

Uso de antibióticos en la rotura precoz y pretérmino de las membranas amnióticas

Cristina Aguilera y Juan Sagalá*

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicios de Farmacología Clínica y *Obstetricia y Ginecología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Pregunta

¿Se debe realizar profilaxis con antibióticos a las mujeres embarazadas que presentan una rotura precoz y pretérmino de las membranas amnióticas?

Respuesta

La rotura precoz (antes del inicio del parto) y pretérmino (antes de la 37 semana de gestación) de las membranas amnióticas (RPPM) ocurre aproximadamente en un 1% de todos los embarazos y se asocia a un 30-40% de los partos prematuros¹. Cuando la rotura precoz de las membranas se produce a término, en el 95% de los casos el parto se produce durante las 72 h siguientes. En la RPPM el tiempo hasta que se inicia el parto es inversamente proporcional a las semanas de gestación; entre las 20-26 semanas de gestación el período de latencia suele ser de 12 días y entre las 32-34 semanas de gestación es de tan sólo 4 días¹. La causa de la RPPM es probablemente multifactorial y hasta ahora no se ha podido determinar si la infección microbiana es una causa o una consecuencia de este proceso. En algunas series publicadas se ha descrito que la frecuencia de sepsis neonatal en la RPPM varía de un 2 a un 20% y la incidencia de muerte neonatal causada por infección es de un 5%¹.

Teóricamente, la profilaxis con antibióticos debería mejorar el desenlace de estos embarazos; por una parte, reduciría la morbilidad y la mortalidad de causa infecciosa materna y neonatal y, por otra, al retrasar el parto, reduciría las consecuencias neonatales de la prematuridad. Sin embargo, a pesar de los ensayos clínicos y metaanálisis publicados, continúa existiendo cierta controversia e incertidumbre en torno al tema.

Desde 1995 se han publicado varios metaanálisis de ensayos clínicos de distribución aleatoria y controlados con placebo que han evaluado el posible beneficio de la profilaxis con antibióticos en la RPPM²⁻⁴. En términos generales, los resultados de todos ellos coinciden en que la profilaxis con antibióticos prolonga de manera significativa el período de latencia desde la rotura de las membranas hasta el inicio del parto y reduce la morbilidad materna y fetal de causa infecciosa (coriamnionitis y sepsis, y neumonía neonatal). En el más reciente, realizado por la Cochrane Collaboration, que incluyó 12 ensayos clínicos y 1.677 pacientes⁴, se observó además en los neonatos una reducción de la necesidad de ventilación mecánica prolongada. Sin embargo, aunque había una tendencia a la disminución de la mortalidad perinatal, el síndrome de distrés respiratorio, la enterocolitis necrosante y las anomalías cerebrales mayores, las diferen-

cias con respecto al grupo placebo no fueron estadísticamente significativas.

Por otro lado, a partir de estos metaanálisis quedan algunos aspectos no resueltos: a) el antibiótico de elección, la pauta y la duración óptimas de la profilaxis; en los ensayos incluidos en los metaanálisis se utilizaron distintos antibióticos, pautas y duraciones de la profilaxis; b) el posible efecto del uso concomitante de glucocorticoides y/o tocolíticos o del tratamiento de las pacientes con cultivo positivo a estreptococos del grupo B; en algunos ensayos se administraron simultáneamente glucocorticoides y/o tocolíticos y se trataron a las pacientes con cultivo positivo a estreptococos del grupo B, y c) si en algún subgrupo el beneficio de la profilaxis podría ser superior, como en las mujeres de menos semanas de gestación (< 32 semanas frente a las de 32 a 36).

Algunos autores han sugerido que el uso concomitante de glucocorticoides para favorecer la maduración pulmonar fetal podría reducir el posible efecto beneficioso de la profilaxis con antibióticos^{1,5}. Leitch et al⁵ y Ergarter et al⁶, en sus respectivos metaanálisis, analizaron por separado los ensayos clínicos en los que se habían utilizado de manera concomitante glucocorticoides y los que no. Si bien en el metaanálisis de los ensayos sin glucocorticoides se halló una reducción del riesgo de sepsis neonatal y de la hemorragia ventricular en el grupo de profilaxis con antibióticos⁶, en el metaanálisis de ensayos con uso concomitante de glucocorticoides las diferencias entre el grupo con antibióticos y el placebo eran menores y dejaban de ser estadísticamente significativas⁵. No obstante, el número de ensayos incluidos en este metaanálisis fue menor y, por otro lado, son numerosas las evidencias sobre el beneficio del tratamiento con glucocorticoides para favorecer la maduración pulmonar fetal⁷; las conferencias de consenso recomiendan su uso por lo menos en gestaciones de menos de 30-32 semanas⁸. Se ha sugerido que en futuros ensayos clínicos sería interesante investigar el efecto del uso simultáneo de glucocorticoides y profilaxis con antibióticos, estratificando cada grupo de tratamiento, así como comprobar si con la administración secuencial, en lugar de la concomitante, se podrían obtener mejores resultados⁵.

