

ESTUDIO ORACLE: PROTOCOLO Y ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACION EN LA ARGENTINA

Roberto Lede

Profesor de Obstetricia, UBA; Investigador Clínico del CONICET.

Carlos Grandi

Coordinador Neonatólogo en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires.

Ingrid Di Marco

Coordinadora Obstétrica en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires.

Resumen

ORACLE es una investigación aleatorizada factorial pragmática multicéntrica, dirigida desde la Universidad de Leicester (Reino Unido), cuyo objetivo es verificar el rol de la antibiòticoterapia (eritromicina y/o augmentina y/o placebo) en la amenaza de parto prematuro (APP), con o sin rotura prematura de membranas (RPM). Los puntos finales principales son mortalidad perinatal y morbilidad neonatal severa. El tamaño muestral propuesto es de 10.000 casos. Participan 164 maternidades de 16 países y se llevan incluidos 7.364 pacientes. Argentina, que inició su gestión en agosto de 1997, a marzo de 1999 lleva incluidos 762 pacientes, reclutados entre las 9 maternidades participantes, sitas en Buenos Aires, provincia de Buenos Aires y Salta. Dos de ellas, figuran 2ª y 3ª en la lista de hospitales con mayor índice de reclutamiento en el mundo. El 88% de las ingresadas presentó APP y el 12%, RPM. Ambas situaciones se combinaron en el 8% de ellas. La mediana de la edad gestacional al ingreso es 32 semanas (cuartiles: 29 y 34). El 82,6% ya finalizó su participación y sólo hay un 2% de pérdidas de seguimiento. El 58% de los nacimientos ocurrió al término. La mediana de peso al nacer es 2.870 g (cuartiles 2.250 y 3.250). El 27% requirió UTI y la mortalidad perinatal es 3,6%. No se han registrado efectos adversos fetoneonatales atribuibles a las medicaciones del estudio. Los efectos adversos maternos suman 14 casos y han sido los habituales ante el consumo de antibiòticos.

Introducción

Establecer una estrategia para reducir la incidencia de partos prematuros es probablemente la prioridad individual más relevante de la medicina perinatal de hoy. Una intervención exitosa reduciría la demanda de cuidados intensivos neonatales, la mortalidad neonatal, así como la grave morbilidad inmediata y mediata, tal cómo el retraso mental, que tal evento acarrea.

El estudio ORACLE (Overview of the Role of Antibiotics in Curtailing Labour and Early delivery) está diseñado para probar la *hipótesis* que el tratamiento empírico con *antibiòticos* de amplio espectro de las pacientes que presentan *parto prematuro* idiopático o *rotura prematura de las membranas ovulares* reduce la *morbimortalidad neonatal* debido al nacimiento prematuro.

El *objetivo* del Comité Editorial de la *Revista Sardá* es presentar aquellos protocolos de investigaciones que se estén realizando en la Maternidad para primero difundirlos, y luego para familiarizar a los lectores con una metodología de investigación

que, al mismo tiempo que es considerada como *paradigma* conlleva notables dificultades para su feliz concreción. Consideramos que esto redundará no sólo en aumento del conocimiento sobre problemas concretos en Perinatología, sino que beneficiará últimamente a la madre y su hijo.

Fundamentos

A pesar de los progresos en la esfera socioeconómica y en el cuidado obstétrico prenatal, en los países desarrollados, la tasa de nacimientos prematuros (antes de la 37ª semana), se mantiene en alrededor del 6%. En la Argentina ésta alcanza valores entre el 7 al 16% del total de nacimientos. Esto representa unos 49.000 a 112.000 niños que demandan asistencia preferencial y que presentan un riesgo elevado de muerte o de morbilidad a corto o largo plazo.

Sin embargo, existe un considerable cuerpo de *evidencias* provenientes, tanto de estudios observacionales como de investigaciones clínicas aleatorizadas, que muestran que muchos de los partos

prematuros o roturas prematuras de membranas están asociadas a infección genito-urinaria clínica o subclínica. Estas evidencias están basadas en la recuperación de *microorganismos desde el líquido amniótico y vagina* de las embarazadas afectadas por parto pretérmino y en evidencias histológicas de *corioamnionitis* en asociación con el parto pretérmino.

Los microorganismos implicados van desde la *Neisseria gonorrhoea*, *estreptococos grupo B*, *Clamidias trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* sp, *Haemofilus* sp y organismos causante de vaginosis bacteriana. No todas las asociaciones están confirmadas.

Un probable *mecanismo del parto prematuro* es la estimulación bacteriana de la biosíntesis de prostaglandinas, ya sea directamente por medio de las fosfolipasas A y C, o indirectamente por vía de sustancias tales como la interleukina, el factor de necrosis tumoral o el factor activador de la agregación plaquetaria, cualquiera de los cuáles pueden ser hallados en el líquido amniótico infectado. Recordemos que las prostaglandinas son sustancias con alta capacidad de activar la contractilidad uterina.

Los antibióticos pueden inhibir la progresión del parto pretérmino al interrumpir la producción de prostaglandinas, desencadenada por la acción bacteriana. Algunas investigaciones previas sugieren que los antibióticos pueden reducir la incidencia de parto pretérmino. Estas ICCA son muy variables en calidad y tamaño.

Estudios previos

1. Parto pretérmino

Mc Gregor y col.²⁴ realizó una ICCA para estudiar el efecto de la eritromicina en la terapéutica del parto prematuro idiopático. Incluyó a 58 embarazadas. En un subgrupo de 17 mujeres que presentaban dilatación cervical de 1 cm y tratadas con eritromicina (29% de las reclutadas), aumentó la incidencia de partos luego de la 37^a semana, llevando el tiempo promedio desde la entrada al estudio al parto, de 22,4 a 32,5 días. A pesar del escaso tamaño muestral de este estudio, que no permite establecer una clara asociación entre la flora microbiana cervicovaginal, la terapéutica antibiótica y el parto pretérmino, surge una definida implicancia sobre los beneficios potenciales de la intervención estudiada.

