

CONTROVERSIAS EN LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

PAPEL DE LA INFLAMACIÓN Y USO DE ANTIBIÓTICOS

José Enrique Sanín Blair*

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro (PP) es la causa única más importante de morbilidad y mortalidad perinatal. Es esta entidad la responsable de la mayoría de los casos de muerte neonatal y cerca de la mitad de los casos de discapacidad neurológica y parálisis cerebral. Su incidencia es aproximadamente del 10% del total de partos. Algunos de estos partos pretérmino (20%) ocurren por indicación médica (Pre Eclampsia,

* *Gineco-Obstetra
Especialista en Medicina Materno Fetal
Profesor Medicina Fetal Universidad de Antioquia
Profesor Universidad Pontificia Bolivariana*

Diabetes, RCIU, etc.), pero la mayoría ocurren secundario a un trabajo de parto pretérmino espontáneo (50%) o a una ruptura de membranas ovulares (RPMO) (30%). 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. Mientras 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.^{1,2,3}

En los últimos años, numerosas publicaciones han asociado la infección e inflamación como causantes y/o coadyuvantes en la morbilidad neonatal y neurológica a largo plazo; se pretende revisar el papel que juega la infección en la génesis del parto pretérmino y la RPMO, el origen de la morbilidad neurológica secundaria a la infección y las estrategias relacionadas con la infección para prevenir o tratar el síndrome de parto pretérmino y la RPMO.

LA INFECCIÓN COMO ETIOLOGÍA DEL PARTO PRETERMINO Y LA RPMO

La relación entre corioamnionitis clínica, subclínica o histológica desde vieja data ha sido relacionada con el parto pretérmino. Las infecciones bacterianas 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 morbimortalidad perinatal.⁴

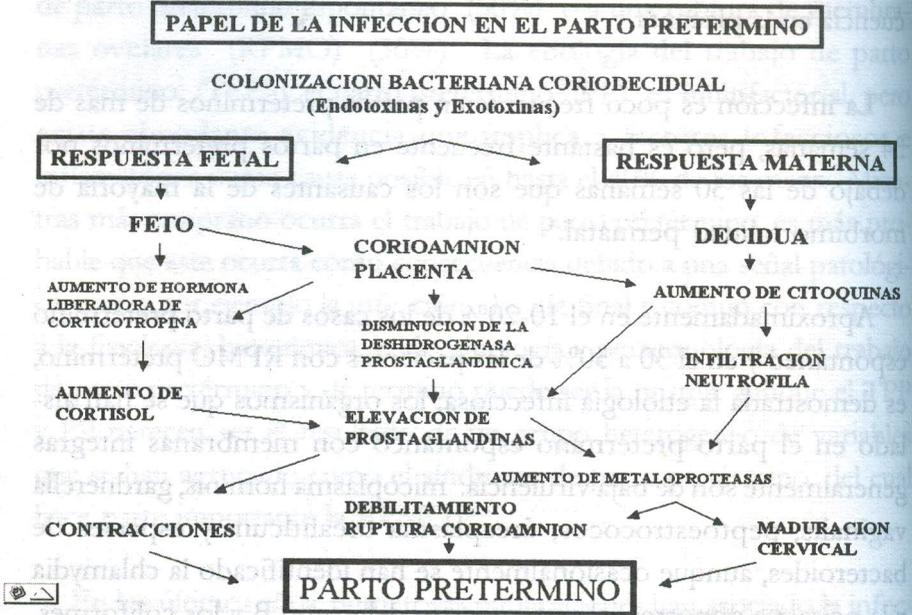
Aproximadamente en el 10-20% de los casos de parto pretérmino espontáneo y en el 30 a 50% de las pacientes con RPMO pretérmino, es demostrada la etiología infecciosa; los organismos que se han aislado en el parto pretérmino espontáneo con membranas íntegras generalmente son de baja virulencia: micoplasma hominis, gardnerella vaginalis, peptoestrococos, úreaplasma urealiticum y especies de bacteroides, aunque ocasionalmente se han identificado la chlamydia 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.

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.^{4,5}

La invasión bacteriana del espacio corio-decidual con la consiguiente liberación de endotoxinas y exotoxinas genera factores

GRAFICO 1



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 RPMO⁶ (gráfico 1).

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.

