

USO DE ANTIBIÓTICOS INTRAPARTO Y FACTORES DE RIESGO PARA LA SEPSIS PRECOZ

Sourabh Dutta, MD PhD; Rajeshwar Reddy, MD, DM; Samir Sheikh, MD; Jaswinder Kalra^a, MD; Pallab Ray^b, MD; Anil Narang, MD

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. doi: 10.1136/adc.2009.163220

Traducción: **Mariana Rial**

Corrector: **Dr. Oscar Torres**

Resumen

Objetivo. Determinar los factores de riesgo independientes para la sepsis neonatal precoz (SNP) en una unidad donde la directiva es administrar profilaxis antibiótica intraparto (PAI) ante la presencia de factores de riesgo conocidos.

Diseño. Estudio prospectivo de cohorte.

Medio. Unidad neonatal de nivel III en un país en desarrollo.

Pacientes. Díadas madre-hijo consecutivas (con menos de 34 semanas de gestación) sin malformaciones neonatales de importancia.

Intervenciones. Se evaluaron 13 factores de riesgos maternos y neonatales y el uso de profilaxis antibiótica intraparto. Se realizó un seguimiento de los neonatos durante 72 horas para detectar signos de SNP. Se efectuaron hemocultivos en los casos en que había una sospecha clínica de sepsis neonatal precoz y antes de comenzar la administración de antibióticos profilácticos en los casos de neonatos asintomáticos de alto riesgo.

Variable de resultado principal. Sepsis neonatal precoz comprobada por cultivo (inicio antes de las 72 horas).

Resultados. Se incluyeron 601 díadas madre-hijo [edad de gestación media (DE)= 31,8 (2) semanas; peso al nacer medio (DE)= 1559,4 (452) gramos]. El modelo de regresión logística multivariada más adecuado incluía 6 factores de

riesgo independientes [OR ajustado (IC 95%): exámenes vaginales ≥ 3 [9,5 (3;31)], corioamnionitis clínica [8,8 (2; 43)], peso al nacer < 1500 gramos [2,8 (2; 5)], sexo masculino [2,7 (2; 5)], < 30 semanas de gestación [2 (1; 4)] y ausencia de PAI [2 (1,04; 4)]. Se convirtieron los coeficientes de regresión en puntajes: 6, 6, 3, 3, 2 y 2, respectivamente. La exactitud de predicción interna fue de 86,5% y el estadístico C fue 0,75 (IC:95%; 0,70; 0,81; $p < 0,001$).

Conclusiones. Los factores de riesgo independientes para la sepsis neonatal precoz para los neonatos prematuros (< 34 semanas) fueron: más de 3 exámenes vaginales maternos, corioamnionitis clínica, peso al nacer < 1500 gramos, sexo masculino, menos de 30 semanas de gestación y ausencia de administración de antibióticos intraparto.

Palabras clave: neonato, sepsis precoz, riesgo, índice.

Introducción

La sepsis neonatal precoz (SNP) es la sepsis que se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida.¹ Se han descrito asociaciones entre varios factores de riesgo de la madre y del parto y la sepsis neonatal precoz. Algunos de estos factores son: colonización recto-vaginal por estreptococo B, parto prematuro, ruptura prolongada de membranas, ruptura prematura de membranas, inicio prematuro espontáneo del trabajo de parto, trabajo de parto prolongado, realización de varios exámenes vaginales, corioamnionitis, infecciones sistémicas maternas, líquido amniótico con mal olor y asfisia perinatal.²⁻⁷

Es difícil establecer el diagnóstico clínico de la sepsis neonatal, ya que los signos y los síntomas de este cuadro no son específicos. Por lo tanto, se suele decidir empíricamente la administración de

a. Unidad Neonatal, Departamento de Pediatría, Departamento de Obstetricia y Ginecología.

b. Departamento de Microbiología Médica. Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, 160012, India.

