

ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETERMINO: LA INVESTIGACION CLINICA ALEATORIZADA ORACLE I

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, por el Grupo Colaborativo ORACLE

Traducción del resumen publicado en la revista Lancet 2001; 357:979-88
y publicado en Salud Perinatal (CLAP/OPS/OMS) 2001; 19:23-26.

Resumen

Antecedentes

La ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMp) es el antecedente más común para el nacimiento pretérmino, y puede ocasionar la muerte neonatal, morbilidad neonatal, y discapacidad a largo plazo. Existen pequeños estudios previos acerca del uso de antibióticos para la RPMp que sugieren algunos beneficios para el neonato, pero los resultados no son concluyentes. Realizamos un estudio aleatorizado multicéntrico para tratar de resolver este tema.

Métodos

Se aleatorizaron 4.826 mujeres con RPMp. Fueron asignados a recibir 259 mg de eritromicina (n= 1.197), 325 mg de amoxicilina más ácido clavulánico (250 mg de amoxicilina más 125 mg de ácido clavulánico; n=1.212), eritromicina más amoxicilina-ácido clavulánico (n=1.192), o placebo (n=1.225), que eran administrados cuatro veces en el día durante 10 días o hasta el parto. La medida de resultado primario fue un resultado compuesto (muerte neonatal, enfermedad pulmonar crónica, o anomalías cerebrales severas diagnosticadas por ultrasonido antes del alta del hospital). El análisis fue según intención de tratar.

Resultados

Dos mujeres se perdieron en el seguimiento, y hubo 15 violaciones del protocolo. De todos los 2.415 niños nacidos de mujeres asignadas al grupo sólo eritromicina o placebo, hubo menos niños que tuvieron el resultado primario compuesto en el grupo eritromicina comparado con el grupo placebo

(151 de 1.190 [12,7%] versus 186 de 1.225 (15,2%), p= 0,08). En esta comparación de los 2.260 niños que nacieron como feto único, el resultado primario compuesto fue significativamente menor en el grupo eritromicina (125 de 1.111 [11,2%] versus 166 de 1.149 [14,4%], p= 0,02). La amoxicilina-ácido clavulánico solamente y la amoxicilina-ácido clavulánico más eritromicina no mostró beneficios comparado con placebo en este resultado primario en todos los niños y en los niños nacidos como feto único. El uso de eritromicina se asoció con una prolongación del embarazo, reducción en tratamiento neonatal con surfactante, disminución en dependencia de oxígeno a los 28 y más días de vida, menos episodios de anomalías cerebrales por ultrasonografía antes del alta, y menos hemocultivos positivos. Aunque la amoxicilina-ácido clavulánico sola y la amoxicilina-ácido clavulánico más eritromicina se asociaron con una prolongación de embarazo, también se asociaron con una tasa significativamente más alta de enterocolitis necrotizante neonatal.

Interpretación de los resultados

La eritromicina para mujeres con RPMp se asocia con beneficios en la salud del recién nacido, y probablemente con una reducción de la discapacidad infantil. Sin embargo, la amoxicilina-ácido clavulánico no puede ser administrada en forma rutinaria para las mujeres con RPMp debido a su asociación con enterocolitis necrotizante. Se plantea un estudio de seguimiento del desarrollo y la discapacidad de los niños luego del RPMp.

Fuente: Salud perinatal (CLAP/OPS/OMS) 2001; 19:23-26.

ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO: LA INVESTIGACION CLINICA ALEATORIZADA ORACLE II

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, por el Grupo Colaborativo ORACLE

Traducción del resumen publicado en la revista Lancet 2001; 357:979-88.

Resumen

Antecedentes

El parto de pretérmino luego de un trabajo de parto espontáneo se asocia con muerte, morbilidad neonatal y discapacidad a largo plazo. Existen estudios pequeños que evalúan la administración de antibióticos en el parto pretérmino espontáneo que han mostrado resultados no concluyentes. Realizamos una investigación clínica aleatorizada multicéntrica para resolver este tema.

Métodos

6.295 mujeres con amenaza de parto pretérmino con membranas íntegras y sin evidencia de infección clínica fueron asignadas aleatoriamente a recibir 250 mg de eritromicina (n= 1.611), 325 mg de amoxicilina más ácido clavulánico (250 mg de amoxicilina y 125 mg de ácido clavulánico; n= 1.550), ambos (n= 1.565), o placebo (n= 1.569) cuatro veces al día durante 10 días o hasta el parto, siempre que

ocurriera más tempranamente. La medida de resultado primario fue un resultado compuesto (muerte neonatal, enfermedad pulmonar crónica, o anomalías cerebrales severas diagnosticadas por ultrasonido antes del alta del hospital). El análisis se realizó según intención de tratar.

