

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

***“EFICACIA DE LA AMPICILINA MAS GENTAMICINA VS AMPICILINA
MAS GENTAMICINA Y CLINDAMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA
CORIOAMNIONITIS”***

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Dra. Torres Vaca Neira Leidy

Dr. Rivadeneira Vargas Javier Esteban

Director Metodológico Magister Patricia Ortiz

Director de Tesis: Dr. Edison Chaves

QUITO 2010

Índice

Resumen.....	1
I. Introducción.....	3
II. Objetivos.....	12
III. Métodos	
Diseño.....	13
Criterio de Selección de los Estudios.....	13
Tipo de estudios.....	13
Tipo de participantes.....	13
Tipo de Intervención.....	13
Medidas de resultados.....	14
Estrategia de Búsqueda.....	15
Métodos de Revisión.....	17
Elegibilidad de los estudios.....	17
Evaluación de la calidad de los estudios.....	17
Análisis de Datos.....	20
IV. Descripción de los Estudios.....	20
Resultados de la búsqueda.....	20
Razones de exclusión de los estudios.....	21
Estudios Incluidos.....	23
Intervenciones.....	26
Medidas de resultado.....	26
V. Valoración del Riesgo de Sesgo.....	27
VI. Resultados de Eficacia y Seguridad.....	28
VII. Discusión.....	30
VIII. Conclusiones.....	31
Referencias.....	33
Anexos.....	37

AGRADECIMIENTO

Esta tesis ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte de sus autores y su director de tesis, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que han estado cerca de nosotros y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en momentos de angustia y desesperación.

Primero y antes que nada, dar gracias a **Dios**, por estar con nosotros en cada paso que damos por fortalecer nuestro corazón e iluminarnos la mente y por haber puesto en el camino a aquellas personas que han sido un soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Agradecer hoy y siempre a nuestras familias porque a pesar de no estar presentes físicamente, sabemos que se han preocupado por nuestro bienestar y esta claro que si no fuese por el esfuerzo realizado por ellos, este postgrado no hubiese sido posible.

Así también a todo el personal de la PUCE, en general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido con nosotros la realización de este postgrado y el estudio que hemos presentado, con sus altos y bajos y que no necesitamos nombrar porque tanto ellas como nosotros sabemos que desde los más profundo de nuestro corazón les agradecemos el habernos brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.

Los autores.

RESUMEN

INTRODUCCION

La corioamnionitis es una infección del líquido amniótico que se presenta en las mujeres embarazadas con ruptura de membranas o por cercanía de bacterias que cruzan la barrera inmunológica llevando como consecuencia a muerte neonatal y morbilidad materna se utiliza algunos esquemas de antibióticos, de los cuales algunos dan buenos resultados y otros producen efectos secundarios tanto para la madre como para el neonato por lo que esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la eficacia del uso de antibióticos como ampicilina más gentamicina comparada con ampicilina más gentamicina y se le incluye la clindamicina como triple terapia en mujeres con un embarazo de 24 semanas en adelante que presenten corioamnionitis clínica donde las manifestaciones clínicas sean alza térmica, taquicardia y en la biometría hemática observamos leucocitosis, PCR aumentado, se midió la disminución de la alza térmica en 72 horas, la normalización de la frecuencia cardiaca y en los exámenes se observó disminución de los leucocitos y del PCR

OBJETIVOS

- *Medir la eficacia del tratamiento con Ampicilina más Gentamicina comparada con Ampicilina más Gentamicina y Clindamicina, para la corioamnionitis clínica en las mujeres con un embarazo de 34 a 36 semanas con el cese de la fiebre en 72 horas, disminución de la frecuencia cardiaca y disminución de la leucocitosis en la Biometría Hemática y Proteína C reactiva*
- *Evaluar eficiencia (relación costo beneficio) de los dos esquemas de tratamiento*

Estrategia de Búsqueda

La búsqueda electrónica incluyó el registro de ensayos del grupo Cochrane, además se utilizó los términos libres combinado con los mesh: antibióticos, infección intrauterina, corioamnionitis, ampicilina, gentamicina, clindamicina (1991 al 2010), PUBMED (1991-2010). En revistas especializadas como *Medicine*, *The Journal*, se revisó la bibliografía de todos los artículos pertinentes identificados. Realizamos una búsqueda de otras revisiones y guías sobre corioamnionitis para verificar la exhaustividad de la búsqueda, además se contactó con instituciones extranjeras donde se están realizando ensayos clínicos controlados que no han concluido.

Criterios de Selección

Se realizó una búsqueda de todos los ensayos clínicos controlados donde existían mujeres con embarazos de 34 semanas en adelante con corioamnionitis clínica, usando el filtro metodológico para RCTs de la colaboración Cochrane.

Obtención y análisis de los datos

Se extrajeron los datos de cada artículo a través de metanálisis, donde se obtuvo variables cualitativas y datos de riesgo relativo sin cegamiento de los resultados o de los tratamientos que recibieron las mujeres.

Resultados

Esta revisión incluye datos de dos ensayos clínicos con un total de 425 pacientes con embarazos mayores de 24 semanas con diagnóstico de corioamnionitis clínica en cada ensayo clínico se dividió aleatoriamente en dos grupos. Al primer grupo se les administró ampicilina más gentamicina que es el grupo control y al segundo grupo se les administró ampicilina gentamicina

más clindamicina que es el grupo estudio, se observó que la administración de la doble terapia vs la triple terapia no tuvo diferencia significativa al encontrar endometritis casi en el mismo porcentaje en ambos estudios además la clínica desapareció en el mismo tiempo y la sintomatología fue similar.

Al realizar la comparación estadísticamente no hubo una diferencia marcada del riesgo relativo (RR 1er estudio= 35.59; y del 2do estudio= 1,39). Con un intervalo de confianza (IC 1,04 a 12,48 en el primero y de 0,42 a 4,02 en el segundo, una heterogeneidad del $\chi^2= 1,40$) con una $p= 0,24$ y una prueba del efecto global de 1,83 con una $p= 0.07$

CONFLICTOS DE INTERES

No existe ningún conflicto de interés

INTRODUCCION

La corioamnionitis es una infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen; también se denomina infección intraamniótica y puede ir acompañada de una ruptura prematura de membranas o con el saco amniótico completo¹. Se puede producir antes o durante el parto, se asocia a una mayor morbimortalidad materna y neonatal, especialmente en recién nacidos pretérmino¹

La corioamnionitis clínica complica entre el 2 y el 11% de todos los embarazos y en aproximadamente el 5% de los casos el feto está infectado; siendo mucho más común en los partos prematuros².

La incidencia de la corioamnionitis histológica subclínica es mucho más común en embarazos pretérmino: 40% entre 24 y 28 semanas, 30% entre 28 y 32 semanas, 20% entre 30 y 36 semanas, y 10% en embarazos mayores de 37 semanas.

La infección intraamniótica tiene habitualmente un origen polimicrobiano, encontrándose la siguiente relación de microorganismos:

- Mycoplasmas genitales:	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	>40%
	<i>Mycoplasma genital</i>	31-40%
- Anaerobios:	<i>Bacteroides bivius</i>	11-30%
	<i>Peptostreptococo</i>	<30%
	<i>Fusobacterium spp.</i>	0-10%
- Aerobios:	<i>Streptococo del grupo B (S. Agalactiae)</i>	11-20%
	<i>Enterococo</i>	<20%
	<i>E. coli</i>	<20%
	Otros Gram –	<10%
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	21-30%

Los mycoplasmas genitales fueron los más frecuentemente aislados. *Mycoplasma hominis* parece jugar un papel patogénico, pero de *Ureaplasma urealyticum* no está claro⁴.

En un estudio reciente, el agente que se aisló en mayor número de placentas de niños nacidos prematuramente fue el *Ureaplasma urealyticum* (47%) seguido de *Gardnerella vaginalis* (26%)⁴.