Morales y cols.²⁵ aleatorizaron 205 embarazadas mediante el sistema de sobres numerados para recibir ampicilina, eritromicina o quedar sin tratamiento. La dosis de droga activa utilizada fue de 500 mg cada 6 horas durante 10 días. De las incluidas inicial-

mente, 55 fueron excluidas de los análisis debido a que no calificaban adecuadamente para su ingreso. Los criterios de elegibilidad exigían que las pacientes presentaran trabajo de parto prematuro idiopático, dilatación cervical de 1 cm o más y que estuvieran bajo terapéutica tocolítica. Tal como en el estudio previamente citado, el tiempo entre el ingreso y el parto aumentó en un promedio de 16 días en ambos grupos tratados con antibióticos. También como en el anterior, no proveen más datos feto-neonatales que la edad gestacional y el peso.

Romero y col.²⁶ efectuaron el mayor estudio publicado sobre el tema hasta la fecha. Ellos intentaron demostrar el efecto la ampicilina, amoxicilina y eritromicina sobre la prolongación de la gestación, la incidencia de parto pretérmino y la morbilidad neonatal en embarazadas con parto prematuro y membranas ovulares íntegras. Se trata de una ICCA multicéntrica, en la cual 277 pacientes portadoras de embarazos únicos y en trabajo de parto prematuro (24-34 semanas) fueron asignadas aleatoriamente a recibir alguno de los antibióticos o placebo. El período de enrolamiento abarcó desde diciembre 1989 a julio 1991. Durante el mismo se controlaron 2.773, de las cuales se incorporaron 277.

El protocolo requería que la paciente incorporada aceptara una serie de procedimientos invasivos, incluyendo amniocentesis, lo que probablemente haya influenciado la cantidad de aceptaciones a participar. Los resultados no muestran diferencias significativas entre los tratamientos activos y el placebo, en la incidencia de prematuridad, en la prolongación de la gestación ni en ninguna medida importante de evolución neonatal. Por lo tanto, concluyeron que en estas pacientes, el uso rutinario de antibióticos no se ve respaldado. Sin embargo, los investigadores destacan que estos resultados pueden reflejar la relativa ineficacia de los antibióticos empleados versus los anaerobios Gram negativos. Ello contrasta con la propuesta de la ICCA *ORACLE*, que indica Augmentin. Tampoco la potencia del estudio comentado fue suficiente para descartar la influencia sobre la morbilidad neonatal.

La publicación más reciente sobre este tema fue realizado por Norman y col.²⁷ En esta ICCA, se incluyeron 81 pacientes en trabajo de parto prematuro, por lo demás sin complicaciones y con edad gestacional entre 26 a 34 semanas o con peso fetal estimado por ultrasonido entre 800 gramos a 1.500 gramos. Las participantes fueron aleatorizadas a recibir ampicilina, metronidazol o placebo. Se observó una prolongación significativa de la gestación y una reducción de la morbilidad neonatal (menos enterocolitis necrotizante). Los autores destacan la necesidad de que los resultados sean confirmados

en futuros estudios, pero entienden que sus resultados avalan la utilización de esas intervenciones.

Sin embargo, aún combinando los resultados de todas estas ICCA persiste cierta incertidumbre sobre si dando antibióticos rutinariamente se previene el parto pretérmino y sus consecuencias.

2. Ruptura prematura de las membranas ovulares (RPM)

El proceso fisiopatológico involucrado en la relación entre infección sub-clínica y parto pretérmino ya ha sido descrito. Además, algunos organismos pueden producir colagenasas, mucinasas y protea-

sas, con las cuales facilitan su pasaje a la cavidad uterina, debilitando el amnios y corion, pudiendo desencadenar la RPM.

Están disponibles satisfactorias evidencias del efecto beneficioso de la antibióticoterapia en la RPM²⁸⁻³⁴. Crowley²² en su revisión del tema para la Base de Revisiones Sistemáticas "Cochrane", halla que el tratamiento profiláctico con antibióticos está asociado a una reducción altamente significativa del riesgo de que el parto ocurra en la semana siguiente al inicio del tratamiento. También se reduce la incidencia de infección materna pre y post parto, así como la de infección neonatal.

Se observa una tendencia hacia la reducción de hemocultivos neonatales positivos. Es factible que la reducción de la infección neonatal, agregada a la prolongación del periodo de latencia entre la RPM y el nacimiento, incrementen la sobrevivencia neonatal y/o reduzcan la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria. Sin embargo, la revisión no detecta ningún efecto sobre la mortalidad perinatal.

Una revisión más reciente, efectuada por Mercer y Arheart³⁵ confirman los hallazgos ya comentados de Crowley. Ellos llaman la atención sobre una serie de tópicos que el Estudio ORACLE podrá evaluar: si los antibióticos mejoran la evolución de los hijos de las mujeres que presentan esta complicación antes de la 32ª semana; si los antibióticos reducen la severidad de algunas complicaciones neonatales prospectivamente definidas (por ejemplo: síndrome de dificultad respiratoria, daño cerebral); y hay subgrupos de mujeres que pueden beneficiarse más

Tabla 1: Meta-análisis de los resultados (razón de ocurrencia típica-ROT) de investigaciones clínicas controladas aleatorizadas del tratamiento antibiótico profiláctico de la amenaza del parto prematuro.

Efecto	n	exp/con	ROT	IC 95%
Parto < 14 días	1	48/47	0,77	0,29 - 1,98
Parto < 37 semanas	4	337/285	0,78	0,56 - 1,08
Muerte neonatal	2	186/194	4,95	0,79 - 30,7
Corioamnionitis	3	207/213	0,38	0,13 - 1,06
SDR	2	154/163	1,24	0,55 - 2,75
Endometritis	1	133/144	0,61	0,18 - 2,05
RPM	1	133/144	1,35	0,71 - 2,54

Referencias:

n: cantidad de ICCAs que consideraron ese punto final;
exp/con: cantidad de pacientes en los grupos experimental y control;
ROT: razón típica de ocurrencia;
IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 2: Efecto de los antibióticos profilácticos en RPM sobre el nacimiento dentro de la primera semana.

Autor	Año	n	RO	IC 95%
Amon	1988	43/39	0,41	0,16-1,00
Blanco	1993	154/152	0,81	0,51-1,29
Christmas	1992	48/46	0,27	0,11-0,67
Johnston	1990	40/45	0,28	0,11-0,70
Lebherz	1963	152/180	0,50	0,31-0,81
Lockwood	1993	38/37	0,20	0,07-0,56
McGregor	1991	28/27	0,43	0,14-1,26
Mercer	1992	106/114	0,56	0,30-1,07
RO Típica		609/640	0,50	0,39-0,64

Referencias:

n: cantidad de participantes en el grupo experimental/control;
RO: razón de ocurrencia;
IC 95%: intervalo de confianza del 95%;
RPM: ruptura prematura de las membranas.

