótico (1). Al 57.88% de la muestra se le practicó radiografía de tórax por presentar dificultad respiratoria con requerimiento de oxígeno, evidenciándose alteraciones en 271 pacientes de los cuales solo uno fue confirmado para SNT. Es importante aclarar que la radiografía de tórax no hace parte de los exámenes que se deben practicar en el recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana en ninguna guía de práctica clínica a nivel mundial, dada su bajo rendimiento diagnóstico (1). Los hallazgos en este estudio refuerzan esta conducta y confirman la no necesidad de practicar este examen si el paciente no presenta signos de dificultad respiratoria.

El objetivo principal de esta investigación es ver el grado de acuerdo que hay entre la calculadora y la GPC colombiana clasificando el riesgo de recién nacidos con sepsis neonatal temprana. Se observa que la GPC emite tres tipos de recomendación con respecto al uso de antibiótico (Si, Observación y No), mientras que la calculadora recomienda 4 conductas

diferentes (No manejo adicional, Tomar hemocultivo, Considerar antibiótico y Antibiótico empírico). Por esta razón, se optó por dicotomizar las recomendaciones siguiendo 2 escenarios diferentes: El primero, que se llamó escenario inequívoco, indica el uso obligatorio de antibiótico en el neonato con sospecha de sepsis neonatal temprana, es decir en la GPC "Si" Vs. otras categorías y en la calculadora "Antibiótico empírico" Vs. las otras recomendaciones. En el segundo escenario, que se denomina cauteloso, el inicio de antibiótico estaría permitido o justificado, es decir en la calculadora se tuvo en cuenta tanto la recomendación "Antibiótico empírico", como la recomendación "Considerar antibiótico". A pesar de esto, el nivel de acuerdo no superó el 20% (6% Vs. 14%, respectivamente) ubicándolos a los dos en una concordancia pobre (35). Esta discordancia podría tener efectos sobre la frecuencia de uso de antibióticos en neonatos.

La tasa de ingreso a la unidad de recién nacidos fue del 1.71% (470 neonatos) en nacimientos mayores a 34 semanas por sospecha de SNT, de los cuales el 75.32% (354 neonatos) recibieron cubrimiento antibiótico profiláctico recomendado por la GPC colombiana de 2013. Se evidenció que la aplicación de la calculadora hubiera podido reducir el uso de antibióticos en un 81.1% teniendo en cuenta la recomendación de inicio de antibiótico empírico, y en un 42.66% si se adoptara un enfoque más cauteloso tomando en cuenta la recomendación de "considerar antibiótico". Lo anterior es similar a lo descrito en el estudio realizado en Reino Unido por Kimpton et al., donde proyectaron que la reducción de uso de antibióticos podría ser hasta del 90.8% en comparación con las guías locales (NICE) (39).

Otro impacto teórico de la implementación de la calculadora de sepsis está relacionado con los días de estancia hospitalaria. La estancia hospitalaria mediana de los neonatos que presentaron sepsis neonatal temprana fue de 5 días (RIC: 4 días). Sin embargo, se puede observar cómo la estancia hospitalaria tiende a incrementar en categorías en donde el riesgo de sepsis neonatal solicita medidas de acompañamiento médico permanente en UCIN, y se observa que en categorías que sugieren un manejo expectante (no manejo adicional o monitorización fuera de la UCIN), la mediana de estancia hospitalaria no supera los 5 días. Este resulta siendo uno de los múltiples impactos clínicos evaluados en estudios realizados en Norte América y Europa. Una clasificación más acertada del riesgo de SNT reduce los días de estancia hospitalaria, y por consiguiente, la separación binomio madre-hijo (7,39).

Dentro de las limitaciones de este estudio se encontró que al ser un estudio retrospectivo que dependía de los registros médicos, la calidad de los datos obtenidos dependía de los profesionales que atendieron en su momento a los neonatos en cada centro y no de los investigadores. Como particularidad, se evidenció que había registros clínicos de los neonatos con mala calidad y con retraso de hasta 24 horas posterior al nacimiento, lo cual limitó la recolección de variables de evolución de síntomas que hubieran podido modificar la clasificación de riesgo de la calculadora. Adicional a esto, el trabajo sólo reportó como variable de desenlace mortalidad y no consideró hacer un seguimiento a los neonatos durante esta etapa del ciclo vital (30 primeros días de vida), por lo que se desconoce cómo fue su evolución, su respuesta a los tratamientos instaurados o su desenlace. Por otro lado, la aplicación teórica de la calculadora a un grupo de recién nacidos previamente clasificados

como sospechosos de SNT, requiere de una confirmación prospectiva si se está decidiendo si este tipo de instrumentos deben usarse en la práctica clínica del día a día.