Resultados

Ningún antibiótico del estudio se asoció con una tasa menor del resultado primario compuesto comparado con el placebo (eritromicina 90 [5,6%], amoxicilina-ácido clavulánico 76 [5,0%], ambos antibióticos 91 [5,9%], versus placebo 78 [5,0%]). Sin embargo, la prescripción de antibióticos se asoció con una menor incidencia de infección materna.

Interpretación de los resultados

Este estudio provee evidencia que los antibióticos no deben ser administrados en forma rutinaria en mujeres que presenten amenaza de parto pretérmino sin evidencia clínica de infección.

COMENTARIO A LOS ARTICULOS ANTERIORES

Escrito por Mary Hannah, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.
(Traducido al español)

Hannah M.

Departamento de Obstetricia y Ginecología Sunnybrook y Colegio de Ciencias de la Salud de las Mujeres, y Unidad de Investigación Materno Infantil y de Salud Reproductiva, Centro de Investigación en Salud de las Mujeres, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, M5G 1N8, Canadá.
Correo electrónico: Mary.Hannah@swchsc.on.ca

Existe una enorme incertidumbre acerca de los verdaderos beneficios y riesgos del amplio uso de antibióticos en las mujeres con rotura prematura de membranas pretérmino (RPMp), y en aquéllas con amenaza de parto pretérmino con membranas íntegras (APP-MI). Hasta el momento, para mujeres con RPMp, la revisión sistemática de la biblioteca Cochrane y su meta-análisis encontraron algunos beneficios de los antibióticos (prolongación del embarazo, menor riesgo de infección materna y neonatal), pero los estudios no son los suficientemente grandes para obtener conclusiones acerca de los resultados neonatales.¹ Para mujeres con APP-MI, la revisión de la Cochrane y el meta-análisis también encontraron algunos beneficios de los antibióticos (prolongación del embarazo, menor riesgo de infec-

ción materna, y menor riesgo de enterocolitis necrotizante) pero también hubo alguna evidencia de efecto perjudicial (riesgo aumentado de mortalidad perinatal).² Por todo esto los resultados de los estudios Oracle, publicados hoy en el Lancet, son bienvenidos.

En estos estudios, 4.809 mujeres con RPMp (Oracle I) y 6.241 mujeres con APP-MI (Oracle II), fueron aleatorizadas a recibir eritromicina, amoxicilina más ácido clavulánico (amoxicilina-ácido clavulánico), eritromicina más amoxicilina-ácido clavulánico, o ningún antibiótico en un diseño placebo-controlado a doble ciego. El resultado primario fue un resultado compuesto (muerte antes del alta, oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional postnatal, o anomalías cerebrales severas diagnosticadas por ultra-

Tabla 1: Tasas del resultado primario en todos los grupos en ambos estudios.

Estudio	Grupo	Resultado	
RPMpy APP-MI	P	264/2.781	(9,5%)
	E	241/2.790	(8,6%)
	A	239/2.739	(8,7%)
	E+A	258/2.740	(9,4%)
	E±A	738/8.269	(8,9%)
RPMp solamente	P	186/1.225	(15,2%)
	E	151/1.190	(12,7%)
	A	163/1.205	(13,5%)
	E+A	167/1.189	(14,0%)
	E±A	481/3.584	(13,4%)
APP-MI	P	78/1.556	(5,0%)
	E	90/1.600	(5,6%)
	A	76/1.534	(5,0%)
	E+A	91/1.551	(5,9%)
	E±A	257/4.685	(5,5%)

P= placebo

E= eritromicina solamente

A= amoxi-clavulánico

sonido). El enmascaramiento de la aleatorización, el enmascaramiento de los pacientes y el personal del estudio, el análisis por intención de tratar, y el hecho que pocas mujeres en ambos estudios fueron perdidas o excluidas luego de la aleatorización, aseguran que es poco probable que los resultados se deban a algún sesgo.

Los datos basales de ambos estudios indican que las mujeres reclutadas tenían alto riesgo de presentar complicaciones asociadas con parto pretérmino (la edad gestacional media al ingreso fue de 31-32 semanas en ambos estudios), y más del 75% de las mujeres recibieron corticoides antenatales, lo que sugiere que los resultados deberían generalizarse a la práctica obstétrica actual. Los investigadores no realizaron comentarios acerca de la política de los centros participantes de realizar el screening para colonización de *Estreptococo* del grupo B. Si el screening era la norma y las mujeres positivas para el *Estreptococo* del grupo B hubieran sido excluidas del estudio, los resultados podrían haber sido más generalizables para aquellas que no estaban colonizadas con el *Estreptococo* del grupo B.