Tabla 3: Efecto de los antibióticos profilácticos en RPM sobre la mortalidad fetal y neonatal.

Autor	Año	n	RO	IC 95%
Amon	1988	43/39	0,29	0,07-1,28
Christmas	1992	48/48	0,27	0,11-0,67
Dunlop	1986	24/24	2,91	0,38-22,0
Gordon	1974	42/38	1,11	0,42-2,96
Johnston	1990	40/45	0,83	0,17-3,89
Kurki	1992	57/58	1,01	0,06-16,4
Lebherz	1963	152/180	1,39	0,65-2,96
Lockwood	1993	38/37	0,97	0,18-5,09
McGregor	1991	28/27	7,86	1,52-40,5
Mercer	1992	106/116	0,64	0,23-1,77
Morales	1989	106/117	0,50	0,17-1,44
Owen	1993	59/59	0,55	0,16-1,89
RO Típica		718/755	0,91	0,63-1,30

Referencias:

n: cantidad de participantes en el grupo experimental/control;
RO: razón de ocurrencia;
IC 95%: intervalo de confianza del 95%;
RPM: ruptura prematura de las membranas.

que otras con la intervención propuesta.

Los clínicos que tengan dudas sobre el papel de la terapéutica propuesta en la RPM, son los apropiados para participar en esta parte del estudio ORACLE, con el objetivo de evaluar si la prolongación del período de latencia modifica la incidencia de mortalidad y morbilidad perinatal.

3. Resumen de las evidencias

La evidencia de que los antibióticos podrían reducir los nacimientos prematuros en mujeres con RPM idiopática son alentadoras, pero no hay evidencias suficientes del impacto en otros puntos finales, tales como morbilidad fetal y neonatal. La ejecución del proyecto es necesario mientras persista la incertidumbre (Tablas 1 a 3).

El antibiótico de elección

¿Es posible que los antibióticos produzcan más riesgos que beneficios?

Algunos centros médicos desalientan el empleo de antibióticos de amplio espectro en las mujeres con amenaza de parto pretérmino ante el temor de que faciliten el crecimiento de organismos patógenos, tales como la *Candida albicans* o que enmasca-

ren o retarden el diagnóstico de una infección neonatal. Estos hechos podrían minimizar los beneficios derivados de la prolongación del tiempo de latencia (Tabla 4).

Esta hipótesis podría explicar por qué los meta-análisis no muestran reducción de la mortalidad fetal ni neonatal a pesar de la prolongación del embarazo y de la reducción de la morbilidad infecciosa materna y neonatal. Por otro lado, la falta de evidencia de un beneficio clínico sustantivo puede estar vinculada a que hasta el presente no se llevó a cabo una ICCA con tamaño muestral lo suficientemente grande como para constatar la pregunta confiablemente.

Fundamentos para la elección del antibiótico

Augmentin es el nombre registrado en el Reino Unido para la asociación amoxicilina y ácido clavulánico. En algunos otros países es reconocida por el nombre Clavulina. La Augmentin puede ser administrada en tabletas conteniendo 250 mg de amoxicilina y 125 mg de ácido clavulánico. La Augmentin es activa contra los microorganismos gram positivos y gram negativos y contra los anaerobios. Su absorción es similar a la de la amoxicilina. Es superior a la ampicilina y la amoxicilina en su acción contra los bacilos coliformes y los anaerobios.

La *eritromicina* es activa contra muchos gérmenes gram positivos, contra la *Clamidia trachomatis* y posee cierto grado de actividad contra el *Ureaplasma urealiticum*. Tanto la Augmentin como la eritromicina pueden ser administradas oralmente.

Aunque está autorizada para su indicación general, aún no ha sido reclamada por los laboratorios productores la autorización para su indicación en el

embarazo, en particular por la complejidad de integrar una serie grande de embarazadas. Por ello, en el Reino Unido, se solicitó una autorización especial para este estudio, que fue otorgada por la "Medicines Control Agencies", bajo la forma de un "Doctors and Dentists Exemption Certificate" (DDX).

El espectro más amplio de actividad es el correspondiente a la *Augmentin* y a la *Tetraciclina*, pero esta última está contraindicada durante el embarazo debido a su potencial para dañar huesos y dientes. La *eritromicina* ofrece el más favorable espectro complementario para la Augmentin.

Efectos colaterales

Los efectos adversos son infrecuentes y cuando ocurren son de intensidad leve y transitoria. Como

Tabla 4: Actividad de los antibióticos contra microorganismos patógenos.

	Anaerobios		Aerobios		Otros		
	G Pos	G Neg	G Pos	G Neg	Ureapl	Mycopl	Clamidia
Metronidazol	+	+					
Tetraciclina	+	+	+	+	+	+	+
Clindamicina	+	+	+				
Amoxicilina	+		+	+			
Augmentina	+	+	+	+			
Eritromicina	+	+	+		+	+	

Tabla 5: Distribución de las intervenciones.

2.500 pacientes Augmentina placebo Eritromicina placebo	2.500 pacientes Augmentina placebo Eritromicina	Sub-total 1 5.000 placebo de Augmentina
2.500 pacientes Augmentina Eritromicina placebo	2500 pacientes Augmentina Eritromicina	Sub-total 2 5.000 con Augmentina
Subtotal A 5.000 placebo de Eritromicina	Subtotal B 5.000 con Eritromicina	Total 10.000 incluidos

ocurre con casi cualquier antibiótico, pueden aparecer alguna sintomatología gastrointestinal, infección micótica o rushes cutáneos.

Los datos del “UK Committee on Safety of Medicines” (UK CSM) y otras provistas por los productores, el riesgo de ictericia asociada a la administración de esta asociación medicamentosa es menor a 1:50.000 por tratamiento. No han sido informadas muertes vinculadas a este efecto adverso al consumo de estas drogas.

Diseño experimental

La ICCA *ORACLE* es un estudio doble-ciego, placebo controlado, factorial, aleatorizado. Las pacientes podrán ingresar al estudio solamente una vez.

