



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

NEONATAL FACTORS MATERNAL FACTORS AND INVASIVE PROCEDURES ASSOCIATED WITH LATE NEONATAL SEPSIS IN THE PERIOD 2011-2020 SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Allison Poquioma Hernandez^{1a}, Walter Mosquera Saira^{1a}, María Loo Valverde^{2b}, Luis Roldán-Arbieto^{2,3}, Víctor Vera Ponce^{2b}, Jhony A. De La Cruz-Vargas^{2b}

RESUMEN

Objetivo: El presente trabajo se realizó con la intención de Revisar, evaluar y sintetizar literatura disponible sobre factores neonatales, maternos y procedimientos invasivos realizados en el neonato asociados a sepsis neonatal tardía durante los últimos diez años. **Métodos:** Las bases de datos utilizadas para la búsqueda bibliográfica fueron: Pubmed/Medline, LILACS, SciELO y Google Scholar Se seleccionaron estudios analíticos sobre investigación de factores de riesgo para sepsis neonatal tardía por etapas (título, resumen y texto completo). El riesgo de sesgo se evaluó con la Escala Newcastle Ottawa. Se evaluó la heterogeneidad y se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios para los siguientes factores de riesgo: sexo, edad gestacional, peso al nacer, Apgar a los cinco min, ruptura prematura de membranas, vía de parto, uso de catéter venoso central y ventilación mecánica. El efecto se midió con odds ratio. La certeza de la evidencia se determinó utilizando la metodología GRADE. El protocolo se registró en PROSPERO. **Resultados:** Se recopilaron ocho estudios de 633 registros. La heterogeneidad fue alta. Tres estudios sexo masculino OR: 1,97(0,26-14,59) p=0.03; I2 =80%, prematuridad dos estudios OR: 2,48 (1,13-5.45); p=0.04; I2 =72%, uso de catéter venoso central cuatro estudios – OR: 3,83 (1,07 – 13,71) p<0.01; I2 =89% y ventilación mecánica cuatro estudios OR: 2,83 (1,42 – 5,68); p<0.01; I2 =86%) fueron factores independientes para el desarrollo de sepsis neonatal tardía. Los estudios tuvieron la puntuación más baja en evaluación de comparabilidad al aplicarse el riesgo de sesgo. Los resultados tuvieron certeza baja de evidencia. **Conclusión:** Sexo masculino, prematuridad, uso de catéter venoso central y ventilación mecánica son factores de riesgo para sepsis tardía.

Palabras clave: Sepsis Neonatal; Factores de Riesgo; Recién Nacido; Revisión Sistemática. (Fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objective: To review, evaluate and synthesize available literature on neonatal and maternal factors and invasive procedures associated with late neonatal sepsis during the last ten years. **Methods:** The databases used for the bibliographic search were: Pubmed/Medline, LILACS, SciELO, and Google Scholar. Analytical studies investigating risk factors for late neonatal sepsis by stages (title, abstract and full text) were selected. The risk of bias was assessed using the Newcastle Ottawa Scale. Heterogeneity was set, and a random-effects meta-analysis was performed for the following risk factors: gender, gestational age, birth weight, Apgar score at five min, premature rupture of membranes, route of delivery, use of a central venous catheter, and ventilation. Mechanics. The effect was measured with an odds ratio. The certainty of the evidence was determined using the GRADE methodology. The protocol was registered in PROSPERO. **Results:** Eight studies from 633 records were collected. Heterogeneity was high. Three male studies OR: 1.97(0.26-14.59) p=0.03; I2 =80%, prematurity two studies OR: 2.48 (1.13-5.45); p=0.04; I2 =72%, use of central venous catheter four studies – OR: 3.83 (1.07 – 13.71) p<0.01; I2 =89% and mechanical ventilation four studies OR: 2.83 (1.42 – 5.68); p<0.01; I2 =86%) were independent factors for the development of late neonatal sepsis. Studies had the lowest comparability assessment score when the risk of bias was applied. The results had low certainty of evidence. **Conclusion:** Male sex, prematurity, use of a central venous catheter, and mechanical ventilation are risk factors for late sepsis.

