

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**FACTORES NEONATALES, FACTORES MATERNOS Y PROCEDIMIENTOS
INVASIVOS ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN EL PERIODO
2011-2020: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

PRESENTADO POR LA BACHILLER EN MEDICINA HUMANA:

ALLISON DEL PILAR POQUIOMA HERNÁNDEZ

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICA CIRUJANA

DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS, PH.D., MSc, MD

DIRECTOR DE TESIS

ASESOR

DRA. MARÍA ELENA LOO VALVERDE, MÉDICO PEDIATRA

LIMA, PERÚ 2021

AGRADECIMIENTOS

A mis queridos padres, por enseñarme a través de su ejemplo y su palabra, el valor de la perseverancia, la humildad, el trabajo arduo, el compañerismo, la empatía y la confianza en uno mismo. Por enseñarme a soñar. Por darme valor y confiar en mí en cada una de mis metas; pero por sobre todo, les agradezco por todo el sacrificio que juntos han hecho a lo largo de estos veinticuatro años de vida para hacer de mí, un ser humano feliz, fuerte y lleno de sueños.

A mi hermana Vanessa, por todo el apoyo en los buenos y malos momentos personales y profesionales, por guiarme en cada etapa de mi vida y por todas sus enseñanzas.

A la Dra. María Loo Valverde por el permanente apoyo académico a este trabajo y al profesor Luis Roldán por su amabilidad a colaborar con el presente.

Agradezco al director de la tesis, el Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas por la supervisión, la orientación y todas las recomendaciones brindadas para hacer exitoso este trabajo; y al Dr. Vera por todo su esfuerzo para hacer exitoso este trabajo, así como todas las enseñanzas impartidas sobre investigación.

A mis grandes amigos médicos cirujanos Héctor Diez y Geanella Rivera, por todo el aliento, el apoyo incondicional en las etapas más críticas de mi vida y toda la confianza puesta en mí en cada uno de mis proyectos. A mi amiga Katia Albuhabda, por brindarme su ayuda de la forma más honesta y solidaria para realizar este trabajo.

DEDICATORIA

A mis padres, por su amor incondicional, honorable trabajo y arduo sacrificio en todos los años de mi vida.

A mi compañero de vida y futuro colega por enseñarme a practicar una medicina humana de calidad.

A todos mis amigos médicos residentes y asistentes que conocí durante la carrera, en especial a los que conocí en el internado médico, que siempre me ayudaron y me enseñaron a ser mejor persona y profesional.

RESUMEN

Introducción: la sepsis es la segunda causa principal de mortalidad neonatal a nivel mundial.

Objetivo: Sintetizar la literatura disponible sobre los factores de riesgo neonatales, factores maternos y procedimientos invasivos asociados a sepsis neonatal tardía durante los últimos diez años.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos para identificar estudios que evalúen los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía. Dos autores (AP y WM) seleccionaron los estudios por etapas (título, resumen y texto completo) y extrajeron los datos. Se examinó el riesgo de sesgo con la Escala Newcastle Ottawa y se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios para los siguientes factores de riesgo: sexo, edad gestacional, peso al nacer, Apgar 5', ruptura prematura de membranas, vía de parto, uso de catéter venoso central y ventilación mecánica. Se evaluó la heterogeneidad con I^2 y el tamaño del efecto se calculó con odds ratio ajustado. La certeza de la evidencia se determinó utilizando la metodología GRADE.

Resultados: Se recopilaron datos de ocho estudios de un total de 633 registros. El sexo masculino (OR: 1.97; IC del 95%: 0.26-14.59; $p=0.03$), la prematuridad (OR: 2.48; IC del 95%: 1.13-5.45; $p=0.04$), el uso de catéter venoso central (OR: 3.83; IC del 95%: 1.07 – 13.71; $p<0.01$) y la ventilación mecánica (OR: 2.83; IC del 95%: 1.42 – 5.68; $p<0.01$) se asociaron al desarrollo de sepsis neonatal tardía. No se encontró asociación con RPM ni vía de parto.

Conclusiones: El sexo masculino, la prematuridad, el uso de CVC y necesidad de ventilación mecánica son factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal tardía.

Palabras clave: sepsis neonatal tardía, factores de riesgo, factores neonatales, factores maternos, procedimientos invasivos, revisión sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is the second leading cause of neonatal mortality worldwide.

Objective: To synthesize the available literature on neonatal risk factors, maternal factors and invasive procedures associated with late neonatal sepsis during the last ten years.

Methods: A literature search was conducted in four databases to identify studies evaluating risk factors associated with late neonatal sepsis. Two authors (AP and WM) selected studies by stage (title, abstract and full text) and extracted data. We examined the risk of bias with the Newcastle Ottawa Scale and performed a random-effects meta-analysis for the following risk factors: sex, gestational age, birth weight, 5' Apgar, premature rupture of membranes, route of delivery, use of central venous catheter and mechanical ventilation. Heterogeneity was assessed with I^2 and effect size was calculated with adjusted odds ratio. Certainty of evidence was determined using GRADE methodology.

Results: Data were collected from eight studies from a total of 633 records. Male sex (OR: 1.97; 95% CI: 0.26-14.59; $p=0.03$), prematurity (OR: 2.48; 95% CI: 1.13-5.45; $p=0.04$), central venous catheter use (OR: 3.83; 95% CI: 1.07 - 13.71; $p<0.01$) and mechanical ventilation (OR: 2.83; 95% CI: 1.42 - 5.68; $p<0.01$) were associated with the development of late neonatal sepsis. No association was found with PROM or route of delivery.

Conclusions: Male sex, prematurity, use of CVC and need for mechanical ventilation are risk factors for the development of late neonatal sepsis.

Key words: (MESH): late onset neonatal sepsis, risk factors, neonatal factors, maternal factors, invasive procedures, systematic review.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	12
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA.....	13
1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	15
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
1.6.1. OBJETIVO GENERAL.....	15
1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	16
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
2.2. BASES TEÓRICAS.....	18
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	27
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	28
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS.....	28
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	28
CAPITULO IV: METODOLOGÍA.....	29
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	29
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	29
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	30
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	31
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	32
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	33
4.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	34

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
5.1. RESULTADOS.....	35
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	43
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	45
6.1. CONCLUSIONES.....	45
6.2. RECOMENDACIONES.....	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
ANEXOS.....	51

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

ANEXO 3: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es la segunda causa principal de mortalidad neonatal, después de la prematuridad, y dos tercios de la mortalidad infantil se da en el periodo neonatal. ¹ Así mismo, dos tercios de la mortalidad neonatal ocurre en la primera semana de vida. A nivel mundial, la tasa de mortalidad por sepsis es de 2,202 por cada 100 000 nacidos vivos.¹ En el Perú, la tasa de mortalidad neonatal nacional fue 10 por 100 000 nacidos vivos para el año 2017.² Además, la sepsis genera una carga de morbilidad con complicaciones a corto y largo plazo sobre todo a nivel neurológico como parálisis cerebral, retraso del desarrollo psicomotor y también prolonga la estancia hospitalaria y aumenta el costo de la atención médica.¹

La sepsis neonatal se clasifica según su momento de aparición en sepsis temprana y tardía.^{3,4} El punto de corte para esta división varía según la literatura, siendo los puntos de corte más frecuentes a las 72 horas de vida y 7 días de vida. Actualmente no hay un consenso mundial para definir el punto de corte, este varía según las guías que adopta cada región.^{1,5,6}

Es bien sabido, que los factores de riesgo difieren para cada tipo de sepsis. La sepsis temprana está asociada a infecciones maternas como infección del tracto urinario (ITU) y corioamnionitis que a través del canal del parto se transmiten al recién nacido.^{7,8} Mientras que, la sepsis tardía se asocia a la atención médica, inclusive se considera como una infección nosocomial y una complicación importante en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).^{1,9} La incidencia de sepsis tardía difiere en los lactantes de determinadas edades gestacionales, peso al nacer, sexo y se asocia a varios procedimientos invasivos realizados durante cuidados intensivos y también se ha asociado a infecciones verticales.

Los agentes etiológicos varían según el tipo de sepsis. Particularmente la sepsis de inicio temprano se asocia a Estreptococos del grupo B.¹⁰ Los patógenos asociados a sepsis tardía varía según la distribución de cada unidad de cuidados intensivos. Por lo que, cada UCIN debería estudiar el perfil de patógenos propios de cada hospital. Sin embargo, las investigaciones sobre la incidencia, factores de riesgo y distribución de patógenos son escasas en Perú.

La aplicación de un enfoque basado en factores de riesgo para orientar las decisiones de manejo se ha debatido en relación con su costo-efectividad. Sin embargo, se ha demostrado que es uno de los enfoques altamente efectivos para reducir la mortalidad neonatal por sepsis en países de altos ingresos. Se recomienda que en entornos con recursos limitados y alta tasa de mortalidad neonatal, una combinación de factores de riesgo y signos clínicos debería servir como guía de manejo intraparto y neonatal. Para reducir la carga de morbilidad, es fundamental identificar los factores de riesgo potenciales, seguidos de medidas preventivas o de control de infecciones eficaces. La evidencia de las revisiones de los factores de riesgo se utilizaría para el desarrollo de estrategias de prevención.

Por las razones anteriores, tenemos la intención de revisar, evaluar y sintetizar la literatura sobre los factores de riesgo más frecuentemente asociados a la sepsis neonatal tardía a través de un estudio tipo revisión sistemática y su posterior metaanálisis. Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática y metaanálisis para abordar los factores maternos y neonatales para sepsis neonatal tardía.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según el Ministerio de Salud del Perú, la mortalidad neonatal nacional fue 10 por 100 000 nacidos vivos para el año 2017.² Dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, está reducir la mortalidad neonatal a 12 por 1 000 nacidos vivos en todos los países. Las tres principales causas de mortalidad neonatal para el Perú y el mundo son: prematuridad, infecciones y asfixia perinatal.² Por esa razón, el “Programa presupuestal 0002 salud materno neonatal 2019” del Ministerio de Salud del Perú incluye a las infecciones dentro de las causas directas de morbilidad neonatal y plantea intervenciones para el manejo de sepsis neonatal, meningitis y neumonía para lograr reducirla.

La definición de sepsis neonatal corresponde a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica derivado de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido que se manifiesta con signos sistémicos de infección dentro de los primeros 28 días de vida.¹¹⁻¹⁴

La sepsis neonatal se puede clasificar en dos tipos según el momento de su aparición: sepsis temprana y sepsis tardía. La sepsis temprana aparece en <72 horas de vida y se transfiere de la madre al hijo; mientras que, la sepsis tardía se manifiesta en >72 horas hasta los 28 días de vida y se transmite de forma horizontal o nosocomial (contacto con personal de salud o procedimientos invasivos) o por la comunidad.^{1,15-18} La relación entre ambas incidencias varía contrastablemente entre los estudios y los agentes varían según el tipo de sepsis.