Se programan cuatro intervenciones: Augmentin, eritromicina, ambas o placebo. El estudio probará a todas ellas.

Eritromicina o eritromicina-placebo: vía oral con cubierta entérica 250 mg por dosis.

Augmentin o augmentina-placebo: vía oral 375 mg por dosis.

Estas cuatro intervenciones posibles permiten comparar a cada antibiótico versus el placebo y pueden proveer evidencias sobre si los dos antibióticos utilizados poseen efectos aditivos.

Criterios de elegibilidad

1. Criterios de inclusión

Mujeres embarazadas con menos de 37 semanas de gestación, con sospecha o diagnóstico de parto prematuro o rotura prematura de membranas ovulares.

Concreta duda por parte del médico sobre si corresponde tratarlas con antibióticos.

2. Criterios de exclusión

- Ya le fueron administrados antibióticos dentro de los 7 días, o por alguna razón se piensa que son necesarios, o existe una opinión contraria a indicarlos para la prevención del parto prematuro.
- Decisión de permitir el parto prematuro.
- Prematurez no tan marcada como para causar preocupación.
- Contraindicaciones especificadas por el médico tratante. Puede tratarse de antecedentes de alergia, ictericia o el uso de teofilina, carbamazepina, digoxina o disopiramida.
- Antihistamínicos, terfenamida o astemizole.

Ejemplos

La investigación está diseñada para acoplarse a la forma actual de tratamiento de estas pacientes. Se presentan algunos ejemplos para clarificar algunos

aspectos vinculados a la *elegibilidad* de las pacientes. Se aconseja contactarse con el Coordinador si surgen dudas al respecto:

1) Una paciente ingresa con 26 semanas de edad gestacional con presunta RPM. Se halla en buen estado general, con frecuencia cardíaca normal y sin signos de infección. Los movimientos fetales están normales. La especuloscopia confirma la RPM.

Criterio: Paciente pasible de ser ingresada en el estudio *ORACLE*.

2) Paciente que es internada con embarazo de 32 semanas y contractilidad uterina irregular y dolorosa. Membranas ovulares íntegras. Frecuencia cardíaca fetal normal. Orificio cervical cerrado. Se prescriben corticoides. Examen bacteriológico de orina: negativo.

Criterio: Paciente apta para ser ingresada en el estudio *ORACLE*.

3) Paciente internada con embarazo de 32 semanas y contractilidad uterina regular y dolorosa. Febril y aqueja lumbalgia. El examen bacteriológico de orina muestra infección y se le prescribe antibióticos.

Criterio: Paciente no apta para ser ingresada en el estudio *ORACLE*.

Procedimientos

La asignación será efectuada mediante paquetes conteniendo el tratamiento numerados aleatoriamente; por lo tanto, no es necesario efectuar llamados previos para asignar el tratamiento.

El estudio deberá ser previamente presentado y discutido con las participantes potenciales y a las interesadas les será entregado un formulario de “*Consentimiento de Participación*”. Estos estarán adosados a los paquetes sellados, que deberán estar disponibles en la sala de internación. Debe otorgarse a la paciente un tiempo apropiado para considerar su participación en el estudio, sin ejercer presiones que alteren su decisión.

Si la paciente acepta participar, se procederá a remover el envoltorio de celofán que contiene el correspondiente “paquete de medicación” (*PdM*) y a cumplimentar las instrucciones allí consignadas (en el dorso de la tapa del *PdM*).

Los *PdM* deben ser utilizados siguiendo su orden numérico correlativo y cada unidad de 4 debe agotarse antes de abrir la siguiente. Si luego de la lectura la paciente no acepta participar, la página con información adosada al *PdM* debe ser reemplazada y el *PdM* regresado a su lugar de depósito.

La paciente debe firmar el consentimiento de participación del formulario de ingreso. El resto del formulario debe ser completado a continuación y cada

uno de sus casilleros cuidadosamente y con letra claramente legible. Si se utilizan etiquetas de identificación del establecimiento hospitalario, adhiera una a cada copia del formulario mencionado. Remita la copia primera al *Coordinador Obstétrico* local y coloque la siguiente en la historia clínica de la paciente.

A continuación abra el paquete pequeño que contiene la droga e identifique a ambos frascos con los datos de filiación de la paciente y del hospital. Prescriba la medicación tal como se lo hace habitualmente, consignando: Estudio ORACLE: 1 comprimido de cada frasco cada 6 horas durante 10 días o hasta el parto, si ocurre antes.

Identifique ambas copias del formulario de evolución, con los datos de la paciente y del hospital y colóquelos en su historia clínica. Pegue en la historia clínica de la paciente la etiqueta autoadhesiva de identificación del estudio ORACLE, que se halla en la caja, para alertar al plantel médico de que la paciente está participando del mismo.

Deben cumplimentarse los procedimientos locales para la prescripción de estas drogas cuando la paciente es dada de alta y aún está tomando medicaciones indicadas por el estudio ORACLE. El formulario de evolución se completa cuando la madre es dada de alta luego del parto. El original debe ser enviado por correo (respuesta postal paga) al Coordinador Regional, para ser luego remitidos al Centro Coordinador General en Leicester, Reino Unido.

La información adicional sobre los recién nacidos que requieran internación en Unidad de Cuidado Intensivo, será proporcionada por los *coordinadores pediátrico* locales.

El folleto informativo para los padres ha sido desarrollado con el asesoramiento del Research and Information Group of the National Childbirth Trust.

Efectos adversos

La aparición de un efecto adverso severo relacionable con la medicación del estudio debe ser inmediatamente referido al Coordinador Regional, que recogerá la información necesaria en un formulario específico y la remitirá al Centro Coordinador General.

Se denomina como efecto adverso severo a aquel:

- que resulta fatal;
- que ha comprometido la vida;
- que ha provocado discapacidad o anomalía congénita o cáncer;
- que resulta irreversible;
- que prolongó la hospitalización.

Los efectos secundarios menores no requieren ser informados, dado que la incidencia y relevancia

de los mismos será examinada en un subgrupo de participantes.

Desenmascaramiento

En general no suele haber necesidad de develar el tipo de droga que se está administrando, si los antibióticos están definitivamente indicados o contraindicados. En esas circunstancias, las drogas del estudio pueden ser simplemente suspendidas.