Keywords: Neonatal Sepsis; Risk factors; Infant, Newborn; Systematic Review. (Source: MeSH NLM)

¹ Facultad de Medicina Humana. Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

² Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

³ Escuela de Postgrado en Gestión Pública, Universidad Tecnológica del Perú, Lima, Perú

^a Médico Cirujano

^b Doctor en Medicina

^c Magister

Citar como: Poquioma Hernandez A, Mosquera Saira W, Loo Valverde M, Roldán-Arbieto L, Vera Ponce V, De La Cruz Vargas JA. Factores neonatales, maternos y procedimientos invasivos asociados a sepsis neonatal tardía en el periodo 2011-2020. Revisión sistemática y metaanálisis. doi: 10.25176/RFMH.v22i3.4929

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

La sepsis es la segunda causa principal de mortalidad neonatal, después de la prematuridad. La mayor parte de la mortalidad perinatal ocurre 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 diez por 100 000 nacidos vivos para el año 2017⁽²⁾. 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 los costos hospitalarios⁽¹⁾.

La sepsis neonatal es una infección caracterizada por bacteriemia y se clasifica según el momento de aparición en sepsis temprana y tardía^(3,4). Siendo los puntos de corte más frecuentes a las 72 horas y siete días de vida. Actualmente no hay un consenso mundial para definir el punto de corte^(1,5,6).

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 procedimientos invasivos como intubación endotraqueal, nutrición parenteral total, catéter venoso, enterocolitis necrotizante, entre otros.

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 los patógenos propios de cada hospital. Las investigaciones sobre la incidencia, factores de riesgo y distribución de patógenos son escasas en Perú.

La aplicación de un protocolo basado en factores de riesgo para orientar las decisiones de manejo, 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.

Por las razones anteriores, tenemos el objetivo de revisar, evaluar y sintetizar la literatura sobre los factores de riesgo más frecuentemente asociados al desarrollo de sepsis neonatal tardía a través de un estudio tipo revisión sistemática y posterior metaanálisis. Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática y metaanálisis que aborda los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal tardía. La evidencia de las revisiones de los factores de riesgo para sepsis tardía de este estudio se utilizará para el desarrollo de estrategias de prevención.

MÉTODOS

Diseño y área de estudio

Esta revisión sistemática y metaanálisis ha sido reportado de acuerdo a la guía Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Metaanalysis (PRISMA).

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda exhaustiva de la literatura en PubMed, SciELO, LILACS y Google Scholar de estudios publicados en los últimos diez años (2011-2020). 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 y excluidos en cada fase de la selección de estudios.

específico de la base de datos para limitar la búsqueda a últimos diez 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.

Selección de estudios

Dos autores seleccionaron los estudios de forma independiente, 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. Se sintetizó y esquematizó el proceso de selección de estudios usando un diagrama de flujo PRISMA 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 tardía como aquella que ocurre desde las 72h de vida o más hasta los 28 días de vida.

-Estudios que definan los casos de sepsis utilizando el criterio laboratorial (ej. cultivo, parámetros hematológicos).

-Estudios publicados entre 2010 y 2020.

Criterios de exclusión

-Estudios no disponibles en su versión completa.

-Reporte de casos, cartas al autor o revisiones narrativas y revisiones sistemáticas.

-Estudios que no tengan base de datos

-Estudios con criterios diagnósticos no claras o que utilicen el criterio clínico exclusivamente.

-Estudios que evalúen sepsis neonatal temprana o en general.

Extracción de datos

Se registraron los datos en 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. 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

Se utilizó La escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales, para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes. La NOS evalúan tres categorías de un determinado estudio: selección, comparabilidad y exposición/resultado. Estos se puntúan individualmente y se contabilizan hasta un posible total de nueve puntos. La NOS se clasifica de la siguiente manera: \geq siete para bajo y $<$ siete para alto riesgo. Se utilizaron gráficas 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 GRADE pro (<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.

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. El tamaño del efecto se midió por Odds ratio. (OR). Todas las variables fueron dicotómicas. Se calculó el odds ratio ajustado para minimizar el sesgo de confusión. El intervalo de confianza fue de 95% y el valor $p < 0.05$. La heterogeneidad estadística se evaluó e informó con el estadístico Q de Cochran, estadístico I^2 y Tau^2 . Valor I^2 de 25 a 50% se consideró bajo, 50-75% moderado y $\geq 75\%$ alta heterogeneidad. Los resultados del metaanálisis se mostraron con diagramas tipo Forest plot. Se proporcionaron tablas para las

características de los estudios incluidos y para los resultados de la evaluación de la calidad. El sesgo de publicación se debe desarrollar si y solo si existen al menos diez estudios en el metaanálisis usando diagramas Funnel Plot, razón por la cual en este estudio no se evalúa el sesgo de publicación.

