



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Breves de la academia

## Comentario sobre “Estudio aleatorizado sobre el efecto de la profilaxis antibiótica en la fiebre epidural durante el trabajo de parto”



### Comment on: A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural-related fever in labor

Eduardo Kattan y Hector J. Lacassie\*

División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Región Metropolitana, Chile

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 22 de junio de 2015

Aceptado el 28 de enero de 2016

#### Introducción

Este trabajo presenta un análisis crítico del artículo de Sharma et al.<sup>1</sup>.

La analgesia neuroaxial es la técnica de elección para el manejo del dolor durante el trabajo de parto (TP)<sup>2</sup>. Recientemente algunos reportes sugieren una asociación entre la analgesia epidural (AE) y el desarrollo de fiebre materna<sup>3</sup>. Posibles etiologías incluyen: aumento del consumo metabólico, disminución de la pérdida de calor por la no hiperventilación secundaria al alivio del dolor, cambios termorregulatorios inducidos por la AE, efectos directos de los anestésicos locales en el sistema nervioso central, parálisis de las glándulas sudoríparas que disminuyen la pérdida de calor, procesos inflamatorios no infecciosos e infecciones intra-parto, entre otras<sup>1</sup>.

Las consecuencias de la fiebre materna durante el TP incluyen mayores evaluaciones neonatales para sepsis, uso

de antibióticos maternos, neonatales y estadías hospitalarias prolongadas<sup>4</sup>. Los microorganismos, usualmente aislados en un proceso infeccioso como la corioamnionitis, incluyen agentes aerobios y anaerobios<sup>5</sup>.

#### Objetivo del estudio

Evaluar la relación entre la AE del TP, la presencia de fiebre intra-parto y el posible rol de un componente infeccioso.

#### Diseño del estudio

Se diseñó un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, unicéntrico y doble ciego. Previa autorización del comité de ética, se reclutaron 400 embarazadas de término, ASA I-II, con feto en posición cefálica, en TP espontáneo, en su primera etapa, que desearan AE. No describen criterios de exclusión.

\* Autor para correspondencia: Departamento de Anestesiología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Marcoleta 367, piso 3.º, Santiago, Chile.

Correo electrónico: lacassie@med.puc.cl (H.J. Lacassie).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.01.005>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las pacientes fueron distribuidas al azar en 2 grupos: cefoxitina 2 g vía endovenosa o solución salina, repitiendo la dosis cada 6 h. A continuación se realizó la punción epidural. Se administró bupivacaína 0,25% en dosis sucesivas de 3 ml y se mantuvo una AE continua, para lograr un nivel T10 sensitivo.

El manejo obstétrico incluyó rotura artificial de membranas, aceleración oxitócica y tactos vaginales cada 2 h. La temperatura fue medida con un termómetro timpánico. Si las pacientes presentaban fiebre, se administró ampicilina y gentamicina en dosis para tratamiento de corioamnionitis, hasta cumplir 24 h sin fiebre. En los neonatos de embarazadas febriles o con sospecha de sepsis (a discreción del neonatólogo), se realizó estudio de sepsis y administraron de antibióticos durante 48 h.

Las placentas fueron evaluadas por un patólogo, ciego a la aleatorización. Se evaluó, en ellas, la presencia de infiltración neutrofílica y corioamnionitis, su gravedad y la presencia de funisitis (inflamación e infiltración neutrofílica del cordón umbilical).

El desenlace primario fue fiebre materna ( $>38^{\circ}\text{C}$  de temperatura timpánica). Los secundarios: características del TP, histopatología placentaria y resultados neonatales. Se realizaron pruebas estadísticas estándar, se ocultó la secuencia de aleatorización, se analizó sin intención de tratar y fue financiado por fondos departamentales.

## Resultados

Los grupos fueron semejantes en las variables iniciales, aunque la etnia afroamericana fue significativamente mayor en el grupo placebo. Las 400 pacientes completaron el estudio, pero solo 305 placentas (75,5%) se analizaron histopatológicamente. No hubo diferencias en la incidencia de fiebre entre los grupos (38 y 40%;  $p = \text{no significativo [ns]}$ ). El número de tactos vaginales fue similar (factor de riesgo de corioamnionitis) y el 15% requirió intervención por cesárea. Los tiempos de duración de la primera y segunda etapa del TP, tiempo desde la analgesia hasta el parto, de rotura de membranas y el número de pacientes con  $\text{TP} > 10 \text{ h}$  fue semejante ( $p = \text{ns}$ ).

En la histopatología, el uso de cefoxitina no tuvo efecto en la incidencia de infiltración neutrofílica (45 vs. 48%;  $p = \text{ns}$ ). Al subdividir las pacientes en grupos fiebre vs. no fiebre, el primero presentó más infiltración neutrofílica placentaria (46 vs. 23%;  $p < 0,001$ ), más corioamnionitis y funisitis.

En los neonatos no hubo diferencias en cuanto a peso, temperatura, puntaje de Apgar, gases umbilicales arteriales, ni admisión a una unidad de cuidados intensivos (UCI). El análisis de subgrupo de pacientes con vs. sin fiebre, el primero presentó significativamente más neonatos con puntaje de Apgar  $\leq 7$  al minuto (14 vs. 8%;  $p = 0,013$ ), diferencia que se perdió a los 5 min. No hubo diferencia en gases umbilicales arteriales, ni en admisión a la UCI.

