

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Ampicillin and gentamicin prophylaxis is superior to ampicillin alone in patients with prelabor rupture of membranes at term: the results of a randomized clinical trial”

(La profilaxis con ampicilina y gentamicina es superior a la ampicilina sola en pacientes con ruptura prematura de membranas a término: resultados de un ensayo clínico aleatorizado)

Nombre revisores: Ana Ríaza Fernández y Paula Fernández Acín. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

Abu Shqara R, Glikman D, Goldinfeld G, et al. Ampicillin and gentamicin prophylaxis is superior to ampicillin alone in patients with prelabor rupture of membranes at term: the results of a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2025;233:321.e1-10.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

La rotura prematura de membranas (RPM) a término afecta aproximadamente al 8% de los embarazos y constituye un factor de riesgo significativo para morbilidad infecciosa tanto materna como neonatal. Dado que el riesgo de infección aumenta progresivamente con el tiempo transcurrido desde la RPM, las guías actuales recomiendan la inducción del parto dentro de las primeras 24 horas tras el diagnóstico.

En el contexto de la prevención de infecciones, la profilaxis antibiótica intraparto está indicada en pacientes con colonización conocida por *Streptococcus* del grupo B (SGB), así como en aquellas gestantes con estado desconocido de SGB que presentan factores de riesgo adicionales, siendo la RPM mayor de 18 horas uno de los principales. El antibiótico de elección en estas situaciones ha sido tradicionalmente la ampicilina.

Sin embargo, la epidemiología de las infecciones periparto ha experimentado cambios significativos en las últimas décadas. Mientras que en los años 1980 y 1990 *Escherichia coli* representaba solo el 12.5% de los aislamientos en cultivos de líquido amniótico de mujeres con corioamnionitis, estudios bacteriológicos de la última década muestran que esta cifra ha aumentado hasta alcanzar entre el 25% y el 43%. Este cambio es especialmente preocupante si consideramos que, en un estudio multicéntrico que analizó más de 217.000 recién nacidos, se identificó que el 81.8% de los aislamientos bacterianos en neonatos con sepsis precoz cuyas madres habían recibido ampicilina intraparto eran resistentes a este antibiótico, mientras que solo el 7.8% mostraban resistencia tanto a ampicilina como a gentamicina. El problema radica en que las guías actuales de profilaxis antibiótica intraparto fueron diseñadas principalmente para prevenir la sepsis neonatal precoz por SGB y, por tanto, no proporcionan una cobertura adecuada frente a las Enterobacteriaceae, que se han convertido en patógenos emergentes cada vez más prevalentes en las infecciones periparto. Ante esta nueva realidad epidemiológica, los autores plantearon como objetivo del estudio comparar la morbilidad infecciosa materna y neonatal entre dos regímenes antibióticos profilácticos: ampicilina combinada con gentamicina versus ampicilina sola, en pacientes con RPM a término de al menos 18 horas de evolución.

2.2 Metodología

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, realizado entre noviembre de 2022 y marzo de 2024 en un hospital universitario de tercer nivel en Israel. El estudio incluyó a 204 gestantes con embarazo único a término (≥ 37 semanas), presentación cefálica, estado desconocido de colonización por SGB y RPM confirmada entre 12 y 18 horas. Se excluyeron pacientes con alergia a penicilina o gentamicina, contraindicaciones para parto vaginal, tratamiento antibiótico previo reciente, o signos de corioamnionitis antes de las 18 horas.

Las participantes fueron aleatorizadas en proporción 1:1 a recibir ampicilina 2g cada 6 horas más gentamicina 5 mg/kg cada 24 horas (n=102), o ampicilina 2g cada 6 horas sola (n=102). La aleatorización se realizó entre las 12 y 18 horas post-RPM, aunque las pacientes permanecieron cegadas hasta las 18 horas, momento en que se iniciaron los antibióticos según las guías establecidas. Los antibióticos se mantuvieron hasta el parto.

La variable principal estudiada fue la corioamnionitis clínica, definida como fiebre intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$ más al menos dos criterios adicionales (hipersensibilidad uterina, leucocitosis $>15.000/\text{mm}^3$, taquicardia fetal o líquido amniótico maloliente). Como variables secundarias maternas se analizaron la endometritis puerperal, las infecciones periparto totales, la fiebre intraparto y una variable compuesta de morbilidad materna posparto. En cuanto a las variables neonatales, se evaluó una variable compuesta que incluía sepsis neonatal con cultivo positivo, ingreso en UCIN, tratamiento antibiótico empírico, realización de screening de sepsis y hospitalización prolongada relacionada con infección. Adicionalmente se realizaron cultivos de frotis corioamniótico para análisis microbiológico.