El espectro de gérmenes implicados en la producción de infecciones intrauterinas en mujeres con RPPM es amplio (bacterias aerobias, anaerobias y micoplasma)⁹ y en los distintos ensayos clínicos se ha utilizado una gran variedad de antibióticos de mayor o menor espectro antibacteriano (penicilinas, cefalosporinas y eritromicina, solas o en combinación). Una de las combinaciones más empleada es la constituida inicialmente por ampicilina y eritromicina, administradas por vía parenteral, seguida después de amoxicilina y eritromicina por vía oral¹⁰⁻¹⁴. Con esta pauta se cubre un gran espectro de posibles gérmenes causales como gram-positivos, micoplasmas, *Gardnerella vaginalis* y *Ureaplasma urealyticum*. Sin embargo, los resultados de dos ensayos clínicos han sugerido un efecto más favorable si se añade sulbactam a la ampicilina y, por tanto, se amplía el espectro antibacteriano (básicamente a gramnegativos y anaerobios)^{15,16}, pero incluyen pocos pacientes; uno de estos ensa-

Correspondencia: Dra. C. Aguilera.
Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica.
Hospital Vall d'Hebron.
P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08028 Barcelona.

Recibido el 6-11-2000; aceptado para su publicación el 5-4-2001

Med Clin (Barc) 2001; 116: 756-757

yos ha sido criticado por la exclusión de varias pacientes después de la distribución aleatoria. En consecuencia, quedan algunas cuestiones no resueltas sobre el uso de antibióticos en la profilaxis de la RPPM, como las siguientes: *a*) si es suficiente administrar una combinación de espectro más reducido, como ampicilina y eritromicina, o es necesario administrar una combinación de más amplio espectro (ampicilina-sulbactam o amoxicilina-ácido clavulánico con eritromicina), y *b*) si es necesaria la combinación con eritromicina. Actualmente está en curso un gran ensayo clínico (ORACLE) sobre 10.000 gestantes de menos de 37 semanas con RPPM o parto prematuro, en el que se evalúa el uso de amoxicilina-ácido clavulánico, eritromicina, la combinación de ambas o placebo, que puede ayudar a resolver algunas de estas incertidumbres¹⁷.

Conclusión

Actualmente, se recomienda hacer profilaxis antibiótica en la RPPM ya que se ha demostrado su eficacia para reducir la incidencia de complicaciones infecciosas maternas y fetales, aunque los datos sobre la mortalidad neonatal y otras complicaciones no son concluyentes. Por otro lado, se debe tener en cuenta que los beneficios pueden ser menores si se utilizan glucocorticoides de manera concomitante para la maduración pulmonar.

En cuanto al antibiótico recomendado en la profilaxis, la combinación de ampicilina o amoxicilina con eritromicina es la que dispone de más datos, aunque con la información disponible se puede plantear también la utilización de un betalactámico con un inhibidor de las betalactamasas solo o con eritromicina. La utilidad de ampliar el espectro añadiendo un inhibidor de las betalactamasas y la necesidad, en este caso, de mantener la eritromicina en la pauta se está investigando en ensayos clínicos en curso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663-670.
- Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346: 1271-1279.
- Ananth CV, Guise JM, Thorp JM. Utility of antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 324-328.
- Kenyon S, Boulvain M. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2000.
- Leitich H, Egarter CH, Reisenberg K, Kaider A, Berghammer P. Concomitant use of glucocorticoids: a comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 899-908.
- Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 589-597.
- Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 1998.
- Gilstrap LC, Christensen R, Clewell WH, D'Alton ME, Davidson EC, Escobedo MB et al. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 246-252.
- Mercer BM, Arheart KL. Antibiotic therapy for preterm premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20: 426-438.
- Mercer B, Moreti M, Rogers R, Sibai B. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: prospective randomized double-blind trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 794-802.
- Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 539-543.
- McGregor JA, French JI, Seo K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 632-640.
- McCaul JF, Perry KG, Moore JL, Martin RW, Bucovaz ED, Morrison JC. Adjunctive antibiotic treatment of women with preterm rupture of membranes or preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 38: 19-24.
- Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278: 989-995.
- Lewis DF, Fontenot TM, Brooks GG, Wise R, Perkins MB, Heymann AR. Latency period after preterm premature rupture of membranes: a comparison of ampicillin with and without sulbactam. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 392-395.
- Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1030-1038.
- Taylor DJ, Kenyon S, Tarnow-Mordi W. ORACLE update. *Obstet Gynecol* 1998; 105 (Supl 17): 81.