Antes del inicio de este estudio, no se encontró literatura local ni nacional que describiera la incidencia de SNT en población latina. Si bien se utilizó una incidencia de sepsis neonatal temprana de 0.5/1000 RNV para estimar el riesgo con la calculadora (incidencia en Estados Unidos), haber usado una incidencia de 0.6/1000 RNV no encontró que las recomendaciones clínicas difirieran. Esto quiere decir que el cambio en el intercepto (en este caso la incidencia esperada), no alteró de forma significativa cómo se comporta la calculadora. Sin embargo, Benitz y Acthen en el 2021 manifestaron que se debe tener precaución antes de ajustar la calculadora a las tasas de incidencia locales, ya que el modelo de la calculadora puede requerir una recalibración formal (46). Adicionalmente, se recomienda de forma prioritaria hacer estudios de vigilancia regionales para monitorear la incidencia de SNT en las Américas dado el vacío en el conocimiento detectado.

Si bien la calculadora podría requerir ajustes con la incidencia local, las recomendaciones de la GPC colombiana no tienen una validación predictiva formal y presentan una baja concordancia con al menos una herramienta validada y con buena capacidad predictiva, como lo es la calculadora de Kaiser Permanente (4). El entendimiento fisiopatológico de la sepsis ha evolucionado considerablemente en los últimos 10 años, motivando cambios significativos en protocolos de manejo para adultos, cambios que no se han visto reflejados en las estrategias de manejo pediátrico recomendadas por el Ministerio de Salud y de la Protección social (ente regulatorio) en Colombia. Se sugiere que la GPC colombiana tenga un proceso de actualización en donde se considere el uso de estas herramientas.

Es importante resaltar que este trabajo de investigación no pretende desplazar el uso de las GPC locales ni las recomendaciones de expertos que pueden guiar al médico en la toma de decisiones en escenarios de riesgo, sino que se considere la implementación de estas herramientas como complemento y apoyo a la práctica médica (39). Lo anterior tiene como objetivo plantear un abordaje prudente, justificado e informado ante la sospecha de SNT y de esta manera reducir la prescripción innecesaria de antimicrobianos, los costos y los días de estancia hospitalaria, que repercuten a corto plazo en la formación del vínculo madre-hijo y en las tasas de lactancia materna. Esto también conllevaría probablemente a la disminución de efectos negativos a largo plazo derivados de la alteración del microbioma intestinal como lo son el desarrollo de enfermedades crónicas como alergias, Diabetes Mellitus tipo II y enfermedad inflamatoria intestinal (5,7–21). Por esta razón se requieren de estudios profundos y controlados que puedan relacionar estos desenlaces con el uso de la calculadora de sepsis neonatal.

11. Conclusiones

La incidencia global de sepsis neonatal temprana en tres centros de cuidado neonatal representativos de la ciudad de Bogotá fue de 0.298 por 1000 recién nacidos vivos (IC95%: 0.120/1000–0.614/1000). Actualmente, el 1.5% de los neonatos nacidos a término o casi a término (mayor a 34 semanas) reciben antibióticos por sospecha de sepsis. Esto es preocupante teniendo en cuenta que los antibióticos no son inocuos y podrían generar eventos adversos y complicaciones a estos recién nacidos. Adicionalmente, el uso indiscriminado de antibióticos aumenta la resistencia bacteriana y los costos en salud.

Gracias al entendimiento de las causales y la fisiopatología de la sepsis neonatal temprana, se han desarrollado herramientas validadas y con buena capacidad predictiva, como lo es la calculadora de Kaiser Permanente. La adopción juiciosa de esta calculadora en la práctica clínica de Colombia para la detección y el manejo de la sepsis neonatal temprana podría potencialmente reducir las intervenciones avanzadas en salud y el uso de antibióticos en recién nacidos a término o casi a término. Adicionalmente, podría promover el alta hospitalaria más temprana.

Esta investigación no identificó ningún caso de sepsis neonatal temprana pasado por alto por la calculadora (desde un enfoque cauteloso que incluía “se recomienda considerar antibiótico”). Adicionalmente, se evidencia que la GPC Colombiana no inició antibiótico empírico en uno de los neonatos con sepsis. Es así como se evidencia que la GPC presenta una baja concordancia con la calculadora de Kaiser Permanente, en donde esta tuvo una mejor capacidad predictiva al detectar todos los recién nacidos con sepsis neonatal.