Correo electrónico: sourabhdutta@yahoo.co.in

Declaración de conflictos de intereses: Ninguno de los autores declara conflictos de intereses.

antibióticos a partir de la presencia de ciertos factores de riesgo perinatales. A pesar de que, con frecuencia, los factores de riesgo se presentan juntos en diversas combinaciones, se han realizado pocos análisis multivariados completos para identificar los factores de riesgo independientes para la SNP. En pocas ocasiones se ha intentado diseñar un índice pronóstico a partir de modelos multivariados. El médico generalmente se encuentra ante un dilema respecto de la administración de antibióticos a neonatos prematuros con menos de 34 semanas de gestación, ya que debe evaluar la necesidad de detectar y tratar cualquier caso de SNP y, al mismo tiempo, no administrar en exceso el tratamiento con antibióticos. Por lo tanto, un índice pronóstico sería una herramienta valiosa para los médicos.

Casi todos los estudios previos fueron realizados en países desarrollados, donde la proporción de colonización vaginal por estreptococo B es elevada.^{4,6} Se desconoce la importancia de los factores de riesgo y sus interacciones en los países como India, donde la proporción de colonización por estreptococo B es baja.⁸ La incidencia de bacteriemia por estreptococo B registrada en India es de 0,17 cada 1.000 nacimientos con vida, mientras que en el Reino Unido es de 3,6 cada 1.000 nacimientos con vida.⁹ Tampoco se conoce con claridad el impacto de los factores de riesgo en las situaciones en que se administra profilaxis antibiótica intraparto para factores de riesgo conocidos. El uso de profilaxis antibiótica intraparto podría reducir el efecto que tienen algunos de los factores de riesgo maternos conocidos sobre la aparición de sepsis neonatal precoz.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, diseñamos un estudio prospectivo para evaluar los factores de riesgo perinatales para la SNP en neonatos prematuros ingresados en una unidad neonatal de India donde se indica la administración de profilaxis antibiótica intraparto para ciertos factores de riesgo perinatales, y utilizamos un análisis multivariado para desarrollar un modelo de pronóstico.

Materiales y métodos

Este estudio prospectivo de cohorte se realizó a lo largo de un año en una unidad neonatal de nivel III de un hospital escuela de atención terciaria en el noroeste de India. El hospital atiende una población de clase media y media-baja. Se evaluaron todas las díadas madre-hijo para determinar su inclusión en el estudio. Se incluyeron los bebés nacidos en la institución con una edad gestacional de hasta 34 semanas. La gestación se determinó a partir del mejor cálculo entre el último período menstrual, la ecografía del primer trimestre y una prueba de

embarazo de orina temprana, y se comprobó el cálculo con la nueva puntuación de Ballard. No se incluyeron los pacientes con malformaciones congénitas posiblemente mortales ni aquellos dados de alta antes de las 72 horas de vida. Para incluir a los neonatos, se obtuvo el consentimiento por escrito de los padres. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

En el momento de la inclusión en el estudio, se registraron los datos demográficos e información relacionada con los factores de riesgo perinatales seleccionados y la administración de antibióticos intraparto.

Los **factores de riesgo** seleccionados fueron los siguientes:

- *Ruptura prolongada de membranas*: ruptura de membranas durante más de 18 horas.
- *Trabajo de parto prolongado*: trabajo de parto que dura más de 18 horas.
- *Ruptura prematura de membranas pretérmino*: ruptura de membranas antes del trabajo de parto en casos de parto prematuro.
- *Inicio prematuro espontáneo del trabajo de parto*: comienzo del trabajo de parto sin intervención médica.
- *Corioamnionitis clínica*: fiebre intraparto combinada con al menos dos de los siguientes factores: taquicardia fetal, sensibilidad uterina, secreción vaginal con mal olor o leucocitosis en sangre materna (>15.000 leucocitos/ μ l).¹⁰
- *Fiebre materna intraparto*: temperatura superior a 37,8° C durante el período entre el comienzo del trabajo de parto y el parto.
- *Exámenes vaginales frecuentes*: realización de al menos 3 exámenes vaginales durante el trabajo de parto.
- *Infecciones sistémicas maternas*: sepsis materna, infección del tracto urinario o diarrea durante un período de 7 días antes del parto.
- *Líquido amniótico con mal olor*: líquido amniótico con mal olor, percibido por el obstetra, o líquido purulento.
- *Asfixia perinatal*: puntaje de Apgar a los 5 minutos <3.