Addendum

El 31 de marzo de 2001, después de la aceptación del artículo por MEDICINA CLÍNICA, se han publicado los resultados del estudio ORACLE en dos artículos diferentes que los describen para los dos grupos de población incluidos, el de las mujeres embarazadas con rotura precoz y pretérmino de las membranas amnióticas (ORACLE I)¹ y el de las mujeres embarazadas con parto pretérmino espontáneo (ORACLE II). En el ORACLE I se incluyeron 4.826 mujeres que se aleatorizaron a los cuatro posibles tratamientos: 1.197 recibieron 250 mg de eritromicina, 1.212 recibieron 250 mg de amoxicilina más 125 de ácido clavulánico, 1.192 ambos tratamientos y 1.225 placebo. Todos los tratamientos se administraron cada 6 h y durante 10 días o hasta el parto. A un 76,5% se le administró glucocorticoides para la maduración pulmonar fetal y sólo un 8,4% recibió tratamiento tocolítico con β -agonistas. Los resultados más relevantes son:

- Entre los 2.415 neonatos nacidos de madres asignadas a eritromicina sola o placebo la incidencia de episodios de la variable principal (compuesta por muerte, o desenlaces adversos mayores del neonato, o anomalías cerebrales mayores) fue menor en el grupo tratado con eritromicina (151 de 1.190 [12,7%] frente a 186 de 1.225 [15,2%]; $p = 0,08$). En el grupo de embarazos de un solo feto ($n = 2.260$) y que recibió eritromicina sola, la incidencia de episodios de la variable principal fue significativamente menor que en el grupo tratado con placebo (125 de 1.111 [11,2%] frente a 166 de 1.149 [14,4%]; $p = 0,02$). En esta misma población, el tratamiento con eritromicina (sola o combinada con amoxicilina-ácido clavulánico) también disminuyó significativamente el número de neonatos que requirió tratamiento con surfactante, el de los que necesitaron oxígeno a los 28 días de vida y el de los que presentaron cultivos positivos, en comparación con los que no recibieron eritromicina (placebo o amoxicilina-ácido clavulánico) y, asimismo, produjo una mayor prolongación del embarazo (menos partos a las 48 h y a los 7 días).
- En el grupo de embarazos tratados con amoxicilina-ácido clavulánico, sola o combinada con eritromicina, también se prolongó el embarazo de manera significativa y, además, se disminuyó la tasa de infecciones uterinas con respecto al grupo que no la recibió y que fue tratado con eritromicina sola o placebo (136 [5,7%] frente a 190 [7,9%]; $p = 0,003$). En cambio, hubo un mayor número de niños que presentaron una enterocolitis necrosante probada en el grupo que recibió amoxicilina-ácido clavulánico en comparación con los que no lo recibieron (44 [1,8%] frente a 17 [0,7%]; $p = 0,0005$).

En la interpretación de los resultados, los responsables de este estudio, entre los que se incluyen R. Peto (miembro del Steering Group) y autores de la revisión Cochrane referenciada en el artículo (S. Kenyon), apoyan la recomendación de la conclusión del artículo al que hace referencia este addendum: el tratamiento antibiótico (en este caso eritromicina) en la RPPM aporta beneficios neonatales y debería administrarse a las mujeres embarazadas con RPPM. El estudio contesta, además, una de las dudas pendientes de respuesta indicando que el ampliar el espectro del betalactámico con un inhibidor de la betalactamasa puede aumentar los beneficios maternos pero a expensas de un aumento de los riesgos neonatales (enterocolitis necrosante), por lo que su relación beneficio/riesgo es desfavorable y hace desaconsejable su uso de manera sistemática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979-988.