

Manejo de la bolsa rota pretérmino

Moderador
C. Bach

Hospital
Josep Trueta
Girona

¿Antibióticos sistemáticos?

E-L. López Quesada
Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella

Las tres principales actuaciones que se realizan generalmente ante una bolsa rota pretérmino (BTP) son la siguientes:

- antibioterapia profiláctica
- corticoterapia para la maduración pulmonar fetal
- tocolisis para evitar el parto prematuro

Está ampliamente demostrado que las posibilidades de sobrevivir de un feto prematuro, sobre todo por encima del lindar de las 30 semanas, aumenta un 3% por cada día que el feto se mantiene intrauterino¹. Pero por otro lado, una de las principales complicaciones de la bolsa rota, tanto para el feto como para la madre, es la infección, existiendo una relación directa entre el tiempo de latencia (rotura de la bolsa amniótica-finalización del embarazo) y riesgo de infección.

La corioamnionitis, infección localizada en el útero con la participación de la placenta y de las membranas ovulares, es una causa importante de la muerte perinatal y de complicaciones maternas graves como son la sepsis o la endometritis puerperal.

Lo primero que debemos hacer ante una BTP es descartar que ya haya instaurada una corioamnionitis clínica, que incluso podría llegar a ser la causa, y no la consecuencia, de la rotura de membranas. Por eso, siempre hay que realizar una analítica materna con recuento y fórmula leucocitaria, controlar la temperatura materna, y realizar un cultivo vaginal.

Si existe sospecha de corioamnionitis (por $T^a > 38^\circ\text{C}$, leucocitosis con desviación a la izquierda -previamente a la administración de corticoides- o incremento progresivo de leucocitos en hemogramas seriados), hay que recoger líquido amniótico (a poder ser por amniocentesis, para evitar falsos posi-

vos por secreciones vaginales) para realizar una tinción de Gram y una determinación de glucosa y leucocitos de urgencias.

Si existe una sospecha fundada de corioamnionitis (por líquido amniótico purulento, gérmenes en la tinción de Gram, presencia de >50 leucos y glucosa < 10 mg/dl en el líquido amniótico), se tendrá que finalizar el embarazo independientemente de la edad gestacional, por el claro riesgo materno con el que nos encontraríamos.

Pero centraremos ahora nuestra atención en aquellas *BTP sin corioamnionitis clínica establecida*.

Tenemos suficiente evidencia, obtenida de numerosos estudios, de que la infección de las membranas desempeña un papel muy importante en la BTP, y que puede ser la causa de un 30 a un 50% de éstas²⁻⁵. Y es por este motivo por el que está ampliamente aceptada la utilización de antibióticos profilácticos en los casos de BTP.

El meta-análisis publicado por Mercer⁶ evalúa 13 ensayos clínicos randomizados, que incluyen 1594 pacientes con BTP tratadas con antibioterapia, y observa un aumento de periodo de latencia hasta el parto, una disminución de la morbilidad materna (de corioamnionitis y de infección postparto) y de la morbilidad neonatal (de sepsis, neumonía y hemorragia intraventricular). En los grupos estudiados había una heterogeneidad en las pautas antibióticas utilizadas y respecto al uso de la corticoterapia y tocolíticos. El meta-análisis publicado por Egarter⁷ analiza siete ensayos clínicos que incluyen 657 pacientes, y observa que el uso de antibióticos (diferentes pautas antibióticas) sin el uso concomitante de tocolíticos ni corticoides, disminuye la morbilidad fetal (de sepsis neonatal y de hemorragia intraventricular).

De tal manera que actualmente tenemos la evidencia de que el uso de antibioterapia sistemática en las BT es beneficioso, porque aumenta el periodo de latencia hasta el parto y disminuye la morbilidad materna y fetal, sin tener evidencia de efectos adversos.

Pero, ¿cuál es el antibiótico de elección?

Se ha encontrado efectos beneficiosos en numerosos trabajos donde se han utilizado diferentes pautas antibióticas, en mono o politerapia: cefalosporinas, eritromicina, ampicilina + gentamicina, clindamicina + gentamicina, ampicilina + gentamicina, ampicilina + gentamicina + clindamicina...

El ensayo clínico randomizado más reciente publicado sobre el papel de los antibióticos en las BTP es el ORACLE trial⁹, que incluye 4826 gestantes con BTP. Las pacientes eran distribuidas de una forma aleatoria en cuatro grupos: un grupo fue tratado con 250 mg de eritromicina, otro fue tratado con 250 mg de amoxicilina y 125 de clavulámico, el tercero con ambas pautas conjuntas, y el cuarto grupo fue tratado con placebo. Los tres grupos tratados con antibiografía tuvieron una prolongación del periodo de latencia comparado con el grupo que recibió placebo. Los grupos que recibieron amoxicilina-clavulámico con o sin eritromicina, tuvieron más incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal que los grupos que sólo tomaban eritromicina o placebo.