Se realizó un **seguimiento** de los neonatos incluidos en el estudio para detectar signos clínicos de sepsis, registrado cada 6 horas (como mínimo), durante un período de 72 horas después del nacimiento o hasta la muerte, lo que ocurriera antes. Se realizaron hemocultivo y otros cultivos necesarios durante el período de 72 horas, cuando se observaron signos clínicos de sepsis. En los casos de muerte inesperada, se excluyó al paciente si no se habían realizado investigaciones para detectar

sepsis antes de la muerte. Si se había llegado a realizar tal investigación antes de la muerte, el paciente siguió formando parte del estudio.

De acuerdo con la directiva de la unidad, se administró tratamiento antibiótico profiláctico a todos los neonatos con un riesgo elevado de padecer sepsis perinatal, incluso si eran asintomáticos.¹¹ Se obtuvo un **hemocultivo** de una vena periférica de los neonatos con elevado riesgo perinatal dentro de los 30 minutos posteriores al nacimiento, antes de comenzar el tratamiento con antibióticos. Si el paciente presentaba síntomas dentro de las 72 horas de vida debido a una posible sepsis, se realizó un nuevo hemocultivo.

La muestra del hemocultivo se inoculó simultáneamente en dos frascos para cultivo (caldo de infusión cerebro corazón y caldo de bilis). En cada frasco de cultivo de 20 ml se inoculó 0,5 a 1 ml de sangre. Se consideró que el resultado del cultivo era positivo si en ambos frascos se observaba el mismo organismo. Si el crecimiento se daba en un frasco solo o si se encontraban no patógenos conocidos, como aeróbicos portadores de esporas, se analizaba el caso con los microbiólogos para determinar la contaminación.

La **sepsis confirmada** fue la principal variable de resultado de nuestro estudio. Se la definió como: (a) signos clínicos de sepsis en las 72 horas posteriores al nacimiento con un cultivo positivo, o (b) hemocultivo positivo media hora después del nacimiento en un neonato asintomático a quien se le administraron antibióticos profilácticos.

El **tamaño de la muestra** se calculó a partir de un factor de riesgo seleccionado: la ruptura prolongada de membranas. Los datos de Yancey permiten sugerir que 40% de los neonatos con ruptura prolongada de membranas padecen sepsis neonatal precoz. Calculamos que se necesitarían 150 neonatos con ruptura prolongada de membranas para alcanzar una incidencia del 40% de SNP, con un intervalo de confianza de 95% con una amplitud de 15%.⁴ En los datos de nuestra unidad, 25% de los partos prematuros fueron precedidos por ruptura prolongada de membranas. Por lo tanto, decidimos incluir 600 pacientes consecutivos.

Análisis

Se determinaron las variables de línea de base a partir de estadísticas descriptivas. Para establecer la asociación entre cada factor de riesgo y la SNP se calcularon los *odds ratios* (OR) y el IC de 95%. Los factores con un valor p inferior a 0,1 en un análisis univariado, fueron incluidos en modelos de regresión logística multivariada escalonada hacia atrás,

a fin de determinar los factores de riesgo independientes para la sepsis neonatal precoz. Antes de incluir las variables en el modelo, se las evaluó para determinar si había multicolinealidad.

Para probar los elementos de la interacción, se los introdujo en el modelo y se los evaluó para determinar su importancia estadística. Para establecer cuál era el modelo más adecuado, se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow. También se calcularon el valor p del modelo, la exactitud predictiva y el estadístico c.

Se asignaron puntajes a cada factor de predicción independiente en proporción con la magnitud del coeficiente beta derivado del modelo de regresión logística, de forma que los puntajes de cada elemento fueron convertidos en números enteros. La suma de los puntajes de cada elemento dio como resultado el índice pronóstico total. Se generó una curva de características operativas del receptor (ROC) para el índice pronóstico. Se subdividió el índice en categorías de riesgo, y se determinaron las probabilidades para cada categoría. El análisis fue realizado con el software SPSS 10.0.

Resultados

Durante el período del estudio, nacieron 728 neonatos con una edad gestacional de hasta 34 semanas. De estos casos, 127 fueron excluidos porque recibieron el alta antes de las 72 horas de vida, porque presentaban malformaciones graves, porque no se obtuvo el consentimiento o por otros motivos prácticos. Se incluyeron los 601 casos restantes (ver *Figura 1*). Se registraron un total de 30 muertes antes de las 72 horas de vida, y todos los casos fueron investigados para establecer si había sepsis antes de la muerte.