Si bien el uso de la calculadora podría acarrear las ventajas clínicas y administrativas mencionadas, se justifica realizar más estudios prospectivos sobre la seguridad de la implementación de la calculadora, teniendo en cuenta las prácticas entre los diferentes servicios de atención médica en el contexto colombiano. Por último, la antigüedad de las guías de práctica clínica locales debería motivar procesos de construcción y actualización pronta de las mismas en donde consideren el uso de estas herramientas.

12. Referencias

1. Longgi G, Mariño AC, Alarcón C, Vargas Y, Lopez JC. Guía de Práctica Clínica (GPC) Recién nacido:sepsis neonatal temprana [Internet]. 2013. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_rnsn/gpc_rnsn_completa.aspx
2. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am.* abril de 2019;66(2):321-31.
3. Benitz WE, Long SS. The Holy Grail of Ascertainment of Early-Onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr.* octubre de 2019;213:10-2.
4. Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Implementation of the Sepsis Risk Calculator at an Academic Birth Hospital. *Hosp Pediatr.* mayo de 2018;8(5):243-50.
5. Deshmukh M, Mehta S, Patole S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis - a systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* junio de 2021;34(11):1832-40.
6. Ji H, Bridges M, Pesek E, Graham K, Tan L, Chabra S. Acute Funisitis Correlates With the Risk of Early-Onset Sepsis in Term Newborns Assessed Using the Kaiser Sepsis Calculator. *Pediatr Dev Pathol.* diciembre de 2019;22(6):523-31.
7. Eason J, Ward H, Danko O, Richardson K, Vaitkute R, McKeon-Carter R. Early-onset sepsis: can we screen fewer babies safely? *Arch Dis Child.* enero de 2021;106(1):86-8.
8. Leonardi BM, Binder M, Griswold KJ, Yalcinkaya GF, Walsh MC. Utilization of a Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Initial Newborn Management: *Pediatr Qual Saf.* 2019;4(5):e214.
9. Sloane AJ, Coleman C, Carola DL, Lafferty MA, Edwards C, Greenspan J, et al. Use of a Modified Early-Onset Sepsis Risk Calculator for Neonates Exposed to Chorioamnionitis. *J Pediatr.* octubre de 2019;213:52-7.
10. Akangire G, Simpson E, Weiner J, Noel-MacDonnell J, Petrikin J, Sheehan M. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in Early-Onset Sepsis and Maternal Chorioamnionitis: *Adv Neonatal Care.* febrero de 2020;20(1):25-32.
11. Goel N, Shrestha S, Smith R, Mehta A, Ketty M, Muxworthy H, et al. Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guidance-based practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* marzo de 2020;105(2):118-22.

12. Al-lawama M, AlZaatreh A, Elrajabi R, Abdelhamid S, Badran E. Prolonged Rupture of Membranes, Neonatal Outcomes and Management Guidelines. *J Clin Med Res.* 2019;11(5):360-6.
13. Sharma V, Adkisson C, Gupta K. Managing Infants Exposed to Maternal Chorioamnionitis by the Use of Early-Onset Sepsis Calculator. *Glob Pediatr Health.* enero de 2019;6:2333794X1983371.
14. Bridges M, Pesek E, McRae M, Chabra S. Use of an Early Onset-Sepsis Calculator to Decrease Unnecessary NICU Admissions and Increase Exclusive Breastfeeding. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* mayo de 2019;48(3):372-82.
15. Gong CL, Dasgupta-Tsinikas S, Zangwill KM, Bolaris M, Hay JW. Early onset sepsis calculator-based management of newborns exposed to maternal intrapartum fever: a cost benefit analysis. *J Perinatol.* abril de 2019;39(4):571-80.
16. Helmbrecht AR, Marfurt S, Chaaban H. Systematic Review of the Effectiveness of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator: *J Perinat Neonatal Nurs.* 2019;33(1):82-8.
17. Strunk T, Buchiboyina A, Sharp M, Nathan E, Doherty D, Patole S. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in an Australian Tertiary Perinatal Centre. *Neonatology.* 2018;113(4):379-82.
18. Achten NB, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, van Brakel M, Plötz FB. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *Eur J Pediatr.* mayo de 2018;177(5):741-6.
19. Mukhopadhyay S, Taylor JA, Von Kohorn I, Flaherman V, Burgos AE, Phillipi CA, et al. Variation in Sepsis Evaluation Across a National Network of Nurseries. *Pediatrics.* marzo de 2017;139(3):e20162845.
20. Warren S, Garcia M, Hankins C. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J Perinatol.* abril de 2017;37(4):394-7.
21. Hershkovich-Shporen C, Ujirauli N, Oren S, Juster Reicher A, Gadassi N, Guri A, et al. Not all newborns born to mothers with clinical chorioamnionitis need to be treated. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* junio de 2021;34(12):1949-54.
22. Informe anual 2017 [Internet]. Así Vamos en Salud - indicadores en salud normatividad derechos. 2018 [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.asivamosensalud.org/publicaciones/informe-anual/informe-anual-2017>
23. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública 2012 - 2021: La salud en Colombia la construyes tú [Internet]. 1ra ed. Bogotá, Colombia: Imprenta