En la patogénesis se han involucrado tres posibles vías de desarrollo de la infección:

Vía ascendente: Al iniciarse el trabajo de parto o al producirse la rotura de las membranas, los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica. Los microorganismos se distribuyen por la superficie de la capa de células coriónicas en las 12 ó 24 horas posteriores al comienzo de la infección. La bacteriemia o septicemia fetal es una complicación, y se cree que se produce por la inhalación de estas bacterias por el feto. La existencia de una flora anormal en la vagina o el cérvix predispone a la IIA⁵.

Vía hematológica o transplacentaria: poco frecuente. *Listeria monocytogenes* y *estreptococos de grupo A y B* han sido implicados en casos de infección transplacentaria⁴.

Técnicas diagnósticas invasivas: El riesgo de infección aguda tras una amniocentesis diagnóstica es aproximadamente del 1%. Después de transfusiones intrauterinas es del 5%. También puede ser una complicación del cerclaje en el 1-2%, aunque si existe dilatación cervical avanzada y prolapso de membranas el riesgo asciende al 25%⁵.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la corioamnionitis es básicamente clínico y es una infección que se debe descartar en toda embarazada que presente fiebre sin foco aparente, sobre todo si se sospecha o se ha confirmado una rotura de membranas⁵.

En el 80% de los casos el curso de la corioamnionitis es subclínico, por lo que el diagnóstico se basará en la identificación de las complicaciones⁶. Con frecuencia, no se manifiesta hasta después del parto, cuando la madre desarrolla fiebre en el postparto precoz o irritabilidad uterina o el feto presenta mal olor o signos de infección. Otro signo de sospecha en las gestaciones pretérmino, es la presencia de amenaza de parto prematuro refractaria al manejo⁶.

El diagnóstico de corioamnionitis clínica se realiza mediante los siguientes datos clínicos.

- a) Temperatura axilar igual o mayor a 38 °C, acompañada de dos o más de los siguientes signos (algunos autores han abogado por un umbral más bajo de 37,8 °C)⁷
- b) Sensibilidad uterina anormal.
- c) Líquido amniótico purulento o de mal olor.
- d) Taquicardia materna mayor de 100 latidos por minuto.
- e) Taquicardia fetal mayor de 160 latidos por minuto.
- f) Leucocitosis >15.000/mm³.
- g) Aumento de la contractibilidad uterina.
- h) Dolor pélvico al movimiento.
- i) Tinción de Gram con gérmenes (recordar que mycoplasma hominis y Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis no se tiñen con esta técnica). La presencia de cualquier bacteria y la presencia de leucocitos es sugestiva de infección.
- j) Recuento de glóbulos blancos >50 células por mm³.

- k) Glucosa <15 mg/dl.
- l) Pueden solicitarse estudios de madurez pulmonar después de las 30-32 semanas.
- m) Estos criterios tienen sensibilidad que oscila entre el 24 y 81%, especificidad entre el 60 y 99%, valor predictivo positivo entre 42 y 91% y valor predictivo negativo entre 68 y 86%⁹.

EXÁMENES DE LABORATORIO

La inespecificidad de la mayoría de los laboratorios obliga a realizar el diagnóstico a través de la conjugación de muchos de éstos.

- Cultivo del líquido amniótico: tiene como desventaja el tiempo prolongado para la obtención de resultados, haciéndolo poco útil clínicamente; además que el cultivo no identifica infecciones localizadas en la decidua y corion, que podrían ocurrir sin la invasión bacteriana hacia cavidad amniótica⁹.
- Proteína C reactiva aumentada: suele aumentarse 2 ó 3 días antes de la sintomatología clínica, es producto de la reacción hepática de fase aguda a la infección, en respuesta a la síntesis de IL-6 durante el curso de la infección¹⁰.
- La tinción de Gram: se realiza en líquido amniótico no centrifugado, para detectar la presencia de bacterias y leucocitos; sin embargo, se necesitan aproximadamente 10 microorganismos por mL para que sea positiva y no identifica micoplasmas, altamente reconocidos como grupo importante de causa de corioamnionitis.⁹
- El nivel bajo de glucosa en líquido amniótico con valores inferiores a 15 mg/dl es sugestivo,¹¹ disminución probablemente secundaria al metabolismo, tanto bacteriano como de los neutrófilos.
- Leucocitosis materna mayor a 15.000 con desviación a la izquierda y con neutrófilos en banda superiores a 5%, aunque presenta bajos niveles de sensibilidad y de valor predictivo positivo, lo que lo hace inadecuado para su uso en la práctica clínica por ser una prueba inespecífica, ya que

es un estándar clínico de infección sistémica grave. Algunos autores afirman que cuando el recuento es superior a 12.000 la sensibilidad es del 67% y el valor predictivo positivo del 82%, para el diagnóstico de infección del LA¹².

- Hemocultivo positivo: también tiene como desventaja el tiempo prolongado para la obtención de resultados, siendo poco útil clínicamente, además que sería diagnóstico de bacteriemia como eventual complicación tardía¹³.

- Perfil biofísico: se ha reportado que una puntuación menor o igual a 7, cuya realización haya sido en las 24 horas previas a la interrupción del embarazo, es un buen factor predictivo de sepsis neonatal, y entre más variables estén comprometidas, mayor correlación existe con la infección fetal¹³.

- Los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) en líquido amniótico se han visto elevados en presencia de corioamnionitis y los conceptos actuales la señalan como un predictor altamente específico y precoz para infección intraamniótica. El valor predictor de corioamnionitis es 410u/L en líquido amniótico¹⁴.

- Esterasa leucocitaria: es un producto de los leucocitos polimorfonucleares cuya actividad se incrementa en presencia de infección amniótica. Su positividad en el líquido amniótico tiene una sensibilidad del 91%, especificidad del 84%, y un valor predictivo positivo del 95% y negativo del 74%. En la actualidad están en estudio las pruebas de diagnóstico rápido de infección. Por ejemplo, los niveles elevados de interleucina 6 en el líquido amniótico, que predicen la corioamnionitis con un 100% de sensibilidad y un 83% de especificidad. Algunos autores han concluido que la interleucina 6 es el mejor marcador de la infección intraamniótica; otros por su parte, definen la corioamnionitis cuando los niveles de IL-6 en el líquido amniótico, están mayores de 2,6 ng/mL; y en recientes artículos se ha mencionado que los niveles elevados de

interleucina 6 en secreciones vaginales tienen un valor predictivo significativo de infección intraamniótica¹⁴.

TRATAMIENTO

Cuando se realiza el diagnóstico de corioamnionitis, el consenso actual es la administración intraparto de los antibióticos; aunque existe una tendencia hacia mejores resultados neonatales cuando los antibióticos se administran intraparto, pero definitivamente la corioamnionitis es mejor prevenirla que tratarla. Se debe tener en cuenta el cubrimiento de gérmenes que se sabe están involucrados con frecuencia en dicha infección¹⁵.

Las pacientes con infección intraamniótica generalmente no responden al tratamiento tocolítico y deben ser manejadas, preferentemente, con antibióticos endovenosos:

a) Si hay corioamnionitis clínica: terapia antibiótica endovenosa. Si la dinámica uterina se detiene o es escasa, inducir o conducir, respectivamente, para provocar el parto dentro de las siguientes 6-12 horas; la cesárea sólo estará indicada bajo indicaciones obstétricas¹⁵.

b) Si hay una infección intraamniótica subclínica en una paciente con contractilidad uterina, debe suspenderse la terapia tocolítica y agregar antibióticos. La gran mayoría de las pacientes evolucionará a fase activa en forma espontánea. Si la paciente no evoluciona hacia fase activa, las situaciones pueden ser:

En la paciente con corioamnionitis diagnosticada durante el trabajo, muchos autores han defendido el tratamiento antibiótico parenteral continuo, hasta que la paciente ha logrado permanecer sin fiebre y asintomática por un periodo no menor de 24 a 48 horas¹⁵.

En embarazo a término: inducir el trabajo de parto dentro las 6 primeras horas de haber hecho el diagnóstico. Tratar de realizar el menor número posible de tactos vaginales. En todas las situaciones y siempre que la situación obstétrica así lo permita, se procurará que la finalización

del embarazo sea por la vía vaginal, con el objeto de minimizar el riesgo de infección abdominal¹⁶.