La edad gestacional media (DE) de la población del estudio fue de 31,8 (2) semanas, y el peso medio (DE) fue de 1.559,4 (452) gramos. Un 39% (6,5%) de los neonatos tenían un peso elevado para la edad gestacional, 129 (21,5%) tenían peso bajo para la edad gestacional, y el resto tenía un peso adecuado. De los 601 recién nacidos, 493 provenían de embarazos simples, 89 de embarazos dobles, 15 de embarazos triples y 4 de embarazos cuádruples. Se administró un tratamiento completo con **esteroides prenatales** a 70 madres (11,6%). Se diagnosticaron 85 casos (14,1%) de **sepsis neonatal precoz** a partir de hemocultivos positivos. En ninguno de estos casos había infección por estreptococo B. Se encontraron organismos gram positivo en 18 casos (16 *S. aureus*, 2 CONS) y, en el resto, se detectaron enterobacterias gram negativo. La prevalencia de los diversos factores de riesgo entre la población

del estudio se describe en la *Tabla 1*. Se administraron **antibióticos intraparto** a 137 (22,8%) madres. Entre las madres que recibieron profilaxis antibiótica intraparto, la mediana de duración entre la primera dosis del antibiótico y el parto fue de 12 horas (1^{er}, 3^{er} cuartil: 6, 36). La decisión de iniciar el tratamiento con antibióticos quedó a criterio del obstetra tratante.

El análisis univariado reveló una asociación relevante entre la SNP y los siguientes factores: gestación < 30 semanas, peso al nacer < 1.500 gramos, realización de al menos 3 exámenes vaginales durante el trabajo de parto, sexo masculino del neonato y falta de administración de profilaxis antibiótica intraparto (*Tabla 1*). El bajo peso para la edad gestacional y la presencia de corioamnionitis clínica