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos

Se encontró un total de 633 estudios. Se removieron

ocho duplicados y se revisaron 625 títulos. De estos, se excluyeron 574 títulos y se examinaron 51 resúmenes.

De estos, se examinaron 35 registros de texto completo y 8 estudios cumplieron con los criterios de inclusión en esta revisión. Las razones para la exclusión de 27 registros de texto completo fueron: no estudio de factores de riesgo, otro tipo de sepsis, ausencia de factores de riesgo estudiados y falta de datos. El proceso de selección de estudios se ilustra en la Figura 1.

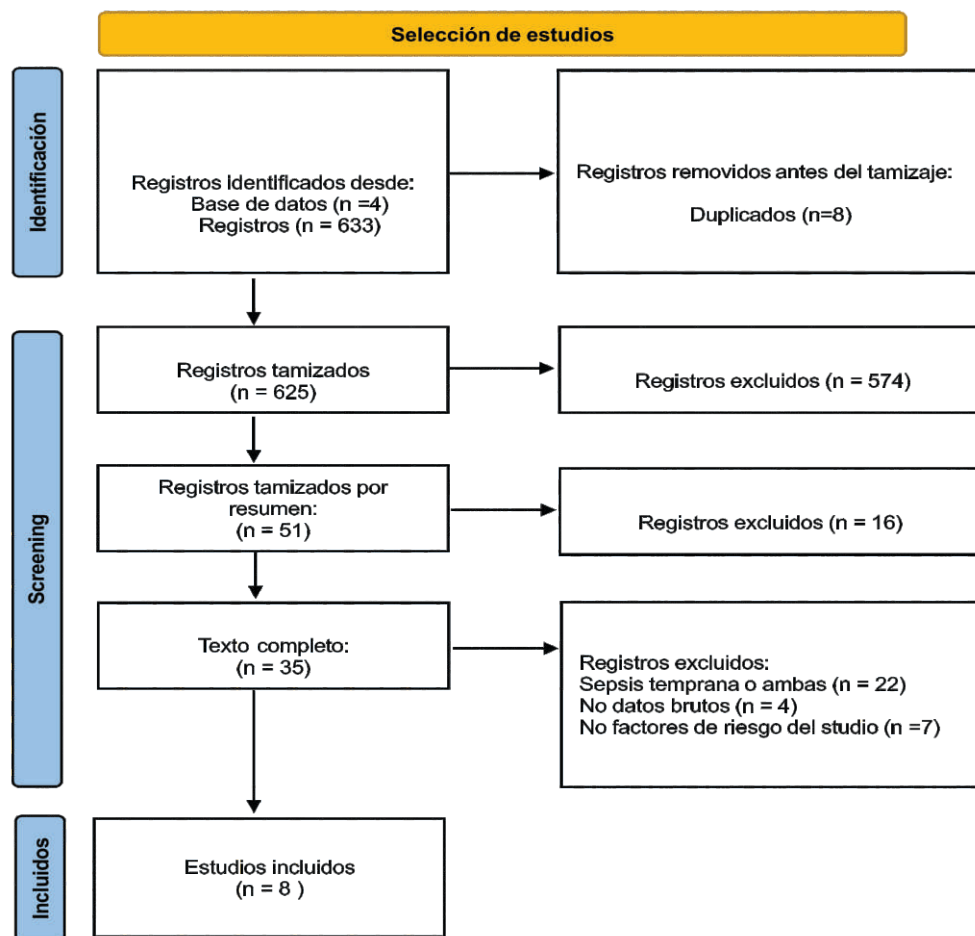


Figura N°1. Diagrama de flujo PRISMA mostrando la selección de estudios incluidos en el análisis cuantitativo (metaanálisis).

Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Homann 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

Sobre el diseño, de los ocho estudios seis fueron casos y controles, un cohorte retrospectiva y un cohorte prospectiva. Seis estudios se hicieron en neonatos a término y dos en neonatos prematuros. Todos los estudios se llevaron a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. De acuerdo con la definición de sepsis, dos estudios la definieron como aquella que aparece a los siete días, cuatro estudios tomaron

como punto de corte 72h y uno no específica.