Los factores de riesgo también varían según el tipo de sepsis. Los factores de riesgo de la sepsis temprana son bien conocidos: prematuridad, bajo peso al nacer, ruptura prolongada de membranas, corioamnionitis, y colonización del

canal del parto por estreptococos del grupo B.^{1,18,19} Para la sepsis tardía los factores más frecuentes son: prematuridad, bajo peso al nacer y uso de procedimientos invasivos como catéter venoso central, ventilación mecánica y nutrición parenteral.¹⁹⁻²²

Los agentes etiológicos varían según el tipo de sepsis. La sepsis neonatal temprana se asocia a Estreptococos del grupo B, E. coli, estreptococo viridans, Enterococos y Enterobacterias como Klebsiella y Haemophilus pp. En tanto que, los agentes etiológicos la sepsis tardía más frecuentes son staphylococcus coagulasa negativo, Staphylococcus aureus meticilino sensible y resistente, Gram negativos resistentes a betalactámicos y Cándida spp.; sin embargo, varían según el perfil microbiano local.¹⁵

Los últimos meta-análisis que abordaron los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis en recién nacidos se desarrollaron en el 2019 y 2020 en la India y África respectivamente. Ambos evalúan sepsis neonatal temprana y tardía en conjunto; sin embargo, no se ha realizado aún algún meta-análisis sobre sepsis tardía únicamente. Por esta razón, se planteó realizar una revisión sistemática de la literatura médica disponible a nivel mundial de estudios que evalúen el riesgo de los factores neonatales, maternos y procedimientos invasivos para el desarrollo de sepsis neonatal tardía y posteriormente ejecutar un metaanálisis de sus resultados.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La pregunta PECO de este trabajo puede dividirse en tres:

P = recién nacidos

E= factores neonatales

C = no expuestos a factores neonatales

O = sepsis tardía

P = recién nacidos
E= factores maternos
C = no expuestos a factores maternos
O = sepsis tardía

P = recién nacidos
E= procedimientos invasivos
C = no expuestos a procedimientos invasivos
O = sepsis tardía

¿Cuál es el riesgo de los factores neonatales, los factores maternos y los procedimientos invasivos para el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos, en los estudios realizados a nivel mundial durante el periodo 2011-2020?

1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

El tema de estudio corresponde a la línea de investigación “Salud materna, perinatal y neonatal”, la cual ocupa el lugar número 09 en la matriz de las prioridades nacionales de investigación en salud para el periodo 2019-2023.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se sabe que la tasa mortalidad en niños menores de 5 años es uno de los indicadores de desarrollo de un país. En el Perú, 2/3 de ella ocurren en el primer año de vida y 2/3 de esta última ocurren en el periodo neonatal. Es decir, la sepsis neonatal es una de las causas más frecuentes de mortalidad infantil. La OMS tiene como objetivo alcanzar una mortalidad neonatal de 12 por 1000 nacidos vivos en todos los países.²³

En el Perú, la sepsis neonatal temprana ha sido bien estudiada; sin embargo, la sepsis neonatal tardía se ha estudiado en menor cantidad. La sepsis neonatal tardía, a diferencia de la temprana, se relaciona mejor con las transmisiones horizontales que con las transmisiones verticales. La transmisión vertical ocurre

cuando la madre contagia al bebe, antes, durante o post parto. Mientras que, por transmisión horizontal, se entiende a aquella infección que se origina por el contacto con el personal asistencial de salud o con procedimientos médicos. Los hospitales de alta complejidad cumplen con éxito todas las medidas de asepsia y antisepsia por lo que transmisiones horizontales son las menos esperadas. Además, existen estudios que demuestran que la sepsis neonatal genera exceso de costos en los hospitales del Perú.

Existen numerosos estudios clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis que evalúan los factores asociados a sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal en general, más no existe literatura vasta sobre sepsis neonatal tardía. Por ese motivo, la ejecución de una revisión sistemática y su posterior meta-análisis tiene como propósito identificar, evaluar y sintetizar la evidencia disponible y presentarla en un formato accesible.

El conocimiento de los factores de riesgo para sepsis neonatal tardía ayudaría a la sospecha temprana de sepsis neonatal, así como, a mejorar las medidas preventivas para su ocurrencia y así disminuir la tasa de mortalidad y morbilidad neonatal.

Con el objetivo de poder responder a la pregunta de investigación inicialmente planteada, se ha diseñado el presente estudio. Los resultados que se obtengan constituirán un aporte valioso, que podrá ser utilizado para mejorar las medidas de prevención y optimizar la terapia empírica local.

1.5. DELIMITACIÓN

La delimitación temática está comprendida en la subespecialidad de Pediatría: Neonatología, en la sección de Enfermedades infecciosas.

Temporalmente, la recopilación de datos se delimitará desde el año 2011 al 2020.

Espacialmente, la revisión sistemática abarcará estudios a nivel mundial que investiguen los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía.

Socialmente, para los casos se abarcará a todos los neonatos (≤ 28 días de vida) con diagnóstico de sepsis neonatal tardía confirmada (hemocultivo positivo) y se compararán con los controles que serán todos los neonatos sin sospecha de sepsis.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el riesgo de los factores neonatales, los factores maternos y los procedimientos invasivos para el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos, en los estudios realizados a nivel mundial durante el periodo 2011-2020.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar el riesgo del peso al nacer para el desarrollo de sepsis de inicio tardío en recién nacidos.
- 2) Identificar el riesgo de la edad gestacional para el desarrollo de sepsis de inicio tardío en recién nacidos.
- 3) Evaluar el riesgo del sexo para el desarrollo de sepsis de inicio tardío en recién nacidos.
- 4) Determinar el riesgo de la puntuación Apgar a los 5 minutos para el desarrollo de sepsis de inicio tardío en recién nacidos.
- 5) Identificar el riesgo de la vía de parto para el desarrollo de sepsis tardío en recién nacidos.
- 6) Conocer el riesgo del antecedente materno de ruptura prematura de membranas para el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos.
- 7) Evaluar el riesgo del uso del catéter venoso central para el desarrollo de sepsis neonatal tardía.
- 8) Determinar el riesgo de la ventilación mecánica para el desarrollo de sepsis neonatal tardía.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Kung Y. y colaboradores¹⁹ realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en un hospital de Taiwán recopilando datos de una base electrónica desde julio del 2003 hasta junio del 2006. La muestra consistió en 164 casos y 164 controles, definiéndose como caso a todos los neonatos con hemocultivo positivo después de 7 días, y como casos a aquellos que no tuvieron sospecha de sepsis. Se analizaron factores de riesgo maternos, factores de riesgo neonatales, procedimientos invasivos y comorbilidades. Los factores asociados de forma independiente y significativamente a infección del torrente sanguíneo fueron dos: uso de nutrición parenteral y coexistencia de hemorragia intraventricular.

El Manouni y colaboradores²⁰ llevaron a cabo un estudio multicéntrico tipo casos y controles en neonatos prematuros en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en Países Bajos y Bélgica. Se incluyeron 194 casos definidos como neonatos con hemocultivo positivo después de las 72 h de vida, y 194 casos (neonatos sin sepsis). Se estudiaron factores de riesgo neonatales, factores de riesgo maternos, procedimientos invasivos y otros. También se estudió la mortalidad y distribución de patógenos. Se encontró que la administración de nutrición parenteral está asociada de forma independiente al desarrollo de sepsis neonatal tardía en prematuros.

Rafi y colaboradores²⁴ realizaron un estudio tipo casos y controles en Bangladesh, recopilando datos durante todo el 2019. El número de casos y controles fue 37 y 77 respectivamente. Los casos fueron neonatos con hemocultivo positivo después de las 72 h de vida. Su objetivo fue investigar los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana, sepsis neonatal tardía y sepsis neonatal en general. Evaluaron factores de riesgo neonatales y maternos. Para la sepsis neonatal tardía, se encontró a la

infección del tracto urinario (ITU) materna como factor de riesgo independiente.

Olivier y colaboradores²⁵ analizaron retrospectivamente los datos de 20 038 neonatos prematuros e ingresados a la UCI entre 2010 y 2014 en Canadá; y desarrollaron un estudio tipo cohorte retrospectiva con el objetivo de determinar el impacto de la vía de parto en la sepsis neonatal tardía. Se comparó el grupo que nació por vía vaginal con el grupo que nació por cesárea. No se encontró asociación entre la ruta de nacimiento y la SNT; sin embargo, sí con la sepsis neonatal tardía por estafilococo coagulasa negativos.

Resende y colaboradores²² llevaron a cabo un estudio intervencional tipo cohorte en neonatos ingresados a la UCI con el objetivo de evaluar los cambios en la incidencia de SNT después de una serie de medidas basadas en la evidencia. Se tomaron como casos de SNT a aquellos con criterio microbiológico o criterio clínico para su diagnóstico. Se analizaron también factores de riesgo neonatales y el uso de procedimientos invasivos. Los factores de riesgo independientes para SNT fueron el uso de CVC, ventilación mecánica y nutrición parenteral.

Romanelli y colaboradores²⁶ diseñaron un estudio tipo casos y controles cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo asociados a SNT en neonatos ingresados a la UCI. Se considero como casos a aquellos neonatos con sepsis neonatal tardía confirmada por hemocultivo positivo. Se estudiaron factores de riesgo neonatales, el uso de procedimientos invasivos y otros. En el análisis multivariado, los factores de riesgo independientes fueron el uso de CVC y cirugía previa.²⁶

En Singapur, Joseph C. y colaboradores²¹ ejecutaron un estudio tipo casos y controles con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados a SNT definida como hemocultivo positivo después de las 72 h de vida. Se encontró que el uso de ventilación mecánica, catéter central y tubo torácico son factores de riesgo independientes.²¹

Samuelsson A. y colaboradores²⁷ desarrollaron un estudio tipo casos y controles con dos objetivos: identificar factores de riesgo para SNT y evaluar el efecto de intervenciones para prevenir sepsis por *Serratia marcescens*. Los casos de LOS fueron 48 y los controles, 47. La definición de sepsis utilizó el criterio microbiológico. Se estudiaron factores de riesgo neonatales, maternos y uso de procedimientos invasivos. Los factores de riesgo identificados fueron: menor edad gestacional al nacer, bajo peso al nacer, uso de CVC y ventilación mecánica.²⁷

2.2. BASES TEÓRICAS

INFECCIONES DEL RECIÉN NACIDO

Dentro de las enfermedades del recién nacido se encuentran las infecciones, las que representan una incidencia importante entre todas las patologías del recién nacido. Tienen una incidencia de 5 por 1000 nacidos vivos y es mayor en recién nacidos prematuros.²⁸⁻³¹ Las infecciones del recién nacido se pueden clasificar de la siguiente manera:

- 1) Según el tiempo de adquisición de la infección: prenatal (durante la gestación de la madre), natal (durante el trabajo de parto y parto) y postnatal (después del nacimiento hasta la 1era semana de vida). Perinatal: hasta la 1era semana de vida.
- 2) Según el momento de las manifestaciones clínicas: infecciones tempranas (nacimiento -72 h) e infecciones tardías (>72 h - 28 días)
- 3) Según el modo de transmisión: vertical (madre-niño) u horizontal (nosocomial o de la comunidad)
- 4) Según el órgano o sistema infectado: focales (conjuntivitis, enterocolitis, meningitis, neumonía, entre otras y sistémicas (sepsis).
- 5) Según el agente etiológico: virales, bacterianas o fúngicas

La alta frecuencia de infecciones en el recién nacido se explica por la susceptibilidad inmune del recién nacido.³²⁻³⁴ Existen muchas diferencias entre el sistema inmune del adulto y el del neonato que resulta en una inmunidad baja. Puntualmente, la poca producción de citoquinas de células TH1 deja al

recién nacido susceptible a infecciones.³⁵⁻³⁷ Por otro lado, una gran parte del manejo de recién nacidos pretérminos incrementa el riesgo de infección nosocomial (ej.: nutrición parenteral, catéteres venosos centrales)³⁸.

DEFINICIÓN DE SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal se puede definir como una situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido que se manifiesta con signos sistémicos de infección dentro de los primeros 28 días de vida.^{1,39-42} También se puede definir como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a una infección con una evidencia de infección.