En embarazo de 34 a 36 semanas: proceder como si fuera a término, puesto que el riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal por inmadurez pulmonar, después de cumplidas las 34 semanas de gestación, es muy bajo¹⁶.

En embarazo de 30 a 33 semanas: estimular madurez pulmonar fetal: 12 mg betametasona intramuscular cada 24 horas por dos ocasiones, hasta completar 48 horas de la primera dosis o 24 horas de la segunda; instaurar la antibioticoterapia inmediatamente se haga el diagnóstico. La interrupción puede efectuarse de inmediato si se confirma la presencia de un pulmón maduro¹⁶.

Se podría manejar el embarazo en forma expectante, bajo tratamiento antibiótico y supervisión materna y fetal estricta, ya que la conducta clínica requiere un alto grado de individualización, debido a que no hay información suficiente para manejar estas pacientes en forma "estándar"¹⁷.

En embarazo de 25 semanas y menor de 30 semanas: cada día que pasa incrementa la sobrevida y reduce la morbilidad neonatal en un 1-5%, por lo que la ganancia en uno o dos días es mucho más significativa; siendo relevante las ganancias de más días. En el pronóstico juega un rol importante el volumen del líquido amniótico; el oligohidramnios severo da lugar a una hipoplasia pulmonar fetal o defectos musculoesqueléticos severos.¹⁷

En embarazo menor de 24 semanas: si el diagnóstico se realiza antes de las 24 semanas, el parto inmediato es el plan más eficiente en cuanto a la relación de morbimortalidad y costo-beneficio.¹⁷

Una vez que se haya producido el parto, mantener la antibioticoterapia mínimo 7 días durante el puerperio.

1) Interrupción del embarazo por cesárea:

En caso de existir una indicación formal de cesárea, ésta se debe realizar con los máximos cuidados de asepsia

2) Antibioticoterapia:

Para el tratamiento de la corioamnionitis existen esquemas combinados y algunos estudios sugieren que el tratamiento sea triple combinación con lo cual se ha demostrado que son más eficaces y no se crea resistencia a los antibióticos

a) Penicilina cristalina 5 millones cada 6 horas (Alergia: eritromicina 0,5-1 gramo cada 6-8 horas)+ gentamicina 3-5 mg/kg/día, una dosis diaria. Una dosis de carga de 5 millones de unidades intravenosas de penicilina y 2 millones de unidades intravenosas cada 4 horas o 2 gramos de ampicilina intravenosa cada 4 horas, son efectivas en un 90 a 95% para reducir la colonización y la sepsis neonatal¹⁸.

b) Ampicilina 2 gramos cada 6 horas+ gentamicina 3-5 mg/kg/día, una dosis diaria.

c) Ampicilina sulbactam 2 gramos cada 8 horas+ clindamicina 600-900 mg cada 8 horas.

d) Ceftriaxona 1 gramo cada 12 horas + clindamicina 600-900 mg cada 8 horas.

e) Metronidazol en dosis de carga de 15 mg/kg, seguidamente 7,5mg/kg+ampicilina/sulbactam 2 gramos cada 8 horas y si existe candida se aplica fluconazol 400 mg día endovenoso

De los tratamientos más utilizados estudiaremos los esquemas de la Ampicilina más Gentamicina comparado con la Ampicilina más Gentamicina y Clindamicina conociendo que la ampicilina está indicada en el tratamiento de infecciones causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos: E. coli, P. mirabilis, enterococos, Shigella, Salmonella, N. gonorrhoeae no productoras de penicilinas, es una penicilina semisintética derivada del núcleo de la penicilina básica, es ácido aminopelicilánico, tiene categoría clase B en el embarazo, la dosis de la ampicilina es de 100mg/kg/día repartidos en 4 dosis¹⁸.

La Gentamicina la dosis recomendada es de 7mg/kg peso dosis total repartidas en 3 dosis, es un aminoglucosido de amplio espectro, actúa sobre gram negativos, aerobios, enterobacterias, pseudomonas, haemophilus, streptococos, Los aminoglucósidos son transportados de forma activa a través de la membrana bacteriana, se unen irreversiblemente a una o más proteínas receptoras específicas de la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos e interfieren con el complejo de iniciación entre el ARNm (ARN mensajero) y la subunidad 30S. El ADN puede leerse de forma errónea, lo que da lugar a la producción de proteínas no funcionales; los polirribosomas se separan y no son capaces de sintetizar proteínas. Esto da lugar a un transporte acelerado de aminoglucósidos, con lo que aumenta la ruptura de las membranas citoplasmáticas de las bacterias y la consiguiente muerte celular¹⁹

Clindamicina que es un macrólido de amplio espectro su dosis es de 600- 900 mg IV c/ 6h, actúa sobre aerobios, anaerobios, gram positivos, gram negativos, bacteroides y otros microorganismos

Objetivos

- *Medir la eficacia del tratamiento con ampicilina más gentamicina comparada con ampicilina más gentamicina y clindamicina, para la corioamnionitis clínica en las mujeres con un embarazo de 34 a 36 semanas con el cese de la fiebre en 72 horas, disminución de la frecuencia cardiaca y disminución de la leucocitosis en la Biometría Hemática y Proteína C reactiva.*
- *Evaluar eficiencia (relación costo beneficio) de los dos esquemas de tratamiento*

MÉTODOS

Diseño

Revisión sistemática.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se localizo todas las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos controlados donde se encontraron mujeres con embarazos de 34 semanas en adelante con diagnostico de corioamnionitis clínica y presentaron fiebre, taquicardia, leucocitosis y aumento del PCR donde se utilizo como tratamiento la ampicilina más gentamicina comparado con la ampicilina más gentamicina y clindamicina

TIPOS DE ESTUDIOS

Ensayos clínicos controlados

TIPOS PARTICIPANTES

Mujeres embarazadas de 34 semanas en adelante que presentaron corioamnionitis clínica con fiebre, taquicardia, leucocitosis y aumento del PCR donde se utilice como tratamiento la ampicilina más gentamicina comparado con la ampicilina más gentamicina y clindamicina, algunas pacientes presentaron ruptura prematura de membranas y el parto se realizó por vía vaginal o cesárea.

TIPOS DE INTERVENCIONES

Ampicilina 2 gramos primera dosis y luego 1gr cada 6 horas por 7 días

Gentamicina 80mg cada 8 horas

Comparación

Ampicilina 2 gr primera dosis y luego 1gr cada 6horas por 7 días

Gentamicina 80mg cada 8 horas por 7días

Clidamicina 900gr cada 6 horas

MEDIDAS DE RESULTADO

PRIMARIAS

Diagnóstico de endometritis

Fiebre mayor a 38 grados centígrados

Diagnóstico de corioanmionitis

Taquicardia materna

Contracciones uterinas

Mal olor de líquido amniótico

SECUNDARIAS

Embarazadas mayores a 34 semanas

Ruptura de membranas

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se incluyeron artículos de ensayos clínicos controlados donde se encuentren mujeres con embarazos de 34 semanas en adelante que tengan corioamnionitis clínica y presenten fiebre, taquicardia, leucocitosis y aumento del PCR donde se utilice como tratamiento la ampicilina más gentamicina comparado con la ampicilina más gentamicina y clindamicina.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos del U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health, a través del motor de búsqueda PUBMED. La Cochrane Library incluye la Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad,

Búsqueda manual en revistas especializadas de ginecología y obstetricia

Se evaluó detalladamente los títulos y resúmenes para determinar si cada artículo reúne los requisitos predeterminados para ser escogido.

Se utilizó términos múltiples que describa la eficacia del tratamiento de la corioamnionitis y se los combino. Los resultados se redujeron utilizando posteriormente los operadores booleanos, además se incluyó los términos libres como clindamicyn, chorianmionitis, ampicillin, gentamicyn, treatment.