Así mismo, hubo variaciones en las pautas utilizadas para diagnosticar sepsis neonatal: ocho estudios requirieron cultivos positivos para confirmar la sepsis neonatal y uno aplicó criterio clínico. Una síntesis de las características de los estudios incluidos puede visualizarse en la Tabla N°1.

Tabla N° 1. Características de los estudios incluidos.

No	Título	Diseño	Autor	Objetivo	País	Período	Pacientes
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 asociación 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 implementación 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 Serratia marcescens, 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 asociación de SNT con vía 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 específica	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 torácico	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 Serratia marcescens, 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)

Factores de riesgo

Se estudiaron cuatro factores neonatales, dos factores maternos y dos 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 (cuatro estudios cada uno). Se realizó un metaanálisis para un total de 8 factores. Los detalles de los factores incluidos en el metaanálisis se han proporcionado en la Tabla N°2.

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

Factores 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	Si, No	4
Tipo de parto	Vaginal, Cesárea	2
Procedimientos invasivos		
Ventilación mecánica	Si, No	4
Catéter venoso central	Si, No	4

Para factores neonatales, se realizó un metaanálisis para cuatro factores de riesgo (Figura N°2) de los cuales, sexo masculino (tres estudios – OR: 1.97 (0.26-14.59); p=0.03; I² =80%), y la prematuridad (dos estudios – OR: 2.48 (1.13-5.45); p=0.04; I² =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 (1.20-5.18); p=0.14; I² =53%) y Apgar bajo a los cinco' (2 estudios – OR: 1.47 (1.01-2.13); p=0.32; I² =18%).

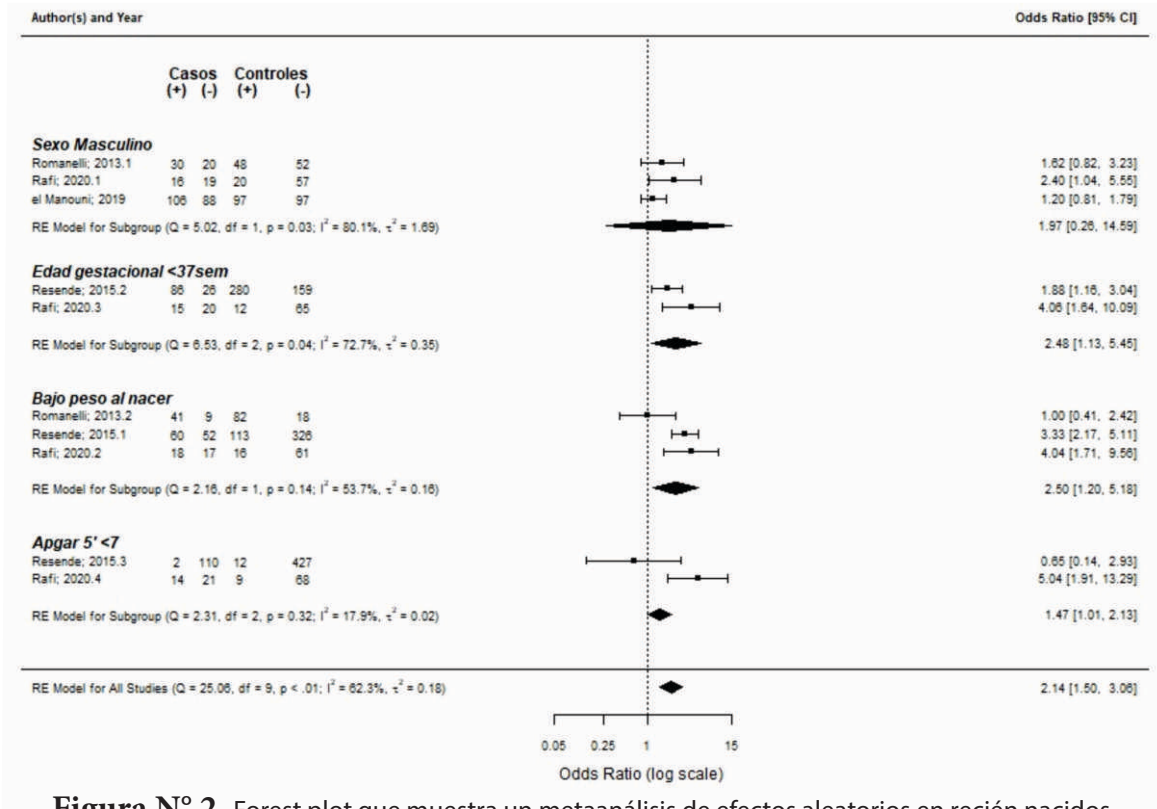


Figura N° 2. Forest plot que muestra un metaanálisis de efectos aleatorios en recién nacidos varones, prematuros, con bajo peso al nacer o deprimidos al nacer con y sin sepsis neonatal tardía respectivamente.

