



ANTIBIÓTICOS PARA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO: ¿ES AÚN UNA CONTROVERSIA EN PERINATOLOGÍA?

JOSÉ ENRIQUE SANÍN BLAIR.
Gineco-Obstetra
Especialista en Medicina Materno-Fetal
Profesor Universidad Pontificia Bolivariana

JORGE HERNÁN GUTIÉRREZ MARÍN
Gineco-Obstetra
Especialista en Medicina Materno-Fetal
Profesor Universidad Pontificia Bolivariana

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas Pretermino (RPMOP), complica aproximadamente 3% de los embarazos ocasionando morbilidad materna y perinatal, principalmente a expensas de la prematuridad y las complicaciones infecciosas. La etiología del trabajo de parto pretérmino (TPP) y el parto pretérmino (PP) es multifactorial pero existe abundante evidencia que implica a factores infecciosos e inflamatorios como causa posible en hasta el 40% de los casos. Entre más temprano ocurra el trabajo de parto pretérmino, es más probable que este ocurra como consecuencia debido a una señal patológica, como por ejemplo la infección. La vía final y común con respecto a la fisiología, bioquímica, endocrinología y paracrinología del trabajo de parto pretérmino y de término puede ser la misma; aunque el TPP y PP parecen ser el resultado de un grupo heterogéneo de variables que

se han agrupado como el síndrome de parto pretérmino, del cual hace parte importante la RPMO.

LA INFECCIÓN COMO ETIOLOGÍA DEL PARTO PRETÉRMINO Y LA RPMO.

Las membranas ovulares (amnios y corion) aíslan el compartimiento fetal y amniótico de factores externos. El límite entre ambas membranas se denomina capa esponjosa que está formada principalmente por proteoglicanos y colágeno tipo III. Por su constitución dicha capa permite cierto grado de deslizamiento entre amnios y corion lo que la hace la estructura responsable de disipar los cambios de presión a los que se somete la totalidad de las membranas. Tanto el corion como el amnios son membranas ricas en colágeno tipos I, III y V responsables de su gran resistencia y elasticidad. El colágeno amniocorial es degradado por enzimas denominadas metaloproteinasas de la matriz (MPM), pero durante toda la gestación normal existe un equilibrio entre factores degradantes y reparadores del colágeno. En el lugar donde se presenta la RPM se puede encontrar una marcada alteración morfológica del tejido con disminución y desorganización del colágeno con edema que lleva a la disminución en su resistencia tensil. Los aumentos en la tensión intraamniótica pierden capacidad de dispersión en las membranas a nivel del área lesionada donde se concentra la presión y se produce la ruptura de ellas.

La mayor parte de los casos de rotura de membranas no son precedidos por causa reconocible alguna. Sin embargo, existen condiciones que están presentes en una proporción significativa de pacientes con RPM tales como infección intrauterina, isquemia uteroplacentaria, incompetencia cervical, alteraciones de la matriz extracelular, entre otras.

La relación entre corioamnionitis clínica, subclínica o histológica desde vieja data ha sido relacionada con el parto pretérmino. Las in-



fecciones bacterianas, virales, micóticas y parasitarias pueden ocurrir en el espacio coriodecidual, en el líquido amniótico, el feto, el cordón umbilical y con menos frecuencia en la placenta. La infección es poco frecuente en partos pretérminos de más de 34 semanas, pero es bastante frecuente en partos pretérminos por debajo de las 30 semanas que son los causantes de la mayoría de morbi-mortalidad perinatal.

Las formas como se coloniza el espacio materno fetal son múltiples y se incluye diseminación ascendente por el orificio cervical interno, colonización del germen de la cavidad uterina previo a la concepción con posterior reactivación, y con menor frecuencia vía hematogena, linfática o transtubárica. Diferentes autores han señalado que el líquido amniótico tiene actividad bacteriostática, la que se encuentra disminuida en pacientes con RPMO e infección intramniótica, pudiendo constituir éste un factor primario predisponente a la colonización bacteriana.

La invasión bacteriana del espacio corio-decidual con la consiguiente liberación de endotoxinas y exotoxinas genera factores inflamatorios, tales como citoquinas (Factor de necrosis tumoral Alfa, interleukina 1, interleukina 6, interleukina 8 y factor estimulante de Granulocitos), que unidos todos producen la síntesis y liberación de prostaglandinas y a su vez metaloproteasas que producen modificaciones cervicales y estimulan la contractilidad uterina, favoreciendo también la RPMO.