## Comentario de los revisores

Este estudio presenta un bajo riesgo de sesgo, ya que fue prospectivo, unicéntrico, aleatorizado, con secuencia de aleatorización oculta para pacientes y tratantes, contando con adjudicadores de desenlaces ciegos. Destaca que no mencionan

criterios de exclusión, y explican por qué 98 placentas no estuvieron disponibles, lo que pudiera cambiar los resultados al no contar con el 25% de las muestras.

Aproximadamente el 40% de las embarazadas que solicitaron AE presentaron fiebre, cifra que no varió con el uso de antibióticos. Tampoco alteró los resultados histopatológicos ni neonatales. Es decir, la etiología de la fiebre es muy poco probable que sea de origen infeccioso. Sin embargo, al subdividir los grupos según la presencia de ella, en el grupo con fiebre hubo un mayor nivel de infiltración neutrofílica, mayor corioamnionitis histológica y más incidencia de Apgar menor a 7 al primer minuto, lo que es esperable que ocurra en pacientes con infección. Este análisis de subgrupo no responde a la pregunta original del trabajo, sino que da cuenta de un hallazgo clínico que debe ser reportado.

Existen algunas limitaciones. En primer lugar, la elección del antibiótico: la cefoxitina es una cefalosporina de segunda generación, con actividad bacteriostática anti-Gram positivos, Gram negativos y anaerobios, que no presenta actividad contra *Chlamydia trachomatis*<sup>6</sup>, lo que podría explicar la ausencia de respuesta al tratamiento. En segundo lugar, llama la atención la alta tasa de fiebre materna (que llega hasta el 40%), incluso comparado con resultados previos del mismo grupo<sup>3</sup>. Podría ser explicado, en parte, por el método de medición de temperatura (timpánica), el cual podría aumentar la tasa de falsos positivos o bien, los criterios diagnósticos de fiebre son poco estrictos. Como sea, es muy superior a las tasas que habitualmente se ven en nuestra práctica habitual, lo que genera dudas si las incidencias reportadas son por el efecto Hawthorne (que corresponde a un factor psicológico involucrado en la investigación con humanos, en la que los sujetos de estudio muestran modificaciones en su conducta o variable a medir, por el mero hecho de saber que están siendo parte de un estudio y no secundario a la manipulación de la variable estudiada)<sup>7</sup> o realmente es de la magnitud reportada. Dado esto, hubiese sido interesante contar con otros métodos de estudio que hayan permitido concluir resultados más robustos. Por ejemplo, el cultivo microbiológico de muestras placentarias o la determinación de marcadores séricos de inflamación como interleuquinas<sup>8</sup>, evaluando sus cambios en relación a la administración de antibióticos profilácticos.

Parece necesario explorar otras alternativas fisiopatológicas que expliquen la etiología de la fiebre, y así proponer opciones terapéuticas concordantes, como por ejemplo, el potencial efecto protector del sulfato de magnesio frente a la fiebre durante el TP<sup>8</sup> o el uso de dexametasona epidural asociada a la analgesia del TP<sup>9</sup>. Sin embargo, se necesitan más estudios de buena calidad metodológica antes de recomendar su uso rutinario.

En conclusión, en primigestas de término, en TP espontáneo, la fiebre asociada a AE presenta un componente inflamatorio, demostrado por la presencia de inflamación placentaria, que no disminuyó con la administración de antibióticos profilácticos, lo que hace poco probable la etiología infecciosa.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

---

1. Sharma SK, Rogers BB, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural-related fever in labor. *Anesth Analg*. 2014;118:604-10.
2. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD000331.
3. Philip J, Alexander JM, Sharma SK, Leveno KJ, McIntire DD, Wiley J. Epidural analgesia during labor and maternal fever. *Anesthesiology*. 1999;90:1271-5.
4. Lieberman E, Lang J, Richardson DK, Frigoletto FD, Heffner LJ, Cohen A. Intrapartum maternal fever and neonatal outcome. *Pediatrics*. 2000;105:8-13.
5. Ovalle SA, Gómez MR, Martínez TM, Kakarieka WE, Fuentes GA, Aspillaga MC, et al. Outcome of microbial invasion of amniotic cavity in the preterm premature rupture of membranes [Article in Spanish]. *Rev Med Chil*. 2005;133:51-61.
6. Jemsek JG, Harrison F. Ampicillin/sulbactam vs. cefoxitin for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1997;5:319-25.
7. McCarney R, Warner J, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne effect: A randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:30.
8. Lange E, Wong C, Segal S, Pancaro C, Toledo P. Association between the administration of intrapartum magnesium and the incidence of intrapartum fever. En: *Society of Obstetric Anesthesia 47th Annual Meeting; May 13-17 2015; Abstract 1076*. 2015.
9. Wang LZ, Hu XX, Liu X, Qian P, Ge JM, Tang BL. Influence of epidural dexamethasone on maternal temperature and serum cytokine concentration after labor epidural analgesia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:40-3.