Para factores maternos se realizó un metaanálisis para 2 factores, Ruptura prematura de membranas (4 estudios – OR: 1.04 (0.76 – 1.42); p=0.16; I² =0%) aumentó la

incidencia de sepsis neonatal tardía. Parto vaginal no se asoció a sepsis neonatal tardía (3 estudios – OR: 0.94 (0.78 – 1.12); p=0.32; I² =20%) (Figura N°3).

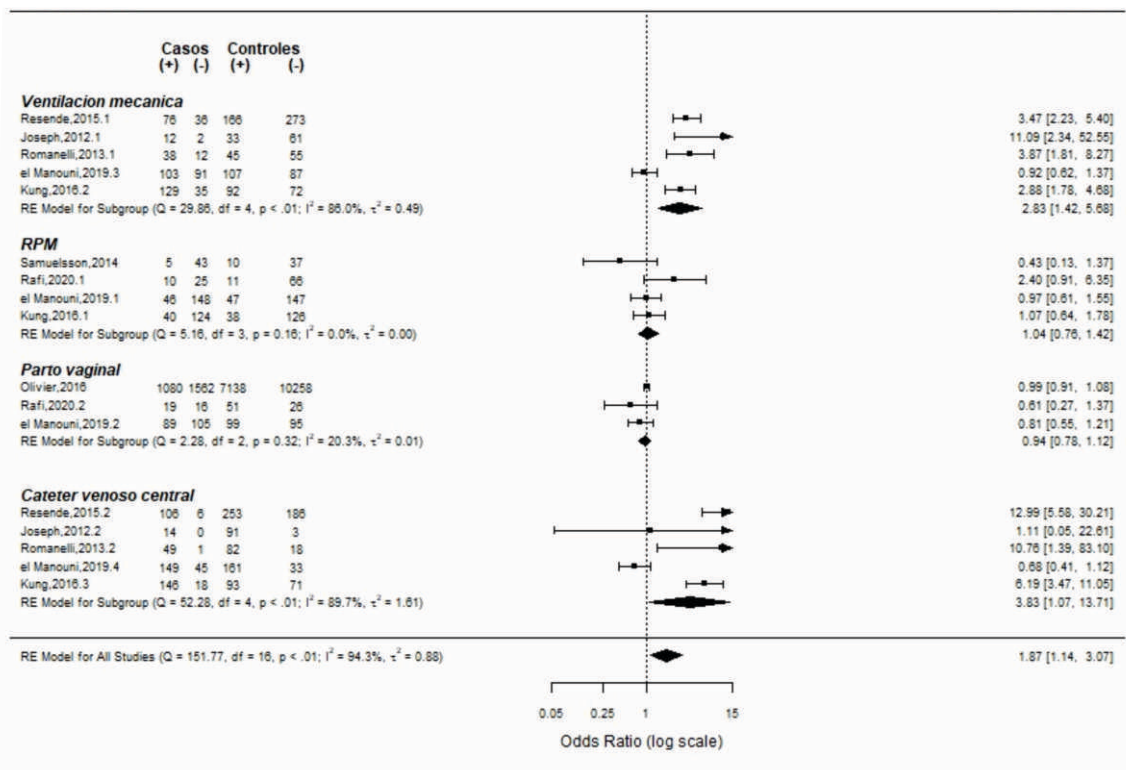


Figura N° 3. Forest plot que muestra un metaanálisis de efectos aleatorios en recién nacidos que requieren ventilación mecánica, que tienen antecedente materno de RPM, que nacieron por vía vaginal o tienen catéter venoso central respectivamente, con y sin sepsis tardía.