CLASIFICACIÓN DE SEPSIS NEONATAL

Para algunos autores el punto de corte es 72 horas y para otros los 7 días de vida. En el hospital de estudio de esta investigación se toma 72 horas como punto de corte.^{1,21,22,43}

- *Temprana*: aparición de síntomas antes de las 72 horas de vida. La transmisión pudo haber ocurrido durante la gestación o durante el parto.⁴⁴
- *Tardía*: aparición de síntomas >72h de vida. También existen diferencias para el punto de corte final, unos consideran 28 días y otros 90 días. Tiene dos escenarios: transmitida por la madre intraparto y se desencadena de forma tardía o transmitida de forma horizontal por el nosocomio o por la comunidad.¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA DE SEPSIS NEONATAL

Los procesos infecciosos son una de las tres principales causas de morbimortalidad en neonatos y por defecto, uno de los principales motivos de ingreso a la UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales). Mundialmente, las infecciones neonatales más frecuentes son meningitis y sepsis.^{1,32,45-47}

La incidencia general de sepsis neonatal varía según el tipo de sepsis, características demográficas (edad gestacional, peso al nacer, etc.), el país e incluso, según el hospital; sin embargo, universalmente se conoce que es alta

en recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer.¹⁵ La incidencia mundial de sepsis neonatal es 1-5 casos por 1000 nacidos vivos; mientras tanto en Perú, es tanto para el año 2017. En Estados Unidos, la incidencia de sepsis temprana por GBS ha disminuido gracias a la profilaxis antibiótica intraparto materna contra GBS; sin embargo, esta estrategia no impacta sobre la sepsis neonatal tardía por GBS, y por esta razón se ha mantenido o se ha incrementado.¹⁵

Si bien la incidencia es baja en recién nacidos a término, el potencial de consecuencias negativas es alto. La mortalidad por sepsis neonatal varía según los diferentes estudios, agentes etiológicos, tipo de sepsis, peso al nacer y edad gestacional. En el 2013, la sepsis neonatal representó el 15% de todas las muertes neonatales. En el estudio de la Neonatal Research Network (NRN) ubicado en 1998-2000, la mortalidad por sepsis neonatal fue 18% en pacientes infectados versus 7% de pacientes no infectados.¹⁵

PATOGÉNESIS DE SEPSIS NEONATAL

- Transmisión vertical: la sepsis temprana generalmente se debe a la transmisión vertical por líquido amniótico contaminado ascendente o durante el parto vaginal de bacterias en el tracto genital de la madre.^{30,46,46-48}
- Transmisión horizontal: Se puede dividir en dos entidades: sepsis que se originan en la comunidad y sepsis que se originan en la UCIN llamadas “nosocomiales” en la que los pacientes han sido hospitalizados desde su nacimiento. Las sepsis nosocomiales se asocian a los cuidados médicos que interrumpen la piel o mucosa intacta (ej.: catéter central) y que son contaminados por personal de salud o ambiente. Las infecciones sistémicas fúngicas, raramente son congénitas. Se transmiten de forma intraparto por vaginitis o postparto por transmisión horizontal desde los cuidados médicos.

ORIGEN DE LA SEPSIS NEONATAL

- Origen en la complicación de una infección local (meningitis, neumonía, ITU): La sepsis neonatal tardía por *Estreptococo* del grupo B ocurre generalmente como complicación de una meningitis. Las sepsis por gramnegativos se asocian a ITU.¹⁵
- Origen en la contaminación de un procedimiento invasivo: La sepsis relacionada a la presencia de catéter se asocia, de forma usual, a CONS, *S. aureus*, bacterias gramnegativas entéricas (incluyendo *Pseudomona*) y *Candida* spp.¹⁵

ETIOLOGÍA DE SEPSIS NEONATAL

La distribución de patógenos varía según el tiempo y según los países, incluso puede ser diferente en distintos centros de la misma región. Por esa razón, el conocimiento de la distribución local es importante para la elección de la terapia antibiótica en aquellos casos donde se sospeche sepsis.

- *Temprana*: Con incremento de la profilaxis materna intra parto para GBS, bacterias gramnegativas entéricas están liderando; estas incluyen *E. coli*, Enterobacterias (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y *Enterobacter* spp.) y *B. fragilis*¹⁵. Las menos frecuentes son *Listeria monocytogenes* y *Citrobacter diversus*¹⁵. Staphylococci y enterococci pueden causar sepsis tempranas pero clásicamente provocan sepsis nosocomiales¹⁵. Los hongos son muy raros.¹⁵
- *Tardía*: Casi la mitad de las sepsis tardías son causadas por Staphylococci coagulase negativo (CONS), seguidos por otros staphylococos positivos (*S. aureus*, *Enterococcus*, *Estreptococo* del grupo B), en tercer lugar gramnegativos (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia*) y en último lugar, hongos en su gran mayoría *Candida* spp^{15,38}. Las bacterias anaeróbicas también pueden causar sepsis tardía, así como sepsis temprana. Entre las más frecuentes están: *Bacteroides* spp. (gramnegativo), *Peptostreptococcus* (grampositivo) y *Clostridium perfringens* (grampositivo).¹⁵

FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS NEONATAL

- **Temprana:** Maternos: corioamnionitis, temperatura materna intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$, parto a < 37 semanas de gestación, colonización materna por estreptococos del grupo B y ruptura de membranas ≥ 18 horas. Neonatales: prematuridad y bajo peso al nacer; ambos predisponen a una inmunidad baja y su tratamiento involucra procedimientos invasivos convirtiéndolos en factores predictores independientes para sepsis temprana y tardía. En algunos estudios, comorbilidades como meningitis y enterocolitis necrotizante han sido asociados a sepsis. ^{1,15,40}
- **Tardía:** Neonatales: prematuridad y bajo peso al nacer. Externos: uso de catéter venoso central, ventilación mecánica y nutrición parenteral. Para las infecciones sistémicas por hongos, los factores de riesgo descritos para neonatos de muy bajo peso al nacer son: muy bajo peso al nacer, presencia de catéter venoso central, ventilación mecánica, nutrición parenteral, inicio de nutrición enteral tardío y duración de antibióticos de amplio espectro, parto vía vaginal, prematuridad, hipoglicemia significativa y trombocitopenia y uso de esteroides sistémicos. ¹⁵

CUADRO CLÍNICO DE SEPSIS NEONATAL

Las manifestaciones clínicas son múltiples e inespecíficas y por esta razón, es importante identificar a los recién nacidos con factores de riesgo de sepsis y alteraciones en su actividad o alimentación. El cuadro clínico puede confundir el diagnóstico con sepsis con otros como: síndrome de distrés respiratorio, encefalopatía hipóxica-isquémica del parto, cardiopatías congénitas, etc. ¹⁵ Los signos y síntomas más frecuentes son: hipertermia, dificultad respiratoria, taquicardia, letargo, mala alimentación, apnea, vómitos, ictericia y cianosis. Con menos frecuencia aparece cianosis, hipotermia y convulsiones.

DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL

El diagnóstico se basa en estudio de antecedentes, examen físico y exámenes auxiliares. Es un reto porque la clínica es inespecífica y los exámenes auxiliares tienen poca sensibilidad.¹⁴

- Sepsis posible o sospecha de sepsis baja: Síntomas o signos únicamente. Tomar exámenes auxiliares y esperar resultados antes del inicio de la terapia empírica, mientras tanto se debe monitorizar estrictamente al paciente.¹⁵ Si los resultados son anormales o la clínica empeora, iniciar terapia empírica.
- Sepsis probable o sospecha de sepsis alta: factores de riesgo, hemocultivo negativo con clínica presente o empeoramiento de la clínica o exámenes de laboratorio alternados. Tratamiento empírico con el riesgo de tratar a recién nacidos no infectados.¹⁴
- Sepsis confirmada: hemocultivo positivo. No hay otro examen que identifique recién nacidos infectados. Tratamiento definitivo según resultados del antibiograma.¹⁴
- Sepsis improbable: signos leves, hemocultivo negativo y otros exámenes auxiliares normales. Tratamiento empírico debe ser discontinuado.¹⁴

EXÁMENES AUXILIARES DE SEPSIS NEONATAL

- Hemograma
- Examen de orina
- Examen de LCR
- Proteína C reactiva
- Exámenes bioquímicos: glucosa
- Diagnóstico etiológico:
 - Hemocultivo: útil para bacterias y hongos.
 - Cultivo LCR: Útil para bacterias. En casos donde el hemocultivo es negativo, se debe tomar para descartar meningitis.
 - Urocultivo: Útil para bacterias y hongos. Importante antes de iniciar la terapia empírica sobre todo en aquellos que no tienen catéter venoso.

TRATAMIENTO DE SEPSIS NEONATAL

- Medidas de soporte: Monitoreo cardiopulmonar, oxígeno, prevención de hipoglicemia y balance hidroelectrolítico.
- Empírico: Se hacen según distribución local, características clínicas y factores externos. Los regímenes se inician según la distribución local de patógenos, pocos son los estudios que han demostrado clínica específica para cada germen sospechoso. La terapia empírica incluye cobertura para *Streptococo* del grupo B, *Listeria* y bacterias gramnegativas, comúnmente ampicilina con cefotaxima, debe variar según el hospital. lactantes > 1 mes, el manejo es diferente según los centros. En caso de sospechar sepsis asociado a catéter, según "The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers"⁴⁹ sugieren una terapia empírica con vancomicina. Indicaciones:
 - Antecedente materno de corioamnionitis
 - Inestabilidad de la temperatura o síntomas respiratorios, cardiocirculatorios o neurológicos
 - Mal apariencia
 - Sepsis probable
 - Cultivos positivos de sangre, orina o LCR

Todo neonato con signos de sepsis requiere una evaluación diagnóstica completa, hospitalización, terapia antibiótica y monitoreo clínico mientras se esperan los resultados de los cultivos. Las guías recomiendan iniciar terapia antibiótica lo más pronto posible luego de una correcta evaluación y dentro de la primera hora de detección. Se debe usar los patrones de resistencia antibiótica de los patógenos detectados en la comunidad o las UCIN para guiar la terapia antibiótica empírica. La terapia empírica típicamente para sepsis de inicio temprano es ampicilina más gentamicina; y para sepsis de inicio tardío: Ampicilina más gentamicina o Ampicilina más ceftazidima o ceftriaxona.

- Definitivo: Los regímenes antibióticos sugeridos para cada organismo se encuentran en el siguiente cuadro. No está incluido el tratamiento para bacterias anaeróbicas. *Bacteroides fragilis* se puede tratar con antibióticos como metronidazol, clindamicina, cefoxitina o imipenem.¹⁵ Para el estreptococo del grupo B se utiliza ampicilina o penicilina G, para *Escherichia coli* se recomienda cefotaxima o ampicilina más gentamicina y para *Staphylococcus coagulasa negativo* se debería utilizar Vancomicina.⁴⁹

COMPLICACIONES DE SEPSIS NEONATAL

- Morbilidad: corto plazo: ventilación mecánica prolongada, estancia hospitalaria prolongada. Largo plazo: alteraciones del neurodesarrollo.
- Mortalidad

PREVENCIÓN DE SEPSIS NEONATAL

- Lavado de manos
- Alimentación precoz
- Restricción antibiótica
- Retiro rápido del catéter venosos central o periféricos luego del resultado positivo de un hemocultivo.

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

Peso al nacer: peso del recién nacido luego del parto expresada en gramos (g).

Edad gestacional: tiempo de vida intraútero cumplidas al nacimiento calculada por fecha de última regla, ecografía o método de Capurro expresada en número de semanas.

Sexo: sexo según los caracteres sexuales primarios

APGAR 5': sumatoria de puntaje para los signos latidos cardiacos por minuto, respiración, tono muscular, irritabilidad refleja y color de piel y mucosas a los 5 minutos de vida.