Términos MESH

Chorioamnionitis

inflamm of chorion & amnion;
Amnionitis
<u>Amnion</u>
<u>Chorion</u>
<u>Fetal Membranes, Premature Rupture</u>
<u>Pregnancy Complications, Infectious</u>

Combinaciones de los Términos MESH, libres y los términos booleanos

Chorioamnionitis OR inflamm of chorion AND ampicillin and gentamicyn

Chorioamnionitis OR inflamm of chorion AND ampicillin and clindamicyn

Chorioamnionitis OR amnion AND ampicillin and gentamicyn

Chorioamnionitis OR amnion AND ampicillin and clindamicyn

Chorioamnionitis OR pregnancy complications AND ampicillin and gentamicyn

Chorioamnionitis OR pregnancy complications AND ampicillin and clindamicyn

Chorioamnionitis OR premature rupture AND ampicillin and gentamicyn

Chorioamnionitis OR premature rupture AND ampicillin and clindamicyn

Se revisó la bibliografía de cada uno de los artículos y libros para encontrar revisiones sistemáticas que hablen de nuestro trabajo, además se busco en todos los idiomas.

METODOS DE REVISION

ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Se evaluó de forma independiente los resúmenes de los artículos para decidir la inclusión de los ensayos relevantes, aplicando los criterios de inclusión predefinidos. Cuando la decisión no fue posible en base al resumen, se recuperó y revisó el documento completo del artículo para decidir su inclusión.

En caso de discrepancias, éstas se resolvieron por consenso

EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Todas las referencias de estudios identificados se evaluaron posteriormente para ver si cumplen los criterios de inclusión para la revisión. Se decidió:

- Evaluar la relevancia de cada artículo.
- La relevancia fue tomada por especialistas en el tema, por no especialistas, y por los revisores.
- Se evaluó la relevancia de los estudios conociendo los nombres de los autores, instituciones, revistas donde se publicaron los estudios y resultados una vez que se aplicó los criterios de inclusión.

Para ayudar a asegurar su reproductibilidad se aplicó los criterios de inclusión a todos los artículos evaluados y potencialmente relevantes.

Se evaluó la relevancia de los artículos que fueron válidas, la procedencia de las revistas científicas.

Se incluyó las discrepancias que se presentaron en los artículos, llegando a un consenso, eligiendo las referencias de los estudios y se obtuvo información adicional que nos ayudó para aclarar las discrepancias.

Para facilitar la extracción de los datos de la documentación, las estrategias de búsqueda que se utilizaron fueron "cortar" y "pegar", la cual corresponde a la sección ya descrita en la revisión en lugar de introducir nuevamente la información.

Cada uno de nuestros artículos se valoraron de acuerdo a su calidad, evitando errores sistemáticos o sesgos mediante el diseño y la realización, la precisión es una medida de la probabilidad de que se observe un efecto por puro azar, para lo cual fue importante que esta revisión sistemática se realice entre dos revisores, los cuales aplicaron sus conocimientos de acuerdo al tema llegando a un consenso entre ellos.

La validez del estudio se basó en la ausencia de sesgos y errores sistemáticos.

Se tomó en cuenta los cuatro tipos de sesgo o errores sistemáticos: el sesgo de selección, el sesgo de realización (performance bias), el sesgo de desgaste o pérdida (attrition bias) y el sesgo de detección.

Posibles fuentes de asimetría en los gráficos de embudo

TABLA N° 1

1. Sesgos de selección.- cegamiento de la asignación al azar

Sesgo de publicación.- gráfico de embudo" (funnel plot) y examinar si tiene signos de asimetría

Sesgo de identificación

Sesgo de lenguaje

Sesgo de citación

Sesgo de múltiples publicaciones.- Técnicas estadísticas (Rosenthal)

2. Baja calidad metodológica de estudios más pequeños

Diseño metodológico deficiente

Análisis inadecuado

Fraude

3. Heterogeneidad verdadera

El tamaño del efecto difiere de acuerdo con el tamaño del estudio (por ejemplo, debido a diferencias en la intensidad de las intervenciones o a diferencias en el riesgo subyacente entre estudios de diferente tamaño)

Análisis de sensibilidad

Análisis de efectos aleatorios conservador

Efectos fijos

4. De artefacto

5. Por azar

La validez de los ensayos clínicos controlados se comprobó con la asignación de los valores cumpliendo los criterios individuales.

Las escalas y listas que se incluyeron entre 3 y 57 elementos y se completaron entre 10 y 45 minutos. Donde se indica que los participantes se eligieron aleatoriamente, se describe los criterios de inclusión y de exclusión

Se controló que los ECC sean de buena calidad metodológica.

ANALISIS DE DATOS

Se realizo un análisis de cada estudio donde se evaluó la eficacia de los tratamientos, comparando entre el tratamiento de doble terapia y de triple terapia, con disminución de la clínica y con la ausencia de algunos signos y síntomas que presentaban las pacientes, observando la presencia de endometritis como falla del tratamiento.

Se obtuvo entre los estudios homogeneidad y solo se pudo valorar la presencia de endometritis ya que la medición de leucocitosis y PCR aumentado no se pudo valorar por la ausencia de datos.

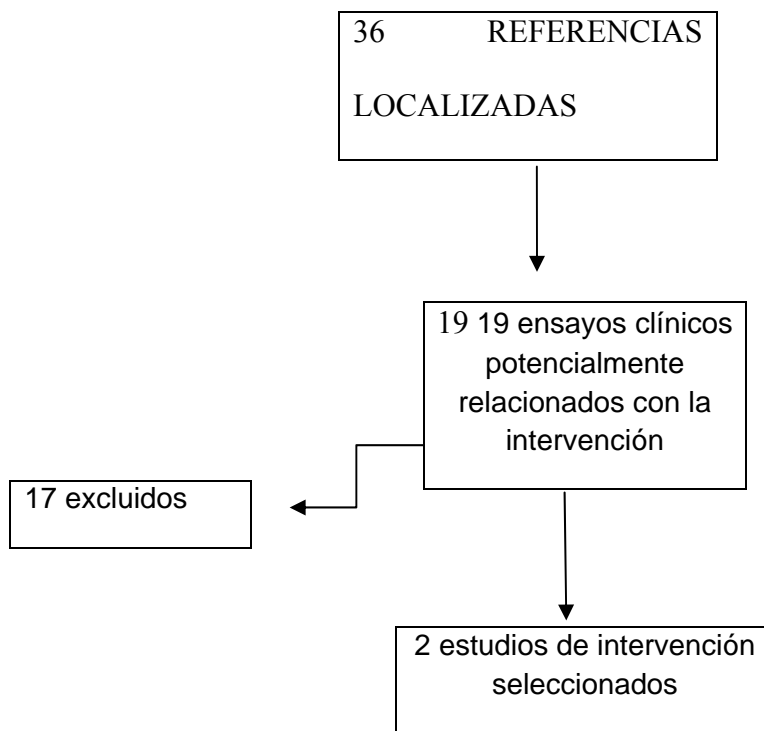
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

RESULTADOS DE LA BUSQUEDA

Se identificaron **19** estudios potencialmente relacionados con las intervenciones de interés, de los cuales **2** correspondieron al grupo de los ampicilina, gentamicina (grupo control) vs ampicilina, gentamicina, clindamicina (grupo estudio); estos fueron evaluados en base al texto completo excluyéndose **17**.

Se excluyeron los ensayos en los que se usó antibióticos que no correspondían a nuestro estudio o solo se compararon independientemente a estos antibióticos.

FLUJOGRAMA



Estudios Excluidos

Saju 2009, el estudio no compara los antibióticos de la revisión los analiza por separado.

Goldenberg 2005 no se identificó a los antibióticos por separado además fueron estudiados los pacientes con HIV.

King 2007 es una revisión sistemática en donde analizan todos los antibióticos y sus combinaciones sin combinar nuestros antibióticos de estudio.

Frankling 2008 realiza un análisis de todo lo que comprende la coriomaniionitis y toma en cuenta todos los antibióticos sin compararlos.

Cosh 2008 realiza un análisis de todo lo que comprende la coriomaniionitis y toma en cuenta todos los antibióticos sin compararlos.