Figura 1. Diagrama de flujo de los casos

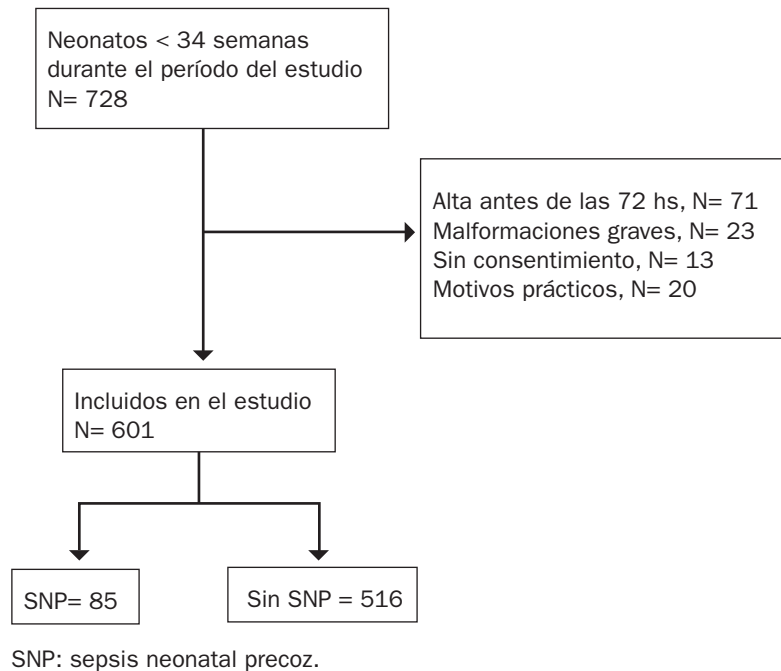


Tabla 1. Análisis univariado de los factores de riesgo para la SNP

Factor de riesgo seleccionado	SNP		Odds ratio (OR)	IC 95% del OR	P
	Presente (n= 85)	Ausente (n= 516)			
Gestación < 30 semanas	40 (47)	105 (20,3)	3,48	2,1; 5,8	<0,0001
Peso al nacer < 1.500 g	60 (70,5)	206 (39,9)	3,6	2,1; 6,1	<0,0001
Exámenes vaginales ≥3	8 (9,4)	9 (1,7)	5,85	2,0; 17,2	<0,0001
Sexo masculino	62 (72,9)	287 (55,6)	2,15	1,3; 3,7	0,003
Antibióticos intraparto	12 (14,1)	125 (24,2)	1,95	1,02; 3,7	0,039
Bajo peso para la edad gestacional	25 (29,4)	104 (20,1)	1,7	0,9; 2,8	0,054
Corioamnionitis clínica	3 (3,5)	4 (0,7)	4,68	0,82; 25,28	0,06
Ruptura prematura de membranas pretérmino	27 (31,7)	124 (24,0)	1,5	0,9; 2,5	0,13
Ruptura prolongada de membranas (> 18 horas)	17 (20)	73 (14,1)	1,52	0,8; 2,8	0,16
Trabajo de parto prolongado (> 18 horas)	5 (5,9)	47 (9,1)	0,62	0,2; 1,7	0,32
Puntaje de Apgar < 4 a 5 min	2 (2,4)	10 (1,9)	1,20	0,3; 4,3	0,67
Fiebre materna	0	6 (1,1)	0	0; 5,74	0,317
Líquido amniótico con mal olor	0	2 (0,3)	0	0; 24,96	0,73
Inicio prematuro espontáneo del trabajo de parto	46 (54,1)	273 (52,9)	1,1	0,7; 1,7	0,83

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, SNP: sepsis neonatal precoz.

demonstraron una tendencia a ser factores de importancia. No se observó una asociación clara entre el resto de los factores y la sepsis neonatal precoz.

No se observó multicolinealidad entre los factores antes mencionados, cuyos coeficientes eran inferiores a 0,8. Específicamente, el coeficiente para la gestación inferior a 30 semanas y el peso al nacer inferior a 1.500 gramos fue de -0,49. Incluimos los siete factores anteriores en una regresión logística escalonada hacia atrás (Tabla 2).

El modelo de regresión logística más reducido que resultó más adecuado fue el que incluyó los siguientes **6 factores de riesgo**: gestación < 30 semanas, peso al nacer < 1.500 gramos, al menos 3 exámenes vaginales, sexo masculino, corioamnionitis clínica, sin tratamiento con antibióticos intraparto. El valor p para nuestro modelo fue < 0,001 y la exactitud de predicción interna fue de 86,5%. El modelo resultó adecuado para el análisis de los datos (prueba de Hosmer Lemeshow, p= 0,95). El estadístico C del modelo fue de 0,75 (CI:95% 0,70; 0,81; p< 0,001).

Se introdujeron en el modelo los términos “gestación < 30 semanas por peso al nacer < 1.500 gramos”, “peso al nacer < 1.500 gramos por sexo masculino” y “gestación < 30 semanas por sexo masculino”. En

este modelo, ninguno de los términos de interacción tuvo una importancia estadística, mientras que los seis factores antes descritos conservaron su importancia. El coeficiente de regresión para “gestación < 30 semanas por peso al nacer < 1.500 gramos” fue -1,16 [OR ajustado 0,31 (CI95%: 0,07; 1,34); p= 0,12], el coeficiente de regresión para “peso al nacer < 1.500 gramos por sexo masculino” fue -0,84 [OR ajustado 0,43 (CI95%: 0,09; 1,98); p= 0,28] y el coeficiente de regresión para “gestación < 30 semanas por sexo masculino” fue -0,26 [OR ajustado 0,77 (CI95%: 0,23; 2,56); p= 0,67].

En la Tabla 2 se muestran los puntajes asignados a los seis factores de riesgo. El puntaje total fue 22. Construimos la curva de características operativas del receptor (ROC) con el puntaje total como variable de predicción y la SNP con cultivo positivo como resultado dicotómico. El área por debajo de la curva ROC fue de 0,76 (CI95%: 0,70; 0,81; p < 0,001).