El desenmascaramiento de las drogas del estudio sólo puede ser efectuado en determinadas emergencias, siempre que el manejo apropiado de la paciente dependa del conocimiento de la medicación que estaba ingiriendo. Por ejemplo: si las tabletas son ingeridas accidentalmente por un niño o si se sospecha un cuadro anafiláctico. En tales circunstancias el conocimiento de la medicación puede ser efectuado en cualquier momento (24 horas los 365 días del año) comunicándose telefónicamente con el Coordinador Regional.

Algunas dudas habituales

¿Puede retirarse una paciente luego de ser aleatorizada para recibir la intervención?

NO. El formulario de evolución debe ser completado en todas las pacientes que fueron aleatorizadas independientemente de si tomaron o no la medicación asignada. Esto es preciso para asegurar un seguimiento completo e insesgado de las cohortes constituidas.

¿Una paciente elegible, puede ser aleatorizada más de una vez?

NO. Una participante solo puede ser aleatorizada una vez.

¿El cuidado de los recién nacidos, puede verse afectado adversamente si el neonatólogo desconoce el tratamiento aplicado a la madre?

Se aconseja que todos los niños que presenten signos de infección deben ser tratados con antibióticos. Cuando dichos signos ofrecen dudas, antes de decidir la prescripción de antibióticos, algunos neonatólogos prefieren saber si la madre los recibió y si así fue, cuáles. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que sustente el hecho de que el conocimiento de ese dato mejore las decisiones a tomar. La mejor manera de resolver esta incertidumbre es mediante la realización de una investigación clínica controlada aleatorizada.

¿La información provista permanecerá confidencial?

SI. Los datos permanecerán custodiados en el Centro Coordinador General en Leicester y solamente serán utilizados para el trabajo de investigación. Nin-

gún detalle de una paciente en particular será cedido a ninguna organización sin su expreso consentimiento. El Centro está afiliado a la Data Protection Agency.

¿Por qué se necesita una investigación con tan grande cantidad de participantes?

Este estudio intenta responder si los antibióticos reducen la mortalidad y la morbilidad severa en recién nacidos. Estos son eventos infrecuentes por lo que se requiere una gran cantidad de participantes para obtener resultados confiables. Si existe, los tratamientos producen una diferencia en los resultados, seguramente que esta no será muy amplia, pero aún distinguir una diferencia moderada es importante. Se necesita gran cantidad de participantes para detectar diferencias moderadas. Por otro lado, los estudios numerosos son menos proclives a los sesgos y errores que pueden ocurrir en los estudios pequeños. Finalmente, si el estudio es grande y los resultados confiables, la respuesta es terminante.

Delimitación de las responsabilidades

1. Responsabilidad por negligencia del cuerpo medico

Antes de comenzar el reclutamiento de pacientes, el coordinador local en cada hospital, debe obtener la conformidad de participación del Comité de Docencia e Investigación local. Las responsabilidades por actuaciones negligentes del cuerpo médico local recaerán sobre el hospital mismo y no sobre la Coordinación General del Estudio ORACLE.

2. Responsabilidad ante problemas derivados de las drogas empleadas

El estudio ORACLE está financiado por el MRC y no por los productores de Augmentina o eritromicina. El MRC acepta plenamente la responsabilidad emergente de su patrocinio al estudio ORACLE y en consecuencia, se presentará en todo litigio derivado de actos no negligentes en relación a efectos adversos de las drogas administradas en el presente estudio. Copia de la carta emitida por el Medical Research Council delimitando sus responsabilidades está adjunta en el Anexo.

Medidas preestablecidas de resultados

1. Las medidas primarias de resultados, serán:

- muerte o morbilidad neonatal severa desarrollada antes del alta hospitalaria;
- enfermedad pulmonar crónica (definida como la necesidad de recibir oxigenoterapia a la 36^a semana pos-concepcional);
- examen ultrasonográfico transfontanelar que muestre *patología cerebral severa* antes del alta hospitalaria.

2. Medidas secundarias de resultados

- nacimiento antes de la 37^a semana de gestación;
- edad gestacional al parto;
- peso al nacer;
- síndrome de dificultad respiratoria;
- signos clínicos de infección neonatal confirmados por hemocultivo;
- necesidad de tratamiento con surfactante;
- tiempo con ARM con demanda de oxígeno > 21%;
- enterocolitis necrotizante

Las comparaciones entre las *medidas primarias de resultados*, serán efectuadas según los siguientes grupo de tratamiento asignados:

- 1) Augmentina vs. Augmentina-placebo.
- 2) Eritromicina vs. Eritromicina-placebo.
- 3) Augmentina-Eritromicina vs. placebo.
- 4) Antibióticos (Augmentina o Eritromicina o ambos) vs. placebo.

Las comparaciones *primarias y secundarias* de los resultados, serán efectuadas sobre los neonatos de pacientes con:

- 1) Amenaza de parto prematuro y membranas íntegras al momento de la aleatorización.
- 2) Rotura prematura de membranas al momento de la aleatorización.

En los dos grupos recién referidos, se efectuarán *análisis secundarios* según:

- a) Edad gestacional menor a 32 semanas.
- b) Edad gestacional igual o mayor a 32 semanas.

Tamaño muestral

Se requiere una muestra de por lo menos 10.000 *pacientes* con embarazos menores a 34 semanas para:

- alcanzar una potencia mayor al 95% ($2p = 0.05$), de detectar una reducción en las medidas primarias de resultados del 10% al 8% entre los hijos de madres medicadas con antibióticos versus los de medicadas con placebo;
- alcanzar una potencia mayor al 70% ($2p = 0.05$) para detectar una reducción similar en las mismas medidas entre los medicados con ambos antibióticos versus los que recibieron placebo;
- alcanzar una potencia mayor al 85% para detectar una reducción similar entre los que recibieron cualquiera de los antibióticos o ambos versus placebo.

La muestra de 10.000 neonatos también permitirá detectar con una *potencia* > 95% una reducción:

- pequeña pero clínica y económicamente importante, del 4% en la proporción de nacimientos antes de la 37^a semana (de 67% a

63%) entre las madres asignadas a recibir antibióticos versus placebo ($2 p = 0,05$);

- una prolongación media de la gestación de 1,5 días.