Tipo de parto: vía de expulsión del producto.

Ruptura prematura de membranas (RPM): Rotura de membranas antes del inicio del trabajo de parto.

Ventilación mecánica: soporte ventilatorio a través de una maquina en un paciente que no puede ventilar espontáneamente

Catéter venoso central (CVC): catéter canalizado en la vena yugular o femoral a través de punción percutánea directa.

Sepsis neonatal tardía: invasión al torrente sanguíneo de bacterias u hongos que se manifiesta clínicamente después de las 72h de vida o 7 días hasta los 28 días y se comprueba con hemocultivo positivo.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

3.1.1. HIPÓTESIS GENERAL

Los factores neonatales, los factores maternos y los procedimientos invasivos son factores de riesgo para el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos, en los estudios realizados a nivel mundial durante el periodo 2011-2020.

3.1.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- 1) El peso al nacer es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis de inicio tardío en recién nacidos.
- 2) La edad gestacional es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis de inicio tardío en recién nacidos.
- 3) El sexo es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis de inicio tardío en recién nacidos.
- 4) La puntuación Apgar a los 5 minutos es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis de inicio tardío en recién nacidos.
- 5) La vía de parto es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis tardío en recién nacidos.
- 6) El antecedente materno de ruptura prematura de membranas es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos.
- 7) El uso del catéter venoso central es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal tardía.
- 8) La ventilación mecánica es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal tardía.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

Variables independientes:

Variable dependiente:

Factores de riesgo neonatales:

Sepsis neonatal tardía

Sexo

Peso al nacer

Edad gestacional

Apgar a los 5 min

Factores de riesgo maternos:

Ruptura prematura de membranas

Vía de parto

Procedimientos invasivos:

Ventilación mecánica

Catéter venoso central

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Todos los estudios clínicos que evalúen la asociación entre factores neonatales, factores maternos o procedimientos invasivos y sepsis neonatal tardía a nivel mundial en los últimos 10 años.

Muestra

La muestra del presente estudio está representada por la totalidad de los estudios clínicos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de análisis

La unidad de análisis está definida por cada uno de los estudios clínicos incluidos en el metaanálisis.

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO Y NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
NEONATALES	Peso al nacer	Peso del recién nacido luego del parto.	Cualitativa	Nominal	Adecuado peso al nacer Bajo peso al nacer	Bajo peso al nacer definido como < 2500 g
	Edad gestacional	Tiempo de vida intrauterino cumplidas al nacimiento calculada por fecha de última regla, ecografía o método de Capurro	Cualitativa	Nominal	A término Prematuro	Prematuridad: edad gestacional < 37 semanas
	Sexo	Sexo según los caracteres sexuales secundarios	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Masculino: caracteres sexuales masculinos por examen físico
	Apgar 5'	Sumatoria de puntaje para los signos latidos cardíacos por minuto, respiración, tono muscular, irritabilidad refleja y color de piel y mucosas a los 5 minutos	Cualitativa	Nominal	Normal Bajo	Puntaje Apgar al quinto minuto de vida bajo < 7 puntos
MATERNOS	Rotura prematura de membranas (RPM)	Rotura de membranas antes del inicio del trabajo de parto	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Ocurrencia o no de RPM en los antecedentes maternos
	Tipo de parto vaginal	Vía en la que el producto sale del útero al exterior	Cualitativa	Nominal	Vaginal Cesárea	Cesárea: por intervención quirúrgica; vaginal: expulsión por la vagina
Ventilación mecánica		Soporte ventilatorio a través de una máquina en pacientes que no pueden ventilar espontáneamente	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Duración de la ventilación mecánica antes del inicio de la sepsis en días
Catéter venoso central		Catéter canalizado en la vena yugular o femoral a través de una punción percutánea directa	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Duración del cvc antes del inicio de la sepsis en días
Sepsis Neonatal tardía		Invasión de bacterias u hongos al torrente sanguíneo que se manifiesta clínicamente después de las 72h o 7 días de vida hasta los 28 días de vida.	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Diagnóstico de sepsis neonatal después de las 72h de vida

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fuentes de información

Dos autores (AP y WM) realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura en PubMed, SciELO, LILACS y Google Scholar de estudios publicados en los últimos 10 años (2011-2020) utilizando una estrategia de búsqueda.

Estrategia de búsqueda

Se desarrolló una estrategia de búsqueda integral que incluía todos los posibles factores de riesgo de sepsis neonatal tardía de acuerdo con la revisión de la literatura basada en términos MeSH y palabras del título y resumen que envolvía las siguientes palabras clave: “late onset sepsis”, “late onset septicemia”, “late onset bacteremia”, “late onset blood infection”, “infant”, “newborn”, “neonate”, “neonatology”, “risk”, “risk factors”, “risk factor”, “causality” y “odds ratio”. Los términos de búsqueda dentro del dominio se combinaron con ‘OR’ y los términos entre dominios con ‘AND’. Se aplicó un filtro específico de la base de datos para limitar la búsqueda a ‘últimos 10 años’ (2011-2020). No se aplicó filtro de idioma. Primero se desarrolló una estrategia de búsqueda para PubMed y posteriormente se adaptó para las otras bases de datos. La estrategia de búsqueda se encuentra en el ANEXO N°3.

Selección de estudios

Dos autores (AP y WM) seleccionaron los estudios usando los criterios de elegibilidad en tres etapas: título, resumen y texto completo. Se utilizó el software EndNote TM X8 (*Clarivate Analytics, Thomson Reuters, New York*) para la eliminación de duplicados y el almacenamiento de los estudios para lectura a texto completo. En caso de discrepancia, se resolvió mediante discusión en presencia del asesor y director de la tesis. Se sintetizó y esquematizó el proceso de selección de estudios usando un diagrama de flujo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis*) en la aplicación web Shiny (https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/) el

cual muestra la cantidad de estudios incluidos y excluidos en cada fase de la selección de estudios.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Estudios que evalúen el riesgo de uno o más factores neonatales, factores maternos o procedimientos invasivos para desarrollar sepsis neonatal tardía.
- Estudios analíticos que reporten comparación de dos grupos: uno con sepsis neonatal tardía y otro sin sepsis.
- Estudios que definan sepsis neonatal como aquella que ocurre desde las 72 (o 7 días) hasta los 28 días de vida.
- Estudios que definan sepsis neonatal utilizando el criterio laboratorial (ej. cultivos, parámetros hematológicos).
- Estudios publicados entre 2010 y 2020.

Criterios de exclusión

- Estudios no disponibles en su versión completa
- Reporte de casos, cartas al autor, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas
- Estudios que no tengan base de datos
- Estudios que en su diseño no exista comparación de grupos
- Estudios con criterios diagnósticos no claros o que utilicen el criterio clínico exclusivamente
- Estudios que evalúen sepsis neonatal temprana o en general

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

Extracción de datos

El método de extracción de datos de los estudios incluidos fue el uso de una ficha de recolección de datos y posteriormente se digitalizó en una hoja de datos de Microsoft Excel 2016 (*Microsoft, Washington*). Para el análisis cualitativo, los dominios de extracción incluyeron: título, autor, año de publicación, periodo de estudio, país de ejecución, diseño, definición de caso, definición de sepsis neonatal tardía, factores de riesgo y resultados. Solo los datos brutos dicotómicos para eventos y no eventos, cuando estaban disponibles, se extrajeron y se convirtieron a OR.

Evaluación del Riesgo de sesgo y Certeza de la evidencia

La escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales se utilizó para la evaluación de la calidad de los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes. La NOS evalúa tres categorías de un determinado estudio: selección, comparabilidad y exposición/resultado. Estos se puntúan individualmente y se contabilizan hasta un posible total de 9 puntos. La NOS se clasifica de la siguiente manera: ≥ 7 para bajo y < 7 para alto riesgo. Se utilizaron graficas de riesgo de sesgo para ilustrar la evaluación de la calidad a través del software Review Manager (RevMan) versión 5.4.1. (*The Cochrane Collaboration, 2020*).

Para evaluar la certeza de evidencia de este trabajo se utilizó la metodología GRADE a través de la aplicación online GRADEpro (<https://gradepr.org/>) que reporta la certeza de la evidencia en una tabla resumen. La metodología GRADE evalúa cuatro aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta e imprecisión.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Análisis cualitativo

Se realizó una evaluación narrativa de todos los estudios en conjunto para enfatizar sus similitudes y diferencias metodológicas. En este análisis se incluyeron datos como: título, autor, año de publicación, periodo de estudio, diseño, definición de casos, pacientes, tipo de sepsis y resultados.

Análisis cuantitativo

Para el análisis estadístico se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios en el programa STATA MP v. 14.0 (*Stata Corp LP, College Station, Texas, USA*) para medir la asociación entre factores de riesgo y sepsis neonatal tardía. Se incluyó un resultado en el metaanálisis si al menos dos estudios informaron datos cuantitativos para ese resultado. La medida resumen elegida para medir el tamaño del efecto fue odds ratio (OR) ya que todas las variables eran dicotómicas. Se calculó el odds ratio ajustado para minimizar el sesgo de confusión. Todas las medidas de asociación fueron calculadas con intervalos de confianza del 95% y considerando como significativo un valor de $p < 0,05$. La heterogeneidad estadística se evaluó e informo con el estadístico Q de Cochran, estadístico I^2 y Tau^2 . Un valor de I^2 de 25 a 50% se consideró bajo, 50-75% como moderado y $\geq 75\%$ como alta heterogeneidad. Se utilizaron diagramas tipo Forest plot para mostrar gráficamente los resultados del metaanálisis. Se proporcionaron tablas para las características de los estudios incluidos y para los resultados de la evaluación de la calidad.

Sesgo de publicación

El sesgo de publicación se debe desarrollar si y solo si existan al menos 10 estudios en el metaanálisis usando diagramas Funnel Plot, razón por la cual en este estudio no se evalúa el sesgo de publicación.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio es un análisis secundario de estudios primarios publicados en revistas científicas, sin necesidad de solicitar el consentimiento. Sin embargo, el presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB) de la Universidad Ricardo Palma. El protocolo de esta revisión se redactó de acuerdo con los "Elementos de información preferidos para las revisiones sistemáticas y los protocolos de metaanálisis" (PRISMA-P).

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

5.1.1. Características de los estudios incluidos

Se encontró un total de 633 estudios. Se removieron 8 duplicados y se revisaron 625 títulos. De estos, se excluyeron 392 títulos por no involucrar a las variables de estudio y se examinaron 98 resúmenes. De estos, se examinaron 54 registros de texto completo y 8 estudios cumplieron con los criterios de inclusión en esta revisión. Las razones para la exclusión de 46 registros de texto completo fueron: no estudio de factores de riesgo, otro tipo de sepsis, ausencia de factores de riesgo estudiados y falta de data. El proceso de selección de estudios se ilustra en la Figura 1.

Sobre el diseño, de los 8 estudios 6 fueron casos y controles, 1 cohorte retrospectiva y 1 cohorte prospectiva. Seis estudios se hicieron en neonatos a término y 2 estudios se hicieron solo en neonatos prematuros. Se encontró que todos los estudios se llevaron a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. De acuerdo con la definición de sepsis, 2 estudios definieron como aquella que aparece a los 7 d, 4 estudios tomaron como punto de corte 72h y 1 no específica. De manera similar, hubo variaciones en las pautas utilizadas para diagnosticar sepsis neonatal: 8 estudios requirieron cultivos positivos para confirmar la sepsis neonatal y 1 usaron criterio clínico. Una síntesis de las características de los estudios incluidos puede visualizarse en la tabla N°1.