Los pacientes fueron organizados en grupos en función del índice pronóstico con los siguientes puntajes: 0 puntos, 2 puntos, 3 a 4 puntos, 5 a 6 puntos, 7 a 8 puntos y 9 puntos en adelante (Tabla 3). La probabilidad de padecer SNP aumentaba

Tabla 2. Modelo de regresión logística multivariada más adecuado para la predicción de la SNP

Factor de riesgo	Coeficiente	P	OR ajustado	IC 95% para OR ajustado		Puntaje asignado
				Inferior	Superior	
Peso al nacer < 1.500 gramos	1,028	0,001	2,796	1,537	5,086	3
Gestación <30 semanas	0,687	0,019	1,989	1,119	3,533	2
Exámenes vaginales ≥3	2,253	<0,0001	9,519	2,968	30,530	6
Sin antibióticos intraparto	0,729	0,037	2,074	1,047	4,109	2
Sexo masculino	0,995	<0,0001	2,704	1,555	4,701	3
Corioamnionitis clínica	2,179	0,007	8,842	1,811	43,169	6
Constante	-3,969	0,000	0,019	-	-	

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Probabilidad de padecer SNP y razón de probabilidad para las diversas categorías de riesgo del índice

Puntaje	Cantidad de casos	Casos que recibieron PAI	Probabilidad (%) de SNP para el puntaje (IC 95%)	Razón de probabilidad del puntaje asignado (OR)	Muertes (n)
0	36	36	0 (0; 9,7)	0 (0; 0,6)	0
2	87	1	2,3 (0,3; 8,1)	0,36 (0,51; 0,81)	2
3-4	48	47	6,3 (1,3; 17,2)	0,41 (0,13; 1,17)	1
5-6	238	32	10,1 (6,6; 14,6)	0,68 (0,47; 0,95)	9
7-8	113	12	22,1 (14,9; 30,9)	1,72 (1,16; 2,47)	11
>9	79	9	40,8 (29,6; 52,2)	3,92 (2,65; 5,68)	7

PAI: profilaxis antibiótica intraparto, IC: intervalo de confianza.

conforme se ascendía en la lista de grupos de riesgo (prueba de chi cuadrado para tendencias lineales, $p < 0,00001$). Del mismo modo, aumentaba la razón de probabilidad de padecer SNP.

Analizamos los **factores asociados con la decisión del obstetra de administrar profilaxis antibiótica intraparto** (Tabla 4). Los principales factores relacionados con esta decisión fueron: ruptura prematura de membranas pretérmino, ruptura prolongada de membranas, trabajo de parto prolongado y exámenes vaginales frecuentes.

Discusión

Uno de los *puntos fuertes* de este estudio es que se trata de un estudio prospectivo de cohorte amplio, realizado sobre una población no seleccionada de neonatos pretérmino, donde se evaluó un amplio repertorio de factores de riesgo en análisis multivariados, sin alterar las directivas vigentes sobre administración de antibióticos de la unidad obstétrica. La definición de SNP se restringió a los casos de sepsis confirmada por hemocultivo.

En nuestro estudio, encontramos 6 factores de riesgo independientes para la sepsis neonatal precoz. La realización de exámenes vaginales repetidos tuvo el *odds ratio* ajustado más elevado. Este factor de riesgo ya había sido informado por Seaward y col.⁷ Los exámenes repetidos aumentan las proba-

bilidades de introducir en el canal de parto bacterias provenientes del medio externo. La corioamnionitis clínica tuvo el segundo valor de *odds ratio* ajustado más elevado, aunque el análisis univariado no permitió establecer su importancia estadística. La **corioamnionitis** es el resultado final de varios factores de riesgo importantes, por lo que sería un *indicador compuesto*. Es más que un factor de riesgo, es un indicador de la respuesta inflamatoria del paciente ante una infección ya instalada.¹⁰

El peso al nacer inferior a 1.500 gramos y la gestación de menos de 30 semanas se consideraron factores de riesgo independientes. Los valores de *odds ratio* ajustados de estos factores fueron menores que los valores no ajustados. Esta situación podría deberse a que, si bien el peso al nacer y la edad gestacional son determinantes biológicos básicos de la salud neonatal, están relacionados con varios factores de riesgo para la sepsis neonatal precoz. Mientras más prematuro y liviano es el recién nacido, más débil es su sistema inmunitario.^{4,12} El parto prematuro sin causa aparente, también puede actuar como indicador compuesto de varios factores de riesgo relacionados, como la corioamnionitis silenciosa.¹³ El sexo masculino del neonato ya había sido descrito como factor de riesgo para la SNP.¹⁴

Un factor de riesgo independiente observado fue la falta de tratamiento con antibióticos intrapar-

Tabla 4. Factores asociados con la decisión de administrar profilaxis antibiótica intraparto

