

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Eficacia y seguridad de la Azitromicina para prevenir sepsis y muerte neonatal: Revisión sistemática y metaanálisis.

Àrea de Investigación:

Mortalidad materna e infantil

Autor:

Vega Vargas, Juan Jesús Martín

Jurado Evaluador:

Presidente: Cotera Orbegoso, Sarvia Inés

Secretario: Jara Morillo, Jorge Luis

Vocal: Muguerra Alayo, Roger Gonzalo

Asesor:

Chávez Cruzado, Edward Valdemar

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5379-8624>

TRUJILLO - PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 26/11/2024

Eficacia y seguridad de la Azitromicina para prevenir sepsis y muerte neonatal: Revisión sistemática y metaanálisis.

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

INDICE DE SIMILITUD

9%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

9%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 2%

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, **Chávez Cruzado Edward Valdemar**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Eficacia y seguridad de la Azitromicina para prevenir sepsis y muerte neonatal: Revisión sistemática y metaanálisis.”**, autor **Juan Jesús Martín Vega Vargas**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 9%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el jueves 29 de noviembre del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 29 de noviembre del 2024

ASESOR

Dr. Chávez Cruzado Edward Valdemar

DNI: 18058364

ORCID: [https://orcid.org/0000-0001-](https://orcid.org/0000-0001-5379-8624)

[5379-8624](https://orcid.org/0000-0001-5379-8624)

FIRMA:


Dr. Edward Chávez Cruzado
MEDICO CIRUJANO
C.M.P. 31338

AUTOR

Juan Jesús Martín Vega Vargas

DNI: 73069016

FIRMA:



DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a Elizabeth y Andersen, mis padres, quienes, a pesar de la separación física, han sido mi principal fuente de motivación, apoyo inquebrantable e inspiración durante todo mi proceso educativo. Ambos me enseñaron que la perseverancia es más importante que cualquier adversidad e incluso más que el talento de otras personas; al final, el esfuerzo siempre tiene su recompensa. Su aliento y amor en los momentos más declives de la carrera fue mi pilar para seguir levantándome ante cualquier adversidad y lograr poco a poco mis metas.

A mi hermana Sarita que me apoyaba en las situaciones que estaba muy saturado con mis trabajos o se encargaba de cosas laborales cuando yo no podía, también le agradezco por ser un gran pilar como compañía en las veces que me sentía solo en casa durante la carrera.

A mi novia Yubely, quien ha brindado su apoyo sin reservas en los desafíos que enfrenté durante mi carrera, gracias a su paciencia, comprensión y perseverancia. Fue uno de mis pilares más relevantes para poder concluir mi carrera, me ayudó a mejorar muchos aspectos como persona, estudiante y profesional.

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a dios por darme salud y fuerzas, así como por orientarme y brindarme claridad en cada decisión que necesitaba tomar, de esa manera permitiéndome finalizar con éxito y esmero mi carrera profesional.

Agradezco a mi familia, que siempre estuvo a mi lado, brindándome su apoyo y la fuerza suficiente para seguir adelante y de esa manera alcanzar todos mis propósitos en esta vida.

Para mi pareja, por su amor inmenso, afecto y tolerancia. Gracias por conmemorar conmigo cada éxito, sin importar la magnitud, por permanecer siempre a mi lado en los momentos más complicados, por ser mi compañera, mi respaldo y la motivación de mi fuerza para superar cada obstáculo que encontré durante mi trayectoria.

Completamente agradecido con las personas que he conocido durante toda la carrera, que me enseñaron en quienes puedo confiar y en qué tipo de personalidades debo tener cuidado. Agradecido con mi grupo de amigos que hice en la universidad e internado, Mauro, Coba, Alexander, Phool, Rodrigo, Junior, Jhonatan, Cesar, Romero, Miñano y Víctor que me apoyaron y me siguen apoyando en las veces que los necesito. Y mi completo agradecimiento a mis amigas Jhuliana, Angie, Jessica y Gabriela por estar presente en la carrera apoyándome en todo momento.

A mi asesor, el Dr. Edward Chávez Cruzado, y Coasesor al Dr. Iván Vizconde Gonzales por brindarme su valioso tiempo, conocimiento y apoyo para poder desarrollar este trabajo de investigación.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la azitromicina comparado con placebo para prevenir la sepsis y muerte neonatal.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en seis bases de datos de ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de la azitromicina para la sepsis y muerte neonatal. Los desenlaces primarios evaluados fueron el desarrollo de sepsis y mortalidad neonatal. El desenlace secundario fue la seguridad del tratamiento evaluada por los eventos adversos reportados. Se utilizaron medidas de riesgo relativo (RR) como medida de estimación de los resultados.

Resultados: Se incluyeron cuatro ensayos clínicos que incluyeron a 42.235 recién nacidos. La tasa de sepsis neonatal fue de 7,3% para el grupo que recibió azitromicina y de 7,2% para el grupo que recibió placebo (RR: 1,03; IC 95%: 0,96-1,10; $p = 0,47$; $I^2 = 0\%$). La tasa de mortalidad neonatal fue de 1,3% para el grupo que recibió azitromicina y de 1,3% para el grupo que recibió placebo (RR: 1,02; IC 95%: 0,86-1,20; $p = 0,84$; $I^2 = 0\%$).

Conclusión: En comparación con el placebo, la azitromicina no redujo la sepsis y mortalidad neonatal. Se necesitan más estudios en entornos clínicos de bajos recursos para establecer la utilidad de esta intervención.

Palabras claves: Azitromicina; Sepsis; Mortalidad neonatal; Revisión sistemática.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy and safety of azithromycin compared to placebo in preventing sepsis and neonatal death. **Materials and methods:** A systematic search of six databases for clinical trials comparing the efficacy and safety of azithromycin for sepsis and neonatal death was performed. The primary outcomes assessed were the development of sepsis and neonatal mortality. The secondary outcome was treatment safety as assessed by reported adverse events. Relative risk (RR) measures were used as a measure of outcome estimation. **Results:** Four clinical trials involving 42,235 newborns were included. The rate of neonatal sepsis was 7.3% for the group receiving azithromycin and 7.2% for the group receiving placebo (RR: 1.03; IC 95%: 0.96-1.10; $p = 0.47$; $I^2 = 0\%$). The neonatal mortality rate was 1.3% for the group receiving azithromycin and 1.3% for the group receiving placebo (RR: 1.02; IC 95%: 0.86-1.20; $p = 0.84$; $I^2 = 0\%$). **Conclusion:** Compared to placebo, azithromycin does not reduce neonatal sepsis and mortality. Further studies in low-resource clinical settings are needed to establish the utility of this intervention.

Keywords: Azithromycin; Sepsis; Neonatal mortality; Systematic review.

ÍNDICE

DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
I. INTRODUCCIÓN	9
I.1. Enunciado del Problema	14
I.2. Objetivos	14
I.3. Hipótesis	14
II. MATERIALES Y MÉTODOS	15
II.1. Diseño de estudio	15
II.2. Unidad de análisis	15
II.3. Operacionalización de variables	16
II.4. Procedimientos y técnicas	18
II.5. Plan de análisis de datos	21
II.6. Aspectos éticos	22
III. RESULTADOS	22
IV. DISCUSIÓN	29
V. CONCLUSIÓN	33
VI. RECOMENDACIONES	34
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
VIII. ANEXOS	44

I. INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta los avances en atención perinatal y las medidas preventivas neonatales, la sepsis sigue siendo a nivel mundial una de las principales causas de morbilidad especialmente en los recién nacidos (1,2), con resultados desfavorables en el transcurso de su desarrollo; recientemente este síndrome ha sido reconocido como una prioridad de salud por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3).

La sepsis neonatal es una enfermedad que resulta de una infección sistémica, relacionada con factores de riesgo de la madre, el neonato y del entorno hospitalario, debido a la entrada y multiplicación de microorganismos como bacterias, hongos o virus en la sangre del recién nacido (4–6). A nivel global, se ha registrado en el 2018 una prevalencia de 2202 por cada 100 000 nacidos vivos, afectando a 3,0 millones de nacidos por año (7) y en el año 2019 según los datos de la OMS reportaron que a nivel mundial murieron 2,4 millones de bebés durante el primer mes de vida, de las cuales las infecciones fueron las más frecuentes, incluyendo la sepsis (8). La OMS informa que en América Latina y el Caribe, el 75% de las muertes neonatales ocurren dentro de la primera semana de vida, lo que representa el 47% del total de fallecimientos en niños menores de cinco años (6). En el Perú, el 64% de las muertes infantiles suele ocurrir en el primer mes de vida, siendo así la sepsis neonatal la segunda causa más frecuente en el país (9).

El riesgo de contraer sepsis aumenta con la disminución de la edad gestacional y con el bajo peso al nacer, por ello la frecuencia de este síndrome es frecuente en recién nacidos prematuros y/o con bajo peso al nacer, pero en menos porcentaje afecta a recién nacidos a término y prematuros tardíos (10,11).

Hay formas de clasificar a la sepsis neonatal, según su vía de transmisión puede ser vertical: cuando los microorganismos que lo ocasionan están localizados en el canal vaginal y el feto lo contrae por transmisión ascendente; o de transmisión nosocomial: cuando el recién nacido adquiere los microorganismos del medio intrahospitalario (12). La otra forma de clasificar es según el tiempo de inicio de los síntomas, siendo la sepsis temprana aquella infección que aparece dentro las primeras 72 horas postparto; o sepsis tardía, aquella infección neonatal que aparece después de las 72 horas post parto (12,13). Es de vital relevancia esta clasificación porque los factores de riesgo y agentes etiológicos son variables para conllevar a una infección neonatal (14).

Teniendo en cuenta lo descrito se considera el uso de antibióticos para reducir las infecciones y posibles complicaciones maternas y neonatales (15,16). Dentro de estos tratamientos se está explorando el beneficio de la azitromicina, que es un antibiótico macrólido de amplio espectro antimicrobiano y con propiedades antiinflamatorias, que puede ayudar a prevenir y tratar las infecciones bacterianas (17).