Las características basales de ambos grupos fueron comparables en todas las variables demográficas y clínicas analizadas, sin diferencias significativas en edad materna, índice de masa corporal, paridad, semana de gestación al parto o comorbilidades como diabetes mellitus o hipertensión. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al uso de anestesia epidural, recuento leucocitario al ingreso o niveles de proteína C reactiva basales.

2.3 Resultados

Respecto a la variable principal, la corioamnionitis clínica fue significativamente menor en el grupo que recibió ampicilina con gentamicina, presentándose en solo 1 de 102 pacientes (1.0%) comparado con 8 de 102 pacientes (7.8%) en el grupo que recibió ampicilina sola, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.035$). El riesgo relativo fue de 0.12 (intervalo de confianza del 95%: 0.02-0.98), lo que implica una reducción del 88% en el riesgo relativo. El número necesario a tratar para prevenir un caso de corioamnionitis clínica fue de 14.7 pacientes (IC 95%: 10.2-27.0), lo cual representa un beneficio clínicamente relevante.

En cuanto a las variables secundarias maternas, el grupo que recibió el régimen combinado de ampicilina y gentamicina presentó tasas significativamente menores de fiebre intraparto, con un 8.0% comparado con el 18.0% del grupo de ampicilina sola ($p=0.036$). Del mismo modo, las infecciones periparto totales (definidas como corioamnionitis o endometritis) fueron notablemente inferiores en el grupo de tratamiento combinado, alcanzando solo el 1.0% frente al 9.8% del grupo control

($p=0.005$). La variable compuesta de morbilidad materna posparto también mostró diferencias significativas, con una incidencia del 0% en el grupo de ampicilina-gentamicina frente al 5.9% en el grupo de ampicilina sola ($p=0.029$). Asimismo, ninguna paciente del grupo de intervención requirió hospitalización superior a 5 días por causas infecciosas, mientras que esto ocurrió en el 5.9% del grupo control ($p=0.029$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la vía del parto, la duración de la RPM, el intervalo entre la RPM y la administración de oxitocina, o el número de dosis de ampicilina administradas.

En relación con la variable principal, la incidencia de corioamnionitis clínica fue significativamente menor en el grupo que recibió ampicilina combinada con gentamicina en comparación con el grupo que recibió ampicilina sola: 1.0% versus 7.8% respectivamente, con una $p=0.035$. El riesgo relativo fue de 0.12 con un intervalo de confianza del 95% de 0.02 a 0.98, y el número necesario a tratar para prevenir un caso de corioamnionitis clínica fue de 14.7 pacientes, con un intervalo de confianza del 95% de 10.2 a 27.0.

En cuanto a las variables secundarias maternas, el grupo que recibió el régimen combinado de ampicilina y gentamicina mostró tasas significativamente menores de fiebre intraparto, con un 8.0% frente al 18.0% del grupo control ($p=0.036$). Asimismo, la incidencia de infecciones periparto totales, que incluían tanto corioamnionitis como endometritis, fue notablemente inferior en el grupo de intervención: 1.0% versus 9.8% ($p=0.005$). La hospitalización relacionada con infección superior a 5 días también fue menos frecuente en el grupo tratado con ambos antibióticos, con un 0% frente al 5.9% ($p=0.029$). Además, la variable compuesta de morbilidad materna posparto fue significativamente menor en el grupo de ampicilina-gentamicina: 0% versus 5.9% ($p=0.029$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a endometritis puerperal, infecciones del sitio quirúrgico, o uso de antibióticos en las primeras 24 horas posparto. Tampoco hubo diferencias en la vía del parto, la administración de oxitocina, el intervalo entre la RPM y la administración de oxitocina, la duración total de la RPM, el número de dosis de ampicilina administradas, ni en la duración total de la profilaxis antibiótica.

Respecto a los resultados neonatales, la variable compuesta de resultado adverso neonatal fue menos frecuente en el grupo que recibió ampicilina y gentamicina: 10.8%

versus 21.6% ($p=0.036$), con un riesgo relativo de 0.50 e intervalo de confianza del 95% de 0.15 a 0.85. La necesidad de realizar un screening de sepsis fue significativamente menor en el grupo de intervención: 7.8% frente a 17.6% ($p=0.036$), con un riesgo relativo de 0.44. Además, la mediana de la estancia hospitalaria en la UCIN fue más corta en el grupo tratado con ambos antibióticos: 3.0 días versus 3.5 días ($p=0.047$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en las tasas de pH de cordón umbilical inferior a 7.1, puntuación de Apgar menor de 7 a los 5 minutos, ingresos en UCIN, fiebre neonatal, administración de antibióticos en UCIN, niveles de leucocitos, proteína C reactiva superior a 1 mg/dL, o necesidad de soporte ventilatorio. De manera similar, la proporción de neonatos con hospitalización relacionada con infección superior a 5 días fue comparable entre ambos grupos. Es importante destacar que no se registraron casos de sepsis neonatal precoz ni muertes neonatales en ninguno de los dos grupos.