Factor de riesgo seleccionado	Cantidad de casos	Profilaxis intraparto		Odds ratio (OR)	IC 95% del OR	P
		Administrada (n= 137)	No administrada (n= 464)			
Ruptura prematura de membranas pretérmino	151	86	65	10,35	6,56; 16,38	<0,001
Ruptura prolongada de membranas (> 18 horas)	90	63	27	13,78	8,01; 23,83	<0,001
Trabajo de parto prolongado (> 18 horas)	52	37	15	11,08	5,62; 22,06	<0,001
Exámenes vaginales ≥ 3	17	12	5	7,9	2,6; 26,5	<0,001
Inicio prematuro espontáneo del trabajo de parto	319	79	240	1,04	0,7; 1,5	0,8
Gestación < 30 semanas	145	32	113	0,95	0,60; 1,5	0,81
Peso al nacer < 1.500 g	266	53	213	0,74	0,50; 1,1	0,13
Bajo peso para la edad gestacional	129	24	105	0,65	0,4; 1,1	0,08
Corioamnionitis clínica	7	1	6	0,56	0,03; 4,73	1
Fiebre materna	6	2	4	1,7	0,21; 10,92	0,62
Líquido amniótico con mal olor	2	0	2	0	0; 13,8	1

OR: *odds ratio*, IC: intervalo de confianza.

to. Este dato podría implicar que el uso selectivo de antibióticos intraparto ante factores de riesgo conocidos tuvo un efecto protector entre nuestra población. Muchos factores de riesgo tradicionalmente asociados con la SNP no tuvieron una importancia relevante en nuestro estudio: ruptura prematura de membranas pretérmino, ruptura prolongada de membranas, trabajo de parto prolongado, líquido amniótico con mal olor, exámenes vaginales sin higiene adecuada, septicemia materna u otras infecciones sistémicas. Este fenómeno podría explicarse por el hecho de que la decisión obstétrica de administrar profilaxis antibiótica intraparto estuvo asociada con algunos de estos factores de riesgo. Por lo tanto, los antibióticos pueden haber evitado la transmisión vertical de la infección e impedido la aparición de la SNP. Otros motivos podrían ser la baja cantidad de pacientes con GBS genital en la población del estudio y la diferencia entre las directivas sobre la administración de antibióticos intraparto.

Nuestros datos (*Tabla 4*) indican que no todas las madres con factores de riesgo recibieron profilaxis intraparto. Varios obstetras estuvieron a cargo del tratamiento de estas pacientes, por lo que las directivas se aplicaron de diferente forma. A menudo, las madres derivadas llegan a nuestro hospital en la penúltima etapa antes del parto, sin haber recibido profilaxis intraparto ante la presencia de factores de riesgo.

Si, por algún motivo, no se administra una profilaxis antibiótica intraparto adecuada, a pesar de la presencia de estos factores de riesgo, aún podría haber indicaciones para administrar antibióticos al neonato. No hay suficientes pruebas sobre cuántas dosis de profilaxis antibiótica intraparto representan una protección adecuada.

También debe recordarse que en la población de nuestro estudio hubo una baja proporción de pacientes (< 5%) con ruptura de membranas *muy* prolongada (> 72 horas), trabajo de parto *muy* prolongado (> 22 horas), líquido amniótico con mal olor y septicemia materna u otras infecciones sistémicas. Dado que la representación de estos pacientes era insuficiente, su situación no se refleja en nuestro índice pronóstico. Una *limitación* de nuestro estudio fue la falta de confirmación histológica de la corioamnionitis clínica.

El estudio más cercano al nuestro, en diseño y tamaño, fue el realizado por Yancey y col., quienes incluyeron prospectivamente 823 madres ingresa-

das en una unidad obstétrica de atención terciaria y realizaron un análisis multivariado de los factores de riesgo.⁴ En contraste con nuestro estudio, excluyeron a las madres que habían recibido antibióticos, y el estudio fue realizado a partir de una población con gran porcentaje de pacientes portadoras de estreptococo grupo B. En el estudio de Yancey, solamente se registraron 141 (17,1%) partos pretérmino. Otros estudios realizados eran retrospectivos¹⁵⁻¹⁸ o limitados a los neonatos con muy bajo peso al nacer,¹⁴ a pacientes con un único factor de riesgo^{16,17} o a pacientes con infección por estreptococo grupo B.⁵ En muy pocos estudios se ha intentado realizar análisis multivariados,^{4,5,15} y algunos estudios incluyeron la sepsis temprana y tardía.^{5,12,18}