Cuando todas las mujeres aleatorizadas fueron incluidas en el análisis, no hubo reducciones estadísticamente significativas del resultado primario, o cualquiera de sus componentes, para cualquiera de las comparaciones, en ambos estudios (ver *Tabla I*). Por lo tanto, la eritromicina, la amoxicilina-ácido clavulánico, o ambas no son útiles para prevenir muerte o morbilidad neonatal severa entre los niños hijos de mujeres con RPMp o APP-MI. Debido a que los estudios eran muy grandes, cualquier reducción moderada clínicamente importante en el riesgo hubiera sido detectada. Los estudios no fueron lo suficientemente grandes, sin embargo, para pesquisar pequeñas reducciones en el riesgo del resultado primario, que podría haber sido clínicamente importante para algunas mujeres individuales.

Los investigadores del Oracle encontraron una reducción en el riesgo del resultado primario con eritromicina entre un subgrupo de mujeres con RPMp y feto único. Pero el análisis de este subgrupo no fue especificado previamente en los métodos del estudio y no fue buscado testando una interacción entre el tipo de tratamiento y el tipo de embarazo; por lo tanto, los resultados pueden ser debidos al azar.³

Entre las mujeres con RPMp, la amoxicilina-ácido clavulánico se asoció con algunos beneficios en término de prolongación del embarazo, menos necesidad de oxígeno suplementario, y un riesgo reducido de infección materna pero también se asoció con un riesgo aumentado de enterocolitis necrotizante, por lo que el Grupo Colaborativo del Oracle recomendó que la amoxicilina-ácido clavulánico no

fuera usada en mujeres con RPMp.

Con la eritromicina hubo también beneficios en términos de prolongación del embarazo, riesgo reducido de necesidad de oxígeno en niños a las 48 horas de vida, terapéutica con surfactante, e infección neonatal, y no hubo evidencia de daño. En el subgrupo de mujeres con RPMp y embarazo único, la eritromicina también produjo beneficios en estos resultados secundarios. Los investigadores concluyen, por lo tanto, que los beneficios son suficientemente fuertes como para recomendar el tratamiento en forma rutinaria con eritromicina para estas mujeres. El argumento para el uso de la eritromicina no es convincente porque todos los hallazgos que se citan para apoyar la recomendación, por ejemplo, el análisis del subgrupo del punto final primario y las diferencias entre los puntos finales secundarios, pueden ser debidas al azar.

Para las mujeres con PP-MI, los antibióticos no se asociaron con una prolongación del embarazo. Tanto la eritromicina como la amoxicilina-ácido clavulánico se asociaron con alguna reducción en la infección materna, pero ninguna demostró mejores resultados neonatales. Definitivamente hubo un riesgo aumentado de necesidad suplementaria de oxígeno en niños con 36 semanas de edad gestacional postnatal con eritromicina. Por lo tanto, existe buena evidencia que los antibióticos no sean usados en estas mujeres.

El Grupo Colaborativo Oracle ha realizado un buen trabajo para completar este estudio aleatorizado controlado multicéntrico difícil y que incluyó 11.000 mujeres.

Los resultados no apoyan el uso de amoxicilina-ácido clavulánico ni eritromicina para mujeres con RPMp o aquellas con APP-MI. El uso de antibióticos para estas mujeres deberá limitarse a aquellas situaciones específicas en las cuales los beneficios superan claramente los riesgos.

Referencias

1. King J, Flenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes. (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, issue 1. Oxford: Updated Software, 2001.
2. Kenyon S, Boulvain M. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, issue 1. Oxford: Updated Software, 2001.
3. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup análisis and other (mis) uses el baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000; 355:1064-69.

Fuente: Lancet 2001; 357:973-974.

COMENTARIO DEL CLAP SOBRE EL ORACLE

Como Centro OPS/OMS de Perinatología para Latinoamérica y el Caribe, responsable de aconsejar a médicos clínicos y políticas de salud de la región, esperábamos los resultados del estudio ORACLE con gran expectativa^{1,2} ya que fue diseñado con el objetivo de brindar una respuesta definitiva a una importante pregunta. Sin embargo cuando se analiza la evidencia proveniente de este estudio, no podemos acordar con las conclusiones de los autores acerca del efecto de los antibióticos en los pacientes con rotura prematura de membranas de pretérmino (RPMp).