Romero 2003 el estudio compara antibióticos con placebo además la conclusión menciona que con o sin antibiótico la corioamnionitis progresa.

Turnquest 1998 No se identificó a las pacientes postparto ni se definió a la endometritis postparto.

El estudio comparo dos antibióticos clindamicina y gentamicina sin adherir ampicilina.

Lyell 2010 el estudio solo comparo los varios esquemas de dosis de la gentamicina sin combinar con otros antibióticos.

Owen 1993 no refiere que tipo de antibióticos utiliza únicamente la mejoría esperada.

Mitra 1997 el estudio solo comparo los varios esquemas de dosis de la gentamicina sin combinar con otros antibióticos.

Mercer 1995 el estudio compara múltiples esquemas sin combinar el de nuestro estudio.

Mercer 1997 el estudio compara ampicilina más eritromicina sin combinar el de nuestro estudio.

Mc Caul 1992 el estudio compara ampicilina mas placebo sin incluir los antibióticos de nuestro estudio.

Kirschbaum 1993 el estudio compara varios antibióticos y una revisión de la corioamnionitis sin comparar los antibióticos de estudio.

Ugwumadu 2003 el estudio analiza la comparación entre la clindamicina y los cortes histológicos placentarios sin hacer comparación de los antibióticos de estudio.

Egarter 1996 el estudio no analiza todos los antibióticos por separado únicamente su utilidad en la patología.

Erol Amon, 1988 analiza el uso de la ampicilina como profilaxis en la ruptura de membranas desde el inicio de la ruptura.

Walter j. Morales, 1986 se observa el uso de la ampicilina y la morbilidad neonatal

Estudios Incluidos.

Se incluyeron dos estudios que compararon a 425 pacientes embarazadas mayor a 24 semanas con diagnóstico de corioamnionitis clínica, las cuales presentaban alza térmica, taquicardia materna y fetal, sensibilidad uterina y líquido amniótico de mal olor donde se dividió en dos grupos randomizados, grupo control y grupo estudio, al primero se les administro Ampicilina 2 gramos de inicio y luego ampicilina 1 gr cada 6 horas más gentamicina 80 mg cada 8 horas por 10 días y al segundo grupo se les administro Ampicilina 2 gramos de inicio y luego ampicilina 1 gr cada 6 horas más gentamicina 80 mg cada 8 horas y Clindamicina 600- 900 mg cada 8 horas por 10 días, se observo que la fiebre cedía a las 24 horas por ende la taquicardia y la falla del tratamiento fue casi igual en los dos esquemas por lo que no hay cambios significativos en el uso de los dos tratamientos.

1.- Edwards RK, Duff P. *ObstetGynecol* 2003; *REV CHILENA OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA* 2005; 70(1): 66-67 Dosis única adicional como tratamiento en el posparto para mujeres con corioamnionitis. Pacientes: embarazadas con diagnóstico de corioamnionitis clínica durante el trabajo de parto (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ y uno o más de los siguientes hallazgos: frecuencia cardíaca materna >100 latidos por minuto, frecuencia cardíaca fetal basal >160 latidos por minuto, sensibilidad uterina o líquido amniótico de mal olor), que iniciaron su terapia endovenosa con ampicilina 2 g cada 6 horas y gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 horas; en caso de cesárea una dosis de clindamicina de 900 mg endovenosa después de la sección del cordón. Se randomizaron 292 pacientes, 141 al grupo control y 151 al grupo estudio. Se administró una sola dosis de 2 g de ampicilina y 1,5 mg/kg de gentamicina en el posparto (grupo estudio), y se comparó con terapia horaria continua de ampicilina y gentamicina, agregando clindamicina en los casos de cesárea, hasta que la paciente se mantuviera afebril y asintomática por 24 horas (grupo control). Y los resultados que se vio es falla del tratamiento, definida como una toma de temperatura $>39,0^{\circ}\text{C}$ o dos tomas $>38,4^{\circ}\text{C}$ con un intervalo de 4 horas, después de la primera dosis de antibióticos. Además se obtuvo resultados secundarios los cuales fueron número de dosis de antibióticos, duración de la hospitalización, complicaciones infecciosas (infección de la herida, absceso pélvico, tromboflebitis pelviana séptica y colitis por *Clostridium difficile*).

2.- Maberry MC, Gilstrap LC 3rd, Bawdon R, Little BB, Dax J. 1991; Anaerobic coverage for intra-amnionic infection: maternal and perinatal impact *Am J Perinatol*. Este estudio es randomizado que se incluyeron pacientes intraparto con el criterio de infección intraamniótica, fiebre, taquicardia materna. El estudio se incluyó 133 pacientes las cuales recibieron en el grupo de 69 ampicilina gentamicina versus 64 recibieron ampicilina gentamicina clindamicina ($p = \text{NS}$). No hubo diferencia significativa en la morbi-mortalidad neonatal. Con respecto al criterio

de Endometritis (presentaron fiebre > 38 degrees C en dos ocasiones: Group 1: 5/64 vs 10/69. Además los antibióticos intraparto fueron beneficiosos para la madre así como para el RN. La adición de la clindamicina para cubrir el espectro de anaerobios en la infección intraamniótica no hubo cambios significativos en la incidencia de la endometritis en mujeres posparto, tanto para posparto en cesárea y vaginal.

TABLA N° 2

AUTOR	EDWARDS	MABERRY
TIPO DE ESTUDIO	ECC	ECC
TIPO DE PARTICIPANTES	292 MUJERES EMBARAZADAS CON CORIOAMNIONITIS CLINICA	133 MUJERES EMBRAZADAS CON CORIOAMNIONITIS CLINICA
TIPO DE INTERVENCIONES	141 PCTES AMPICILINA MAS GENTAMICINA 151 PCTES AMPICILINA MAS GENTAMICINA MAS CLINDAMICINA	63 PCTES AMPICILINA MAS GENTAMICINA 64 PCTES AMPICILINA MAS GENTAMICINA MAS CLINDAMICINA
TIPOS DE MEDIDAS	FALLA DEL TRATAMIENTO (ENDOMETRITIS) FIEBRE TAQUICARDIA SENSIBILIDAD UTERINA MAL OLOR DEL LIQUIDO AMNIOTICO	FALLA DEL TRATAMIENTO (ENDOMETRITIS) FIEBRE TAQUICARDIA SENSIBILIDAD UTERINA MAL OLOR DEL LIQUIDO AMNIOTICO
RESULTADOS	la falla de tratamiento no tuvo diferencia entre el grupo control (n=141) y el grupo estudio (n=151) (3,5% versus 4,6%, p=0,639).	La diferencia no fue significativa en la presencia de la endometritis entre los dos grupos (10 de 69 versus 5 de 64; p = NS).

PARTICIPANTES

Esta revisión incluye datos de dos ensayos clínicos con un total de 425 pacientes con embarazos mayor a 24 semanas con diagnóstico de corioamnionitis clínica en cada ensayo clínico se dividió aleatoriamente en dos grupos.

INTERVENCIONES

En los dos artículos se dividieron en dos grupos, al primer grupo se les administro Ampicilina 2 gramos de inicio y luego ampicilina 1 gr cada 6 horas más gentamicina 80 mg cada 8 horas por 10 días que es el grupo control y al segundo grupo se les administro Ampicilina 2 gramos de inicio y luego ampicilina 1 gr cada 6 horas más gentamicina 80 mg cada 8 horas y Clindamicina 600- 900 mg cada 8 horas por 10 días, se tomo muy en cuenta que no sean alérgicas a los B lactamicos.

MEDIDAS DE RESULTADOS

Algunos estudios presentan la información de resultados solamente de forma general, pero sin presentar los datos crudos ni tampoco proporcionando medidas del efecto.

Las medidas de resultado se obtuvieron con datos estadísticos cualitativos se tomó la temperatura después del inicio de tratamiento a diferentes horas y todas presentaban alza térmica pero a las 24 horas en todas las pacientes se observo que cedió la temperatura.

Igualmente todas las pacientes con endometritis presentaron taquicardia la cual cedió al disminuir la temperatura.

