

Pregunta 3. En gestantes en labor de PPT, ¿se debería brindar antibióticos profilácticos antes del parto?

Conceptos generales y específicos

El uso de antibióticos en RPM pretérmino se ha asociado con menor riesgo de parto pretérmino, corioamnionitis, infección neonatal, uso de terapia surfactante, terapia con oxígeno y ecografía cerebral anormal (40). Habitualmente, se utiliza azitromicina oral o ampicilina endovenosa, seguidas de amoxicilina vía oral. Esta combinación cubre los numerosos gérmenes que pueden estar involucrados (*Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis*, Estreptococo grupo B, bacilos aeróbicos gram negativos y algunos anaerobios) (41).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Una de las guías seleccionadas realiza revisiones sistemáticas para responder esta pregunta, la guía OMS (2015). Esta guía encuentra y utiliza dos RS, una para gestantes con membranas intactas y otra para gestantes con ruptura prematura de membranas. Además, compararon la efectividad de distintos regímenes de tratamiento antibiótico.

Gestantes con membranas intactas: En el caso de uso de antibióticos en gestantes con membranas intactas la guía OMS incluye la RS de Flenady 2013 (42) (14 ECA, n = 7800 gestantes). Los estudios incluidos en esta RS provienen de Canadá, Chile, Dinamarca, Alemania, Irán, Sudáfrica, Uruguay y el estudio ORACLE II en Inglaterra.

Gestantes con ruptura prematura de membranas: Sobre uso y tipo de antibióticos en gestantes en labor de PPT con RPM, la guía OMS utiliza la RS de Kenyon 2013 (43) (22 ECA, n=7000). Los estudios incluidos fueron realizados en EEUU, Dinamarca, Finlandia, Alemania, España, Turquía, Zimbabwe, Chile e Inglaterra.

Comparación de regímenes de tratamiento antibiótico: La GPC realizó una revisión sistemática sobre la eficacia de distintos regímenes de tratamiento antibiótico en mujeres con PPT

Actualización de la búsqueda

Se actualizó la evidencia de la guía de OMS. Para ello se realizó una búsqueda desde octubre del 2013 hasta diciembre del 2017. Se realizó la búsqueda desde esa fecha debido que las RS utilizadas por OMS; Flenady 2013 y Kenyon 2013, tenían como fecha de última búsqueda octubre del 2013. Se encontró 732 títulos de los cuáles se incluyó 3 RS: Saccone 2015 (44), Wojcieszek 2014 (45) y Thinkhamprop 2015 (46).

La RS de Thinkhamrop (2015) comparó el uso de antibióticos profilácticos en el segundo y tercer trimestre a todas las gestantes (gestantes no seleccionadas) y a gestantes con riesgo de PPT definidas como las que tenían antecedente de PPT, antecedente de tener un RN con bajo peso al nacer, vaginosis bacteriana en la gestación actual o peso pre gestación menor a 50 kg. Los desenlaces maternos primarios fueron RPM pretérmino (<37 semanas), PPT, desenlace compuesto de sepsis puerperal y endometritis post parto. Los desenlaces neonatales primarios

fueron bajo peso al nacer, sepsis neonatal clínica y sepsis neonatal confirmada por hemocultivo. Esta revisión encuentra un beneficio de los antibióticos profilácticos en el segundo o tercer trimestre en reducir el PPT, pero este beneficio solo se observa en el subgrupo de mujeres que tienen riesgo de PPT por vaginosis bacteriana en la gestación actual.

La RS de Wojcieszek (2014) comparó el efecto de los antibióticos profilácticos con el no dar antibióticos o con dar placebo, en gestantes con RPM después de las 36 semanas de gestación (gestantes a término y casi a término). Los desenlaces principales fueron sepsis neonatal temprana (probable o definitiva), infecciones materna (corioamnionitis y/o endometritis), óbito fetal, mortalidad perinatal, mortalidad neonatal, desenlaces maternos severos (muerte, parto cardíaco, paro respiratorio, anafilaxia, ingreso a UCI). Incluyó 4 estudios con un número total de 2639. No encuentra diferencias entre los grupos comparados para los desenlaces de interés.