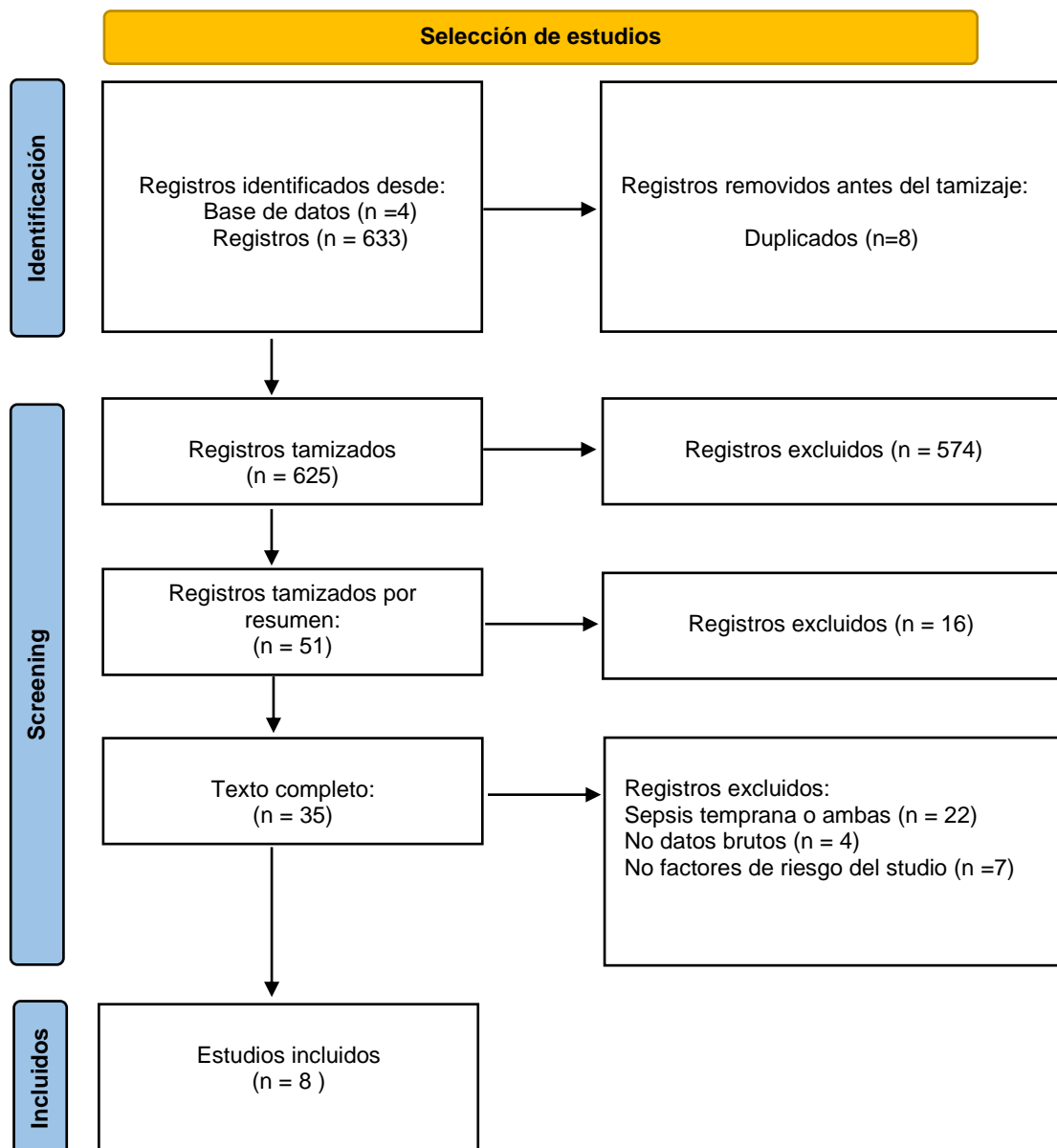


Figura N°1. Diagrama de flujo PRISMA mostrando la selección de estudios incluidos en el análisis cuantitativo (metaanálisis). Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabla N°1 Características de los estudios incluidos

<i>No</i>	<i>Título</i>	<i>Diseño</i>	<i>Autor</i>	<i>Objetivo</i>	<i>País</i>	<i>Período</i>	<i>Pacientes</i>
1	Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study	Casos y Controles	Kung2016	Identificar factores de riesgo para SNT	Taiwán	2003 - 2006	Neonatos en UCI
2	Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study	Casos y Controles	El Manouni2019	Identificar factores de riesgo para SNT	Países bajos y Bélgica	2014-2017	Neonatos prematuros en UCI
3	Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh.	Casos y Controles	Rafi2020	Identificar factores de riesgo para SNT	Bangladesh	2019	Neonatos en UCI
4	Association between birth route and late-onset sepsis in very preterm neonates	Cohorte Retrospectiva	Olivier2016	Identificar asociacion entre vía de parto y SNT	Canadá	2010 - 2014	Neonatos prematuros en UCI
5	Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit	Cohorte Retrospectiva	Resende2015	Evaluar el efecto de la implementacion de medidas basadas en la evidencia en la SNT	Brazil	2010 - 2012	Neonatos en UCI
6	Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates	Casos y Controles	Romanelli2013	Identificar factores de riesgo para SNT	Brazil	2008 - 2012	Neonatos en UCI
7	Nosocomial infections (late onset sepsis) in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU)	Casos y Controles	Joseph2012	Identificar factores de riesgo para SNT	Singapur	2005 - 2007	Neonatos con muy bajo peso al nacer en UCI
8	Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of <i>Serratia marcescens</i> , 2006e2011	Casos y Controles	Samuelsson2014	Identificar factores de riesgo para SNT	Sweden	2006 - 2011	Neonatos en UCI

Tabla N°1 Características de los estudios incluidos (continuación)

No	Título	Factores de riesgo	Método diagnóstico	Definición de SNT	Resultados
1	Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study	Maternos: RPM P. invasivos: CVC, VM, NPT	Cultivo	> 7d	NPT (OR 6.07 IC 95% 1.14-32.32, p=0.034)
2	Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study	Neonatales: sexo. Maternos: RPM, tipo de parto P. invasivos: CVC, VM, NPT	Cultivo	> 72 h	NPT (OR 1.29 IC 95% 1.07-1.55, p=0.006)
3	Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh.	Neonatales: edad, peso, apgar, sexo. Maternos: RPM, tipo de parto, ITU	Cultivo	> 72 h	ITU (OR 5.48 IC95% 1.58-18.99, p<0.05). Sexo masculino (OR 0.33 IC95% 0.13-0.88, p<0.05)
4	Association between birth route and late-onset sepsis in very preterm neonates	Maternos: tipo de parto	Cultivo	> 48 h	No asociacion de SNT con via de parto.
5	Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit	Neonatales: edad, peso, apgar. P. invasivos: CVC, VM, NPT	Clínica	> 7 d	Prematuridad (OR 1.83 IC95% 1.03-3.26, p=0.04), Peso <1500 g (OR 2.70 IC95% 1.16-3.74, p=0.01), CVC (OR 5.10 IC95% 2.32-11.26, p<0.001), VM (OR 2.72 IC95% 1.65-2.42, p<0.001)
6	Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates	Neonatales: edad, peso, apgar. Maternos: RPM. P. invasivos: CVC, VM, NPT	Cultivo	No especifica	CVC (OR 8.99, p=0,047)
7	Nosocomial infections (late onset sepsis) in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU)	P. invasivos: CVC, VM, NPT, tubo toracico	Cultivo	> 72 h	CVC (p=0.02), VM (p=0.001)
8	Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of <i>Serratia marcescens</i> , 2006e2011	Neonatales: edad (continua), peso (continua). Maternos: RPM. P. invasivos: CVC (continua), VM (continua)	Cultivo	> 72 h	Edad gestacional (OR 0.94 IC95% 0.93-0.96), p<0.001), peso al nacer (OR 0.17 IC95% 0.089-0.317, p<0.001), CVC (OR 2.6 IC95% 1.7-2.0, p<0.001), VM (OR 1.6 IC95% 1.2-2.0, p<0.001)

5.1.2. Factores de riesgo

Se estudiaron 4 factores neonatales, 2 factores maternos y 2 procedimientos invasivos asociados a sepsis neonatal tardía. Los factores de riesgo más frecuentemente descritos son ruptura prematura de membranas, uso de catéter venoso central y necesidad de ventilación mecánica (4 estudios cada uno). Se realizó un meta-análisis para un total de 8 factores. Los detalles de los factores incluidos en el meta-análisis se han proporcionado en la tabla N°2.

Tabla N°2. Factores de riesgo incluidos en el metaanálisis para sepsis neonatal tardía.

Factor de riesgo	Comparación	n
Factores neonatales		
Sexo	Masculino, Femenino	3
Edad gestacional	<37 semanas, >37 semanas	2
Peso al nacer	<2500 g, >2500 g	3
Apgar 5'	<7, ≥7	2
Factores maternos		
Ruptura prematura de membranas	Sí, No	4
Tipo de parto	Vaginal, Cesárea	2
Procedimientos invasivos		
Ventilación mecánica	Sí, No	4
Catéter venoso central	Sí, No	4

Para factores neonatales, se realizó un meta-análisis para cuatro factores de riesgo (Figura N°2) de los cuales, sexo masculino (3 estudios – OR: 1.97; IC del 95%: 0.26-14.59; $p=0.03$; $I^2=80\%$), y la prematuridad (2 estudios – OR: 2.48; IC del 95%: 1.13-5.45; $p=0.04$; $I^2=72\%$), aumentaron significativamente las probabilidades de sepsis neonatal tardía. Los factores que aumentaron la probabilidad de sepsis neonatal tardía pero no fueron significativos en el meta-análisis fueron bajo peso al nacer (3 estudios – OR: 2.50; IC del 95%: 1.20-5.18; $p=0.14$; $I^2=53\%$) y Apgar 5' bajo (2 estudios – OR; IC del 95%: 1.01- 2.13; $=0.32$; $I^2=18\%$).