La homogeneidad de los artículos fue importante para combinar los valores. Esto nos ayudó para evitar diferencias de definición de las intervenciones de las participantes

El análisis se realizó mediante metanálisis de las variables, donde se obtuvo una variable cuantitativa sobre la falla del tratamiento con la presencia de endometritis y se aplicó el sistema

de REVMAN, además se presentaron variables cualitativas las cuales se tomaron en cuenta y se les aplicó las diferencias de medias ponderales.

Si los resultados son iguales y no hay diferencia entre los dos esquemas se debe utilizar la doble terapia ya que al utilizar la triple terapia se puede observar que el costo aumenta por la utilización de la clindamicina ya que su precio es de 2 dólares cada día

VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

En general, la calidad de los estudios identificados no es suficiente se necesita de mas ensayos clínicos controlados. Solamente se encontraron dos estudios del tema que estábamos buscando y los dos son de años donde todavía no existía la tecnología que ahora existe

Solamente dos artículos describen en forma detallada los métodos utilizados para generar la secuencia de asignación aleatoria y nos informan igualmente sobre los métodos de ocultamiento de la asignación. A pesar de que los artículos mencionan que fueron estudios con diseño doble-ciego.

Resulta imposible valorar la posibilidad de un sesgo de reporte selectivo de resultados debido a que no se cuenta con la información de los protocolos de los estudios. No obstante, la mayoría de estudios solo proporcionan información parcial de algunas de las variables definidas en el estudio.

TABLA N° 3

CARACTERISTICAS DE LAS VALORACION DEL RIESGO

	EDWARDS	MABERRY

SESGO	NO	NO
BAJA CALIDAD METODOLIOGICA	SI	SI
HETEROGENEIDAD	NO	NO
ANALISIS DE SENSIBILIDAD	SI	SI
ALEATORIEDAD	SI	SI
EFFECTOS FIJOS	SI	SI
VALIDES	SI	SI
HOMOGENEIDAD	SI	SI
EFFECTOS RELATIVOS	SI	SI

ANALISIS DE RESULTADOS

RESULTADOS DE EFICACIA

Esta revisión incluye datos de dos ensayos clínicos con un total de 425 pacientes con embarazos mayor a 24 semanas con diagnóstico de corioamnionitis clínica en cada ensayo clínico se dividió aleatoriamente en dos grupos al primer grupo se les administro Ampicilina 2 gramos de inicio y luego ampicilina 1 gr cada 6 horas más gentamicina 80 mg cada 8 horas por 10 días que es el grupo control y al segundo grupo se les administro Ampicilina 2 gramos de inicio y luego

ampicilina 1 gr cada 6 horas más gentamicina 80 mg cada 8 horas y Clindamicina 600- 900 mg cada 8 horas por 10 días, se tomo muy en cuenta que no sean alérgicas a los B lactámicos.

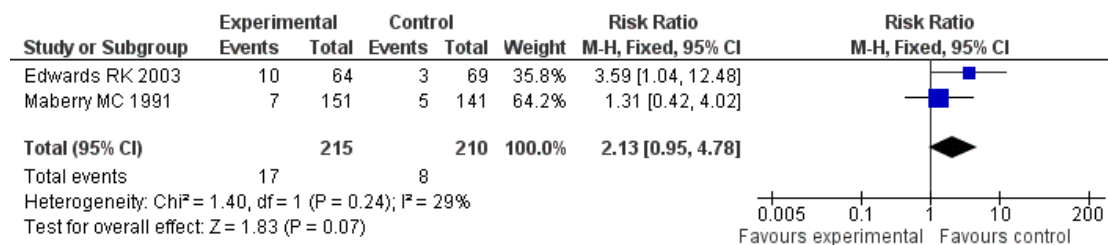
Medidas de resultados primarias

En el artículo de Edwards RK, Duff P. 2003; se observo que 5 pacientes de 30 con parto vaginal con corioamnionitis y con doble terapia presento endometritis y 5 de 39 con cesárea y doble terapia presentaron endometritis, y en el grupo estudio se observó que de 34 pacientes con parto y triple terapia no presentaron ninguna endometritis y de 30 en cesárea presentaron cinco pacientes.

En el artículo de Maberry MC, Gilstrap LC, Bawdon R, Little BB, Dax J. 1991 Sep; se observo que en 4 pacientes de 88 con parto vaginal y con doble terapia se observo endometritis y en una paciente con cesárea y doble terapia en cambio se observo en la triple terapia que 3 pacientes con corioamnionitis y parto vaginal de 87 pacientes y 4 pacientes de 64 con cesárea y corioamnionitis presentaron endometritis.

Figures

Figure 1 (Analysis 1.2)



Caption

Forest plot of comparison: 1 Ampicilina + Gentamicina Vs Ampicilina + Gentamicina + Clindamicina, outcome: 1.2 endometritis.

Al realizar la comparación estadísticamente no hubo una diferencia marcada del riesgo relativo (RR 1er estudio= 35.59; y del 2do estudio= 1,39). Con un intervalo de confianza (IC 1,04 a 12,48 en el primero y de 0,42 a 4,02 en el segundo, una heterogeneidad del $\chi^2= 1,40$) con una $p= 0,24$ y una prueba del efecto global de 1,83 con una $p= 0.07$

Los demás resultados se obtuvieron con datos estadísticos cualitativos se tomó la temperatura después del inicio de tratamiento a diferentes horas y todas presentaban alza térmica pero a las 24 horas en todas las pacientes se observó que cedió la temperatura.

Igualmente todas las pacientes con endometritis presentaron taquicardia la cual cedió al disminuir la temperatura.

La homogeneidad de los artículos fue importante para combinar los valores. Esto nos ayudó para evitar diferencias de definición de las intervenciones de las participantes

El análisis se realizó mediante metanálisis de las variables, las cuales fueron cuantitativas y se aplicó el sistema de REVMAN y presentaron variables cualitativas las cuales se tomaron en cuenta y se les aplicó las diferencias de medias ponderales.

Si los resultados son iguales y no hay diferencia entre los dos esquemas se debe utilizar la doble terapia ya que al utilizar la triple terapia se puede observar que el costo aumenta por la utilización de la clindamicina ya que su precio es de 2 dólares cada día

DISCUSIÓN

La corioamnionitis es una enfermedad frecuente que lleva a terminar tempranamente el embarazo haciendo que los productos y la mayoría de veces estén infectados, los tratamientos

que se utilizan tienen que ser combinados para que actúe sobre la mayoría de patógenos existentes y no se cree resistencia a los antibióticos.

En las madres se produce un conflicto al autorizar que termine su embarazo conociendo la expectativa que tiene su hijo o complicarse con una gran infección que la puede llevar a la muerte, porque las terapias para la corioamnionitis deben ser combinadas y esto lleva a que el gasto económico sea mayor por lo que se necesitan terapias eficaces y de bajo costo, se debe tener algunas alternativas como ampicilina más gentamicina y clindamicina que son terapias eficaces y entre las dos terapias elegir la más eficaz.

El tratamiento se puede aplicar tanto a madres como a neonatos. Aplicando esquemas específicos como protocolo se puede evitar la morbilidad temprana en mujeres embarazadas; en mujeres que cursan el puerperio y en el neonato.

No hubo diferencias respecto al resultado primario medido (falla de tratamiento) entre los dos grupos, independiente de si el parto fue vaginal o cesárea. Respecto de resultados secundarios sólo se evidenció un mayor número de dosis de antibióticos en el post parto de las pacientes del grupo control. No hubo diferencias respecto de los días de hospitalización ni respecto del número de complicaciones infecciosas.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Con este análisis podemos referirnos que la antibioticoterapia en la corioamnionitis actúa inmediatamente desapareciendo la fiebre la taquicardia por lo tanto disminuye las infecciones maternas, por lo que disminuye la morbilidad llevando a una disminución de los días de hospitalización.