Ye H, et al realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 6 ensayos controlados aleatorizados (ECAs), que incluyeron un total 44.448 madres y 44.820 recién nacidos donde comparan la azitromicina oral o intravenosa frente al placebo, cuyo resultado de sepsis materna fue significativamente menor en el grupo de azitromicina con un Odds ratio (OR) de 0,65 (IC 95%, 0,55-0,77, $p < 0,001$), menor incidencia de infecciones cutáneas neonatales en el grupo de azitromicina con respecto a los que recibieron placebo con un OR de 0,48 (IC 95%: 0,35-0,65, $p < 0,001$) pero no hubo diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a la muerte neonatal con OR 1,03 (IC 95%: 0,87-1,21,

$p < 0,770$). De esta manera concluyeron que la azitromicina durante el parto reduce la incidencia de sepsis maternas e infecciones cutáneas neonatales, pero no las muertes neonatales (18).

Kuitunen I, et al realizaron una revisión sistemática con metaanálisis sobre el uso de azitromicina intraparto para prevenir la sepsis y muertes maternas y neonatales, consta de 5 ECAs donde se incluyó un total de 44.190 mujeres y 44565 neonatos, hicieron una comparación entre azitromicina y placebo. En 4 estudios usan la azitromicina por vía oral y en un estudio la azitromicina endovenosa, y la dosificación variaba entre 500 mg y 2 gramos; en los resultados neonatales evidenciaron que el riesgo absoluto de mortalidad neonatal fue de 0.7% en el grupo de azitromicina y de 0.8% en el grupo de placebo (RR 0,94; IC 95%, 0,76-1,16) y que la tasa de sepsis neonatal fue de 7.6 % en el grupo de azitromicina y de 7.4 % en el grupo placebo (RR 1.02; IC 95 % 0.96-1.09), es por ello por lo que concluyeron que la administración intraparto de azitromicina a la madre no reduce la sepsis neonatal ni las tasas de mortalidad (19).

Oluwalana C, et al realizaron un ensayo de doble ciego donde su población fue de 829 madres y 830 recién nacidos en el cual se administró azitromicina 2 gramos por vía oral en dosis única y se evidenció menos infecciones maternas en el grupo de azitromicina con un RR 0,40 (IC 95%, 0,12-0,70, $p = 0,002$). Y con respecto a los recién nacidos, la infección fue menor en el grupo de azitromicina frente a los de placebo que fue de 18,1 y 23,8% respectivamente, con un RR 0,76 (IC 95%, 0,58-0,99, $p = 0,052$). Concluyendo de esta manera que la administración de azitromicina si disminuye las infecciones maternas y neonatales (20). Mientras que en otro ensayo aleatorizado multicéntrico concluyeron que la adición de azitromicina reducía significativamente las

infecciones maternas después de una cesárea electiva mas no en los neonatos (21).

Tita A. et al desarrollaron un ensayo clínico aleatorizado en 29.278 gestantes y observaron que la administración oral de azitromicina resultó en un riesgo significativamente menor de sepsis o mortalidad materna en comparación con el grupo que recibió placebo. Sin embargo, se registró un impacto limitado en los casos de sepsis o muerte en los recién nacidos porque en los resultados dentro de las 4 semanas se presentó en 1.540 de 14.658 lactantes del grupo de azitromicina versus 1.526 de 14.756 lactantes en el grupo de placebo (22).

Roca A. et al realizaron un ensayo clínico aleatorizado en Gambia y Burkina entre octubre de 2017 y mayo del 2021 en 2 centros de salud gubernamentales y 8 centros de salud periféricos. De 11983 parturientas y 11.764 nacidos vivos, la incidencia de mortalidad neonatal fue similar en el grupo de azitromicina vs placebo (1,3% vs 1,3%; RD: 0,02 [IC 95%: -0,38 a 0.43]; OR, 1,02 [IC 95%: 0,74 a 1,40]; p = 0,920), y la incidencia de sepsis neonatal fue similar en el grupo de azitromicina de 2.1% vs placebo de 1,9% (DR: 0,09; IC 95%: -0,39 a 0,57]; OR, 1,06 [IC 95%: 0,80 a 1,38]; p = 0,70). Por ende, concluyeron que la azitromicina administrada por vía oral durante el trabajo de parto no reducía la sepsis ni la mortalidad neonatal (23).

A pesar de que la azitromicina no cubre todos los agentes etiológicos típicamente asociados con la sepsis neonatal, su amplio espectro de acción contra patógenos bacterianos y su demostrado impacto en la reducción de la mortalidad infantil y la carga bacteriana en estudios previos (24,25) sugieren un posible beneficio en la prevención de la sepsis neonatal. En particular, Keenan JD, et al. encontró que la administración masiva de azitromicina en campañas de control de tracoma

en África subsahariana redujo la mortalidad infantil, especialmente en niños menores de 6 meses (26). Además, investigaciones recientes han evidenciado que la administración de azitromicina durante el trabajo de parto puede reducir la carga de bacterias grampositivas en la madre y el recién nacido (20,27), lo que podría implicar un beneficio indirecto en la prevención de infecciones neonatales. La evidencia actual sigue siendo limitada y, en algunos casos, contradictoria. La variabilidad en las poblaciones estudiadas, el tamaño de muestra incluidos en los estudios y los desenlaces evaluados hacen que sea difícil llegar a conclusiones definitivas. Esto respalda la necesidad de explorar más a fondo el potencial de la azitromicina en la prevención de la sepsis neonatal, aunque es importante reconocer que la relación entre esta intervención y la prevención de sepsis neonatal aún no está completamente establecida.

Recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas similares a nuestra propuesta, pero el enfoque que tienen es binomio madre y niño, a diferencia de la propuesta del presente estudio que es evaluar específicamente la efectividad y seguridad de la azitromicina en sepsis y muerte neonatal enfocándonos netamente en el neonato. Otro detalle es que el presente estudio hará un estudio con un punto de corte hasta mayo del presente año en las cuales esperamos encontrar nuevos estudios que nos permitan fortalecer la presente revisión sistemática. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es determinar la eficacia y seguridad de la azitromicina comparado con placebo para la sepsis y muerte neonatal.

I.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la azitromicina comparada con placebo para prevenir sepsis y muerte neonatal?

I.2. Objetivos

I.2.1. Objetivo General:

Determinar la eficacia y seguridad de la azitromicina comparado con placebo para prevenir sepsis y muerte neonatal.

I.2.2. Objetivos Específicos:

- Comparar la eficacia de la azitromicina comparado con placebo para prevenir sepsis y muerte neonatal.
- Comparar la seguridad de la azitromicina comparado con placebo para prevenir sepsis y muerte neonatal.
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.
- Identificar posibles factores de moderación o subgrupos de pacientes que puedan influir en la eficacia y seguridad la azitromicina comparada con placebo para prevenir sepsis y muerte neonatal.

I.3. Hipótesis

Hipótesis nula: La azitromicina comparada con placebo no es más eficaz ni segura para la prevención de sepsis y muerte neonatal.

Hipótesis alterna: La azitromicina comparada con placebo es más eficaz y seguro para la prevención de sepsis y muerte neonatal.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

II.1. Diseño de estudio

Tipo de estudio: Revisión sistemática y metaanálisis que sigue las directrices del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA) (28). El protocolo se registró en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), el cual cuenta con el código de registro CRD42024509697 (29).

Población, muestra y muestreo: Se consideraron gestantes adultas y sus recién nacidos. Se consideraron mujeres con gestación única o múltiple. Los criterios de elegibilidad o selección de los participantes incluidos fueron dependientes a lo informado en cada estudio. Buscamos investigaciones primarias que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la azitromicina intraparto en la sepsis y muerte neonatal.

II.2. Unidad de análisis

Estudios primarios con diseño experimental de tipo ECAs y que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la azitromicina intraparto en la sepsis y muerte neonatal publicados en revistas indexadas de las bases de datos seleccionadas para la presente revisión.

II.2.1. Tamaño de muestra

Debido a que la revisión sistemática es un estudio secundario por evaluar a artículos científicos ya publicados, no fue requerido llevar a cabo el cálculo del tamaño de la muestra. Por consiguiente, la cantidad de artículos incluidos fue la misma que aquellos ensayos que cumplieron con los criterios de elegibilidad de la presente revisión.

II.2.2. Criterios de inclusión

Incluimos ECAs de brazo paralelo y de cualquier fase que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la azitromicina intraparto en la sepsis y muerte neonatal.

II.2.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios que utilizaron modelos animales, estudios observacionales (de cualquier tipo), reportes de casos, revisiones narrativas o sistemáticas y resúmenes de congresos.

II.3. Operacionalización de variables

La variable independiente principal fue una variable compuesta por el tipo de tratamiento recibido de azitromicina o placebo y la dosis con la que esta fue administrada.

La variable dependiente principal fue la eficacia, la cual fue evaluada por el desarrollo de mortalidad y sepsis neonatal. La variable dependiente secundaria fue la seguridad, la cual fue evaluada mediante el desarrollo de efectos adversos por los medicamentos reportados en los estudios.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores posibles
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Tipo de tratamiento	Tipo de tratamiento asignado aleatoriamente a las gestantes en los diferentes brazos de cada ensayo incluido.	Cualitativa	Nominal	Azitromicina Placebo
Dosis de azitromicina	Posología de azitromicina administrado a las gestantes en cada brazo de intervención	Cualitativa	Nominal	1 gramo 2 gramos

VARIABLES DEPENDIENTES				
Mortalidad neonatal	Tasa de fallecimientos de recién nacidos durante los primeros 28 días de vida.	Cualitativa	Nominal	No Si
Sepsis neonatal	Infección sistémica en recién nacidos, caracterizada por disfunción orgánica y signos clínicos inespecíficos.	Cualitativa	Nominal	No Si
Tipo de sepsis neonatal	Infección grave en recién nacidos, que puede ser temprana (< 72 horas) o tardía (≥ 72 horas).	Cualitativa	Nominal	Temprana Tardía
Seguridad	Eventos adversos reportados en los ensayos incluidos.	Cualitativa	Nominal	Reporte de efectos adversos
VARIABLES INTERVINIENTES				
Edad materna	Edad de la mujer al momento del embarazo.	Cuantitativa	De razón	En años
Edad gestacional	Tiempo transcurrido desde la última menstruación hasta el nacimiento, medido en semanas.	Cuantitativa	De razón	En semanas
Prematuridad	Nacimiento antes de la semana 37 de gestación.	Cualitativa	Nominal	No Si
Gestación múltiple	Embarazo que involucra más de un feto.	Cualitativa	Nominal	No Si

Cesárea	Intervención quirúrgica para el nacimiento, indicada en situaciones de riesgo o complicaciones durante el parto.	Cualitativa	Nominal	No Si
Labor de parto inducido	Procedimiento médico con medicamentos para iniciar contracciones antes del parto.	Cualitativa	Nominal	No Si
Infección materna	Infección que afecta a la madre durante el embarazo.	Cualitativa	Nominal	No Si
Ruptura prematura de membranas (RPM)	Rotura de las membranas amnióticas antes del inicio del parto.	Cualitativa	Nominal	No Si

II.4. Procedimientos y técnicas

El presente trabajo de tesis cuenta con la aprobación del Programa de Estudios de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO) mediante la resolución N° 1172-2024-FMEHU-UPAO (**Anexo 1**). Debido a que se trata de una investigación secundaria, se pidió la exoneración al Comité de Bioética de la universidad correspondiente, lo cual fue otorgada mediante la resolución N° 01350-2024-UPAO (**Anexo 2**).