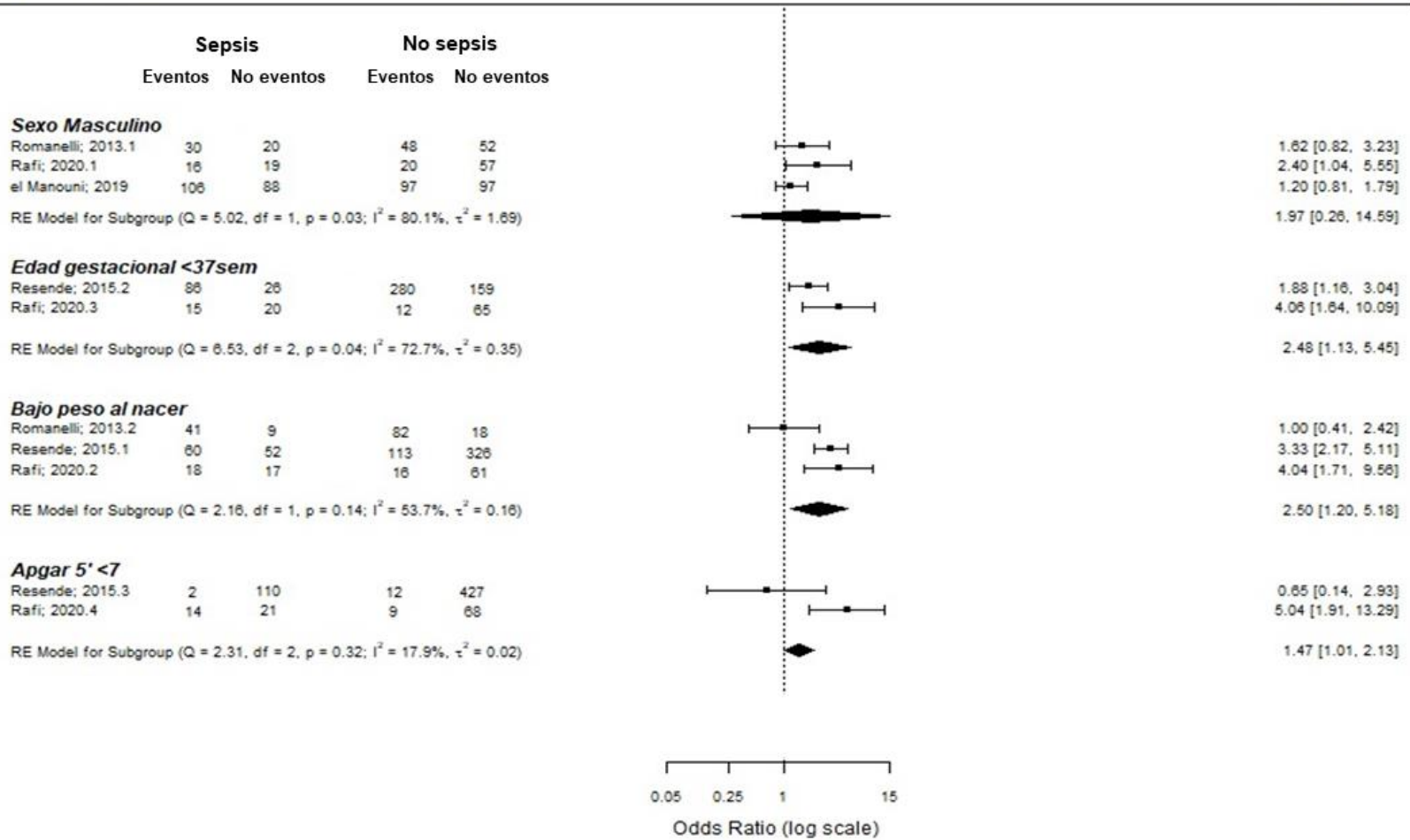


Figura N°2 Forest plot que muestra un metaanálisis de efectos aleatorios en recién nacidos varones, prematuros, con bajo peso al nacer o deprimidos al nacer con y sin sepsis neonatal tardía respectivamente.

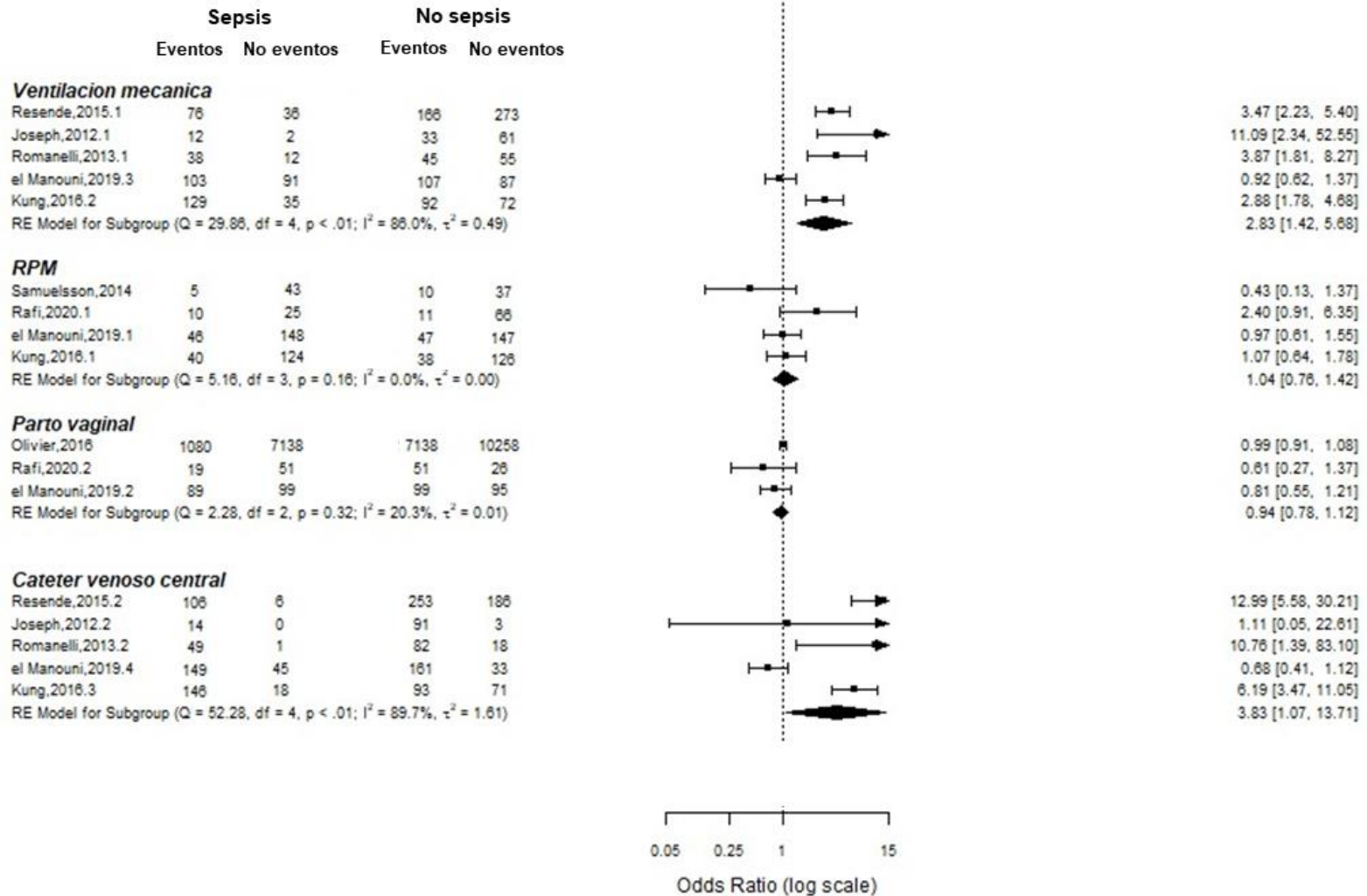


Figura N°3 Forest plot que muestra un metaanálisis de efectos aleatorios en recién nacidos que requieren ventilación mecánica, que tienen antecedente materno de RPM, que nacieron por vía vaginal o tienen catéter venoso central respectivamente, con y sin sepsis tardía.

Para factores maternos se realizó un meta-análisis para 2 factores, de los cuales la ruptura prematura de membranas (4 estudios – OR: 1.04; IC del 95%: 0.76 – 1.42; $p=0.16$; $I^2=0\%$) aumentó la incidencia de sepsis neonatal tardía más no es un factor independiente. El parto vaginal no se asoció a sepsis neonatal tardía (3 estudios – OR: 0.94; IC del 95%: 0.78 – 1.12; $p=0.32$; $I^2=20\%$) (Figura N°3).

Se encontró que ambos procedimientos invasivos son factores de riesgo independientes. Los neonatos que poseyeron catéter venoso central tuvieron 3.8 más probabilidades de desarrollar sepsis neonatal que los pacientes sin CVC (4 estudios – OR: 3.83; IC del 95%: 1.07 – 13.71; $p<0.01$; $I^2=89\%$); mientras que, los recién nacidos que necesitaron ventilación mecánica tuvieron 2.8 más probabilidades de desarrollar sepsis (4 estudios – OR: 2.83; IC del 95%: 1.42 – 5.68; $p<0.01$; $I^2=86\%$). (Figura N°3).

5.1.3. Evaluación del riesgo de sesgo

Al realizar una evaluación de la calidad usando la NOS para casos y controles, cuatro estudios fueron calificados como buenos, dos estudios regulares y dos estudios deficientes (Figura N°4). La categoría con la calificación más baja fue la “comparabilidad” (Figura N°5). Ninguno de los estudios informo el uso de una lista de verificación de informes para describir sus estudios.

	Selection	Comparability	Exposure
El Manouni 2019	+	-	+
Joseph 2012	+	-	-
Kung 2016	+	-	+
Olivier 2016	+	-	-
Rafi 2020	+	-	+
Resende 2015	+	-	+
Romanelli 2013	+	+	-
Samuelsson 2014	+	+	-

Figura N°4 Gráfico mostrando el riesgo de sesgo.

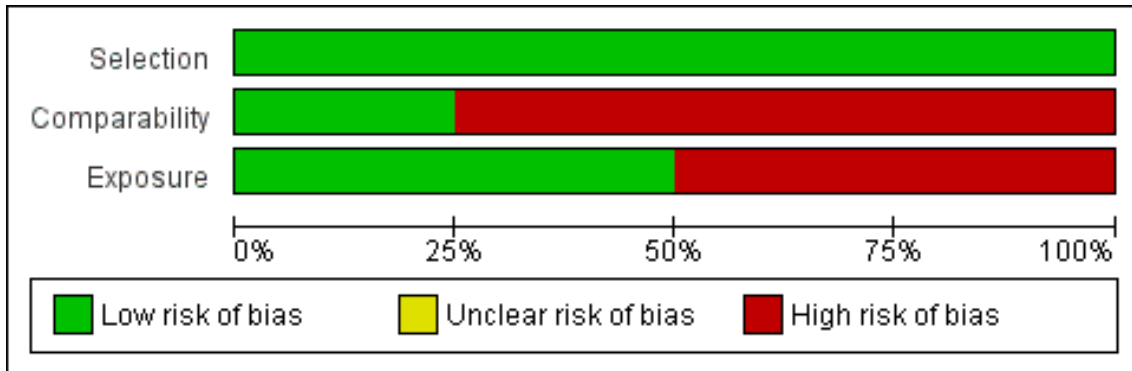


Figura N°5 Gráfico que muestra el porcentaje de estudios de bajo, no claro y alto riesgo de sesgo según cada categoría.

5.1.4. Certeza de la evidencia

Se utilizó la metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia de este meta-análisis. Se encontró que la calidad de la evidencia fue baja para peso al nacer, ruptura prematura de membranas y necesidad ventilación mecánica y muy baja para el resto. Esto quiere decir que el efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado. En la evaluación a priori, el nivel de calidad fue clasificado como bajo en virtud de que los estudios son observacionales. Sin embargo, la confianza bajó un nivel más debido a cuatro razones: la existencia de un solo autor para la búsqueda y revisión de estudios, intervalos de confianza amplios, número de muestra pequeños y alta heterogeneidad. Los hallazgos de la certeza de evidencia se pueden apreciar en la Figura N°5.