La demostración de utilidad de la intervención en prolongaciones mayores de la gestación podrían alcanzarse con tamaños muestrales mucho menores. Sin embargo, la mera prolongación de la gestación no es una medida suficiente de resultados, dado que puede asociarse a peor resultado neonatal si su efecto extendiera la duración de un eventual compromiso fetal.

Se obtendrán resultados más concluyentes mediante la comparación de puntos finales clínicos relevantes, para lo cual se requiere este enorme tamaño muestral.

3. Evaluación económica

El análisis económico estará basado, en:

- a) tipo de parto;
- b) la intensidad y duración de los cuidados brindados a cada recién nacido, incluyendo el tiempo en asistencia respiratoria mecánica y/o en oxigenoterapia.

Estos análisis aplicarán estimadores del *costo diario por neonato* a diferentes niveles de cuidado derivados de las evaluaciones económicas de unidades de cuidados intensivos neonatales locales.

También será recogida información económica adicional proveniente de las distintas regiones participantes.

Análisis intermedios

Los análisis intermedios sobre la mortalidad y morbilidad en las pacientes y neonatos incorporados, estarán efectuados por un Comité Evaluador independiente, cuyo Presidente es el Profesor Dr. Adrian Grant (Aberdeen) y sus miembros, el Profesor Dr. Forrester Cockburn (Glasgow), Mr. Richard Gray (Oxford) y Profesor Dr. Charles Rodeck (Londres).

El Director del Estudio y el Comité Conductor (vea páginas 70 y 71) estarán informados si en algún momento las comparaciones aleatorizadas practicadas proveen:

- a) sólidas evidencias sobre la existencia de *diferencias en uno de los puntos finales principales* entre los sujetos del grupo experimental y control;
- b) evidencias que podrían *alterar sustancialmente la decisión del tratamiento* por parte de aquellos médicos que dudan formalmente en indicar antibióticos a este tipo de pacientes.

El criterio exacto que defina "sólidas evidencias" no está especificado, pero los miembros del Comité

Evaluador se han mostrado proclives a interpretarlo como una diferencia que *sobrepase las tres desviaciones estándar* en uno de los puntos finales principales. Aplicar este criterio tiene la ventaja que resta trascendencia a la cantidad de análisis intermedios que se practiquen y, por lo tanto, no hay secuencias predeterminadas.

Organización

Responsabilidades del Coordinador de los médicos obstetras locales

Para asegurarse que todos los médicos involucrados en la asistencia prenatal están bien informados sobre las características y condiciones del estudio, así como para que actúe como recordatorio permanente, se colocarán carteles murales en los consultorios de admisión y en las salas de internación; se entregarán resúmenes con formato para bolsillo, ejemplares del protocolo y se mantendrá un contacto regular por carta sobre las novedades del proyecto.

Responsabilidades del Coordinador de los médicos neonatólogos locales

Asegurarse que el personal del área pediátrica está bien informado sobre las características del estudio. Asegurarse que los formularios de los neonatos que ingresen a la unidad de cuidados intensivos, sean adecuadamente completados.

Responsabilidades del Coordinador Regional

- Maximizar el índice de reclutamiento en su región alentando la incorporación de hospitales participantes. Esto implica el mantenimiento de contacto regular con los responsables locales en los hospitales, tanto telefónicamente como por visitas.
- Difundir las características del estudio y sus fundamentos tanto en los hospitales participantes como en los potenciales colaboradores, mediante actividades docentes presenciales.

Responsabilidades del Centro Coordinador General

- Proveer a todos los centros participantes de todos los materiales necesarios para el desarrollo del estudio.
- Proporcionar un servicio de aleatorización activo durante las 24 horas, todos los días del año.
- Obtener la información necesaria sobre la evolución del neonato y su madre.
- Proporcionar aclaraciones sobre cualquier aspecto del estudio.
- Enviar a los centros participantes la información pertinente sobre la marcha del estudio.

- Estimular el incremento del índice de reclutamiento.
- Colaborar con los comités locales de ética en la medida que se lo soliciten.

Inclusión del nombre de todos los colaboradores en las publicaciones finales

El éxito de ORACLE es enteramente dependiente de los colaboradores obstetras, obstétricas y peditras, de cada hospital. Por esta razón se los destacará en especial y se los nombrará detalladamente en el informe final.

Estudios subsidiarios

Serán bienvenidas las propuestas para vincular a ORACLE con otros estudios locales (Por ejemplo: cultivos de flujo vaginal) y deben ser discutidas con el Comité Conductor antes de ponerse en práctica.

Estudio ORACLE:

Información a las participantes

Gracias por dedicarnos unos minutos en estos momentos tan particulares. Este hospital, al igual que muchos otros en el país y el mundo, participa de una investigación destinada a comprobar si los antibióticos pueden detener el parto prematuro. Esta es una invitación dirigida a mujeres que, como usted, presentan contracciones prematuramente o rotura de la bolsa de las aguas, para que consideren la posibilidad de participar del mismo.

Usted no debe participar, si:

- es alérgica a la penicilina;
- si está tomando medicaciones que contengan terfenadina (Por ejemplo: Terfemax, Terfenadina) o astemisole (Por ejemplo: Astemisole, Novo-Nastizol), que suelen ser indicados para tratar algunos tipos de reacciones alérgicas.

¿Cuáles son los fundamentos y objetivos del estudio?

A pesar de que en los últimos años la evolución de los recién nacidos prematuros ha mejorado considerablemente, persiste elevado el riesgo de padecer complicaciones respiratorias, dificultades en la succión, infecciones u otros problemas a largo plazo. Cualquiera de estos problemas es complejo y constituyen una experiencia ingrata para la paciente y su familia.

Algunos casos de parto prematuro o de rotura prematura de la bolsa de las aguas pueden deberse a una infección mínima de las membranas que rodean al niño. Tratar la infección con antibióticos podría reducir el riesgo de prematuridad, como así también resultar ineficaz.

En este estudio se pretende averiguar si dos antibióticos, que son frecuentemente utilizados (Augmentina y Eritromicina) en el tratamiento de diversas afecciones del embarazo, pueden prevenir el parto prematuro. Si decide participar le serán entregadas dos envases con tabletas. Debe tomar 1 de cada una, cada 6 horas, durante 10 días. Si el parto ocurre antes, las suspenderá en ese momento.