Aproximadamente en el 10-20% de los casos de parto pretérmino espontáneo y en el 30 a 50% de las pacientes con RPMO pretérmino, es demostrada la etiología infecciosa; los organismos bacterianos que se han aislado en el parto pretérmino espontáneo con membranas íntegras generalmente son de baja virulencia: *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, peptoestrococos, *Ureaplasma Urealiticum* y especies de *Bacteroides*, aunque ocasionalmente se han identificado la

Clamidia y la Neisseria Gonorrea, el Estreptococo del grupo B y los coliformes, siendo estos más frecuentes luego de ruptura espontánea de membranas ovulares. En casi la mitad de los casos, se aísla más de un germen desde la cavidad amniótica, hecho que tiene claras implicaciones terapéuticas.

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL Y SECUELAS NEONATALES

Algunos hallazgos sugieren que el proceso fisiopatológico que precede al desarrollo de complicaciones neonatales tradicionalmente atribuibles a la prematuridad puede tener su origen antes del nacimiento del feto. Esta interpretación es consistente con observaciones realizadas recientemente y que sustentan la asociación entre la presencia de un proceso inflamatorio intrauterino previo al parto y las secuelas posteriores.

Un tercio de las pacientes con infección intra-amniótica tienen bacteriemia fetal, mientras que una proporción aún mayor de fetos presenta una respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por cambios hematológicos sumado con una elevación de las concentraciones de citokinas, factores de crecimiento y metaloproteinasas en plasma fetal; esta condición fisiopatológica se denomina síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

Se ha demostrado que concentraciones elevadas de Interleukina 6 son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de morbilidad neonatal, incluyendo sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar y lesiones cerebrales tales como la leucomalacia periventricular. Aunque los niveles de Interleukina 6 elevados se encontraron en un 25-50% de los fetos cuyas madres tenían PP, esta elevación no solo fue consecuencia de infección, sino también de inflamación por otras causas.



La literatura perinatal reciente evidencia la asociación existente entre infección intrauterina, el desarrollo de leucomalacia periventricular y el desarrollo sicomotor posterior del neonato. Un artículo reciente que investigó extensamente múltiples marcadores de la inflamación, autoinmunidad y activación de la coagulación en sangre neonatal, demostró una clara asociación entre parálisis cerebral y un aumento en las concentraciones séricas neonatales de interleukina 1, 6, 8, 9, factor de necrosis tumoral y factores estimulantes de colonias.

A raíz de múltiples estudios de Romero y cols. y otros investigadores, se permite concebir un nuevo concepto en la etiopatogenia de los síndromes asociados a parálisis cerebral. Una respuesta inflamatoria sistémica fetal previa al parto, puede acompañarse de una compleja interacción entre los sistemas inmunológicos, hematológicos y nerviosos fetales. Las citokinas parecen jugar un papel fundamental junto a otros mediadores en el daño de la sustancia blanca periventricular en niños nacidos prematuramente. Esta lesión es el factor de riesgo más importante para predecir la instalación de parálisis cerebral en niños afectados.

¿SIRVEN LOS ANTIBIÓTICOS ANTEPARTO EN RPMO?

Profilaxis antibiótica intraparto para la sepsis neonatal por *Streptococo del grupo B*

Aunque faltan estudios en nuestro medio, se calcula que un 10-20% de la población embarazada es portadora del *Streptococo* grupo B en el tracto genital o gastrointestinal inferior. La sepsis neonatal por *Streptococo del grupo B* (*Streptococcus agalactiae*) es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en recién nacidos a término. La elevada letalidad del cuadro (10%-20%) ha impulsado a organismos de salud pública a proponer diversas estrategias de prevención. La más reciente sugiere que debe administrarse profilaxis

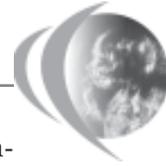
antibiótica con penicilina o ampicilina endovenosa en las siguientes circunstancias:

1. Fiebre ≥ 38 °C durante el trabajo de parto
2. Membranas rotas por más de 16-18 horas
3. Antecedentes de recién nacido afectado por enfermedad perinatal por Estreptococo del grupo B
4. Bacteriuria por Estreptococo grupo B en el embarazo actual
5. Cultivo perineal o vaginal positivo para Estreptococo grupo B en las últimas 4-6 semanas

La única controversia que se puede presentar con respecto al Estreptococo del grupo B es acerca de la epidemiología local de este germen, para resolver estos interrogantes, se ha propuesto un protocolo de investigación por el Dr Hernán Cortes (Profesor de la U de A), que se encuentra en desarrollo y el cual aclarará algunas dudas.