Nacional de Colombia; 2013. 237 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>

24. Prestadores de Servicios de Salud :: Dirección de Prestación de Servicios y Atención Primaria :: Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://prestadores.minsalud.gov.co/habilitacion/>

25. Achten NB, Visser DH, Tromp E, Groot W, van Goudoever JB, Plötz FB. Early onset sepsis calculator implementation is associated with reduced healthcare utilization and financial costs in late preterm and term newborns. *Eur J Pediatr.* mayo de 2020;179(5):727-34.

26. Medina Cruz EM, Rincón Robelto WF. Costos médicos directos del tratamiento de la sepsis neonatal temprana en Colombia [Internet] [trabajo de grado pregrado]. [Bogotá]: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2015. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/406/1/Documento%20Final%20Tesis%20de%20Grado.pdf>

27. Epic Latino [Internet]. [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.epiclatino.co>

28. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr.* 1 de abril de 2017;171(4):365.

29. Beavers JB, Bai S, Perry J, Simpson J, Peebles S. Implementation and Evaluation of the Early-Onset Sepsis Risk Calculator in a High-Risk University Nursery. *Clin Pediatr (Phila).* agosto de 2018;57(9):1080-5.

30. Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, Fischer A, Escobar GJ. Development and Implementation of an Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Antibiotic Management in Late Preterm and Term Neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 1 de mayo de 2016;42(5):232-9.

31. Shakib J, Buchi K, Smith E, Young PC. Management of Newborns Born to Mothers With Chorioamnionitis: Is It Time for a Kinder, Gentler Approach? *Acad Pediatr.* mayo de 2015;15(3):340-4.

32. Escobar GJ, Li D kun, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal Sepsis Workups in Infants ≥ 2000 Grams at Birth: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 1 de agosto de 2000;106(2):256-63.

33. Allan D. Sample size requirements for interval estimation of the intraclass kappa statistic. *Commun Stat - Simul Comput.* enero de 1999;28(2):415-29.

34. Velaphi SC, Westercamp M, Moleleki M, Pondo T, Dangor Z, Wolter N, et al. Surveillance for incidence and etiology of early-onset neonatal sepsis in Soweto, South Africa. Larson SD, editor. PLOS ONE. 10 de abril de 2019;14(4):e0214077.
35. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
36. Ministerio de Salud de la República de Colombia. Resolución 8430 de 1993. 1993 oct p. 19.
37. Ministerio de Salud de la Republica de Colombia. Resolución 1995 de 1999. jul 8, 1999 p. 7.
38. Congreso de la República de Colombia. Ley 1581 de 2012. 2012 oct p. 15. Report No.: 1581.
39. Kimpton JA, Verma A, Thakkar D, Teoh S, Verma A, Piyasena C, et al. Comparison of NICE Guideline CG149 and the Sepsis Risk Calculator for the Management of Early-Onset Sepsis on the Postnatal Ward. *Neonatology*. 2021;118(5):562-8.
40. Morris R, Jones S, Banerjee S, Collinson A, Hagan H, Walsh H, et al. Comparison of the management recommendations of the Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis risk calculator (SRC) with NICE guideline CG149 in infants ≥ 34 weeks' gestation who developed early-onset sepsis. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. noviembre de 2020;105(6):581-6.
41. Goel N, Shrestha S, Smith R, Mehta A, Ketty M, Muxworthy H, et al. Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guidance-based practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. marzo de 2020;105(2):118-22.
42. Rallis D, Balomenou F, Karantanou K, Kappatou K, Tzoufi M, Giapros V. A comparison between risk-factor guidance for neonatal early-onset sepsis and Kaiser Permanente sepsis risk calculator in a Greek cohort. *Early Hum Dev*. abril de 2021;155:105331.
43. Okike IO, Lamont RF, Heath PT. Do We Really Need to Worry About Listeria in Newborn Infants? *Pediatr Infect Dis J*. abril de 2013;32(4):405-6.
44. Wang Z, Tao X, Liu S, Zhao Y, Yang X. An Update Review on Listeria Infection in Pregnancy. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1967-78.
45. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, et al. Use of the Complete Blood Cell Count in Early-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. agosto de 2012;31(8):799-802.

46. Benitz WE, Achten NB. Technical assessment of the neonatal early-onset sepsis risk calculator. *Lancet Infect Dis.* mayo de 2021;21(5):e134-40.