El análisis por protocolo, que incluyó 91 pacientes que recibieron ampicilina y gentamicina y 95 que recibieron ampicilina sola (excluyendo aquellas que parieron antes de las 18 horas y no llegaron a recibir antibióticos), mostró resultados consistentes con el análisis por intención de tratar, confirmando la validez de los hallazgos principales.

Los estudios microbiológicos proporcionaron información valiosa que respalda los hallazgos clínicos. La frecuencia de cultivos positivos para Enterobacteriaceae en las muestras de frotis corioamniótico fue significativamente menor en el grupo tratado con ampicilina y gentamicina: 20% versus 51% ($p<0.001$). Este hallazgo es particularmente relevante ya que la tasa de resistencia a ampicilina entre las Enterobacteriaceae aisladas fue del 80% en ambos grupos, mientras que ninguna de las Enterobacteriaceae mostró resistencia a gentamicina. Estos resultados permanecieron estadísticamente significativos incluso después de aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. No se observaron efectos adversos relacionados con la administración de antibióticos en ninguno de los dos grupos.

El análisis de regresión logística multivariante para predecir la corioamnionitis clínica, tras controlar por diversas variables confusoras, demostró que el uso de ampicilina y gentamicina se asoció de manera independiente con un menor riesgo de desarrollar esta complicación, con un odds ratio de 0.07 e intervalo de confianza del 95% de 0.01 a 0.8

($p=0.033$). El otro predictor significativo identificado fue la duración prolongada de la RPM, con un odds ratio de 1.2 e intervalo de confianza del 95% de 1.1 a 1.3 ($p=0.027$), lo que confirma que a mayor tiempo desde la rotura de membranas, mayor es el riesgo de desarrollar corioamnionitis.

3.- Comentario:

Este ensayo clínico aleatorizado aporta evidencia científica de nivel I que demuestra la superioridad del régimen combinado de ampicilina y gentamicina frente a la ampicilina en monoterapia para la profilaxis antibiótica en gestantes con rotura prematura de membranas a término. Los hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas, ya que cuestionan directamente las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica en este contexto.

Entre las principales fortalezas del estudio destaca su diseño como ensayo clínico aleatorizado, que representa el máximo nivel de evidencia científica para evaluar intervenciones terapéuticas. Además, aborda una pregunta clínica altamente relevante que hasta ahora carecía de evidencia prospectiva específica. El tamaño muestral fue calculado adecuadamente para detectar diferencias en la variable principal, y el análisis estadístico fue robusto, incluyendo tanto análisis por intención de tratar como por protocolo. Un aspecto particularmente valioso es la inclusión de estudios microbiológicos mediante cultivos de frotis corioamniótico, que proporcionan un respaldo biológico a los hallazgos clínicos y permiten comprender mejor los mecanismos subyacentes a las diferencias observadas. El número necesario a tratar de 14.7 pacientes para prevenir un caso de corioamnionitis clínica es clínicamente relevante y factible desde el punto de vista de la implementación práctica, especialmente considerando que la gentamicina es un fármaco económico, ampliamente disponible y de fácil administración.

Sin embargo, el estudio también presenta limitaciones importantes que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, se trata de un estudio abierto, sin enmascaramiento de los investigadores ni de las pacientes respecto al tratamiento asignado, lo que puede introducir sesgos de detección, particularmente en variables subjetivas como la sospecha clínica de corioamnionitis. Aunque la variable principal está bien definida, la ausencia de cegamiento puede haber influido en su evaluación. En

segundo lugar, aunque el estudio fue diseñado con un tamaño muestral adecuado para la variable principal, carece de poder estadístico suficiente para detectar diferencias en eventos poco frecuentes pero críticos como la sepsis neonatal precoz, que no ocurrió en ninguno de los dos grupos. Esto limita nuestra capacidad para evaluar el impacto del régimen antibiótico en este resultado clínico de especial relevancia.

Otra limitación relevante es la ausencia de seguimiento a largo plazo de los recién nacidos, lo que impide evaluar posibles efectos adversos de la gentamicina relacionados con ototoxicidad o nefrotoxicidad, que aunque son poco frecuentes, podrían tener consecuencias importantes para el desarrollo del niño. Además, no se realizó ninguna evaluación del impacto de la exposición a antibióticos de amplio espectro sobre la microbiota intestinal neonatal, aspecto cada vez más reconocido como relevante para la salud a corto y largo plazo. El diseño del estudio, con aleatorización entre las 12 y 18 horas post-RPM en lugar de exactamente a las 18 horas, resultó en que aproximadamente el 10% de las pacientes del grupo de intervención y el 7% del grupo control parieran antes de recibir los antibióticos, aunque este aspecto fue adecuadamente manejado mediante el análisis por intención de tratar.