Búsqueda de estudios

Se llevo a cabo una indagación exhaustiva y metódica de estudios clínicos en seis bases de datos bibliográficos como Web of Science (WoS) con la Core Collection, MEDLINE a través de Wos, Embase, PubMed, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y Scopus. Se ha elaborado un plan de búsqueda para Pubmed considerando las palabras clave “azithromycin”,

“neonatal sepsis” y “neonatal mortality”, así como sus respectivos sinónimos. Luego, dicha estrategia fue adaptada para su uso en otras bases de datos incluidas (**Anexo 3**). No hubo restricciones en cuanto al idioma o la fecha de publicación.

Asimismo, se realizó una búsqueda manual en fuentes tradicionales como Google, en la lista de referencias de los artículos incluidos y/o en los artículos de revisión relevantes con el fin identificar otros posibles ensayos elegibles. No fueron identificados reportes de retractación de artículos o correcciones significativas de los estudios analizados. Asimismo, no se identificaron informes no recuperables a texto completo, además de información faltante, por lo que no se requirió contactar a los autores para solicitar la información respectiva.

Extracción de la información (selección y codificación)

Selección de estudios

Un colaborador extrajo las citas de las bases de datos y las subió a Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org/>) para eliminar repeticiones. Luego los investigadores analizaron los títulos y resúmenes de manera individual. Después, se examinaron los artículos por texto completo y cualquier discrepancia para la selección de los estudios fueron resueltas por los asesores correspondientes. Además, se registraron las razones para la exclusión de los estudios no elegibles (**Anexo 4**).

Extracción y manejo de los datos

Dos escritores sustrajeron de forma individual los detalles pertinentes en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Los detalles recopilados fueron los siguientes:

- Características generales del ensayo: Apellido del primer autor, año de publicación, tipo de ensayo y tiempo de seguimiento.

- Características de los participantes por brazo de intervención: Número de muestras, características maternas (promedio de edad, rango de edades), los detalles del parto y presencia de infecciones.
- Intervenciones: Dosis, frecuencia y duración de las intervenciones; así como la dosis, frecuencia y duración los controles.
- Desenlaces: Primarios (sepsis y mortalidad neonatal) y secundarios (seguridad).

Algunas variables como la raza, la presencia de comorbilidades maternas o la medicación concomitante no se encontraron disponibles en los artículos incluidos, por lo que no fue posible registrar dicha información.

Evaluación del sesgo de riesgo en los estudios incluidos (calidad)

Se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (ROB-2) para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios implicados (18). Se siguió los principios establecidos del Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones. El cegamiento de los participantes y el personal, la ocultación de asignaciones, la generación de secuencias aleatorias, la manipulación de la evaluación de resultados, el informe selectivo de resultados, los datos de resultados incompletos y otros sesgos fueron examinados a través de estos dominios.

Cada posible fuente de sesgo se clasificó como alta, baja o poco clara, y se incluyó una referencia del informe del estudio junto con una justificación de nuestra evaluación en la tabla "Riesgo de sesgo". Se resumió el riesgo de juicios de sesgo en diferentes estudios para cada uno de los dominios mencionados.

II.5. Plan de análisis de datos

Síntesis de datos

El metaanálisis se llevó a cabo mediante el software RevMan (Review Manager 5.3). Debido a que los desenlaces eran dicotómicos, se reportó el riesgo relativo (RR) junto con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se aplicó un modelo de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel para integrar los datos de los estudios considerados.

Evaluación de la heterogeneidad

La evaluación de los forest plots se llevó a cabo de manera visual, teniendo en cuenta tanto la orientación como la cantidad de los resultados, además de la medida en que se superponen los intervalos de confianza. Detectamos la existencia de heterogeneidad mediante el uso de la prueba χ^2 , donde un valor de P menor a 0.10 señaló su presencia. Para evaluar la variabilidad estadística entre los estudios en relación a cada resultado, empleamos la medida de I^2 . No obstante, si se tiene un número limitado de estudios, el valor de I^2 podría haber sido incierto.

Evaluación de los sesgos de notificación

Dado que solo se incluyeron cuatro ensayos, no fue posible generar gráficos de embudo (funnel Plots) ni realizar la prueba de Egger para identificar cualquier asimetría en dichos gráficos.

Análisis de sensibilidad

Se decidió llevar a cabo un análisis de sensibilidad para examinar cómo afecta los factores o decisiones metodológicas a los resultados principales de nuestra investigación. Sin embargo, no hubo razones suficientes para realizar dicho

análisis debido a que la heterogeneidad entre los estudios fue aceptable en todos los análisis.

Análisis de subgrupos

No fue posible realizar análisis por subgrupos debido a que la información presentada difería entre los estudios de forma que no se podía formar subconjuntos de comparación.

II.6. Aspectos éticos

El trabajo actual de investigación es un estudio secundario, por lo tanto, no se recolectaron datos directamente de los participantes, en su lugar, se emplearon datos e información previamente publicados y accesibles de forma abierta en las diversas publicaciones científicas. Además, el comité de Bioética de la Facultad de Medicina Humana de la UPAO ha exonerado este estudio con la resolución *N° 01350-2024-UPAO (Anexo 2)*.

III. RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda sistemática en las seis bases de datos identificó inicialmente 639 artículos. Luego, se eliminaron 348 artículos por ser registros duplicados, quedando 291 artículos únicos para su revisión. En la primera fase de selección de estudios por título y resumen, se excluyeron 278 artículos. No hubo dificultades para recuperar los informes para su revisión completa, analizando un total de 13 artículos. De ellos, 8 fueron excluidos: 6 tipos de publicación diferente, 1 resumen de congreso, 1 con desenlace diferente y 1 con población diferente. Finalmente, se incluyeron 4 ECAs que cumplieron con los criterios de selección (20,22,23,30) (**Figura 1**).

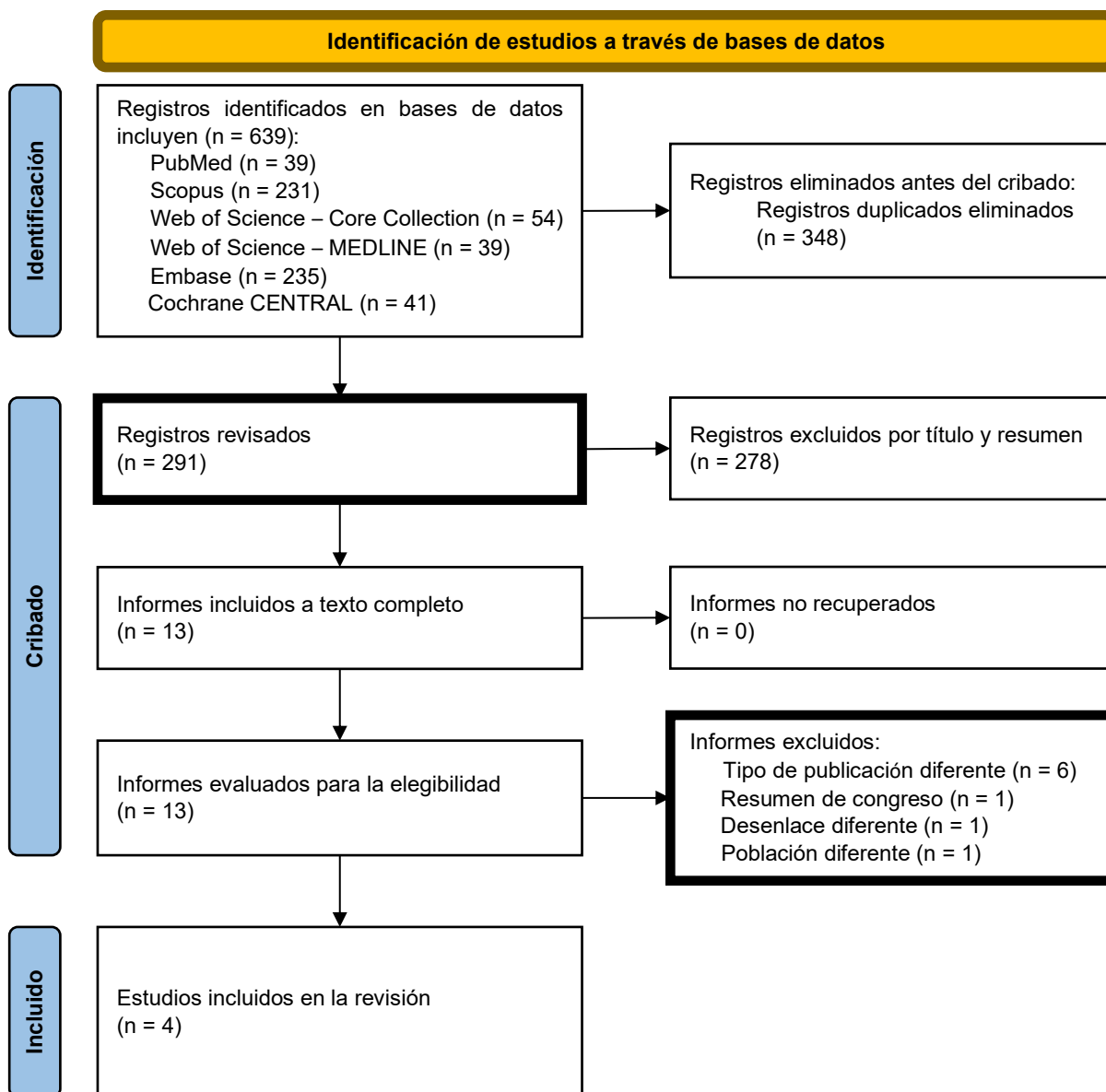


Figura 1. Flujograma del proceso de selección de estudios.