La RS de Saccone (2015) incluyó los 4 ECA de la RS de Wojcieszek y un ECA más; Walss Rodríguez 1988 (47) que había sido excluido de la RS previa por considerar que había insuficiente información para evaluar la calidad del estudio. Adicionalmente, la RS de Saccone presenta un análisis en el grupo de gestantes (a término y pretérmino) con RPM con una latencia mayor a 12 horas y encuentra que las que recibieron antibióticos profilácticos en comparación con no recibirlos o con placebo, tuvieron menor riesgo de corioamnionitis y endometritis.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Para esta GPC se consideró la evidencia de la RS de Flenady (2013) para gestantes con labor de PPT y membranas intactas y la RS de Kenyon (2013) para las gestantes con labor de PPT y RPM pretérmino. Para la comparación de regímenes de tratamiento antibiótico, se utilizó la RS que realizó la guía de la OMS, por no encontrarse evidencia más actualizada.

No se eligió la revisión de Wojcieszek (2014) ni la de Saccone (2015) puesto que solamente incluyeron gestantes en labor de PPT tardío o a término a diferencia de la RS de Flenady y Kenyon que cubrieron todas las edades gestacionales pretérmino. Asimismo, no se eligió la RS de Thinkhamrop (2015) puesto que tuvo como población gestantes en el segundo o tercer trimestre con o sin riesgo de PPT pero no en labor de PPT.

Gestantes con membranas intactas:

La RS de Flenady (2013) encuentra que, para mujeres que tuvieron labor pretérmino (contracciones uterinas y dilatación cervical) entre las 20 y 36 semanas de gestación con membranas intactas que recibieron tratamiento antibiótico (esquemas con: ampicilina, amoxicilina, eritromicina, clindamicina, mezloicilina, cetizoxime o metronidazol, y varias combinaciones de éstos) para mejorar desenlaces primarios y secundarios en comparación con placebo, encontraron:

- Mayor riesgo de muerte neonatal: 9 estudios (101/5183=1.94% vs. 24/2065=1.16%; RR 1.57 IC 95%: 1.03-2.40); número de pacientes que es necesario tratar para causar efectos adversos (daño) 149; IC 95%: 61-2500.
- No encontró diferencias en riesgo de muerte perinatal: 10 estudios (141/5213= 2.7% vs. 43/2091=0.04%; RR 1.22 IC 95%: 0.88-1.69)

- No encontró diferencias en riesgo de óbito fetal: 8 estudios (0.76% vs 0.96%; RR 0.73 IC 95%: 0.43-1.26)
- No encontró diferencias en mortalidad infantil después de 28 días: 1 estudio (78/3508=2.22 % vs. 24/1146=2.09%; RR 1.06 IC 95%: 0.68-1.67)
- Menor riesgo de infección materna (corioamnionitis / endometritis): 10 estudios (458/5246=8.7% vs 236/2125=11.1%; RR 0.74 IC 95%: 0.63-0.86; número de pacientes que es necesario tratar para obtener beneficio: 34, IC 95%: 24-63)
- No encontró diferencias en prolongación de la gestación, efectos adversos maternos, peso promedio al nacer, riesgo de peso inferior a 2500 g, admisión a unidad de cuidado especial o intensivo neonatal, discapacidad funcional o discapacidad moderada a severa a los siete años de edad

Gestantes con ruptura prematura de membranas:

La RS de Kenyon (2013) encontró que, para gestantes entre 20 y 37 semanas con RPM y labor de PPT que recibieron algún tratamiento antibiótico (de amplio espectro, eritromicina y combinaciones de éstos) para mejorar desenlaces primarios y secundarios relativos al PPT y sus fetos o RN, en comparación con placebo o no tratamiento, encontraron:

- No encontraron diferencia en muertes maternas: 3 estudios (0/39 vs 0/394). No hubo muertes en ninguno de los dos grupos en los 3 ECA que reportaron este desenlace.
- No encontraron diferencia en muerte perinatal: 18 estudios (299/4604 vs. 6.49% vs. 172/2268=7.58%; RR 0.89 IC 95% 0.74-1.08)
- Menor riesgo de corioamnionitis: 11 estudios (126/767=16.42% vs. 196/792= 24.74%; RR 0.66; IC 95%: 0.46-0.96).
- Menor riesgo de neumonía en el RN: 12 estudios (85/823=10.32% vs. 141/857=16.45%; RR 0.67 IC 95%: 0.52-0.85),
- Menor riesgo de tener un hemocultivo positivo: 3 estudios (234/3654=6.4% vs. 104/1307= 7.95% RR 0.79; IC 95%: 0.63-0.99)
- Menor riesgo de presentar anomalías cerebrales mayores: 12 estudios (240/4303=5.57% vs. 184/1986=9.26%; RR 0.81 IC 95%: 0.68-0.98)
- No encontraron diferencia en los siguientes desenlaces del RN: SDR, enterocolitis necrotizante, necesidad de ventilación mecánica, ingreso a UCI en RN y a los 7 años.
- No encontraron diferencia en los siguientes desenlaces de la madre: prolongación de la gestación y efectos adversos.

Comparación de regímenes de tratamiento antibiótico:

La RS que realizó la guía de la OMS, al comparar regímenes de tratamiento antibiótico (distintos tipos: penicilinas -excepto amoxicilina / clavulánico- y beta lactámicos -incluido amoxicilina / clavulánico- y macrólidos -incluido eritromicina; vs. placebo o la combinación de algunos) en gestantes entre 20 y 36 semanas en labor de PPT con ruptura prematura de membranas, para mejorar desenlaces primarios y secundarios relativos al PPT, encontró:

- No encontraron diferencias en muerte perinatal comparado con placebo: 18 estudios (299/4604=6.49% vs. 172/2268=7.58%; RR 0.89; IC 95%: 0.74-1.08)
- Mayor riesgo de parto a las 48 horas posteriores a recibir el antibiótico, en gestantes que recibieron eritromicina versus amoxicilina / clavulánico: 1 estudio

(414/1190=34.79% vs. 367/1205=30.45% RR 1.14 IC 95%: 1.02-1.28, pero sin diferencias a las 37 semanas.

- Menor riesgo de enterocolitis necrotizante en RN cuyas madres recibieron beta lactámicos incluyendo amoxicilina / clavulánico versus placebo: 2 estudios (29/1236=2.34% vs. 3/644=0.46%; RR 4.72 IC 95%: 1.57-14.23) y en las que recibieron eritromicina versus amoxicilina / clavulánico: 1 estudio (11/1190=0.92% vs. 24/1205=1.99%; RR 0.46 IC 95%: 0.23-0.94)

Beneficios y daños de las opciones:

Gestantes con membranas intactas:

- **Beneficios del uso de antibióticos:** menor riesgo de infección materna, riesgo similar de PPT a las 37 o 36 semanas.
- **Daños del uso de antibióticos:** Mayor riesgo de muerte neonatal, pero riesgo similar de muerte perinatal, de óbito fetal y de mortalidad infantil.
- **Conclusión:** Si bien la evidencia sugiere beneficios, existe riesgo de mayor mortalidad neonatal.

Gestantes en labor de PPT con RPM

- **Beneficios del uso de antibióticos:** menor riesgo de corioamnionitis, menor riesgo de neumonía en el RN, menor riesgo de tener un hemocultivo positivo en el RN, menor riesgo de que el RN presente anomalías cerebrales mayores
- **Daños del uso de antibióticos:** no se reportó el incremento de riesgos para ningún desenlace negativo (mortalidad materna, muerte perinatal, SDR, enterocolitis necrotizante, necesidad de ventilación mecánica, ingreso a UCI en RN y a los 7 años).
- **Conclusión:** los beneficios de dar antibióticos profilácticos a gestantes con RPM pretérmino superan los riesgos.