El estudio ORACLE fue publicado como los estudios aleatorizados independientes, que evalúan la misma intervención en mujeres con amenaza de parto pretérmino espontánea con membranas íntegras (APP-MI) y mujeres con rotura prematura de membranas de pretérmino (RPMp), pero el estudio fue diseñado como una sola investigación. No ponemos en tela de juicio la importancia clínica de estratificar los análisis para las pacientes con membranas íntegras y a las pacientes con RPMp; de hecho estamos a favor de este enfoque. Sin embargo, en el protocolo original del ORACLE que estuvo disponible para todos los participantes en el estudio de todo el mundo, la aleatorización y el cálculo del tamaño muestral se realizaron sin tener en cuenta una estratificación para pacientes con APP-MI y pacientes con RPMp. Se estimó que debían aleatorizarse 10.000 mujeres con RPMp o con APP-MI para detectar una reducción del 10% al 8% en muerte perinatal o morbilidad severa. Por lo tanto, el estudio fue diseñado para responder la pregunta en la muestra completa de mujeres y el análisis estratificado debería ser considerado como un “análisis de subgrupo”. En ese editorial, Hannah hace un observación acerca de la validez del análisis de subgrupo, y señala que debería realizarse un test de interacción para evaluar la significancia estadística de las dife-

rencias en el tamaño del efecto entre los subgrupos.³ Realizamos dicho test para evaluar si el efecto de las intervenciones (placebo, eritromicina, amoxi-clavulánico y eritromicina más amoxi-clavulánico) fue diferente para mujeres con APP-MI y aquéllas con RPMp. No hubo evidencia estadística de un diferencia en el efecto (test de interacción valor de $p=0,46$).⁴ Por lo tanto, creemos que el análisis primario debería haber considerado la muestra total de mujeres, preservando la aleatorización y el poder estimado del estudio. No deja de ser sorprendente, y probablemente porque el estudio no fue diseñado como dos estudios independientes, que las estimaciones del tamaño muestral no se incluyan en ninguno de los artículos.

Otro punto discutido por Hannah es que los autores realizaron un segundo análisis de subgrupo evaluando el efecto de la eritromicina en embarazo con feto único con RPMp. Nuevamente realizamos el test de interacción y no es estadísticamente significativo ($p= 0,08$). Más aún, este análisis de subgrupo está presentado solamente en el estudio ORACLE I, y no en el estudio ORACLE II, lo que sugiere que no fue especificado previamente. Por lo tanto, la conclusión de los autores acerca de los beneficios en salud de la eritromicina se basa en dos análisis consecutivos de subgrupos, que no fueron especificados previamente ni presentan evidencia estadística de interacción, lo cual nos plantea dudas acerca de su validez.

Pensamos que la conclusión principal debe venir del análisis de los efectos de la eritromicina, amoxicilina-clavulánico, y la combinación de ambos, en la muerte perinatal o morbilidad neonatal severa, comparada con placebo en la muestra total de mujeres (APP-MI y RPMp), como se muestra en la *Tabla 2*.

Una recomendación basada en estos resultados debería ser que los antibióticos no deben usarse en el manejo de mujeres con APP-MI o RPMp.

Tabla 2:

	Tratamiento N/N	%	Placebo N/N	%	Riesgo relativo	IC 95%
Eritromicina	241/2790	8,6			0,91	0,77 1,07
Amoxi-clavul	239/2739	8,7	264/2781	9,5	0,92	0,78 1,09
Eritromicina+ Amoxi-clavul	258/2740	9,4			0,99	0,84 1,17

Sin embargo, nos preguntamos cuál es la aplicabilidad de estos resultados en mujeres de países en desarrollo, que representan solamente el 14% de la muestra total, considerando la probabilidad que ellas tengan infecciones más severas, un peor estado nutricional, y una menor calidad en la atención neonatal.

Referencias

1. Canon SL, Taylor DJ, Tarnow Mordi W, for the Oracle Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the Oracle I randomised trial. Lancet 2001; 357:979-88.
2. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow Mordi W, for the Oracle Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: The Oracle II randomized trial. Lancet 2001; 357:989-94.
3. Hannah M. Antibiotics for preterm prelabour rupture of membranes and preterm labour? Lancet 2001; 357:973-4.
4. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup análisis and other (mis) uses of baseline data in clinical trials. Lancet 2000; 355:106469.

Nota del Editor: *La Maternidad Sardá contribuyó con 120 casos al estudio. Los coordinadores locales fueron las Dras. Ingrid Di Marco y M. Mecilia Stiú (Obstetricia) y el Dr. Carlos Grandi (Neonatología). Ver Rev. Hosp. Mat. Inf Ramón sardá 1999;18(2): 61-72.*