Características de los estudios

Se incluyeron cuatro ECAs (20,22,23,30), de los cuales un solo estudio fue multinacional (22). El tamaño de la muestra osciló entre 503 a 29,278 neonatos, la muestra total fue de 42.235 neonatos. Las intervenciones evaluadas fueron de azitromicina vía oral 2 gramos, mientras que un solo estudio evaluó azitromicina a 1 gramo (30). Todos los estudios tuvieron como comparador fue un placebo idéntico para todos los estudios. El tiempo de seguimiento fue en su mayoría por 4 semanas (20,22,23), a excepción del estudio de Subramaniam et al. cuyo

seguimiento se realizó por 6 semanas (30). Respecto a la madre, la edad materna osciló entre una mediana de edad de 24 a 27 años. Un estudio reportó un porcentaje de recién nacidos prematuros de 12,6% y 12,9% para el grupo con azitromicina y placebo, respectivamente (22). Asimismo, el estudio de Oluwalana et al. reportó una mediana de edad de 36 semanas (20), mientras que el estudio de Roca et al. no reportó esta información (23). Sin embargo, el estudio de Subramaniam reportó una edad media de 39 semanas y 4 días (30). Otras características respecto a la gestación y desenlaces perinatales se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos.																
Autor (año)	País	Tipo de ECA	Población	Intervención	Tiempo de seguimiento	Brazo	n	Edad materna (años)	Edad gestacional (semanas)	Gestación múltiple (%)	Cesárea (%)	Labor de parto inducido (%)	Infeción materna (%)	RP M (%)	Se psis ne on at al (%)	Mort alid ad neo nata l (%)
Oluwalana, et al (2016)	Gambia	ECA de fase III, doble ciego, controlado con placebo	Gestantes entre 18 y 45 años en trabajo de parto	Azitromicina VO 2g	8 semanas	2 g	414	26 (22–30)	36 (35–38)	1,2	2,4	NR	3,6	NR	4,3	1,9
						Placebo	415	25 (22–30)	36 (35–38)	2,2	1,2	NR	9,2	NR	3,5	1,0
Subramaniam et al (2021)	Camerún	ECA, doble ciego, controlado con placebo	Gestantes admitidas para parto \geq 37 semanas	Azitromicina VO 1g	6 semanas	1g	253	27.2 \pm 5.3	39.4 (37.9–40.9)	1.6	NA	39,1	9,1	NR	7,0	0,4
						Placebo	250	26.0 \pm 5.6	39.2 (37.8–40.6)	2.0	NA	37,1	9,7	NR	7,1	1,2
Tita, et al (2023)	Multi nacional	ECA, paralelo, doble ciego, controlado con placebo	Gestantes admitidas para parto vaginal \geq 28 semanas	Azitromicina VO 2 g (4 píldoras de	4 semanas	2 g	14590	24 (21–28)	12,6*	0,7	NA	18,2	5,5	4,2	9,8	1,5
						Placebo	14688	24 (21–28)	12,9*	0,6	NA	18,6	5,6	4,3	9,6	1,5

				500 mg)												
Roca, et al (2023)	Gambia y Burkina Faso	ECA paralelo, doble ciego, controlado con placebo	Gestantes ≥ 16 años en trabajo de parto activo	Azitromicina VO 2g	4 semanas	2 g	58 02	27 (22-31)	NR	2,1	2,0	NR	0.4	NR	1,3	0,8
						Placebo	58 23	26 (22-31)	NR	1,6	2,0	NR	0.7	NR	1,3	0,8

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; **RPM:** Ruptura prematura de membranas; **VO:** vía oral; **NA:** No aplica; **NR:** No reportado.
 Variables numéricas presentadas como mediana (p25-p75) o Media ± Desviación estándar.
 *Frecuencia de prematuridad (%).

Evaluación del riesgo de sesgo

Tres de los cuatros estudios incluidos demostraron un riesgo bajo de sesgo. Solamente un ensayo presentó ciertas inquietudes en la evaluación general, la cual fue por presentar algunas preocupaciones en la selección de los resultados reportados (23) (Figura 2).

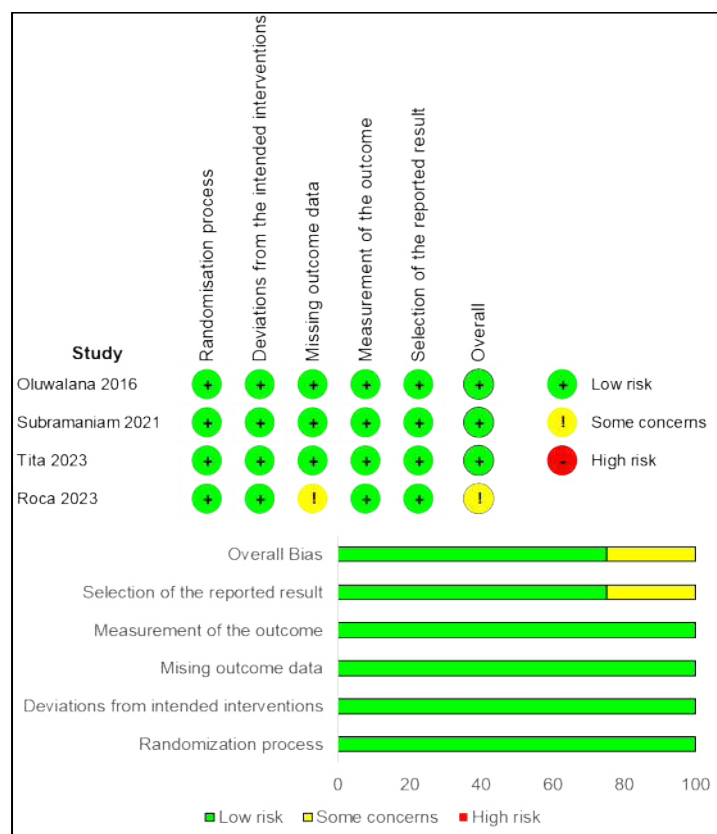


Figura 2. Análisis de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Resultados primarios

Sepsis neonatal

Respecto al desenlace de sepsis neonatal, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de sepsis neonatal con azitromicina en comparación con el placebo (RR: 1,03; IC 95%: 0,96-1,10; $p = 0,47$), la cual no fue significativa. Asimismo, respecto a la heterogeneidad entre los estudios, encontramos que esta fue 0 ($I^2 = 0\%$) (**Figura 1**).

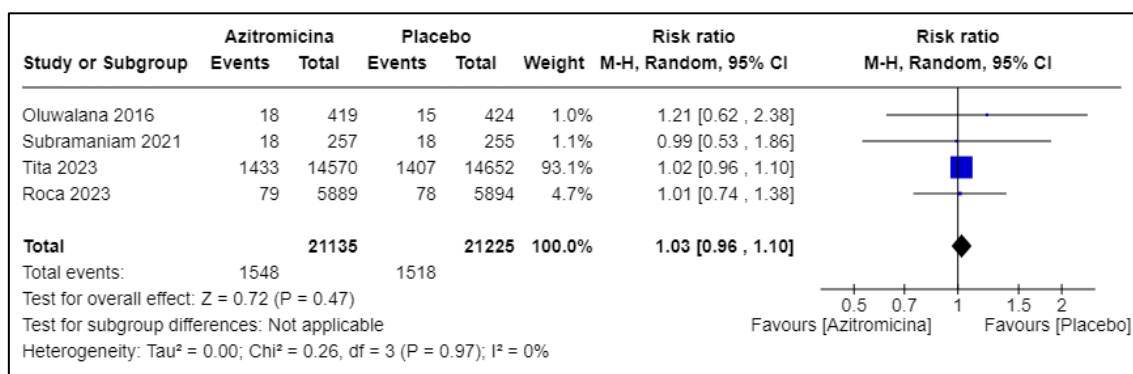


Figura 2. Forest plot que compara la azitromicina y el placebo para sepsis neonatal. Se utilizó el método de Mantel-Haenszel de efectos aleatorios para calcular los RR con sus IC 95%.

Solo el estudio de Roca et al. (23) reportó el efecto de la azitromicina comparado con el placebo sobre el desarrollo de sepsis temprana o tardía. Para el primer caso, la proporción de sepsis temprana fue de 1,8% para el grupo de azitromicina versus el 1,5% para el grupo de placebo. En el caso de la sepsis tardía, las proporciones se mantuvieron similares para ambos grupos, con reportes de 0,3% para ambos grupos. Sin embargo, tanto para el desarrollo de sepsis temprana o tardía, la intervención con azitromicina no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Mortalidad neonatal

Respecto al desenlace de mortalidad neonatal, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de mortalidad neonatal con azitromicina en comparación con el placebo (RR: 1,02; IC 95%: 0,86-1,20; $p = 0,84$), la cual tampoco fue significativa. El reporte de heterogeneidad entre los estudios fue 0% ($I^2 = 0\%$) (**Figura 3**).

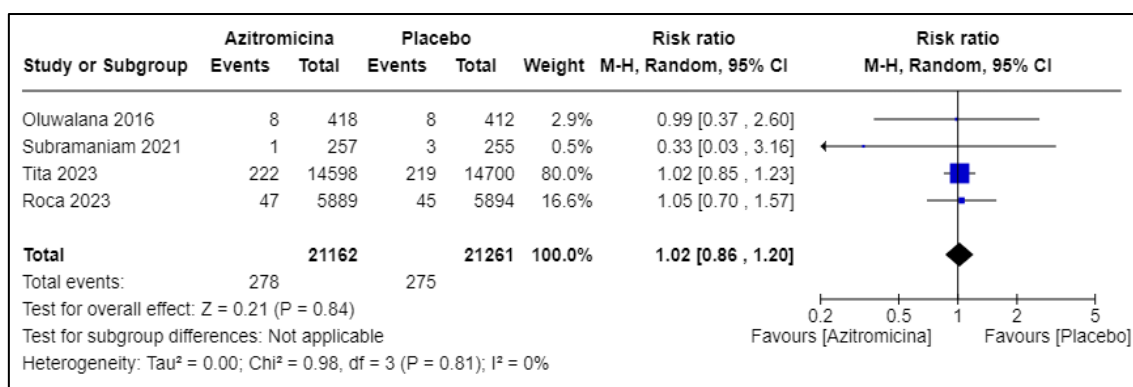


Figura 3. Forest plot que compara la azitromicina y el placebo para mortalidad neonatal. Se utilizó el método de Mantel-Haenszel de efectos aleatorios para calcular los RR con sus IC 95%.