No es posible generalizar los resultados de nuestro estudio a contextos donde el porcentaje de sepsis neonatal precoz es menor que el nuestro, donde las directivas sobre administración de antibióticos intraparto son diferentes o donde el estreptococo de grupo B es el organismo dominante. Cabe destacar que en los Estados Unidos, el porcentaje general de SNP entre neonatos con muy bajo peso al nacer es de sólo 1,5% a 1,9%, mientras que en la población de nuestro estudio fue de 14%.¹⁹ Nuestro estudio puede servir como guía pediátrica para detectar qué neonatos corren un riesgo elevado de padecer SNP, ya que el modelo toma en cuenta la influencia de los antibióticos intraparto administrados a la madre. Sería prematuro recomendar el índice pronóstico para un uso más amplio si no se realiza una validación adecuada.

Qué se sabe sobre este tema

- Existen varios factores de riesgo maternos y perinatales para la sepsis neonatal precoz (SNP).
- Se recomienda administrar profilaxis antibiótica intraparto en los casos de colonización rectovaginal por estreptococo grupo B o ante la presencia de factores de riesgos para la SNP en la madre.

Información agregada por este estudio

- No se encontró relación entre varios de los factores de riesgo conocidos y la SNP cuando se aplicó una directiva de profilaxis antibiótica intraparto para las madres en riesgo elevado.
- En un contexto donde la proporción de colonización vaginal materna con GBS es baja, los factores de riesgo independientes observados para la SNP entre los neonatos con menos de 34 semanas de gestación fueron los siguientes:

Los antibióticos pueden haber evitado la transmisión vertical de la infección e impedido la aparición de la SNP.

corioamnionitis clínica, repetidos exámenes vaginales, sexo masculino del bebé, peso al nacer <1.500 gramos, gestación < 30 semanas y ausencia de exposición a profilaxis antibiótica intraparto.

Referencias

1. National Neonatology Forum. National Neonatal Perinatal Database 1995. Nueva Deli, India: National Neonatology Form India, 2000.
2. Martius JA, Roos T, Gora B, et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85:151-158.
3. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Preterm premature rupture of membranes is not an independent risk factor for neonatal morbidity. *J Matern Fetal Med* 2001;10:107-111.
4. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996;87:188-194.
5. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ* 2002;325:308.
6. Doron MW, Makhoulouf RA, Katz VL, Lawson EE, Stiles AD. Increased incidence of sepsis at birth in neutropenic infants of mothers with preeclampsia. *J Pediatr* 1994;125:452-458.
7. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, et al. International multicenter term prolonged rupture of membranes study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. *Premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol* 1998;179:635-639.
8. Kuruvilla KA, Thomas N, Jesudasan MV, Jana AK. Neonatal Group B Streptococcal bacteraemia in India: ten years' experience. *Acta Paediatr* 1999;88:1031-2.
9. Luck S, Torny M, d'Agapeyeff K, Pitt A, Heath P, Breathnach A, Russell AB. Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease. *Lancet* 2003;361:1953-4.
10. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1998;91:725-729.
11. Singh M, Narang A, Bhakoo ON. Predictive perinatal score in the diagnosis of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr* 1994;40:365-368.
12. Raghavan M, Mondal GP, Bhat BV, Srinivasan S. Perinatal risk factors in neonatal infections. *Indian J Pediatr* 1992;59:335-340.
13. Han YW, Shen T, Chung P, Buhimschi IA, Buhimschi CS. *J Clin Microbiol* 2009;47:38-47.
14. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998;102:e18.
15. Lehner R, Leitich H, Jirecek S, Weninger M, Kaider A. Retrospective analysis of early-onset neonatal sepsis in very low birth-weight infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:830-832.
16. Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol* 1985;121:712-719.
17. St Geme Jr., Murray DL, Carter J, et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr* 1984;104:608-613.
18. Mehrotra N, Kumar A, Chansoria M, Kaul KK. Neonatal sepsis: correlation of maternal and neonatal factors to positive bacterial cultures. *Indian Pediatr* 1985;22:275-280.
19. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, Hale E; National Institute of Child Health and Human Development. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-9.