ANTIBIÓTICOS PARA EL MANEJO EXPECTANTE EN RPMO

Debido al papel tan importante que se le ha dado a la inflamación y principalmente a la infección en el trabajo de parto pretérmino espontáneo y en la RPMO; numerosos autores han realizado estudios con diferentes antibióticos en el manejo de estas dos entidades clínicas, presentando resultados controversiales en el trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras, pero claramente favorables a la utilización de antibióticos en la RPMO, donde han catalogado su utilización como de un nivel de evidencia I, favorable a su utilización. El estudio con mas valor estadístico es el «ORACLE», el cual compara pacientes con RPMO o trabajo de parto pretérmino sin evidencia clínica de infección. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos: placebo, Amoxicilina-Clavulanato, Eritromicina, o Eritromicina más



Amoxicilina-Clavulanato. No se encontró que en pacientes con trabajo de parto pretérmino espontáneo y membranas íntegras, los antibióticos tuvieran un beneficio con respecto al placebo. Concluyendo entonces que estos no deberían prescribirse de rutina. En el grupo de pacientes con RPMO se encontró que la Eritromicina mejoraba el periodo de latencia, disminuía el uso de surfactante, disminuía la dependencia de oxígeno y mejoraba las tasas de infección y de anomalías cerebrales detectadas por ultrasonografía. Este estudio corrobora un meta-análisis previo donde se encontró que los antibióticos mejoraban el resultado perinatal. Hubo preocupación por el uso de Amoxicilina - Clavulanato, pues la incidencia de Enterocolitis necrotizante en ese grupo fue mayor.

Los antibióticos profilácticos generalmente no modifican el curso de la infección intramniótica, pues en muchas pacientes cuando ocurre la ruptura de membranas, ya existe una infección previa (30%), sin embargo la utilización de los macrólidos, no solo tiene un factor anti infeccioso, sino que ha demostrado disminuir la respuesta inflamatoria, motivo por el cual siempre se consideran en pacientes con RPMO. La terapia antimicrobiana puede prolongar el embarazo controlando la proliferación bacteriana de una infección preexistente y previniendo una infección/inflamación secundaria, sin embargo la administración de antibióticos no es completamente eficaz en erradicar la infección intramniótica. Recientemente Gómez et al, demostró que la utilización de antibióticos sólo ocasionalmente erradica la infección intramniótica establecida y que un tercio de las pacientes que no tenían infección al inicio del manejo expectante, posteriormente desarrollaron infección-inflamación, pero que la respuesta inflamatoria fue bastante menor en pacientes que recibieron antibióticos

Al día de hoy en muchos protocolos de manejo de la RPMO se utilizan los antibióticos como parte importante del manejo de esta

entidad y se considera como una regla en el manejo conservador. La base de datos Cochrane y la OPS-CLAP han hecho revisiones sistemáticas sobre el tema: Se incluyeron en su revisión 19 estudios, con más de 6000 mujeres y sus bebés incluidos. El uso de antibióticos en RPMO se asociaron con una reducción significativa en la corioamnionitis (riesgo relativo (RR) 0.57, 95% intervalo de confianza (CI) 0.37 a 0.86). Existió una reducción en el número de bebés que nacieron en las 48 horas siguientes a la RPMO (RR 0.71, 95% CI 0.58 a 0.87) y a los 7 días (RR 0.80, 95% CI 0.71 a 0.90). Los siguientes marcadores de morbilidad neonatal fueron reducidos: Infección neonatal (RR 0.68, 95% CI 0.53 a 0.87), uso de surfactante (RR 0.83, 95% CI 0.72 a 0.96), terapia con oxígeno (RR 0.88, 95% CI 0.81 a 0.96), y examen ecográfico neonatal cerebral anormal (RR 0.82, 95% CI 0.68 a 0.98). La utilización de Amoxicilina-Clavulanato no fue recomendada por el riesgo aumentado de enterocolitis necrotizante (RR 4.60, 95% CI 1.98 a 10.72)., sin embargo Lovett et al. no encontró asociación entre la administración de Amoxicilina- Clavulanato y enterocolitis necrotizante al compararla con placebo.