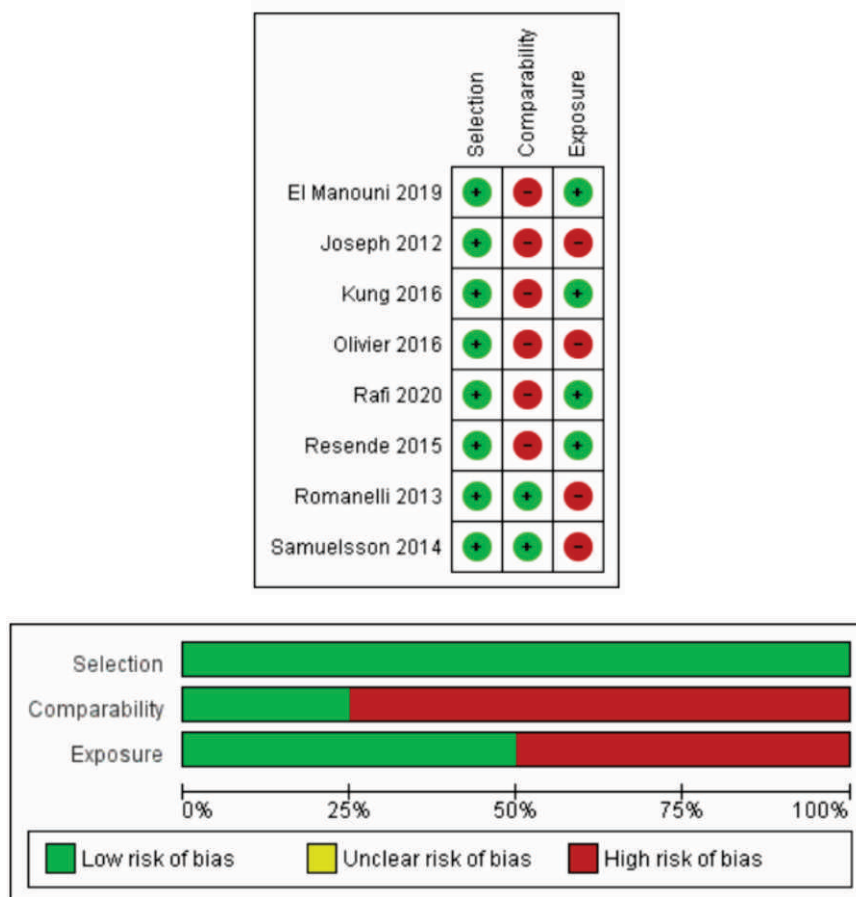


Figura 4. Gráfico mostrando el riesgo de sesgo.

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). La categoría con la calificación más baja fue la "comparabilidad". Ninguno de los estudios informó el uso de una lista de verificación de informes para describir sus estudios.

Certeza de la evidencia

Se utilizó la metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia de esta revisión sistemática. Se encontró que para todos los factores de riesgo (neonatales, maternos y procedimientos invasivos), la evidencia era de baja certeza. Esto se debió principalmente al riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión de la evidencia.

DISCUSIÓN

Este metaanálisis tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo neonatal, materno y los procedimientos invasivos realizados en el neonato, como son colocación de catéter venoso central, ventilación mecánica, nutrición parenteral y tubo torácico, asociados con el desarrollo de sepsis neonatal

tardía descritos en la literatura médica durante los últimos diez años. El 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. Los resultados son consistentes con otros estudios⁽¹¹⁻¹⁵⁾. 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 los neonatos con síntomas y signos y con 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 neonatal. Seis estudios definen a sepsis tardía como aquella que aparece luego de 72 horas de vida, lo cual coincide con la mayoría de antecedentes^(11,16,17,18).



Mientras que, dos estudios la definen como aquella que aparece luego de los siete días hasta los 28 días de vida (9,19,20).

Hemos encontrado una mayor incidencia de sepsis entre los neonatos varones, posiblemente sobre la base de la "hipótesis de la desventaja masculina". 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, descritos también por otros autores (10,19,17,20). No se encontró asociación entre la vía de parto y sepsis neonatal tardía así como en otros estudios⁽²¹⁾. 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⁾. Una mayor asistencia respiratoria inicial requerida por los neonatos varones puede conducir a peores resultados^(22,23-25).

La prematuridad también se ha implicado como factor de riesgo significativo, como ocurre en otros estudios (7,9,26,27). En este estudio, el bajo peso al nacer y el Apgar bajo a los cinco minutos aumentó la incidencia de sepsis neonatal tardía sin embargo no fue un factor independiente. Este hallazgo contrasta con algunos antecedentes^(16,17,28).