Comparación de regímenes de tratamiento antibiótico:

Para las gestantes en labor de PPT con RPM, la evidencia señala que el uso de eritromicina, en comparación con el uso de amoxicilina-clavulánico:

- **Beneficios:** El riesgo de parto a las 48 horas de recibir el antibiótico fue mayor en el grupo de eritromicina. Sin embargo, el riesgo de parto antes de las 37 semanas fue similar.
- **Daños:** menor riesgo de enterocolitis necrotizante en RN que recibieron eritromicina en comparación con las RN que recibieron amoxicilina / clavulánico. No hubo diferencias en muerte perinatal.
- **Conclusión:** Si bien la eritromicina tuvo mayor riesgo de parto a las 48 horas de administración, en comparación con las que recibieron amoxicilina-clavulánico, tuvo menor riesgo de enterocolitis necrotizante, que es un peor desenlace. Por tanto se prefiere eritromicina.

Calidad de la evidencia:

- Gestantes con membranas intactas:
 - Para el desenlace compuesto de PPT <36 o <37 semanas fue **alta**
 - Para el parto a las 48 horas y para infección materna fue **alta**
 - Para los desenlaces de mortalidad perinatal y para reacción adversa a drogas en la madre que requiere suspender el tratamiento fue **moderada (Tabla GRADE 4ª de la GPC OMS)**.
- Gestantes con ruptura prematura de membranas:
 - Para el desenlace de PPT, corioamnionitis, parto a las 48 horas, anomalías cerebrales mayores, hemocultivo positivo en el RN, e infección neonatal incluyendo neumonía fue **alta**
 - Para muerte perinatal fue **moderada**
 - Para reacción adversa a drogas severa fue **baja (Tabla GRADE 5ª de la GPC OMS)**.
- Comparación de regímenes de tratamiento antibiótico:
 - Para muerte perinatal, parto a las 48 horas y para enterocolitis necrotizante fue **moderada (Tabla GRADE 5b de la GPC OMS)**.

Valores y preferencias: El GEG-local consideró que los desenlaces maternos (PPT, infección materna, reacciones adversas) y neonatales (muerte, morbilidad severa incluyendo infección) eran los más importantes para gestantes con RPM pretérmino.

Aceptabilidad y factibilidad: El dar antibióticos a gestantes con RPM pretérmino, es la práctica común en nuestro contexto. La eritromicina está disponible en ESSALUD. El no dar antibióticos a gestantes con sospecha de parto pretérmino con membranas intactas y sin signos de infección es aceptable y la práctica común en ESSALUD según el GEG-local por lo que esta recomendación sería aceptable y factible.

Uso de recursos: La eritromicina está disponible en ESSALUD; de acuerdo a la Dirección General de Medicamentos del Ministerio de Salud (48) su costo es de 0.42 soles por tableta de 500 mg; la amoxicilina / ácido clavulánico tiene un costo similar: 0.5 soles por tableta de 500 mg / 125 mg). La eritromicina se usa para diversas infecciones por lo que se considera que su uso no estaría limitado por los recursos disponibles.

De la evidencia a la recomendación

Gestantes con membranas intactas:

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que los beneficios de tratar a las gestantes con membranas intactas (reducir infección materna) son escasos y que existe riesgo de causar daño, por lo que se establece una recomendación **en contra**.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que esta recomendación está basada en evidencia de calidad moderada a alta, se decidió emitir una recomendación **fuerte**.

Gestantes con ruptura prematura de membranas:

- **Dirección de la recomendación:** la evidencia sugiere que el beneficio de dar antibióticos profilácticos a las gestantes con RPM pretérmino, es muy superior a los riesgos ya que previene la corioamnionitis que tiene considerable riesgo para la madre y el feto, por lo que se establece una recomendación **a favor**.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG-local consideró que esta recomendación se basa en evidencia de calidad entre alta y moderada, por lo que estableció una recomendación **fuerte**.

Uso de eritromicina como primera opción

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que el uso de eritromicina tiene mejores desenlaces y menos efectos adversos (enterocolitis necrotizante) que el uso de amoxicilina con ácido clavulánico en las gestantes con RPM pretérmino por lo que se estableció una **recomendación a favor** del uso de eritromicina. Si bien algunas guías recomiendan la combinación de eritromicina con ampicilina, las revisiones evaluadas no han encontrado estudios que hayan comparado eritromicina y ampicilina con eritromicina sola. Asimismo, se consideró pertinente mencionar la posología usada por el estudio más grande realizado sobre el tema (ORACLE): 250 mg vía oral cuatro veces por día, por diez días.
- **Fuerza de la recomendación:** La evidencia fue de calidad moderada. Sin embargo, debido a que la elección del régimen antibiótico puede variar según el perfil microbiano y la sensibilidad a antimicrobianos, por lo cual se estableció una recomendación **condicional**.