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.^{7,8}

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 citocinas, factores de crecimiento y metaloproteinasas en plasma fetal; esta condición fisiopatológica se denomina síndrome de respuesta inflamatoria fetal.^{8,9,10}

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.^{11,12}

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. Del mismo modo, los niños que subsecuentemente desarrollaron parálisis cerebral mostraron más frecuentemente alteraciones de los niveles de anticuerpos antifosfolípidos, interferón y de anticuerpos contra antitrombina III, proteínas C, S y un producto de la mutación de Leiden en el factor V.^{10,11}

Yoon y cols. estudiaron prospectivamente 172 pacientes en riesgo de parto prematuro, practicando una amniocentesis para determinar el grado de inflamación de la cavidad amniótica. Excluyendo los niños fallecidos y sin seguimiento, hubo 14 casos de parálisis cerebral y 109 controles. Luego de controlar el efecto de la edad gestacional, se estableció que los niños afectados por parálisis cerebral tuvieron una concentración significativamente mayor de mediadores de la inflamación en el líquido amniótico, además de una mayor frecuencia de cultivos positivos, corioamnionitis histológica e inflamación del cordón umbilical. Cabe anotar que el pH en sangre de cordón fue similar entre los casos y los controles.¹²

Este grupo de observaciones y otras; 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 nervioso 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.¹⁶

¿SIRVEN LOS ANTIBIÓTICOS ANTEPARTO?

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. El estudio más reciente y con mayor peso 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 mas 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 se deberían prescribir 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.^{14,15}

Al día de hoy en muchos protocolos de manejo de la RPMO se utilizan los antibióticos como parte importante del manejo de esta entidad, la base de datos Cochrane y la OPS-CLAP han hecho revisiones sistemáticas sobre el tema: se incluyeron en su revisión 19 estudios, con mas de 6000 mujeres y sus bebés.

El uso de antibióticos en RPMO se asoció con una reducción significativa en la corioamnionitis (riesgo relativo -RR- 0,57, 95% intervalo de confianza -CI- 0,37 to 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 to 0,87) y a los 7 días (RR 0,80, 95% CI 0,71 to 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). De la literatura disponible, la utilización de la eritromicina, pareciera ser la mejor.¹⁶ La duración de la terapia no está bien establecida, algunos utilizan ciclos de antibióticos de tres días, pero la mayoría abogan por una utilización de 7 días.¹⁷

PACIENTES CON RPMO Y CORIOAMNIONITIS CLINICA ESTABLECIDA

En estos casos no existen controversias y el manejo que ofrece el mejor pronóstico materno y perinatal es:

1. Inducción del parto, con finalización del mismo entre las seis a ocho horas siguientes al diagnóstico. De acuerdo a las condiciones obstétricas y de no existir contraindicación, se debe intentar 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 mas 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 se haga afebril. Posteriormente se utiliza la vía oral o intramuscular, hasta completar 10 días de 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; se debe considerar 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 morbilidad perinatal. La utilización de antibióticos ha demostrado ser una medida eficaz en el manejo de pacientes con RPMO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldenberg R, Rouse D. Prevention of preterm Birth. New England Journal of Medicine (NEJM). 1998. Vol 339(5):313-320.
2. Steer P, Flint C. Preterm labour and premature rupture of membranes. British Medical Journal. 1999; 318:1059-1062.
3. Parry S, Strauss J. Premature rupture of fetal membranes. NEJM. 1998. Vol 338 (10): 663-670.
4. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. NEJM 2000. Vol 342 (20): 1500-1507.
5. Terzidou V, Bennett P. Preterm labour. Current opinion Obstetrics and Gynecology. 2002. Vol 14:105-113.
6. 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.
7. Goepfert AL, Goldenberg RL, Andrews WW et al. The preterm prediction study. American Journal Obstetrics and Gynecology.2001. 184: 483-488.

8. 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.
9. Gomez, R.; Romero, R.; Mazor, M.; Ghezzi, F.; David, C.; and Yoon, B. 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.
10. Grether, J.; Nelson, K.; Dambrosia, J.; and et al. Interferons and cerebral palsy. *J Pediatr*, 1999;134:324-3220.
11. Nelson, K.; Dambrosia, J.; Grether, J.; and Phillips, T. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol*, 1998;44:665-7537.
12. Yoon, B.; Park, J.; Romero, R.; and et al. Intraamniotic inflammation and the development of cerebral palsy at three years of age. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;180:S2, A-2.
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. 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.