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^(10,17,19,20). No se encontró asociación entre la vía de parto y sepsis neonatal tardía así como en otros estudios⁽²¹⁾.

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^(16-18,29).

El presente estudio presentó algunas limitaciones. El limitado número de estudios disponibles, así como el tipo de estudios incluidos corresponden a cohortes y casos y controles lo que podría aumentar el riesgo de sesgo. Así mismo encontramos alta heterogeneidad entre los estudios. Como fortalezas, tenemos que el presente estudio representa el primer metaanálisis sobre factores asociados a sepsis neonatal tardía, el cual pone en evidencia la necesidad de mayor investigación sobre este tema. Este trabajo ha seguido la guía para revisiones sistemáticas PRISMA, y ha sido sometido a la evaluación GRADE. El nivel de evidencia fluctuó entre muy bajo (cuatro estudios) y bajo (cuatro estudios).

CONCLUSIONES

En la presente revisión sistemática de estudios observacionales se encontró que los recién nacidos varones o prematuros tienen más riesgo de desarrollar sepsis neonatal tardía. Entre los procedimientos invasivos, encontramos que el uso de catéter venoso central y la necesidad de ventilación mecánica son factores independientes de sepsis neonatal tardía.

No se encontró asociación entre el peso al nacer, Apgar bajo a los cinco minutos, el antecedente materno de ruptura prematura de membranas ni vía de parto vaginal y el desarrollo de sepsis tardía en recién nacidos. Se carece de evidencia sobre los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía en Perú. El reconocimiento de los factores de riesgo debería ayudar a desarrollar una estrategia preventiva contra la sepsis neonatal.

RECOMENDACIONES

Los esfuerzos para disminuir la tasa de mortalidad neonatal deben enfocarse en el manejo y prevención de la prematuridad así como se debe prestar especial atención a los recién nacidos varones porque son más vulnerables. Se recomienda optimizar la vigilancia de las infecciones intrahospitalarias a través de protocolos de manejo de procedimientos invasivos para reducir la incidencia de sepsis neonatal. Se requieren investigaciones sólidas en el país en el Perú al respecto para obtener una estadística actualizada.

Contribuciones de autoría: Allison Poquioma: recolección de datos, diseño de estudio, interpretación estadística, redacción del protocolo y manuscrito. Walter Mosquera: recolección de datos. María Loo Valverde: diseño de estudio, revisión del protocolo, revisión del manuscrito, Luis Roldán: análisis estadístico, Víctor Vera: revisión del protocolo, supervisión, Dr. Jhony De La Cruz: revisión del protocolo, revisión del manuscrito y supervisión.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 06 de mayo, 2022

Aprobado: 15 de junio, 2022





Financiamiento: Autofinanciado.

Correspondencia: Allison Poquioma Hernandez.

Dirección: Av. Alfredo Benavides 5440, Santiago de Surco.

Teléfono: 951209937

Email: apoquiomah@gmail.com

REFERENCIAS

- 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/>
- 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
- Adatará 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/>
- Adatará 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/>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.03.007>
- 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. DOI: [10.1186/s12887-017-0855-3](https://doi.org/10.1186/s12887-017-0855-3)
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.03.012>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1709-y>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1017/S095026881900092X>
- 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. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S095026881900092X>
- 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.nature.com/articles/jp201671>
- Li Z, Xiao 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. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24040479/>
- Shobowale EO, Solarin AU, Elikwu CJ, Onyedibe KI, Akinola JJ, 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. DOI: [10.4103/aam.aam_34_16](https://doi.org/10.4103/aam.aam_34_16)
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.09.009>
- 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. DOI: [10.1186/s12887-017-0892-y](https://doi.org/10.1186/s12887-017-0892-y)
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.09.006>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpdep.2012.10.006>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.07.009>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1177/201010581202100404>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4685-2>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2016.146>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.031>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.10.001>
- Arias-Arellano S, Cáceres-Aucatoma F, Geysón D. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal tardía. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57:9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93110#:~:text=Conclusi%C3%B3n%3A%20el%20desequilibrio%20termodin%C3%A1mico%2C%20la,significativos%20asociados%20a%20sepsis%20neonatal>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43879-z>
- 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. DOI: [http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000400433](https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000400433)
- 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. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1323-4>
- El Manouni el Hassani S, Berkhout DJC, Niemmarkt 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. DOI: <https://doi.org/10.1159/000497781>