Uso de amoxicilina - ácido clavulánico

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que el uso de amoxicilina con ácido clavulánico tiene más efectos adversos (enterocolitis necrotizante) que otros antibióticos en las gestantes con RPM pretérmino por lo que se estableció una **recomendación en contra** del uso de amoxicilina con ácido clavulánico.
- **Fuerza de la recomendación:** La evidencia fue de calidad moderada por lo que se estableció una recomendación **fuerte**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local considera que lo ideal es que el uso de antibióticos se base en el perfil de resistencia local. Sin embargo, debido a la falta de esta información en la mayoría de establecimientos de salud, se decidió emitir un BPC donde se especifica que en gestantes con RPM pretérmino en quienes el médico tratante tenga sospecha bacteriológica que justifique añadir ampicilina, se puede brindar combinación de ampicilina y eritromicina por lo menos durante dos días, seguido por amoxicilina y eritromicina oral, según los esquemas consensuados en otras GPC (49).
2. El GEG-Local consideró que las gestantes con RPM pretérmino tienen alto riesgo de infección intrauterina, también llamada corioamnionitis (50). Por ello, optó por realizar un punto de BPC sobre cómo realizar el diagnóstico de infección uterina en esta población. Para ello, consideró lo planteado por la GPC NICE 2015, que evalúa el rendimiento diagnóstico de diversos parámetros maternos, encontrando que la

proteína C reactiva tuvo una sensibilidad entre 37 y 94%, una especificidad entre 32 y 100%, el conteo de leucocitos en sangre tuvo una sensibilidad entre 7 y 80%, una especificidad de 62 a 97.5%, la cardiotocografía anormal tuvo una sensibilidad entre 8 y 60%, una especificidad de 41.3% a 100%, la temperatura materna tuvo una sensibilidad de 17% (8.09%-26.83%) y una especificidad de 97% (92.07%-100%); y el uso combinado de proteína C reactiva, temperatura materna y recuento de leucocitos reportó buen rendimiento para la predicción de corioamnionitis (área bajo la curva 0.697). En base a esto, se decidió emitir un punto de BPC a favor del uso combinado de estas pruebas para diagnóstico de corioamnionitis.

3. Asimismo, si los resultados de la evaluación clínica o cualquiera de las pruebas no son consistentes entre ellos, se decidió prudente observar y considerar repetir las pruebas.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:

1. En gestantes en labor de PPT con membranas intactas sin signos clínicos de infección, recomendamos no administrar antibióticos de manera rutinaria.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

2. En gestantes con RPM pretérmino recomendamos administrar antibióticos.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

3. En gestantes con RPM pretérmino sugerimos usar eritromicina como antibiótico de elección, a dosis de 250 mg vía oral cuatro veces por día, por diez días.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

4. En gestantes con RPM pretérmino recomendamos no usar la combinación de amoxicilina - ácido clavulánico.

Recomendación fuerte en contra

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

Puntos de buena práctica clínica

1. En gestantes con RPM pretérmino, en quienes el médico tratante tenga sospecha bacteriológica que justifique añadir ampicilina, brindar combinación de ampicilina y eritromicina por lo menos durante dos días, seguido por amoxicilina y eritromicina oral.
2. En gestantes con RPM pretérmino se debería monitorizar la presencia de signos de corioamnionitis y otras infecciones. Para ello, se debe combinar la evaluación clínica con proteína C reactiva, leucocitos y medición de latidos fetales con cardiotocografía. Tener en cuenta que cada prueba por separado no es suficiente para confirmar o excluir la infección intrauterina.

3. Si los resultados de la evaluación clínica o cualquiera de las pruebas no son consistentes entre ellos, se deberá observar a la paciente y considerar repetir las pruebas.