El estudio ORACLE, puso punto final a la discusión, sin embargo se debe reconocer que antes de este y luego del ORACLE, han aparecido otros estudios observacionales, tal como el estudio multicéntrico de Fuhr et al, que es favorable a la utilización de antibiótico.

De la literatura disponible, la utilización de la Eritromicina, pareciera ser la mejor. La duración de la terapia no esta bien establecida, algunos utilizan ciclos de antibióticos de tres días, pero la mayoría abogan por una utilización de 7 días.

Administración sistémica de antibióticos

En la unidad materno fetal de la Clínica Universitaria Bolivariana, basados en la evidencia disponible decidimos la utilización rutinaria



de antibióticos para la RPMOP. La sustentación clínica radica en: Una prolongación significativa del período de latencia (4-7 días), reducción en la incidencia de morbilidad infecciosa materna (corioamnionitis clínica y endometritis puerperal), reducción en la incidencia de distrés respiratorio fetal, sepsis neonatal, neumonía, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante.

Existen varios conceptos relevantes en relación al uso de terapia antibiótica en pacientes con RPM de pretérmino:

1. Los antibióticos utilizados más frecuentemente son las penicilinas (Ampicilina, Amoxicilina, Ampicilina-Sulbactam), Eritromicina, cefalosporinas (Cefazolina, Cefoxitina) Gentamicina y Clindamicina.
2. Cualquiera sea la combinación antibiótica, ésta debe incluir un agente activo contra el estreptococo del grupo B (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas, Clindamicina y Eritromicina) y un agente activo contra los micoplasmas (Eritromicina o Clindamicina).
3. La administración endovenosa por al menos 48 horas, seguida de terapia oral parece ser superior a la administración oral simple. El tratamiento total debe prolongarse por 7 días.
4. Si al momento del parto la paciente está recibiendo antibioticoterapia con uno de estos agentes, no se requieren antibióticos adicionales. En pacientes que inician trabajo de parto una vez que se ha completado dicha profilaxis antibiótica, aconsejamos repetir la profilaxis anti-estreptocócica durante el intraparto, dada la frecuente recolonización de pacientes que han suspendido el uso de antibióticos (hasta 70%).
5. Los antibióticos de rutina deben administrarse aún si la amniocentesis no demuestra signos de infección intra-amniótica. De hecho, el grupo con infecciones cervicovaginales (posiblemente corideciduales) sin infección intra-amniótica es el más beneficiado con la terapia antibiótica.

6. El esquema sugerido se describe a continuación:

- Comenzar con la administración endovenosa de ampicilina 1-2 gramos ev cada 6 horas + eritromicina -500 mg via oral cada 8 horas.
- Luego de 48 horas de tratamiento endovenoso, seguir con un régimen oral de ampicilina 500 mg cada 6 horas y eritromicina 500 mg cada 8 horas hasta completar 7 días.
- En pacientes admitidas con trabajo de parto, el régimen puede consistir sólo en la administración de quimioprofilaxis intraparto para enfermedad neonatal por estreptococo del grupo B.

ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON RPMO Y CORIOAMNIONITIS CLÍNICA ESTABLECIDA

En estos casos no existe la controversia planteada y el manejo que ofrece el mejor pronóstico materno y perinatal:

1. Inducción del parto, con finalización del mismo entre las 6 a 8 horas siguientes al diagnóstico. De acuerdo a las condiciones obstétricas y de no existir contraindicación, debe intentarse la vía de parto vaginal. En caso contrario, la finalización de la gestación se hará mediante cesárea.

2. Tratamiento antibiótico parenteral: Existen múltiples esquemas terapéuticos, pero el más utilizado en nuestro medio es la utilización de Clindamicina más Gentamicina, la cual tiene amplio espectro de cobertura para los gérmenes involucrados. La terapia antibiótica se inicia en el momento del diagnóstico, aun cuando no se haya resuelto el parto, y se mantiene en el posparto utilizando la vía parenteral hasta que la paciente este afebril. Posteriormente se utiliza la vía oral o intramuscular, hasta completar 10 días de tratamiento. Algunos gru-



pos utilizan los antibióticos hasta que la paciente complete 48 horas afebril, sin importar la duración del tratamiento.