La conclusión del estudio es que el tratamiento de las BTP con betalactámicos puede relacionarse con una mayor incidencia de enterocolitis necrotizante y, por tanto, los macrólidos son el antibiótico de elección en las BTP.

A estos resultados podemos añadir los de otro trabajo¹⁰, donde se demuestra que la administración de amoxicilina-clavulámico de ha asociado a un mayor número de sepsis neonatales secundarias a gérmenes resistentes a la ampicilina.

¿Durante cuánto tiempo y por qué vía se deben administrar los antibióticos?

Existen pautas muy diversas, en algunas de las cuales se indica la administración antibiótica ininterrumpida hasta el nacimiento, y en otras se realizan periodos de descanso. No hay una evidencia objetiva que nos permita decir cual es la mejor pauta a seguir. Pero parece que el hecho de dar pautas muy prolongadas de antibiografía podría favorecer la aparición de resistencias microbianas. El meta-análisis de Mercer⁶ indica que no parece existir mejoría en el periodo de latencia o en la morbilidad infecciosa con tratamientos parenterales versus vía oral, o en tratamientos prolongados versus tratamientos cortos.

¿Es adecuada la administración de corticoides y antibióticos conjuntamente?

El estudio randomizado de Lewis¹¹ nos indica que los pacientes que han sido tratadas de una manera secuencial (corticoides administrados 12 horas después de la antibiografía) tienen mejores resultados neonatales, que las pacientes a las que se le ha realizado la administración conjunta.

Bibliografía

1. Goldenberg RL, Nelson KG, Davis RO, *et al.* Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay on perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1984; 64:480-4.
2. Cararach V, Botet F, Sentis J, Arimany Mc, Iglesias X. The maternal and perinatal complications of premature rupture of membranes. *Cont Rev Obstet Gynecol* 1993; 5:85-9.
3. Romero R, Ghidini A, Mazor M, Benhke E. Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura prematura de membranas. *Clin Obstet Gynecol* 1991;4:737-45.
4. Romero R, Avila C, Sepúlveda W. The role of the systemic intrauterine infection in preterm labor. En: *Preterm Birth: Causes, prevention and management* (2ªEdición), New York: McGraw-Hill Inc., 1993:97-136.
5. Arias F. PROM: Pharmacologic treatment. Chapter of: *Proceedings of the 5th world congress of Perinatal Medicine*. Monduzzi Editore, 2001:596-601.
6. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995;346:1271-9.
7. Egarter C, Leitich H, Daras H, *et al.* Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:589-97.
8. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. *Antibiotics for preterm premature rupture of membranes*. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 4, 2001.
9. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, *et al.* Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: The ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001;357:978-88.
10. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, *et al.* Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:8116-21.
11. Lewis DF, Brody K, Edwards MS, *et al.* Preterm premature ruptured membranes. A randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol* 1996;88:801-5.

Betametasona. Pauta única o múltiple.

G. Legaz
Espitau Val d'Aran

La primera observación sobre la influencia hormonal en el desarrollo de la maduración de los órganos, es la de Moog en 1953, basada en el efecto del sistema hipofiso-suprarrenal sobre la diferenciación de la fosfatasa en el duodeno de ratones recién nacidos. Buckingham y colaboradores (1968)¹ consideró la posibilidad de que el pulmón pudiera ser un análogo del intestino en desarrollo. En 1969, Liggins -un obstetra neozelandés- mientras estudiaba la influencia de los glucocorticoides sobre el desencadenamiento del parto en ovejas, observó que algunos corderos que habían recibido corticoides eran viables a una edad gestacional inferior de lo que cabría esperar. Estas observaciones le llevaron a pensar en una posible influencia de los glucocorticoides sobre la aceleración de la maduración del pulmón en desarrollo.

El grupo de Nueva Zelanda continuó desarrollando la investigación, publicando en 1972² el artículo que ha sido el punto de partida de numerosos trabajos hasta la fecha.

El cortisol endógeno se sintetiza desde su precursor, el colesterol a través de varios pasos metabólicos controlados enzimáticamente. Los corticoides actúan controlando la tasa de producción de diversas proteínas, mediante la unión a receptores citoplasmáticos formando un complejo que se desplaza al núcleo celular y se liga al ADN, regulando la producción de proteínas específicas.

Centrándonos en la gestación, la Betametasona y la Dexametasona son los corticoides de elección, por diversos motivos:

- Cruzan fácilmente la placenta en sus formas activas.
- Su acción inmunosupresora es débil.
- Carecen de actividad mineralocorticoide.
- Tienen una acción más prolongada que el Cortisol.

La biodisponibilidad de los corticosteroides en el feto está disminuida por el metabolismo placentario. La concentración en la vena umbilical es un 25% - 35% de la venosa materna, además no permanecen mucho tiempo en la circulación fetal.