Resultados secundarios

Seguridad

Debido a la falta de uniformidad entre los eventos adversos reportados entre los estudios (presentación de eventos adversos serios o no serios de forma indistinta) no fue posible realizar un metaanálisis para evaluar la seguridad, por lo que se presenta de forma descriptiva esta información.

El estudio de Tita et al. (22) informó que los eventos adversos no fueron diferentes entre los grupos de intervención. Sin embargo reportó que 12 de los neonatos tuvieron estenosis pilórica, correspondiendo ocho (0,05%) al grupo de

azitromicina y tres al grupo de placebo (22). Subramaniam et al. (30) reportó eventos adversos similares para azitromicina con 1 gramo y placebo como: taquipnea (2%), hepatomegalia y esplenomegalia (3%). Finalmente, Roca et al. Informó que no se detectaron estenosis pilórica en ninguno de los grupos el estudio, mientras que Oluwalana et al. (20) reportó que no se produjeron eventos adversos graves sin mayor especificación al respecto.

IV. DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática y metaanálisis, nuestros hallazgos indican que la administración intraparto de una dosis única de 2 gramos de azitromicina no reduce significativamente la incidencia de sepsis ni la mortalidad neonatal.

Estos resultados coinciden con investigaciones recientes, que también señalan un efecto no significativo de los antibióticos perinatales sobre la sepsis neonatal de aparición temprana (19,31,32). No obstante, algunos ensayos han reportado reducciones en la infección neonatal (20–23), mientras que el ensayo de Tita et al. (22), un estudio con un gran número de muestra no encontró mejoras notables en este aspecto. Asimismo, un metaanálisis informó el impacto global no significativo de la azitromicina sobre las tasas de infección neonatal (32). Por otro lado, en madres infectadas por *Estreptococo B*, se ha reducido las tasas sepsis neonatal, lo cual se muestra dentro de las directrices de atención (33). Estas diferencias sugieren que aún el impacto en los resultados neonatales no es concluyente, y se debe evaluar en conjunto con los beneficios maternos que pueda tener.

Además, de los resultados neonatales, algunos estudios han evaluado el impacto de la azitromicina a largo plazo que merecen ser discutidos. Por ejemplo, se ha reportado que una dosis única de azitromicina a 20 mg/kg durante la etapa neonatal no redujo el crecimiento durante la primera infancia hasta los 6 meses (34), así como no tener un impacto significativo sobre la mortalidad infantil (35). Por otro lado, existe evidencia que la azitromicina modifica el microbiota de los neonatos, y que esta puede persistir durante la infancia (36,37). Adicionalmente, estudios retrospectivos han asociado el uso de antibióticos durante el embarazo

con un mayor riesgo de desarrollar asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, y un mayor índice de masa corporal en los niños expuestos (38–40).

Otros desenlaces de relevancia a informar son los del crecimiento y desarrollo, ya que un ensayo en 2009 mostró que la exposición prenatal a eritromicina aumentaba el riesgo de deficiencias funcionales a los 7 años (41). Además, el uso de macrólidos como la eritromicina y la amoxicilina-clavulánico durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de parálisis cerebral y epilepsia infantil, algo que no se observó con otros tipos de antibióticos (42). Estos hallazgos generan preocupación sobre los posibles efectos adversos a largo plazo de la azitromicina intraparto, aunque no existen estudios que evalúen específicamente estos riesgos en la infancia posterior.

La administración de azitromicina intraparto ha tenido resultados favorables sobre la salud materna, reduciendo significativamente las tasas de infecciones postpartos, incluyendo la sepsis materna, pero no en la mortalidad materna (19). Estas infecciones pueden incluir además mastitis o abscesos mamarios, endometritis, infección de sitio quirúrgico y fiebre (32). Incluso el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda su uso en gestantes como profilaxis de infecciones de sitio quirúrgico en cesáreas electivas (33). No obstante, algunos estudios observacionales han informado que su uso traería consigo posibles riesgos durante el embarazo, como aborto espontáneo, muerte al nacer, anomalías congénitas y problemas neurológicos y respiratorios en los neonatos (43–45).

La seguridad en los recién nacidos sigue siendo motivo de atención, ya que su administración en los primeros 14 días tras el parto se ha asociado con un mayor riesgo de estenosis pilórica (46), aunque los estudios actuales no son lo

suficientemente sólidos para confirmar este riesgo tras la administración intraparto. Esto coincide con lo reportado en nuestros hallazgos, en donde a pesar de que los eventos adversos no se detectaron o fueron comparables entre los grupos de intervención, existe un riesgo de desarrollar estenosis pilórica como lo reportado por Tita et al (22). Una alternativa recientemente planteada es administrar azitromicina inmediatamente después del pinzamiento del cordón umbilical, con el fin de proporcionar beneficios profilácticos a la madre sin exponer al neonato a riesgos potenciales (47).

Es importante destacar que estos resultados son particularmente relevantes en entornos de bajos ingresos, donde la prevalencia de infecciones maternas es mayor, y, por tanto, los beneficios de la azitromicina podrían ser más pronunciados. La evidencia sugiere que el impacto de la azitromicina sobre desenlaces neonatales a corto y largo plazo podría ser perjudicial al ser ineficaz y presentar cuestiones de seguridad importantes, orientándose con un beneficio mayor sobre la madre, por lo que el balance entre beneficios maternos y riesgos neonatales requiere más investigación para establecer pautas de uso seguras y eficaces. Se necesitan estudios en países de bajos y medianos ingresos cuyos contextos clínicos podrían propiciar una mejor utilidad de la azitromicina antenatal y perinatal sobre la madre y el recién nacido.

En la presente revisión sistemática, los estudios incluidos tuvieron bajo riesgo de sesgo y la heterogeneidad reportada fue del 0%, sin embargo, existen limitaciones propias de los ensayos que sugieren interpretar con cautela nuestros resultados. Por ejemplo, una limitación significativa es que solo uno de los estudios se enfocó en los resultados neonatales, mientras que los demás priorizaron los resultados maternos, lo que restringe la aplicabilidad de los

hallazgos en los recién nacidos. También, el elevado número de muestra del ensayo multinacional de Tita et al. (22) en comparación con los otros estudios pudo haber influenciado en el metaanálisis, además de la diversidad geográfica que dicho estudio incluye añade otra fuente de variabilidad. A pesar de dichas limitaciones y el reporte de resultados valiosos, aún se requieren más investigaciones en diferentes entornos, como la de los países de bajos ingresos para generalizar estos hallazgos, incluso con mayor utilidad sobre ellos.

V. CONCLUSIÓN

- Al evaluar eficacia, la azitromicina no redujo la tasa de sepsis y mortalidad neonatal en comparación con placebo.
- Al evaluar seguridad, la azitromicina presentó eventos adversos comparables con el placebo.
- Todos los estudios incluidos tuvieron bajo riesgo de sesgo.
- No se logró identificar factores moderadores ni subgrupos de pacientes que pudieran afectar la eficacia y seguridad de la azitromicina en la sepsis y mortalidad neonatal.

VI. RECOMENDACIONES

- Se requieren más estudios de tipo ensayos clínicos en diferentes contextos clínicos evaluando si existen condiciones bajo las cuales la administración de azitromicina podría ser beneficiosa tanto para desenlace maternos como perinatales.
- Es necesario estudios con tiempos de seguimientos prolongados para evaluar otros desenlaces durante la infancia, como la resistencia a los antibióticos o sobre el desarrollo neurocognitivo de los niños.
- Se recomienda monitoreo continuo y exhaustivo de los neonatos en pacientes tratados con antibioticoterapia empírica durante el parto, debido a la falta de eficacia mostrada por algunos de ellos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. Vol. 28, Current Opinion in Pediatrics. 2016. p. 135–40.
2. Wynn JL, Polin RA. Progress in the management of neonatal sepsis: The importance of a consensus definition [Internet]. Vol. 83, Pediatric Research. Nature Publishing Group; 2018 [citado el 3 de agosto de 2023]. p. 13–5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2017224>
3. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. N Engl J Med [Internet]. el 3 de agosto de 2017 [citado el 3 de agosto de 2023];377(5):414–7. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1707170>
4. Instituto Nacional Materno Perinatal, Instituto Nacional de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal- Versión extensa [Internet]. Lima: INS, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias; 2019. Serie Guía Práctica Clínica N° 09-2018. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3781001/GPS SEPSIS NEONATAL version extensa enero 2020.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3781001/GPS_SEPSIS_NEONATAL_version_extensa_enero_2020.pdf)
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. En: Pediatric Critical Care Medicine [Internet]. 2005 [citado el 3 de agosto de 2023]. Disponible en: https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2005/01000/International_p

ediatric_sepsis_consensus.2.aspx

6. Dávila Aliaga C, Hinojosa Pérez R, Mendoza Ibáñez E, Gómez Galiano W, Espinoza Vivas Y, Torres Marcos E, et al. Prevention, diagnosis and treatment of the neonatal sepsis: Clinical practice guideline-based evidence in a peruvian institute specialized. An la Fac Med [Internet]. 2020;81(3):354–64. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/19634>
7. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review [Internet]. Vol. 6, The Lancet Respiratory Medicine. Lancet Publishing Group; 2018 [citado el 3 de agosto de 2023]. p. 223–30. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2213260018300638/fulltext>
8. Vega-Fernández A, Betty ZV. Sepsis neonatal: Diagnóstico y tratamiento. Rev Cuerpo Med HNAAA. 2023;16(1).
9. Instituto Nacional de Salud del Niño. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Sepsis y el Shock Séptico en Neonatos y Niños. [Internet]. Lima, Perú; 2023. 43 p. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5232181/RD_215_DG_2023.pdf
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. Vol. 314, JAMA - Journal of the American Medical

Association. 2015. p. 1039–51.

11. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, Horbar JD, Puopolo KM. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2022;150(6).
12. Duarte Padilla MM, Quito Esteves AC, Encalada Marín GF, Reyes Ruiz VI, Riera Chérrez BF. Sepsis neonatal: principal causa de mortalidad en el recién nacido. *Correo Científico Médico* [Internet]. 2024;28(1). Disponible en:
<https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4965/2443%0Ahttps://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4965>
13. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet* [Internet]. el 31 de enero de 2015 [citado el 3 de agosto de 2023];385(9966):430–40. Disponible en:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673614616986/fulltext>
14. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal Infectious Diseases. *Evaluation of Neonatal Sepsis*. Vol. 60, *Pediatric Clinics of North America*. Elsevier; 2013. p. 367–89.
15. World Health Organization. WHO recommendation on routine antibiotic prophylaxis for women undergoing elective or emergency caesarean section. *World Heal Organ* [Internet]. 2015 [citado el 3 de agosto de 2023];70. Disponible en:
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/peripartum-infections-guidelines/en/

16. Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM. Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn [Internet]. Vol. 46, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2019 [citado el 3 de agosto de 2023]. p. 327–47. Disponible en: <http://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095510819300235/fulltext>
17. Antonucci R, Cuzzolin L, Locci C, Dessole F, Capobianco G. Use of Azithromycin in Pregnancy: More Doubts than Certainties [Internet]. Vol. 42, Clinical Drug Investigation. Adis; 2022 [citado el 3 de agosto de 2023]. p. 921–35. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40261-022-01203-0>
18. Ye H, Hu J, Li B, Yu X, Zheng X. Can the use of azithromycin during labour reduce the incidence of infection among puerperae and newborns? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Pregnancy Childbirth. 2024;24(1).
19. Kuitunen I, Kekki M, Renko M. Intrapartum azithromycin to prevent maternal and neonatal sepsis and deaths: A systematic review with meta-analysis. Vol. 131, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2024. p. 246–55.
20. Oluwalana C, Camara B, Bottomley C, Goodier S, Bojang A, Kampmann B, et al. Azithromycin in labor lowers clinical infections in mothers and newborns: A double-blind trial. Pediatrics [Internet]. el 1 de febrero de 2017 [citado el 3 de agosto de 2023];139(2). Disponible en: </pediatrics/article/139/2/e20162281/60316/Azithromycin-in-Labor-Lowers->

Clinical-Infections

21. Tita ATN, Szychowski JM, Boggess K, Saade G, Longo S, Clark E, et al. Adjunctive Azithromycin Prophylaxis for Cesarean Delivery. *N Engl J Med* [Internet]. el 29 de septiembre de 2016 [citado el 3 de agosto de 2023];375(13):1231–41. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602044>
22. Tita ATN, Carlo WA, McClure EM, Mwenechanya M, Chomba E, Hemingway-Foday JJ, et al. Azithromycin to Prevent Sepsis or Death in Women Planning a Vaginal Birth. *N Engl J Med* [Internet]. el 30 de marzo de 2023 [citado el 3 de agosto de 2023];388(13):1161–70. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212111>
23. Roca A, Camara B, Bognini JD, Nakakana UN, Somé AM, Beloum N, et al. Effect of Intrapartum Azithromycin vs Placebo on Neonatal Sepsis and Death: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. el 7 de marzo de 2023 [citado el 3 de agosto de 2023];329(9):716–24. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2802062>
24. Porco TC, Gebre T, Ayele B, House J, Keenan J, Zhou Z, et al. Effect of Mass Distribution of Azithromycin for Trachoma Control on Overall Mortality in Ethiopian Children. *JAMA* [Internet]. el 2 de septiembre de 2009;302(9):962. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1266>
25. Leach AJ, Shelby-James TM, Mayo M, Gratten M, Laming AC, Currie BJ, et al. A Prospective Study of the Impact of Community-Based Azithromycin Treatment of Trachoma on Carriage and Resistance of *Streptococcus*

- pneumoniae. Clin Infect Dis [Internet]. el 1 de marzo de 1997;24(3):356–62. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/clinids/24.3.356>
26. Keenan JD, Bailey RL, West SK, Arzika AM, Hart J, Weaver J, et al. Azithromycin to Reduce Childhood Mortality in Sub-Saharan Africa. N Engl J Med. 2018;378(17):1583–92.
 27. Roca A, Oluwalana C, Bojang A, Camara B, Kampmann B, Bailey R, et al. Oral azithromycin given during labour decreases bacterial carriage in the mothers and their offspring: a double-blind randomized trial. Clin Microbiol Infect. 2016;22(6):565.e1-565.e9.
 28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372, The BMJ. British Medical Journal Publishing Group; 2021 [citado el 3 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
 29. Vega-Vargas JJ, Benites-Meza JK, Díaz-Vélez C. Efficacy and safety of azithromyazine in neonatal sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO [Internet]. 2024;CRD4202450. Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=509697
 30. Subramaniam A, Ye Y, Mbah R, Mbunwe DM, Pekwarake S, Bunwi EY, et al. Single Dose of Oral Azithromycin With or Without Amoxicillin to Prevent Peripartum Infection in Laboring, High-Risk Women in Cameroon: A Randomized Controlled Trial. En: Obstetrics and Gynecology. 2021. p.

703–13.

31. Shamim MA, Kumar J, Patil AN, Tiwari K, Sharma S, Anil A, et al. PeRinatal, neOnatal, and Maternal OuTcomEs with azithromycin prophylaxis in pregnancy and labour (PROMOTE-PROPHYLAXIS): systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2024;73:102691. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/journal/25895370>
32. Crosara LF, Orsini PVB, Eskandar K, Khalil SM, Castilhos GSF, Strahl PAM, et al. Single-dose oral azithromycin prophylaxis in planned vaginal delivery for sepsis prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 165, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2024. p. 107–16.
33. Coleman J, Murtha A, Silverman NS. ACOG PRACTICE BULLETIN NUMBER 199 Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. Vol. 132, *Obstetrics and Gynecology*. 2018. p. E103–19.
34. Sie A, Bountogo M, Zakane A, Compaoré G, Ouedraogo T, Ouattara M, et al. Neonatal Azithromycin Administration and Growth during Infancy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(5):1063–70.
35. Sié A, Bountogo M, Zakane A, Compaoré G, Ouedraogo T, Lebas E, et al. Effect of Neonatal Azithromycin on All-Cause and Cause-Specific Infant Mortality: A Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. el 14 de diciembre de 2022;107(6):1331–6. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/107/6/article-p1331.xml>
36. Prescott S, Dreisbach C, Baumgartel K, Koerner R, Gyamfi A, Canellas M,

- et al. Impact of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis on Offspring Microbiota [Internet]. Vol. 9, *Frontiers in Pediatrics*. 2021. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.754013/full>
37. Turta O, Selma-Royo M, Kumar H, Collado MC, Isolauri E, Salminen S, et al. Maternal Intrapartum Antibiotic Treatment and Gut Microbiota Development in Healthy Term Infants. *Neonatology*. 2022;119(1):93–102.
 38. Baron R, Taye M, Der Vaart IB Van, Ujčić-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2020;20(1).
 39. Koebnick C, Sidell MA, Getahun D, Tartof SY, Rozema E, Taylor B, et al. Intrapartum Antibiotic Exposure and Body Mass Index in Children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):E938–46.
 40. Richards M, Ferber J, Swor E, Frescholtz T, Li DK, Darrow LA. Intrapartum antibiotics and childhood asthma and allergic rhinitis: a retrospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2022;129(5):722–30.
 41. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Sait A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm Labour: 7-Year follow-up of the ORACLE II trial. Vol. 64, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2009. p. 139–40.
 42. Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R. Association between Antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: A cohort study using the Health Improvement Network. *PLoS One*. 2015;10(3).

43. Fan H, Gilbert R, O'Callaghan F, Li L. Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: Population based cohort study. *BMJ*. 2020;368.
44. Fan H, Gilbert R, Li L, Wijlaars L. Associations between use of macrolide antibiotics during pregnancy and adverse child outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;392:S32.
45. Hume-Nixon M, Quach A, Reyburn R, Nguyen C, Steer A, Russell F. A Systematic Review and meta-analysis of the effect of administration of azithromycin during pregnancy on perinatal and neonatal outcomes. *eClinicalMedicine*. 2021;40.
46. Abdellatif M, Ghozy S, Kamel MG, Elawady SS, Ghorab MME, Attia AW, et al. Association between exposure to macrolides and the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019;178(3):301–14.
47. Bollig C, Nothacker M, Lehane C, Motschall E, Lang B, Meerpohl JJ, et al. Prophylactic antibiotics before cord clamping in cesarean delivery: a systematic review. Vol. 97, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018. p. 521–35.

VIII. ANEXOS

Anexo N° 1: Resolución de Aprobación de Proyecto de Tesis



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Trujillo, 31 de mayo del 2024

RESOLUCION N° 1924-2024-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **VEGA VARGAS, JUAN JESÚS MARTÍN** alumno (a) del Programa de Estudios de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado **"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA AZITROMICINA PARA PREVENIR SEPSIS Y MUERTE NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANALISIS"**, para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **VEGA VARGAS, JUAN JESÚS MARTÍN** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación del Programa de Estudios de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **0749-2024-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

- Primero.- AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado **"EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA AZITROMICINA PARA PREVENIR SEPSIS Y MUERTE NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANALISIS"**, presentado por el (la) alumno (a) **VEGA VARGAS, JUAN JESÚS MARTÍN** en el registro de Proyectos con el N° **5521** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.- REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **31.05.24** manteniendo la vigencia de registro hasta el **31.05.26**.
- Tercero.- NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **CHAVEZ CRUZADO, EDWARD VALDEMAR**
- Cuarto.- DERIVAR** a la Señora Directora del Programa de Estudios de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.- PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

c.c. PEMEHU
Interesado(s)
Expediente
Archivo



Juan Alberto Díaz Plasencia
Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia
Decano



Elena Adela Cáceres Andonaire
Dra. Elena Adela Cáceres Andonaire
Secretaria Académica

Anexo N° 2: Resolución de Comité de Bioética.