El uso de variables compuestas tanto maternas como neonatales, aunque es una práctica habitual en investigación clínica para aumentar el poder estadístico, dificulta la interpretación específica de qué componentes individuales de estas variables contribuyen más a las diferencias observadas. Finalmente, al tratarse de un estudio unicéntrico realizado en Israel, la generalización de los resultados a otros contextos geográficos y poblacionales puede ser limitada, especialmente considerando que los patrones de resistencia antibiótica pueden variar significativamente entre diferentes regiones.

Las implicaciones clínicas de este estudio son considerables y merecen una reflexión profunda. Los resultados sugieren fuertemente que las guías actuales de profilaxis antibiótica en RPM a término podrían estar proporcionando una cobertura subóptima frente a los patógenos actualmente más prevalentes. El hallazgo de que el 51% de los cultivos corioamnióticos en el grupo control fueron positivos para Enterobacteriaceae, con una tasa de resistencia a ampicilina del 80%, es particularmente alarmante y refleja un cambio epidemiológico significativo que no ha sido adecuadamente incorporado en las recomendaciones de práctica clínica. La sensibilidad del 100% de las

Enterobacteriaceae a gentamicina observada en este estudio es tranquilizadora, aunque subraya la necesidad de establecer sistemas de vigilancia para monitorizar la evolución de los patrones de resistencia si este régimen se implementara de forma más amplia.

Desde una perspectiva de salud pública, la prevención de la corioamnionitis tiene implicaciones que van más allá de la morbilidad inmediata, ya que esta complicación se ha asociado con un mayor riesgo de sepsis neonatal precoz y tardía, así como con consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo, incluyendo mayor riesgo de parálisis cerebral, encefalopatía, trastornos del neurodesarrollo, autismo y discapacidad intelectual. Por tanto, estrategias efectivas de prevención de corioamnionitis podrían tener un impacto positivo no solo en los resultados perinatales inmediatos sino también en la salud infantil a largo plazo.

Mirando hacia el futuro, este estudio abre importantes líneas de investigación que deberían ser prioritarias. En primer lugar, se necesitan ensayos clínicos multicéntricos con mayor poder estadístico que permitan evaluar de manera más robusta el impacto del régimen combinado en la sepsis neonatal precoz, un desenlace crítico que este estudio no pudo valorar adecuadamente. Estos estudios deberían incluir además un seguimiento prospectivo a largo plazo de los recién nacidos expuestos a gentamicina para evaluar de manera sistemática posibles efectos adversos sobre el desarrollo auditivo y la función renal. También sería fundamental realizar estudios sobre el impacto de la exposición perinatal a antibióticos de amplio espectro en la microbiota intestinal neonatal y sus posibles consecuencias para la salud del niño.

Desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica, es crucial establecer programas de monitorización continua de los patrones de resistencia antibiótica de las Enterobacteriaceae a la gentamicina, especialmente si este régimen se implementara de forma más amplia, para detectar precozmente cualquier tendencia hacia el aumento de resistencias. Los análisis de coste-efectividad serían también necesarios para evaluar el impacto económico del régimen combinado en comparación con la monoterapia, considerando no solo los costes directos de los antibióticos sino también los costes asociados a las complicaciones evitadas. Finalmente, la validación externa de estos hallazgos en diferentes poblaciones y contextos geográficos es esencial antes de considerar cambios en las guías de práctica clínica a nivel internacional.

En conclusión, este ensayo clínico aleatorizado proporciona evidencia sólida de que la profilaxis con ampicilina y gentamicina es superior a la ampicilina en monoterapia para reducir la morbilidad infecciosa materna y neonatal en gestantes con rotura prematura de membranas a término. Los autores concluyen acertadamente que "es momento de reconsiderar el régimen profiláctico antimicrobiano en RPM a término", una afirmación que los datos parecen respaldar de manera convincente. Sin embargo, antes de recomendar la implementación rutinaria de este régimen en la práctica clínica habitual, es necesario considerar cuidadosamente las limitaciones del estudio, particularmente la falta de datos sobre seguridad neonatal a largo plazo y el riesgo potencial de desarrollo de resistencias antibióticas. La decisión de modificar las guías actuales debe basarse en una evaluación equilibrada de los beneficios demostrados, los riesgos potenciales y la necesidad de más evidencia en aspectos específicos. Mientras tanto, estos hallazgos deberían estimular una discusión más amplia sobre la necesidad de actualizar nuestras estrategias de profilaxis antibiótica para reflejar la realidad epidemiológica actual de las infecciones periparto.