Los envases contienen tabletas con alguno de los antibióticos mencionados o sin ellos. El tipo de tabletas que le serán entregadas será determinado por el azar. Ni usted ni su médico conocen qué tipo de tabletas le han asignado. La información estará guardada, pero a disposición de su médico si es necesario.

Como usted sabe, en algunas personas, tomar un antibiótico puede producirles algunos efectos secundarios, tales como náuseas, vómitos, diarrea, reacciones alérgicas. Una de cada 50.000 mujeres puede llegar a desarrollar cierto grado de ictericia.

Su participación no le exige ninguna concurrencia adicional al hospital, para usted o su hijo. Al momento del nacimiento se consignarán algunos datos de su niño, que permanecerán confidenciales. Es posible que reciba un formulario, solicitando su opinión sobre este estudio.

Si decide participar del estudio, deberá firmar un consentimiento de participación y le serán entregadas dos envases con tabletas. La participación es de su exclusiva decisión y, cualquiera que ella sea, su atención médica no se verá afectada. Si tiene alguna duda o desea más aclaraciones, pregúntele a su médico u obstétrica.

La realización de este protocolo cuenta con la autorización del Comité de Docencia e Investigación del hospital y la aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Nuevamente, gracias por su tiempo.

Habiendo satisfecho todas mis dudas, declaro estar de acuerdo con participar en el Estudio ORACLE

Apellido y Nombre:

.....

Firma:

Tipo de documento y número:

Fecha: / /

La Augmentin es producida en el Reino Unido por SmithKline Beecham (amoxicilina 250 mg y ácido clavulánico 125 mg). La Erythromycin 250 mg es

producida por Parke-Davis Erymax. Ninguna de las dos drogas están específicamente habilitadas para su uso en el embarazo, pero entidades de control en la materia han tomado en cuenta esta indicación.

Estado actual de la investigación en Argentina

Recordemos que participan 164 maternidades de 16 países. Se requiere un tamaño muestral de 10.000 casos y se llevan enrolados 7.964 pacientes.

Argentina, que inició su gestión en agosto de 1997, a marzo de 1999 lleva incluidos 762 pacientes, reclutadas entre las 9 maternidades participantes, sitas en Capital Federal, provincia de Buenos Aires y Salta. Dos de ellas *figuran segunda y tercera* en la lista de centros con mayor índice de reclutamiento en el mundo. La Maternidad Sardá lleva reclutados 85 casos.

Los motivos de la *exclusión* del estudio fueron la negativa a firmar el consentimiento en el 6% e infección clínica en el 11%. La incidencia de *gemelaridad* fue el 24%, *RPM* en el 4.2% y *amenaza del parto prematuro* en 87,5%.

La mediana de la *EG al ingreso* fue de 32 semanas (1^{er} y 3^{er} cuartil: 29 y 34 semanas); 90% tenían menos de 34 semanas, 26,2% entre 29 y 31 semanas y 4% entre 20 y 28 semanas.

De las 762 embarazadas argentinas, 82.6% ya finalizó su participación, 15,5% continúa su gestación y sólo hay un 2% de *pérdidas* de seguimiento. La mediana de la *prolongación de la gestación* fueron 4 semanas independientemente del tratamiento recibido (recordemos que el 75% de la muestra recibirá *antibióticos* por el diseño del estudio).

El 58% de los *nacimientos* ocurrió al término y el 68,2% tenían más de 34 semanas. La mediana de *peso al nacer* es 2.850 gramos (1^{er} y 3^{er} cuartiles: 2.250 y 3.250), 36,4% pesaron menos de 2.500 gramos, 6,2% menos de 1.500 gramos y 1,4% menos de 1.000 gramos. El 27% requirió *UTI* y la *mortalidad perinatal* es del 36 por mil.

No se han registrado *efectos adversos fetoneonatales* atribuibles a las medicaciones del estudio. Los *efectos adversos maternos* suman 14 casos y han sido los habituales ante el consumo de antibióticos (vómitos y diarrea).

Management Group

David J Taylor Professor of Obstetrics and Gynaecology, University of Leicester, U.K.
Trial Director

Sara Kenyon Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Leicester. U. K.
Trial Coordinator

William Tarnow-Mordi Reader in Neonatal Medicine and Perinatal Epidemiology, University of Dundee, U.K.

Richard Peto Professor of Medical Statistics and Epidemiology, CTSU, Radcliffe Infirmiry, Oxford. U.K.
Trial Statistician

Steering Committee

Presidente:

• **Richard Lilford** Obstetrics & Gynecology, University of Warwick, U.K.

Integrantes:

- **Senga Bond** Director of the Centre for Health Services Research, University of Newcastle Upon Tyne, U.K.
- **Diana Elbourne** Active Director, Perinatal Trials Service Unit, Radcliffe Infirmiry, Oxford, U.K.
- **Barbara Farrell** Senior Clinical Trials Coordinator, N.T.U., University of Edinburgh, U.K.
- **Henry Halliday** Professor of Neonatal Pediatrics, Royal Maternity Hospital, Belfast, U.K.
- **Sara Kenyon** Midwife Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Leicester. U.K.
- **Naren Patel** Consultant Obstetrician, Ninewells Hospital, Dundee, U.K.
- **Richard Peto** Professor of Medical Statistics and Epidemiology, CTSU, Radcliffe Infirmiry, Oxford, U.K.
- **Christopher Redman** Professor of Obstetric Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, U.K.
- **William Tarnow-Mordi** Reader in Neonatal Medicine and Perinatal Epidemiology, University of Dundee, U.K.
- **David J. Taylor** Professor of Obstetrics & Gynaecology, University of Leicester, U.K.

Data Monitoring Committee

Presidente:

• **Adrian Grant** Director, Health Services Research Unit, University of Aberdeen, U.K.

Integrantes:

- **Forrester Cockburn** Professor of Child Health, Queen Mother's Hospital, Glasgow, U.K.
- **Richard Gray** Principal Scientist, CTSU, Radcliffe Infirmiry, Oxford, U.K.
- **Charles Rodeck** Professor of Obstetrics and Gynaecology, University College Hospital, London, U.K.