- En la corioamnionitis el uso de antibióticos previene las infecciones e inflamaciones del útero (metritis) después del parto
- Con el uso de antibióticos en la corioamnionitis se puede alargar el periodo de gestación sin complicaciones para la madre y el feto
- Se ha concluido que no hay mayor diferencia entre los esquemas que se utiliza lo importante es que se utilice las dosis adecuadas y los antibióticos adecuados
- Se recomienda realizar ensayos clínicos controlados de otros esquemas especialmente utilizando doble y triple terapia pero con antibióticos de amplio espectro ya que no existen estudios en los cuales nos podemos estar basando, especialmente en el uso de clindamicina, ampicilina mas gentamicina.
- Se observa que la triple terapia es costosa ya que la clindamicina es un antibiótico caro y de amplio espectro.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kivian N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionitis infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;319:972-8.
2. Armer TL, Duff P. Intraamniotic infection in patients with intact membranes and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:589-93.
3. Gibbs R, Romero R, Hiller SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28.
4. Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infection: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:562-8.
- 5.- María Olivia Koch, Martín Fidel Romano, Mariela Lucia Jara, Dra. Mariana Dolores Sciangul, CORIOAMNIONITIS, Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 180 – Abril 2008 21
6. Gibbs RS, Castillo MS, Rodgers PJ. Management of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:709-13.
7. Gibbs RS. Obstetric factors associated with infections of the fetus and newborn infant. En: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 1241-63.

8. Romero R, Quintero R, Oyarzum E, Sabo V, Mazor M, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:661.
9. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998;338:663-70.
10. Goldenberg R, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
11. Romero R, Salafia C, Athanassiadis AP, Hanaoka S, Mazor M, Sepúlveda W, et al. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1382-8.
12. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1317-26.
13. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:678-89.
14. Greig PC. The diagnosis of intrauterine infection in women with preterm premature rupture of the membranes (PPROM). *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:849-63. 14. Blackwell SC, Berry SM. Role of amniocentesis for the diagnosis of subclinical intramniotic infection in preterm rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:541-7.

15. Nowak M, Oszukowski P, Szpakowski M, Malinowski A, Maciolek-Blewniewska G. [Intrauterine infections. The role of C-reactive protein, white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes]. *Ginekol Pol* 1998;69:615-22.
- 16.- Franklin J. Espitia-De La Hoz, M.Rev Colomb Obstet Ginecol vol.59 no.3 Bogotá Jul./Sept. 20 Diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis clínica.
- 17.- Mario Morales c, María José Cancela, Marizell Repetto, Carmen Gutiérrez, verónica Fiol , Gabriela Piriz,edgardo Castillo, Estrella Medina, Mónica Lattof, Raúl bBstos, Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1.000 gramos. Incidencia y resultados perinatales, *Revista Chilena de Pediatría* - Enero-Febrero 2008
- 18- Flenady V, King J, Antibióticos para la rotura prematura de membranas antes del parto a término o casi a término (Revisión), Reproducción de una revisión Cochrane, publicada en *The Cochrane Library* Número 4, 2007
- 19.- Edwards RK, Duff P, Ivonne Escobar G, Claudio Vera p-g, Jorge Carvajal c, PH.D, Dosis única adicional como tratamiento en el posparto para mujeres con corioamnionitis, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. 2003; 102(5 Pt 1): 957-61.
- 20.- *Carlos Grandi*, El Rol de la Infección en la Etiología del Parto Prematuro, Revisión de la literatura, Hospital Materno Infantil, Ramón Sardá, *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 1996, XV, N°2

21.- Revisores Cochrane, Manual 4.1.6, Actualización enero de 2003

ANEXOS

ARTICULO UNO

CITA	Tipos de estudios Tipos de participantes Tipos de intervenciones Tipos de medidas de resultado	Descripción de los estudios Calidad metodológica Resultados	Discusión	CONCLUSIONES AUTORES
REV CHILENA OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA 2005; 70(1): 66-67 Dosis única	estudio prospectivo y randomizado en embarazadas con diagnóstico de corioamnionitis durante el trabajo de partoPacientes	Desde el 26 de diciembre de 1999 al 18 de marzo de 2003, un total de 292 mujeres fueron	Este estudio se realizó para determinar si una sola dosis adicional de antibióticos de amplio espectro	Si se trató precozmente en el intraparto, una sola dosis adicional de antibióticos de amplio espectro es suficiente

adicional como tratamiento en el posparto para mujeres con corioamnionitis	con diagnóstico de coriamnionitis clínica recibieron tratamiento con ampicilina 2 g cada 6 horas y gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 horas. Después del parto las pacientes fueron randomizadas para continuar con este esquema hasta que se mantuvieran afebriles y asintomáticas por 24 horas (grupo control) o recibir una sola dosis de cada fármaco en el	enroladas en el estudio. En el análisis según intención de tratar, la falla de tratamiento no tuvo diferencia entre el grupo control (n=141) y el grupo estudio (n=151) (3,5% versus 4,6%, p=0,639).	constituye un tratamiento adecuado para mujeres con corioamnionitis.	como terapia en el post parto para mujeres inmunocompetentes con corioamnionitis.
(1) Edwards RK, Duff P. ObstetGynecol 2003; 102(5 Pt 1): 957-61. Análisis crítico: Ivonne Escobar G, Claudio Vera P-G, Jorge Carvajal C, Ph.D. Unidad de				

<p>Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile.</p>	<p>próximo horario programado (grupo estudio). Si el parto fue por cesárea, las pacientes recibieron clindamicina 900 mg intravenoso después de cortar el cordón umbilical. El grupo control continuó recibiendo clindamicina cada 8 horas hasta que los antibióticos fueron discontinuados. El resultado primario fue la falla en el tratamiento, definida como una sola</p>			
--	---	--	--	--

	<p>toma de temperatura de 39,0°C o más después de la primera dosis de antibióticos en el post parto o dos cifras de 38,4°C con al menos 4 horas de intervalo. Se estimó que 292 pacientes fueron necesarias para detectar un incremento de 150% en la tasa de falla del tratamiento, de 8% en el grupo control a 20% en el grupo estudio (alfa= 0,05; 1-beta= 0,80).</p>			
--	--	--	--	--

VARIABLES MATERNAS CON DOBLE Y TRIPLE TERAPIA PRIMER ARTÍCULO

	NUMERO	PORCENTAJE	NUMERO	PORCENTAJE
PACIENTES	69		64	
LABOR				
ESPONTANEO	16	23	16	25
INDUCIDO	18	26	13	20
	35	51	35	55
ROPTURA DE MEMBRANAS				
ESPONTANEO	8	12	11	17
ARTIFICIAL	31	45	30	47
DESPUES DEL	30	43	23	36

INGRESO				
MONITOREO ELECTRONICO				
INTERNO	64	93	61	95
EXTERNO	4	5	2	3
	1	2	1	2
PARTO VAGINAL	39	57	34	53
ESPONTANEO	29		22	
FORCEPS	10		12	
CESAREA	30	43	30	47
DISTOCIA	20		26	
DISTRESS FETAL	7		3	

	2		0	
OTROS	1		1	

INCIDENCIA DE LA ENDOMETRITIS EN EL POSTPARTO EN MUJERES CON CORIOANMIONITIS

	DOBLE TERAPIA		TRIPLE TERAPIA	
PARTO VAGINAL	5/39	13	0/34	0
CESAREA	5/30	17	5/30	17
TOTAL	10/69	14	5/64	8

SEGUNDO ARTÍCULO

CITA	Tipos de estudios Tipos de participantes Tipos de intervenciones Tipos de medidas de resultado	Descripción de los estudios Calidad metodológica Resultados	Discusión	CONCLUSIONES AUTORES
Anaerobic coverage for intra-amnionic infection: maternal and perinatal impact	This is a trial that Randomized pregnant women with intra-amnionic infection to receive either dual agent	Therapy with (ampicillin and gentamicin) or triple agent therapy (ampicillin, gentamicin, and	Although intrapartum antibiotics are beneficial to both the mother and newborn,	The addition of clindamycin to provide anaerobic coverage for intra-amnionic infection does not significantly alter the incidence of