Resumen de los resultados :

Factores de riesgo para sepsis de inicio tardío comparado con control en recién nacidos

Paciente o población : recién nacidos
Configuración: Sepsis de inicio tardío
Intervención: factores de riesgo para sepsis de inicio tardío
Comparación: control

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con factores de riesgo para sepsis de inicio tardío				
Sexo masculino	Moderado		OR 1.97 (0.26 a 14.59)	279 casos 371 Controles (3 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	El nivel de certeza de evidencia se reduce por el intervalo de confianza amplio y numero de muestra pequeño.
	445 por 1000	612 por 1000 (173 a 921)				
Prematuridad	Bajo		OR 2.48 (1.13 a 5.45)	279 casos 371 Controles (2 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	El numero de muestra es pequeño y existe alta heterogeneidad de los resultados.
	565 por 1000	763 por 1000 (595 a 876)				
Peso al nacer	Bajo		OR 2.50 (1.20 a 5.18)	197 casos 616 Controles (3 estudios observacionales)	⊕⊕○○ BAJA a,c	El numero de muestra es pequeño.
	342 por 1000	565 por 1000 (384 a 729)				
Apgar 5'	Bajo		OR 1.47 (1.01 a 2.13)	147 casos 516 Controles (2 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	El numero de muestra es pequeño.
	40 por 1000	58 por 1000 (40 a 82)				
Ruptura prematura de membrana	Bajo		OR 1.04 (0.76 a 1.42)	441 casos 482 Controles (4 estudios observacionales)	⊕⊕○○ BAJA a	Estudio observacional.
	219 por 1000	226 por 1000 (176 a 285)				
Tipo de parto	Bajo		OR 0.94 (0.78 a 1.12)	2871 casos 17667 Controles (3 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,c	El numero de muestra es pequeño.
	412 por 1000	397 por 1000 (353 a 440)				
Uso de catéter venoso central	Bajo		OR 3.83 (1.07 a 13.71)	534 casos 991 Controles (4 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	Intervalo de confianza amplio. Alta heterogeneidad.
	686 por 1000	893 por 1000 (700 a 968)				
Necesidad de ventilación mecánica	Bajo		OR 2.83 (1.42 a 5.68)	358 casos 443 Controles (4 estudios observacionales)	⊕⊕○○ BAJA a,d	Heterogeneidad seria.
	447 por 1000	696 por 1000 (534 a 821)				

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- a. Existe un solo autor para la búsqueda y revisión de estudios.
- b. Intervalo de confianza amplio.
- c. Numero de muestra pequeña.
- d. Alta heterogeneidad.

Figura N°5 Perfil de evidencia GRADE

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La sepsis es la segunda causa de mortalidad neonatal y presenta una alta carga en la morbilidad neonatal sobre todo a nivel neurológico, así como tiene un alto impacto en los costes hospitalarios. La sepsis neonatal se puede clasificar, según el momento de aparición, en dos tipos: sepsis temprana y sepsis tardía. Esta división que se ha dado en la literatura se explica porque que tienen diferentes factores de riesgo y patógenos y, por ende, reciben manejos distintos. Estos dos tipos son: sepsis temprana y sepsis tardía. Este meta-análisis tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo neonatales, maternos y los procedimientos invasivos asociados con el desarrollo de sepsis neonatal tardía descritos en la literatura médica durante los últimos diez años. Nuestro estudio mostró que el sexo masculino, la prematuridad, el uso de catéter venoso central y la necesidad de ventilación mecánica aumentaron significativamente las probabilidades de desarrollo de sepsis neonatal tardía. Nuestros resultados son consistentes con otros estudios.^{40,42,46,50,51} El conocimiento de los factores de riesgo ayudaría a la prevención e identificación temprana de sepsis neonatal tardía.

Hubo variación en las definiciones de casos, así como en la definición de sepsis neonatal tardía en los estudios incluidos en nuestra revisión. Se ha encontrado una variabilidad similar en la literatura mundial sobre sepsis neonatal tardía. La mayoría definió como casos a aquellos neonatos con síntomas y signos además de un hemocultivo positivo y otros establecieron como casos a aquellos neonatos con síntomas y signos y exámenes de laboratorio sin necesidad tener un cultivo positivo. Otra diferencia entre los estudios fue el punto de corte en el tiempo para definir sepsis neonatales. Seis estudios definen a sepsis tardía como aquella que aparece luego de 72 horas de vida, lo cual coincide con la mayoría de los antecedentes.^{22,26,39,40} Mientras que, dos estudios la definen como aquella que aparece luego de los 7 días hasta los 28 días de vida.^{9,21,52} No se encontró ningún estudio realizado en Perú.

Hemos encontrado una mayor incidencia de sepsis entre los neonatos varones, posiblemente sobre la base de la “hipótesis de la desventaja masculina”. Los neonatos varones son más sensibles a las condiciones ambientales perinatales y postnatales adversas y tienen más probabilidades de nacer prematuros y con un peso más bajo al nacer, los cuales aumentan el riesgo de sepsis neonatal.¹ Además, una mayor asistencia respiratoria inicial requerida por los neonatos varones puede conducir a peores resultados.^{16,53-55} La prematuridad también se ha implicado como factor de riesgo significativo, como ocurre en otros estudios.^{7,9,13,13,17} En este estudio, el bajo peso al nacer y el Apgar 5' bajo aumentó la incidencia de sepsis neonatal tardía sin embargo no fue un factor independiente. Este hallazgo contrasta con algunos antecedentes.^{12,22,26} Probablemente se deba a al número bajo de estudios comparados.

Respecto a los factores maternos, se encontró que la ruptura prematura de membranas aumentó la incidencia de sepsis neonatal tardía más no fue un factor de riesgo independiente, tal cual lo describen otros autores.^{10,21,26,52} No se encontró asociación entre la vía de parto y sepsis neonatal tardía así como en otros estudios.²⁵ Esto podría explicarse a que las infecciones maternas (infección urinaria y corioamnionitis relacionada a ruptura prematura de membranas) se asocian más a sepsis neonatal de aparición temprana.

Como se encuentra en la literatura médica y en diversos estudios, identificamos que el uso de dispositivos invasivos como catéter venoso central y tubo endotraqueal son factores independientes de sepsis neonatal tardía.^{20,22,26,39}

El presente estudio presentó algunas limitaciones que pudieron afectar los resultados del metaanálisis. En primer lugar, está la alta heterogeneidad entre estudios para los factores de riesgo sexo, edad gestacional y procedimientos invasivos a pesar de tener el mismo diseño metodológico; sin embargo, uno de los estudios tuvo una definición de casos distinta a los demás lo cual puede ser la fuente de heterogeneidad. Como fortalezas, tenemos que el presente estudio representa el primer metaanálisis sobre factores asociados a sepsis neonatal tardía, el cual pone en evidencia la falta de investigación sobre este tema en Perú. Además, este trabajo ha realizado siguiendo las pautas de la lista

PRISMA (disponible en: <http://prisma-statement.org/>) . Por último, este trabajo ha sido sometido a la evaluación GRADE.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- En la presente revisión sistemática de estudios de cohorte y casos y controles, se encontró que:
 - a) Los recién nacidos varones tienen más riesgo de desarrollar sepsis neonatal tardía.
 - b) Los recién nacidos prematuros tienen más riesgo de desarrollar sepsis neonatal tardía.
- Entre los procedimientos invasivos, encontramos que:
 - a) El uso de catéter venoso central es un factor independiente de sepsis neonatal tardía.
 - b) La necesidad de ventilación mecánica es un factor de riesgo de sepsis neonatal tardía.
- No se encontró asociación significativa entre el antecedente materno de ruptura prematura de membranas, ni vía de parto vaginal con el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos.

5.2. RECOMENDACIONES

- Los esfuerzos para disminuir la tasa de mortalidad neonatal deben enfocarse en el manejo de la prematuridad así como, se debe prestar especial atención a los recién nacidos varones ya que son más sensibles a condiciones adversas.
- Se recomienda optimizar la vigilancia de las infecciones intrahospitalarias a través del desarrollo y validación protocolos de manejo de procedimientos invasivos para reducir la incidencia de sepsis neonatal.
- En el Perú, el número de estudios sobre los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal tardía es casi nulo. Se requieren investigaciones sólidas en el país al respecto para obtener estadística actualizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 25 de abril de 2019 [citado 11 de mayo de 2021];14(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483350/>
2. Ministerio del Perú. PROGRAMA PRESUPUESTAL 0002 SALUD MATERNO NEONATAL [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2019/pp/anexo/ANEXO2_2.pdf
3. Adatara P, Afaya A, Salia SM, Afaya RA, Konlan KD, Agyabeng-Fandoh E, et al. Risk Factors Associated with Neonatal Sepsis: A Case Study at a Specialist Hospital in Ghana. *Sci World J* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 11 de mayo de 2021];2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332869/>
4. Adatara P, Afaya A, Salia SM, Afaya RA, Kuug AK, Agbinku E, et al. Risk Factors for Neonatal Sepsis: A Retrospective Case-Control Study among Neonates Who Were Delivered by Caesarean Section at the Trauma and Specialist Hospital, Winneba, Ghana. *BioMed Res Int* [Internet]. 19 de diciembre de 2018 [citado 11 de mayo de 2021];2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313993/>
5. Al-Matary A, Heena H, AlSarheed AS, Ouda W, AlShahrani DA, Wani TA, et al. Characteristics of neonatal Sepsis at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. octubre de 2019;12(5):666-72.
6. Alcock G, Liley HG, Cooke L, Gray PH. Prevention of neonatal late-onset sepsis: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. diciembre de 2017;17(1):98.
7. Alonso-Ojembarrena A, Marín-Lozano AC, Galán-Sánchez F, Rodríguez-Iglesias MA. Etiología y frecuencia de factores de riesgo de sepsis tardía en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel IIIb. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. febrero de 2018;36(2):144-5.
8. Ballot DE, Bandini R, Nana T, Bosman N, Thomas T, Davies VA, et al. A review of -multidrug-resistant Enterobacteriaceae in a neonatal unit in Johannesburg, South Africa. *BMC Pediatr*. 7 de septiembre de 2019;19(1):320.
9. Freitas FTM, Araujo AFOL, Melo MIS, Romero G a. S. Late-onset sepsis and mortality among neonates in a Brazilian Intensive Care Unit: a cohort study and survival analysis. *Epidemiol Infect*. enero de 2019;147:e208.
10. Goldstein ND, Eppes SC, Ingraham BC, Paul DA. Characteristics of late-onset sepsis in the NICU: does occupancy impact risk of infection? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. septiembre de 2016;36(9):753-7.
11. Das A, Shukla S, Rahman N, Gunzler D, Abughali N. Clinical Indicators of Late-Onset Sepsis Workup in Very Low-Birth-Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Am J Perinatol*. 9 de marzo de 2016;33(09):856-60.

12. Kayom VO, Mugalu J, Kakuru A, Kiguli S, Karamagi C. Burden and factors associated with clinical neonatal sepsis in urban Uganda: a community cohort study. *BMC Pediatr.* 13 de noviembre de 2018;18(1):355.
13. Kim JK, Chang YS, Sung S, Park WS. Mortality rate-dependent variations in the survival without major morbidities rate of extremely preterm infants. *Sci Rep.* 14 de mayo de 2019;9(1):7371.
14. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants [Internet]. USA; 2019 [citado 18 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=sepsis%20neonatal&source=search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=default&display_rank=1
15. Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR. *Manual of neonatal care.* 8.^a ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2017; 2017. 1124 p.
16. 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.* agosto de 2016;57(4):265-73.
17. Lona-Reyes JC, Pérez-Ramírez RO, Rodríguez-Patiño V, Cordero-Zamora A, Gómez-Ruiz LM, Llamas-Ramos L, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in enterobacteria of neonatal sepsis and associated factors. *Rev Chil Infectol.* agosto de 2019;36(4):433-41.
18. Mahallei M, Rezaee MA, Mehramuz B, Beheshtirooy S, Abdinia B. Clinical symptoms, laboratory, and microbial patterns of suspected neonatal sepsis cases in a children's referral hospital in northwestern Iran. *Medicine (Baltimore).* junio de 2018;97(25):e10630.
19. Kung Y-H, Hsieh Y-F, Weng Y-H, Lien R-I, Luo J, Wang Y, et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 1 de junio de 2016;49(3):430-5.
20. el Manouni el Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology.* julio de 2019;116(1):42-51.
21. Joseph CJ, Lian WB, Yeo CL. Nosocomial Infections (Late Onset Sepsis) in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *Proc Singap Healthc.* diciembre de 2012;21(4):238-44.
22. Resende DS, Peppe ALG, dos Reis H, Abdallah VOS, Ribas RM, Gontijo Filho PP. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis.* enero de 2015;19(1):52-7.
23. Husada D, Chanthavanich P, Chotigeat U, Sunttarattiwong P, Sirivichayakul C, Pengsaa K, et al. Predictive model for bacterial late-onset neonatal sepsis in a

tertiary care hospital in Thailand. *BMC Infect Dis.* 18 de febrero de 2020;20(1):151.