CONCLUSIÓN

El reciente aumento en el conocimiento del papel de la infección y/o inflamación en la génesis y secuelas en el parto prematuro ha permitido elaborar estrategias diagnósticas y terapéuticas para intentar tratarlo y prevenirlo. La respuesta inflamatoria sistémica del feto es un mecanismo de supervivencia en un ambiente intrauterino que se ha tornado hostil; debe considerarse que el feto de pacientes con trabajo de parto prematuro o ruptura prematura de membranas de pretérmino puede padecer un proceso fisiopatológico grave. Esto exige replantearse en ocasiones la instauración o el abuso de sustancias tocolíticas; pues es poco probable que una estrategia de tocolisis aguda pueda impactar en la morbi-mortalidad perinatal. No existe a la fecha ningún estudio que este inscrito en las bases de datos acerca de estudios futuros sobre la utilización de antibióticos, por tal motivo la controversia acerca de su utilización o no parece clausurada y favorable a su utilización. La utilización de antibióticos ha demostrado ser una medida eficaz en el manejo de pacientes con RPMO.

LECTURA RECOMENDADAS

1. Sanin-Blair JE. "Controversias en el manejo con antibióticos en la Ruptura Prematura de Membranas" 2005.: XIII Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia. Universidad de Antioquia. Memorias del XIII Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia para Médicos Generales.

2. Gratacos E, Sanin-Blair J, Lewi L, Toran N, Verbist G, Cabero L, Deprest J. A Histological Study of Fetoscopic Membrane Defects to Document Membrane Healing. *Placenta*. 2006 Apr-May;27(4-5):452-6.
3. Guevara-Zambrano A, Vergara-Pérez MI, Gutiérrez-Marín J, Sanín-Blair JE Amniotomía con índigo carmín en sospecha de ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino. *Rev Colomb Obstet Ginecol* vol.58 no.3 . 2007.
4. Goldenberg R, Rouse D. Prevention of preterm Birth. *New England Journal of Medicine (NEJM)*. 1998. Vol 339(5) :313-320.
5. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA*. 1997 Sep 24;278(12):989-95
6. Parry S, Strauss J. Premature rupture of fetal membranes. *NEJM*. 1998. Vol 338 (10): 663-670.
7. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *NEJM* 2000. Vol 342 (20): 1500-1507.
8. Terzidou V, Bennett P. Preterm labour. *Current opinion Obstetrics and Gynecology*. 2002. Vol 14:105-113.
9. Sanin-Blair JE, Palacio M, Delgado J, Figueras F, Coll O, Cabero L, Cararach V, Gratacos E. «Impact of ultrasound cervical length assessment on duration of hospital stay in the clinical management of threatened preterm labor». *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24(3): 219. ISSN (0960-7692)
10. Gomez, R.; Romero, R.; Edwin, S.S.; and David, C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes



- associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am*, 1997;11(1):135-76
11. Gomez, R.; Romero, R.; Ghezzi, F.; Yoon, B.; Mazor, M.; and Berry, S. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1998;179:194-202
 12. Gomez, R.; Romero, R.; Mazor, et al The role of infection in preterm labor and delivery. In: Elder, M., Romero, R., and Lamont, R., eds. *Preterm Labor*. London: Churchill Livingstone, 1997. pp. 85-125.
 13. Gaudet L, Smith G. Cerebral palsy and Chorioamnionitis: The inflammatory cytokine link. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2001. Vol 56(7):433-36
 14. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001 Vol357(9261):979-88.
 15. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001 ;357(9261):989-94..
 16. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 17. Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 May;176(5):1030-8..

18. Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. Segel SY, Miles AM, Clothier B, Parry S, Macones GA. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Sep;189(3):799-802.
19. August Fuhr N, Becker C, van Baalen A, Bauer K, Hopp H. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of membranes - results of a multicenter study. *J Perinat Med.* 2006;34(3):203-6.
20. Gómez R, Romero R, Nien JK et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Feb;20(2):167-73