<p>Am J Perinatol. 1991 Sep;8(5):338-41. Maberry MC, Gilstrap LC 3rd, Bawdon R, Little BB, Dax J.</p> <p>Department of Obstetrics & Gynecology, University of Texas Southwestern</p>	<p>therapy (ampicillin and gentamicin) or triple agent therapy (ampicillin, gentamicin, and clindamycin). A population of 133 patients.</p>	<p>clindamycin).There was no significant difference in the incidence of endometritis between the two groups (10 of 69 versus 5 of 64; p = NS). There were no significant differences in either neonatal morbidity or mortality. Endometritis (fever > 38 degrees C on two occasions:</p>	<p>there is no consensus as to the most efficacious antibiotic regimen in the treatment of intra-amnionic infection, especially with regard to anaerobic coverage</p>	<p>endometritis in women delivered by cesarean section, although it may have an impact on women delivering vaginally.</p>
--	--	---	---	---

<p>Medical Center, Dallas 75235- 9032.</p>		<p>Group 1: 5/64 vs 10/69.</p> <p>Neonatal death: Group 1: 2/64 vs Group 2: 3/69.</p> <p>Neonatal sepsis: Group 1: 2/64 vs Group 2: 1/69.</p> <p>Respiratory Distress Syndrome: Group 1: 5/64 vs Group 2: 6/69.</p> <p>Intraventricular Hemorrhage: Group</p>		
--	--	---	--	--

		1: 0/64 vs Group 2: 2/69.		
--	--	------------------------------	--	--

PARTO

PARTO VAGINAL	88	87
CESAREA	53	64

FALLA DEL TRATAMIENTO

	DOBLE TERAPIA	TRIPLE TERAPIA
PARTO VAGINAL	4/88	3/87
CESAREA	1/53	4/64

FALLA DEL TRATAMIENTO EN LOS DOS ARTICULOS

	Edwards	Maberry	Edwards	Maberry
	DOBLE TERAPIA	DOBLE TERAPIA	TRIPLE TERAPIA	TRIPLE TERAPIA
PARTO	5/39	4/88	0/34	3/87
CESAREA	5/30	1/53	5/30	4/64

VARIABLES ENCONTRADAS EN LOS ESTUDIOS

Reference	Tipo de estudio	Intervenciones	embarazadas >24h	alergias b-lactamicos	fiebre (38o C)	taquicardia materna	contracciones uterinas	mal olor del LA	cultivo de sangre materna	inicio de terapia posterior al dg	disminución de fiebre 24 a 48h	falla del tratamiento
Maberry MC (1991)	Parallel (1 mes)						labor de parto					
	grupo control	Ampicilina:2gr Gentamicina 1,5mg/kg N=69	si	no	si	si	Si	Si	si	5,3h	Si	3,30%
	grupo estudio	Ampicilina:2gr Gentamicina 1,5mg/kg	si	no	si	si	Si	Si	si	5,5h	Si	15%

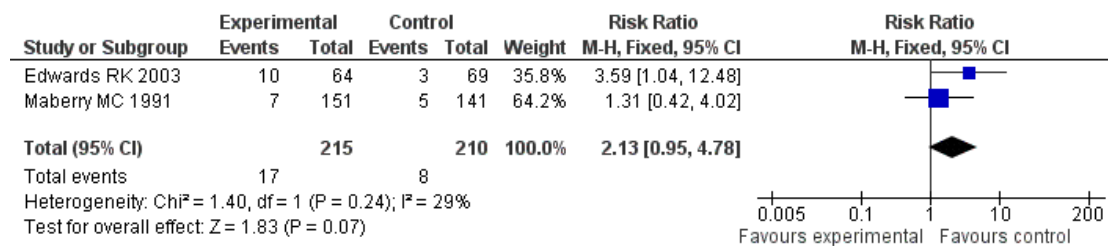
		clindamicina 900mg N=64											
Edwards RK, Duff P (2003)	Parallel (1 m)												
	grupo control	Ampicilina:2gr Gentamicina 1,5mg/kg N=141	si	no	si	si	Si	Si	si	5,2h	Si	3,50%	
	grupo estudio	Ampicilina:2gr Gentamicina 1,5mg/kg clindamicina 900mg N=151	si	no	si	si	Si	Si	si	5,3h	Si	4,60%	

EFICACIA DE LA AMPICILINA MAS GENTAMICINA VS AMPICILINA GENTAMICINA Y CLINDAMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA CORIOAMNIONITIS

FALLA DEL TRATAMIENTO

Figures

Figure 1 (Analysis 1.2)



Caption

Forest plot of comparison: 1 Ampilicina + Gentamicina Vs Ampilicina + Gentamicina + Clindamicina, outcome: 1.2 endometritis.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS

Estudio	Motivo de la exclusion
Saju 2009,	el estudio no compara los antibióticos de la revisión los analiza por separado
Goldenberg 2005	no se identificó a los antibióticos por separado además fueron estudiados los pacientes con HIV
King 2007	es una revisión sistemática en donde analizan todos los antibióticos y sus combinaciones sin combinar nuestros antibióticos de estudio
Frankling 2008	realiza un análisis de todo lo que comprende la coriomaniionitis y toma en cuenta todos los antibióticos sin compararlos
Cosh 2008	realiza un análisis de todo lo que comprende la coriomaniionitis y toma en cuenta todos los antibióticos sin compararlos
Romero 2003	el estudio compara antibióticos con placebo además la conclusión menciona que con o sin antibiótico la corioamnionitis progresa
Turnquest 1998.	No se identificó a las pacientes postparto ni se definió a la endometritis postparto. El estudio comparo dos antibióticos clindamicina y gentamicina sin adherir ampicilina

Lyell 2010	el estudio solo comparo los varios esquemas de dosis de la gentamicina sin combinar con otros antibióticos
Owen 1993	no refiere que tipo de antibióticos utiliza únicamente la mejoría esperada
Mitra 1997	el estudio solo comparo los varios esquemas de dosis de la gentamicina sin combinar con otros antibióticos
Mercer 1995	el estudio compara múltiples esquemas sin combinar el de nuestro estudio
Mercer 1997	el estudio compara ampicilina más eritromicina sin combinar el de nuestro estudio
Mc Caul 1992	el estudio compara ampicilina mas placebo sin incluir los antibióticos de nuestro estudio
Kirschbaum 1993	el estudio compara varios antibióticos y una revisión de la corioamnionitis sin comparar los antibióticos de estudio
Ugwumadu 2003	el estudio analiza la comparación entre la clindamicina y los cortes histológicos placentarios sin hacer comparación de los antibióticos de estudio
Erol Amon, 1988	analiza el uso de la ampicilina como profilaxis en la ruptura de membranas desde el inicio de la ruptura
Walter j. Morales, 1986	se observa el uso de la ampicilina y la morbilidad neonatal

PLANTILLA DEL INSTRUMENTO QUE SE UTILIZO EN ESTA REVISION

Revisión Sistemática/Metaanálisis	
Identificación del estudio (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver) GPC sobre: Pregunta número: Evaluado por:	
Sección 1 VALIDEZ INTERNA <i>Criterios de evaluación</i> Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios	<i>¿En qué medida se cumple este criterio?:</i> <i>A: Se cumple adecuadamente</i> <i>B: Se cumple parcialmente</i> <i>C: No se cumple adecuadamente</i> <i>D: No se</i> <i>Comentarios</i>
1.1 ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados, (Outcomes)	
1.2 ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	
1.3 ¿La estrategia de búsqueda es	

<p>suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?</p>	
<p>1.4 ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales?</p> <p>Valorar si se emplea alguna escala de calidad y se los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor</p>	
<p>1.5 ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados?</p> <p>Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)</p>	
<p>Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</p>	
<p>.1 Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala:++,+,ó -</p>	

<p>2.2 En caso de +,ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?</p>	
<p>Sección 3 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</p>	
<p>3.1. ¿Qué tipo de estudios se incluyen en la RS?</p>	<p>ECA, estudios cotrolados (CCT), cohortes, casos control, otros</p>
<p>3.2. ¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta</p>	