24. Rafi MdA, Miah MMZ, Wadood MdA, Hossain MdG. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. Chang Y-F, editor. *PLOS ONE.* 13 de noviembre de 2020;15(11):e0242275.
25. Olivier F, Bertelle V, Shah P. Asociación entre la vía del nacimiento y la sepsis de aparición tardía en recién nacidos muy prematuros. *J Perinatol.* :17.
26. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, Campos FA, Loyola FC, Mourão PHO, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J).* marzo de 2013;89(2):189-96.
27. Samuelsson A, Isaksson B, Hanberger H, Olhager E. Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of *Serratia marcescens*, 2006–2011. *J Hosp Infect.* enero de 2014;86(1):57-63.
28. Tewabe T, Mohammed S, Tilahun Y, Melaku B, Fenta M, Dagnaw T, et al. Clinical outcome and risk factors of neonatal sepsis among neonates in Felege Hiwot referral Hospital, Bahir Dar, Amhara Regional State, North West Ethiopia 2016: a retrospective chart review. *BMC Res Notes [Internet].* 11 de julio de 2017 [citado 10 de mayo de 2021];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5504561/>
29. Aldayel A, Alshammari AH, Hakami MT, Alotaibi TH, Alminee AA, Alhijji BS, et al. C-Reactive Protein in Early Diagnosis of Neonatal Late-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Med Health Sci Res.* 2020;10(5).
30. Neemann K, Olateju EK, Izevbigie N, Akaba G, Olanipekun GM, Richard JC, et al. Neonatal outcomes associated with maternal recto-vaginal colonization with extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in Nigeria: a prospective, cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* abril de 2020;26(4):463-9.
31. Reed BD, Schibler KR, Deshmukh H, Ambalavanan N, Morrow AL. The Impact of Maternal Antibiotics on Neonatal Disease. *J Pediatr.* junio de 2018;197:97-103.e3.
32. Nour I, Eldeгла HE, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H, Shabaan AE. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* septiembre de 2017;97(1):52-8.
33. Schierz IAM, Pinello G, Piro E, Giuffrè M, Corsello G. Methemoglobinemia Associated with Late-Onset Neonatal Sepsis: A Single-Center Experience. *Am J Perinatol.* diciembre de 2019;36(14):1510-3.

34. Softić I, Tahirović H, Di Ciommo V, Auriti C. Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina. *Acta Medica Acad.* mayo de 2017;46(1):7-15.
35. Verstraete EH, Mahieu L, De Coen K, Vogelaers D, Blot S. Impact of healthcare-associated sepsis on mortality in critically ill infants. *Eur J Pediatr.* julio de 2016;175(7):943-52.
36. Kabwe M, Tembo J, Chilukutu L, Chilufya M, Ngulube F, Lukwesa C, et al. Etiology, Antibiotic Resistance and Risk Factors for Neonatal Sepsis in a Large Referral Center in Zambia. *Pediatr Infect Dis J.* julio de 2016;35(7):e191-8.
37. Muñoz OM, Ruiz Morales AJ. Revisión sistemática para la evaluación de intervenciones que incluyen estudios no aleatorizados: Consideraciones metodológicas. *Acta Médica Colomb.* 15 de junio de 2018;43(2):100-6.
38. Sinha S, Miall L, Jardine L. *Essential Neonatal Medicine.* 6.^a ed. Vol. 1. UK: John Wiley & Sons Ltd; 2018. 352 p.
39. Silva ACB, Anchieta LM, Lopes MF de P, Romanelli RM de C. Inadequate use of antibiotics and increase in neonatal sepsis caused by resistant bacteria related to health care assistance: a systematic review. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* agosto de 2018;22(4):328-37.
40. Wu I-H, Tsai M-H, Lai M-Y, Hsu L-F, Chiang M-C, Lien R, et al. Incidence, clinical features, and implications on outcomes of neonatal late-onset sepsis with concurrent infectious focus. *BMC Infect Dis [Internet].* 3 de julio de 2017 [citado 11 de junio de 2021];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496375/>
41. Bizzarro MJ, Jiang Y, Hussain N, Gruen JR, Bhandari V, Zhang H. The impact of environmental and genetic factors on neonatal late-onset sepsis. *J Pediatr.* 2011;158(2):234-8.
42. Li Z, Xiao Z, Li Z, Zhong Q, Zhang Y, Xu F. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: A single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility. :7.
43. Kung Y-H, Hsieh Y-F, Weng Y-H, Lien R-I, Luo J, Wang Y, et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect.* junio de 2016;49(3):430-5.
44. Calsina LC. Factores asociados a sepsis neonatal tardía en la unidad de cuidados intensivos del hospital alberto sabogal periodo 2015-2018. [Lima]: Universidad San Martín de Porres; 2019.
45. Torres D, Muñoz T, Bancalari A, Manríquez C. [Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants]. *Rev Chil Pediatr.* octubre de 2018;89(5):600-5.

46. Shobowale EO, Solarin AU, Elikwu CJ, Onyedibe KI, Akinola IJ, Faniran AA. Neonatal Sepsis in a Nigerian Private Tertiary Hospital: Bacterial Isolates, Risk Factors, and Antibiotic Susceptibility Patterns. *Ann Afr Med.* 2017;16(2):52-8.
47. Wattal C, Kler N, Oberoi JK, Fursule A, Kumar A, Thakur A. Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1. *Indian J Pediatr.* febrero de 2020;87(2):117-21.
48. Yismaw AE, Abebil TY, Biweta MA, Araya BM. Proportion of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal Intensive care unit Northwest Ethiopia 2017. *BMC Res Notes.* 27 de agosto de 2019;12(1):542.
49. Harriet Lane Handbook. Saint Louis: Elsevier Health Sciences; 2018.
50. Tsai M-H, Wu IH, Lee C-W, Chu S-M, Lien R, Huang H-R, et al. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. *Am J Infect Control.* 2016;44(2):146-53.
51. G/Eyesus T, Moges F, Eshetie S, Yeshitela B, Abate E. Bacterial etiologic agents causing neonatal sepsis and associated risk factors in Gondar, Northwest Ethiopia. *BMC Pediatr.* 6 de junio de 2017;17(1):137.
52. Gudayu TW, Zeleke EG, Lakew AM. The role of the season at admission in neonatal sepsis: a retrospective chart review of a 1-year data at University of Gondar comprehensive specialized hospital. *BMC Res Notes.* 4 de octubre de 2019;12(1):643.
53. Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* junio de 2016;214(6):743.e1-6.
54. Bulabula ANH, Dramowski A, Mehtar S. Transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria from colonized mothers to their infants: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* enero de 2020;104(1):57-67.
55. Arias-Arellano S, Cáceres-Aucatoma F, Geyson D. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57:9.

ANEXOS

ANEXO N°1: Matriz de consistencia

“FACTORES NEONATALES, FACTORES MATERNOS Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS ASOCIADOS A SEPSIS NEONATAL TARDÍA EN EL PERIODO 2011-2020: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico	Población y muestra	Técnicas e instrumentos	Análisis de datos
¿Cuál es la asociación entre los factores neonatales, factores maternos y procedimientos invasivos con sepsis neonatal tardía?	Identificar la asociación entre factores neonatales, factores maternos y procedimientos invasivos con sepsis neonatal tardía	Existe asociación entre los factores neonatales, factores maternos y procedimientos invasivos con sepsis neonatal tardía.	<p>INDEPENDIENTES: Factores neonatales: sexo, edad gestacional, peso al nacer y Apgar 5' Factores maternos: ruptura prematura de membranas y vía de parto. Procedimientos invasivos: catéter venoso central y ventilación mecánica</p> <p>DEPENDIENTE: Sepsis neonatal tardía</p>	Revisión sistemática y metaanálisis	Estudios que evalúen los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en los últimos diez años.	Revisión sistemática en base de datos electrónicas con una estrategia de búsqueda Selección de estudios utilizando criterios de elegibilidad Recolección de datos Evaluación del riesgo de sesgo Certeza de la evidencia	Evaluación de la heterogeneidad con Q de Cochrane, I ² y tau. metaanálisis de efectos aleatorios con medida resumen OR. Reporte de resultados con diagramas de bosque.

ANEXO N°2: Operacionalización de variables

VARIABLES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO Y NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
NEONATALES	Bajo peso al nacer	Peso del recién nacido luego del parto.	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Peso al nacer < 2500 g
	Prematuridad	Tiempo de vida intrauterino cumplidas al nacimiento calculada por fecha de última regla, ecografía o método de Capurro	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Edad gestacional < 37 semanas
	Sexo masculino	Sexo según los caracteres sexuales secundarios	Cualitativa	Nominal	Sí/No Sí/No	Caracteres sexuales masculinos por examen físico
	Apgar 5' bajo	Sumatoria de puntaje para los signos latidos cardíacos por minuto, respiración, tono muscular, irritabilidad refleja y color de piel y mucosas a los diferentes minutos	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Puntaje Apgar al quinto minuto de vida < 7
MATERNOS	Rotura prematura de membranas	Rotura de membranas antes del inicio del trabajo de parto	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Ocurrencia o no de RPM en los antecedentes maternos
	Tipo de parto vaginal	Vía de expulsión del producto	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Tipo de parto
Ventilación mecánica		Soporte ventilatorio a través de una máquina en pacientes que no pueden ventilar espontáneamente	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Duración de la ventilación mecánica antes del inicio de la sepsis en días
Catéter venoso central		Catéter canalizado en la vena yugular o femoral a través de una punción percutánea directa	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Duración del cvc antes del inicio de la sepsis en días
Sepsis Neonatal tardía		Invasión de bacterias u hongos al torrente sanguíneo que se manifiesta clínicamente después de las 72h de vida	Cualitativa	Nominal	Sí/No Sí/No	Diagnóstico de sepsis neonatal después de las 72h de vida

ANEXO N°3: Estrategia de búsqueda

Estrategia de búsqueda en Medline (n=569)

#1	(((((late onset sepsis[MeSH Terms] OR (late onset sepsis[Title/Abstract])) OR (late onset septicemia[MeSH Terms])) OR (late onset septicemia[Title/Abstract])) OR (late onset bacteremia[MeSH Terms])) OR (late onset bacteremia[Title/Abstract])) OR (late onset blood infection[MeSH Terms])) OR (late onset blood infection[Title/Abstract])
#2	((((((((((infant[MeSH Terms] OR (infant[Title/Abstract])) OR (newborn[MeSH Terms])) OR (newborn[Title/Abstract])) OR (neonate[MeSH Terms])) OR (neonate[Title/Abstract])) OR (paediatric[MeSH Terms])) OR (paediatric[Title/Abstract])) OR (neonatal[MeSH Terms])) OR (neonatal[Title/Abstract])) OR (neonatology[MeSH Terms])) OR (neonatology[Title/Abstract])
#3	((((((((((risk[Title/Abstract] OR (risk[MeSH Terms])) OR (risk factors[MeSH Terms])) OR (risk factors[Title/Abstract])) OR (risk factor[MeSH Terms])) OR (risk factor[Title/Abstract])) OR (causality[MeSH Terms])) OR (causality[Title/Abstract])) OR (odds ratio[MeSH Terms])) OR (odds ratio[Title/Abstract]))
#4	#1 AND #2 AND #3
Filtro	Últimos 10 años