Advisory Group

- **Patricia Crowley** Consultant Obstetrician, Coombe Lying-in Hospital, Dublin, Eire.
- **Peter Davey** Reader in Clinical Pharmacology and Infectious Diseases, University of Dundee, U.K.
- **Charles Florey** Professor of Epidemiology & Public Health, University of Dundee, U.K.
- **Peter Howie** Professor of Obstetrics & Gynaecology, University of Dundee, U.K.
- **James King** Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Mater Misericordiae Mothers Hospital, Brisbane, Australia.
- **Paul Lewis** Academic Head of Midwifery & Women's Health, University of Bournemouth, U.K.
- **Mo Malek** Reader in Health Policy, Planning and Management, University of St. Andrews, U.K.
- **Gabriella Phillips** Consultant Microbiologist, Ninewells Hospital, Dundee, U.K.
- **Sue Maguire** Research and Information Group, National Childbirth Trust, London, U.K.
- **Joe Richards** Senior Clinical Pharmacist, Ninewells Hospital, Dundee, U.K.
- **Steve Walkinshaw** Consultant in Fetomaternal Medicine, Liverpool Maternity Hospital, Liverpool, U.K.
- **Phil Steer** Professor of Obstetrics & Gynaecology, Chelsea and Westminster Hospital, London, U.K.

Coordinacion regional

Coordinador Regional para Latinoamérica:

Instituto Argentino de Medicina Basada en las Evidencias (IAMBE)

- **Roberto Lede Director** Profesor de Obstetricia, UBA; Investigador Clínico del CONICET.
- **Dra. Ingrid Di Marco** Coordinador Obstétrico en la Maternidad Sardá de Buenos Aires.
- Coordinador Neonatológico en la Maternidad Sardá de Buenos Aires: **Dr. Carlos Grandi.**

Bibliografía

1. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E y col. Infection and labour V Prevalence, microbiology and the
2. clinical significance of intra-amniotic infection in women with preterm labour and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:812-824.
3. Schuiz R, Read AW, Suaton J, y col. Genito-urinary tract infections in pregnancy and low birthweight; case-control study in Australian Aboriginal women. *BMJ* 1991; 303:1369-73.
4. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, y col. Vagina infection and preterm labour. *Brit J Obstet Gynaecol* 1991; 98:427-435.
5. Zaaizman JT, Wiikinson AR, Keelin JW, y col. Spontaneous premature rupture of the membranes: bacteriology, histology and neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 1981; 2:155-160.
6. Guzick D, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65:11-16.
7. Hillier SL, Martius J, Krolin M, y col. A case control study of chorioamnionitis and histological chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319:972-978.
8. Arnstey MS, Steadman KT. Symptomatic gonorrhoea and pregnancy. *J Am Ven Dis Assoc* 1976; 3:14-16.
9. Aiger LS, Louchik JC, Hebel R, y col. The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea* and Group B streptococci with preterm rupture of membrane, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:397-404.
10. Molier M, Thomien AC, Boi-ch K, y col. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with Group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984; ii:69-70.
11. Rezan JA, Chao S, James LS. Premature rupture of membranes preterm delivery and group B streptococcal colonisation of the mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:184-186.
12. McDonald H, Vigneswaram R, O'Loughlin JA. Group B streptococcal colonisation and preterm labour. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 1989; 29:291-293.
13. Graxett MG, Nelsoii HP, DeRouen T, et al. Independent association of bacterial vaginosis and chlamydia trachomati infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA* 1986; 256:1988-93.
14. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, John Morgan D, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994; 308: 295-8.
15. Martius J. Krohn MA, Hillier SL, y col. Relationships of vaginal lactobacillus species cervical *Chlamydia trachomatis* and bacterial-vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71:89-95.
16. Laniont RF, Taylor-Robinson D, Wigglesworth JS, y col. The role of mycoplasmas, ureaplasmas

- and chlamydia in the genital tract of women presenting in spontaneous early preterm labour. *J Med Microbiol* 1987; 24:253-257.
16. Munez A. Association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis* with intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1247-1257.
 17. Minkoff H, Grunebaitin AN, Schwarz RH, y col. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranas: A prospective study of vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1984; 150:965-972.
 18. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labour. *Clinics in Obstet Gynecol* 1988; 31:553-584.
 19. Bejar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labour bacteria sources of phospholipase. *Obstet Gynaecol* 1981; 57:479.
 20. Romero R, La Francier D, Duff GW, y col. Human Decidua. A potent source of interleukin-1 like activity. *Proceedings of the Society for Gynecologic Investigation*. Phoenix. Arizona 1985: 363 (Abstract).
 21. Keirse MJNC. Antibiotics in preterm labour with intact membranas. Review N° 0553 I. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, cd. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford: Update Software, 1993.
 22. Crowley P. Antibiotics for preterm pre-labour rupture of the membranas Review N° 04391. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, cd. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford: Update Software, May 1994.
 23. Smaell F. Antibiotic versus no treatment for asymptomatic bacteriuria Review N° 03170. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford: Update Software, April, 1993
 24. McGregor JA, French JL, Reller LB, y col. Ad-junctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: Results of a randomised doble blind placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:98-193.
 25. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, y col. A randomised study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labour. *Obstet Gynecol* 1988; 72:829-833.
 26. Romero R, Sibai B, Caritis S, y col. Antibiotic treatment of preterm labour with intact membranas: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 764-774.
 27. Norman K, Pattinson RC, de Souza, y col. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour: a multicentre randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 404-408.
 28. McGregor JA, French J, Seo K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranas. Results of a prospective double-blind placebo controlled trial or erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:632-640.
 29. Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, y col. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranas a randomized prospective double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:743-747.
 30. Mercer B, Moretti M, Rogers R, y col. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of the membranas: A prospective randomized double blind trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:247.
 31. Christmas JT, Cox SM, Gilstrap LC, y col. Expectant management of preterm ruptured membranas effect of antimicrobial therapy in interval to delivery. *Proceedings of the 10th Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians*. Houston, Texas, USA: 1990: 19.
 32. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, y col. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranas: A prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:539-543.
 33. Leberherz TB, Hellman LP, Madding R, y col. Double blind study of premature rupture of the membranas. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87:218-225.
 34. Blanco J, Iams J, Artal R. Multicenter double-blind prospective random trial of ceftizoxime vs placebo in women with preterm premature ruptured membranas (PPROM). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:378.
 35. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranas. *Lancet* 1995; 346:1271-1279.