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°01350-2024-UPAO

Trujillo, 16 de septiembre del 2024

VISTO, el correo electrónico de fecha 11 de septiembre del 2024 presentado por el (la) alumno (a), quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que, por correo electrónico, el (la) alumno (a), VEGA VARGAS JUAN JESÚS MARTÍN, solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que, en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: Titulado "EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA AZITROMICINA PARA PREVENIR SEPSIS Y MUERTE NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS".

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dra. Lissett Jeanette Fernández Rodríguez
Presidente del Comité de Bioética
UPAO

Anexo N° 3: Estrategia de búsqueda.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados (16/08/24)
PubMed	<p>#1: Azithromycin[MH] OR Azythromycin[MH] OR Sumamed[MH] OR Toraseptol[MH] OR Vinzam[MH] OR CP-62993[MH] OR CP 62993[MH] OR CP62993[MH] OR Zithromax[MH] OR Azitrocin[MH] OR Azadose[MH] OR Ultreon[MH] OR Zitromax[MH] OR Azithromycin Dihydrate[MH] OR Dihydrate, Azithromycin[MH] OR Azithromycin Monohydrate[MH] OR Monohydrate, Azithromycin[MH] OR Goxal[MH] OR Zentavion[MH] OR Azithromycin[TIAB] OR Azythromycin[TIAB] OR Sumamed[TIAB] OR Toraseptol[TIAB] OR Vinzam[TIAB] OR CP-62993[TIAB] OR "CP 62993"[TIAB] OR CP62993[TIAB] OR Zithromax[TIAB] OR Azitrocin[TIAB] OR Azadose[TIAB] OR Ultreon[TIAB] OR Zitromax[TIAB] OR Goxal[TIAB] OR Zentavion[TIAB] OR Azithromycin[OT] OR Azythromycin[OT] OR Sumamed[OT] OR Toraseptol[OT] OR Vinzam[OT] OR CP-62993[OT] OR "CP 62993"[OT] OR CP62993[OT] OR Zithromax[OT] OR Azitrocin[OT] OR Azadose[OT] OR Ultreon[OT] OR Zitromax[OT] OR Goxal[OT] OR Zentavion[OT]</p> <p>#2: Neonatal Sepses[MH] OR Sepses, Neonatal[MH] OR Sepsis, Neonatal[MH] OR Neonatal Late-Onset Sepsis[MH] OR Late-Onset Sepses, Neonatal[MH] OR Late-Onset Sepsis, Neonatal[MH] OR Neonatal Late Onset Sepsis[MH] OR Neonatal Late-Onset Sepses[MH] OR Sepses, Neonatal Late-Onset[MH] OR Sepsis, Neonatal Late-Onset[MH] OR Neonatal Early-Onset Sepsis[MH] OR Early-Onset Sepses, Neonatal[MH] OR Early-Onset Sepsis, Neonatal[MH] OR Neonatal Early Onset Sepsis[MH] OR Neonatal Early-Onset Sepses[MH] OR Sepses, Neonatal Early-Onset[MH] OR Sepsis, Neonatal Early-Onset[MH] OR "Neonat* Seps*" [TIAB] OR "Neonat* Late-Onset Seps*" [TIAB] OR "Neonat* Late Onset Seps*" [TIAB] OR "Neonat* Early-Onset Seps*" [TIAB] OR "Neonat* Early Onset Sep*" [TIAB] OR "newborn seps*" [TIAB] OR "neonat* septic*" [TIAB] OR "newborn septic*" [TIAB] OR "Neonat* Seps*" [OT] OR "Neonat* Late-Onset Seps*" [OT] OR "Neonat* Late Onset Seps*" [OT] OR "Neonat* Early-Onset Seps*" [OT] OR "Neonat* Early Onset Sep*" [OT] OR "newborn seps*" [OT] OR "neonat* septic*" [OT] OR "newborn septic*" [OT]</p>	39

	<p>#3: Perinatal Mortality[MH] OR Mortalities, Perinatal[MH] OR Mortality, Perinatal[MH] OR Perinatal Mortalities[MH] OR "Perinatal Mortalit*" [TIAB] OR "newborn mortalit*" [TIAB] OR "newborn survival" [TIAB] OR "neonat* mortalit*" [TIAB] OR "neonat* survival" [TIAB] OR "perinatal death rate" [TIAB] OR "Perinatal Mortalit*" [OT] OR "newborn mortalit*" [OT] OR "newborn survival" [OT] OR "neonat* mortalit*" [OT] OR "neonat* survival" [OT] OR "perinatal death rate" [OT]</p> <p>#4: #1 AND (#2 OR #3)</p>	
Scopus	<p>#1: TITLE-ABS-KEY(Azithromycin OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR "CP 62993" OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Goxal OR Zentavion)</p> <p>#2: TITLE-ABS-KEY("Neonat* Seps*" OR "Neonat* Late-Onset Seps*" OR "Neonat* Late Onset Seps*" OR "Neonat* Early-Onset Seps*" OR "Neonat* Early Onset Sep*" OR "newborn seps*" OR "neonat* septic*" OR "newborn septic*")</p> <p>#3: TITLE-ABS-KEY("Perinatal Mortalit*" OR "newborn mortalit*" OR "newborn survival" OR "neonat* mortalit*" OR "neonat* survival" OR "perinatal death rate")</p> <p>#4: #1 AND (#2 OR #3)</p>	231
Web of Science – Core Collection	<p>#1: AK=(Azithromycin OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR "CP 62993" OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Goxal OR Zentavion) OR KP=(Azithromycin OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR "CP 62993" OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Goxal OR Zentavion) OR TS=(Azithromycin OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR "CP 62993" OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Goxal OR Zentavion) OR TI=(Azithromycin OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR "CP 62993" OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Goxal OR Zentavion)</p> <p>#2: AK=("Neonat* Seps*" OR "Neonat* Late-Onset Seps*" OR "Neonat* Late Onset Seps*" OR "Neonat* Early-Onset Seps*" OR "Neonat* Early Onset Sep*" OR "newborn seps*" OR "neonat* septic*" OR "newborn septic*") OR KP=("Neonat* Seps*" OR "Neonat* Late-Onset Seps*" OR "Neonat* Late Onset Seps*" OR</p>	54

	<p>"Neonat* Early-Onset Seps*" OR "Neonat* Early Onset Sep*" OR "newborn seps*" OR "neonat* septic*" OR "newborn septic*") OR TS=("Neonat* Seps*" OR "Neonat* Late-Onset Seps*" OR "Neonat* Late Onset Seps*" OR "Neonat* Early-Onset Seps*" OR "Neonat* Early Onset Sep*" OR "newborn seps*" OR "neonat* septic*" OR "newborn septic*") OR TI=("Neonat* Seps*" OR "Neonat* Late-Onset Seps*" OR "Neonat* Late Onset Seps*" OR "Neonat* Early-Onset Seps*" OR "Neonat* Early Onset Sep*" OR "newborn seps*" OR "neonat* septic*" OR "newborn septic*")</p> <p>#3: AK=("Perinatal Mortalit*" OR "newborn mortalit*" OR "newborn survival" OR "neonat* mortalit*" OR "neonat* survival" OR "perinatal death rate") OR KP=("Perinatal Mortalit*" OR "newborn mortalit*" OR "newborn survival" OR "neonat* mortalit*" OR "neonat* survival" OR "perinatal death rate") OR TS=("Perinatal Mortalit*" OR "newborn mortalit*" OR "newborn survival" OR "neonat* mortalit*" OR "neonat* survival" OR "perinatal death rate") OR TI=("Perinatal Mortalit*" OR "newborn mortalit*" OR "newborn survival" OR "neonat* mortalit*" OR "neonat* survival" OR "perinatal death rate")</p> <p>#4: #1 AND (#2 OR #3)</p>	
<p>Web of Science – MEDLINE</p>	<p>#1: TS=(Azithromycin OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR "CP 62993" OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Goxal OR Zentavion) OR TI=(Azithromycin OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR "CP 62993" OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Goxal OR Zentavion)</p> <p>#2: TS=("Neonat* Seps*" OR "Neonat* Late-Onset Seps*" OR "Neonat* Late Onset Seps*" OR "Neonat* Early-Onset Seps*" OR "Neonat* Early Onset Sep*" OR "newborn seps*" OR "neonat* septic*" OR "newborn septic*") OR TI=("Neonat* Seps*" OR "Neonat* Late-Onset Seps*" OR "Neonat* Late Onset Seps*" OR "Neonat* Early-Onset Seps*" OR "Neonat* Early Onset Sep*" OR "newborn seps*" OR "neonat* septic*" OR "newborn septic*")</p> <p>#3: TS=("Perinatal Mortalit*" OR "newborn mortalit*" OR "newborn survival" OR "neonat* mortalit*" OR "neonat* survival" OR "perinatal death rate") OR TI=("Perinatal Mortalit*" OR "newborn mortalit*" OR "newborn survival" OR "neonat* mortalit*" OR "neonat* survival" OR "perinatal death rate")</p> <p>#4: #1 AND (#2 OR #3)</p>	<p>39</p>

EMBASE	<p>#1: 'azithromycin'/exp OR azithromycin:ti,ab OR '11 [[4 (dimethylamino) 3 hydroxy 6 methyl 2 oxanyl] oxy] 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 13 [[5 hydroxy 4 methoxy 4, 6 dimethyl 2 oxanyl] oxy] 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 1 oxa 6 aza 15 cyclopentadecanone':dn,ti,ab OR '11 [[4 (dimethylamino) 3 hydroxy 6 methyloxan 2 yl] oxy] 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 13 [[5 hydroxy 4 methoxy 4, 6 dimethyloxan 2 yl] oxy] 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 1 oxa 6 azacyclopentadecan 15 one':dn,ti,ab OR '11 [4 (dimethylamino) 3 hydroxy 6 methyl 2 oxanyl] oxy 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 13 [5 hydroxy 4 methoxy 4, 6 dimethyl 2 oxanyl] oxy 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 1 oxa 6 azacyclopentadecan 15 one':dn,ti,ab OR '11 [4 (dimethylamino) 3 hydroxy 6 methyloxan 2 yl] oxy 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 13 [5 hydroxy 4 methoxy 4, 6 dimethyloxan 2 yl] oxy 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 1 oxa 6 azacyclopentadecan 15 one':dn,ti,ab OR '13 [(2, 6 dideoxy 3 c methyl 3 o methyl alpha levo ribohexopyranosyl) oxy] 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 11 [(3, 4, 6 trideoxy 3 (dimethylamino) beta dextro xylohexopyranosyl) oxy] 1 oxa 6 azacyclopentadecan 15 one':dn,ti,ab OR '2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 15 oxo 11 [[3, 4, 6 trideoxy 3 (dimethylamino) beta dextro xylohexopyranosyl] oxy] 1 oxa 6 azacyclopentadecan 13 yl 2, 6 dideoxy 3 c methyl 3 o methyl alpha levo ribohexopyranoside':dn,ti,ab OR '3z (azithromycin)':dn,ti,ab OR '9 deoxo 9a aza 9a methyl 9a homoerythromycin a':dn,ti,ab OR '9a aza 9 deoxo 9a methyl 9a homoerythromycin a':dn,ti,ab OR 'aratro':dn,ti,ab OR 'aruzilina':dn,ti,ab OR 'atizor':dn,ti,ab OR 'azacid':dn,ti,ab OR 'azadose':dn,ti,ab OR 'azasite':dn,ti,ab OR 'azatril':dn,ti,ab OR 'azenil':dn,ti,ab OR 'azi sandoz':dn,ti,ab OR 'azi-teva':dn,ti,ab OR 'azibactron':dn,ti,ab OR 'azibiot':dn,ti,ab OR 'azibiot neo':dn,ti,ab OR 'azimed':dn,ti,ab OR 'azimin':dn,ti,ab OR 'azimycin':dn,ti,ab OR 'aziprome':dn,ti,ab OR 'azirox':dn,ti,ab OR 'azirute':dn,ti,ab OR 'azithral':dn,ti,ab OR 'azithran':dn,ti,ab OR 'azithromycin':dn,ti,ab OR 'azithromycin dihydrate':dn,ti,ab OR 'azithromycin hydrate':dn,ti,ab OR 'azithromycin monohydrate':dn,ti,ab OR 'azitredil':dn,ti,ab OR 'azitrocine':dn,ti,ab OR 'azitromax':dn,ti,ab OR 'azitromicin':dn,ti,ab OR 'azitromicina':dn,ti,ab OR 'azitrox':dn,ti,ab OR 'azivirus':dn,ti,ab OR 'aziwill':dn,ti,ab OR 'aziwok':dn,ti,ab OR 'azomyne':dn,ti,ab OR 'azromax':dn,ti,ab OR 'aztrin':dn,ti,ab OR 'azycyna':dn,ti,ab OR</p>	235
--------	--	-----

'azydrop':dn,ti,ab OR 'azylung':dn,ti,ab OR 'azytact':dn,ti,ab OR 'azyter':dn,ti,ab OR 'azythromycin':dn,ti,ab OR 'bactrazol':dn,ti,ab OR 'batif':dn,ti,ab OR 'bazyt':dn,ti,ab OR 'bezanin':dn,ti,ab OR 'ciroz':dn,ti,ab OR 'clamelle':dn,ti,ab OR 'cp 062993':dn,ti,ab OR 'cp 62933':dn,ti,ab OR 'cp 62993':dn,ti,ab OR 'cp062993':dn,ti,ab OR 'cp62933':dn,ti,ab OR 'cp62993':dn,ti,ab OR 'disithrom':dn,ti,ab OR 'erythromycin a, 9 deoxo 9a aza 9a methyl 9a homo':dn,ti,ab OR 'forcin':dn,ti,ab OR 'goldamycin':dn,ti,ab OR 'inedol':dn,ti,ab OR 'infectoazif':dn,ti,ab OR 'isv 401':dn,ti,ab OR 'isv401':dn,ti,ab OR 'kromicin':dn,ti,ab OR 'macromax':dn,ti,ab OR 'macrozit':dn,ti,ab OR 'makromicin':dn,ti,ab OR 'mezatrin':dn,ti,ab OR 'nobaxin':dn,ti,ab OR 'novozithron':dn,ti,ab OR 'octavax':dn,ti,ab OR 'ordipha':dn,ti,ab OR 'pf 06425116':dn,ti,ab OR 'pf06425116':dn,ti,ab OR 'razimax':dn,ti,ab OR 'rezan':dn,ti,ab OR 'ribotrex':dn,ti,ab OR 'shb 004':dn,ti,ab OR 'shb004':dn,ti,ab OR 'sumamed':dn,ti,ab OR 'sumamed forte':dn,ti,ab OR 'sumamed s':dn,ti,ab OR 'sumamed std':dn,ti,ab OR 'sunamed':dn,ti,ab OR 't 1225':dn,ti,ab OR 't1225':dn,ti,ab OR 'tetris (drug)':dn,ti,ab OR 'tobyl':dn,ti,ab OR 'tromix':dn,ti,ab OR 'trozamil':dn,ti,ab OR 'trozocina':dn,ti,ab OR 'ultreon':dn,ti,ab OR 'vinzam':dn,ti,ab OR 'xithrone':dn,ti,ab OR 'xz 450':dn,ti,ab OR 'xz450':dn,ti,ab OR 'zaraxin':dn,ti,ab OR 'zaret':dn,ti,ab OR 'zarom':dn,ti,ab OR 'zedbac':dn,ti,ab OR 'zetamax':dn,ti,ab OR 'zeto':dn,ti,ab OR 'zibramax':dn,ti,ab OR 'zifin':dn,ti,ab OR 'zimacrol':dn,ti,ab OR 'zimericina':dn,ti,ab OR 'zinfect':dn,ti,ab OR 'zistic':dn,ti,ab OR 'zithrobect':dn,ti,ab OR 'zithromax':dn,ti,ab OR 'zithromax iv':dn,ti,ab OR 'zithromax tri-pak':dn,ti,ab OR 'zithromax z-pak':dn,ti,ab OR 'zithroplus':dn,ti,ab OR 'zithrotel':dn,ti,ab OR 'zithrox':dn,ti,ab OR 'zithroxyn':dn,ti,ab OR 'zitinn':dn,ti,ab OR 'zitrim':dn,ti,ab OR 'zitrim u':dn,ti,ab OR 'zitrobifan':dn,ti,ab OR 'zitrobiotic':dn,ti,ab OR 'zitrocin':dn,ti,ab OR 'zitrocin forte':dn,ti,ab OR 'zitrocin s':dn,ti,ab OR 'zitrogram':dn,ti,ab OR 'zitromax':dn,ti,ab OR 'zitromax monodose':dn,ti,ab OR 'zitromax uno':dn,ti,ab OR 'zitronova':dn,ti,ab OR 'zitrozin':dn,ti,ab OR 'zmax':dn,ti,ab OR 'azithromycin'/exp/"adverse device effect"

#2: 'newborn sepsis'/exp OR 'newborn sepsis':ti,ab OR 'neonatal sepsis':dn,ti,ab OR 'neonatal septicaemia':dn,ti,ab OR 'neonatal septicemia':dn,ti,ab OR 'newborn sepsis':dn,ti,ab OR 'newborn septicaemia':dn,ti,ab OR 'newborn septicemia':dn,ti,ab

	<p>#3: 'newborn mortality'/exp OR 'newborn mortality':ti,ab OR 'mortality, neonatal':dn,ti,ab OR 'neonatal mortality':dn,ti,ab OR 'neonatal survival':dn,ti,ab OR 'neonatus mortality':dn,ti,ab OR 'newborn mortality':dn,ti,ab OR 'newborn survival':dn,ti,ab OR 'postneonatal mortality':dn,ti,ab OR 'survival, newborn':dn,ti,ab OR 'perinatal mortality'/exp OR 'perinatal mortality':ti,ab OR 'mortality, perinatal':dn,ti,ab OR 'perinatal death rate':dn,ti,ab OR 'perinatal mortality':dn,ti,ab</p> <p>#4: #1 AND (#2 OR #3)</p>	
Cochrane CENTRAL	<p>#1: (Azithromycin OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR "CP 62993" OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Goxal OR Zentavion):ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)</p> <p>#2: (Neonat* NEXT Seps* OR Neonat* NEXT Late-Onset NEXT Seps* OR Neonat* NEXT Late Onset NEXT Seps* OR Neonat* NEXT Early-Onset NEXT Seps* OR Neonat* NEXT Early Onset NEXT Sep* OR newborn NEXT seps* OR neonat* NEXT septic* OR newborn NEXT septic*):ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)</p> <p>#3: (Perinatal NEXT Mortalit* OR newborn NEXT Mortait* OR "newborn survival" OR neonat* NEXT Mortait* OR neonat* NEXT survival OR "perinatal death rate"):ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)</p> <p>#4: #1 AND (#2 OR #3)</p>	41
	TOTAL	639

Anexo N° 4: Razones de exclusión.

Autor	Año	Título	Razón de exclusión
Mercer BM	1999	Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis	Tipo de publicación diferente
Foundation for the National Institutes of Health	2023	Azithromycin-Prevention in Labor Use Study (A-PLUS)	Tipo de publicación diferente
Gu W	2023	Intrapartum Azithromycin vs Placebo for Neonatal Sepsis	Tipo de publicación diferente
Roca A	2016	Oral azithromycin given during labour decreases bacterial carriage in the mothers and their offspring: a double-blind randomized trial	Desenlace diferente
Camara B	2022	Pre-delivery Administration of Azithromycin to Prevent Neonatal Sepsis & Death	Tipo de publicación diferente
Afolabi	2024	Oral azithromycin use during childbirth to prevent severe maternal infection among Nigerian women giving birth vaginally	Tipo de publicación diferente
Tita AT	2023	Intrapartum oral azithromycin to prevent maternal and newborn sepsis or death: a multinational rct	Resumen de congreso
Oldenburg K	2023	Vitality in Infants Via Azithromycin for Neonates Trial	Tipo de publicación diferente
Hendrixson DT	2020	A novel intervention combining supplementary food and infection control measures to improve birth outcomes in undernourished pregnant women in Sierra Leone: a randomized, controlled clinical effectiveness trial	Población diferente