Sobre el pulmón fetal, los corticoides:

- Aceleran la maduración de proteínas.
- Estimulan la cito diferenciación, incluidos los Neumocitos tipo II.
- Aumentan la compliance pulmonar.
- Aumentan el volumen pulmonar máximo.
- Parecen reducir la salida proteica desde los vasos pulmonares hacia el espacio aéreo, y aceleran la reabsorción del líquido pulmonar antes del parto.

¿Es reversible este efecto? La evidencia experimental sugiere que la inducción del surfactante en el pulmón fetal puede ser reversible. Las tasas de transcripción de las proteínas del surfactante están significativamente reducidas a las 4 horas de retirado el cortisol en cultivos de pulmón humano.

Riesgos y beneficios de una sola serie de corticosteroides prenatales

El mayor beneficio es la disminución de la incidencia del síndrome de distress respiratorio (SDR) OR 0,53 (95% IC: 0,44, 0,63). (Meta análisis Cochrane). Significativamente reducen la incidencia de hemorragia intra ventricular (HIV), mortalidad neonatal (MN), y la necesidad de utilizar surfactante artificial. Otro metaanálisis³ que incorporó datos de más de 1400 gestantes con rotura prematura pretérmino de membranas, informó que una única serie de corticosteroides prenatales se asoció con una disminución de la incidencia de síndrome de distress respiratorio (SDR) (RR 0,56: 0,46-0,71 IC), HIV (RR 0,47: 0,31-0,70 IC) y enterocolitis necrotizante (RR 0,21: 0,05-0,82 IC).

Además aumenta la estabilidad circulatoria, requiriendo menos oxígeno y soporte ventilatorio en los recién nacidos.

Actualmente los seguimientos a largo plazo no han mostrado ningún efecto adverso (hay un estudio a 20 años)⁴.

El riesgo potencial materno es el aumento de la incidencia de infecciones: corioamnionitis y endometritis.

En el meta análisis de Crowley⁵ hay una incidencia similar de infecciones maternas entre las que recibieron y las que no recibieron corticoides prenatales.

Existe actualmente una incertidumbre sobre la duración de la eficacia de la dosis única si se produce el nacimiento después de los 7 días.

De aquí surge la idea de las dosis repetidas. Algunos autores han sugerido la administración semanal de "dosis de recuerdo".

Riesgos y beneficios de series múltiples de corticosteroides prenatales en animales

Actualmente hay publicados al menos 19 estudios randomizados comparando ambos regímenes. Hay 8 que se centran en la función pulmonar (ovejas, monos, conejos y ratones). Todos han confirmado una mejora de la función pulmonar con la administración de múltiples dosis.

Hay 6 trabajos randomizados que estudiaron los efectos sobre la función y el crecimiento del sistema nervioso. En ovejas se encontraron: alteraciones en la mielinización del nervio óptico, disminución del diámetro ocular, adelgazamiento retiniano, alteraciones en el desarrollo del nervio ciático y reducción del volumen cerebral. En monos: degeneración neuronal y disminución del número de neuronas del hipocampo. En ratones, un estudio conductual no mostró diferencias en las respuestas de los test motivación/ansiedad.

Sobre el crecimiento fetal, 12 estudios han comprobado el efecto de dosis repetidas de corticoides. Todos han demostrado una asociación entre dosis múltiples y un descenso del peso fetal y de sus órganos (ovejas, monos, conejos y ratones)⁶.

Riesgos/beneficios en humanos

Hay datos insuficientes. El estudio randomizado controlado de Guinn⁷ (502 pacientes randomizadas), es quizás la mejor evidencia actual de los efectos de las dosis repetidas versus dosis únicas de corticoides prenatales. No encontró diferencias en los resultados: SDR severo, displasia bronco pulmonar, hemorragia intra ventricular severa, leucomalacia peri ventricular, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante o muerte neonatal.

Hay varios estudios observacionales retrospectivos. Algunos sugieren que las dosis repetidas son beneficiosas y reducen el riesgo de SDR y la enfermedad pulmonar⁸. Por el contrario, otros informan de una disminución del peso fetal⁹ y la circunferencia craneal⁸. Un estudio de seguimiento postnatal a los 3 años no encontró diferencias en el crecimiento ni en la incidencia de discapacidades¹⁰. Otro estudio de seguimiento de los 2 a los 6 años, no encontró diferencias en el crecimiento ni la tensión arterial¹¹.

Un meta análisis reciente¹² de estos estudios retrospectivos confirmó una disminución del riesgo de SDR (OR 0,79; 0,64-0,98 IC), y de persistencia del ductus después de series repetidas de corticoides (OR 0,56;

0,35-0,90 IC), y un riesgo aumentado de endometritis (OR 3,42; 1,92-6,11 IC). No se encontró ninguna diferencia en la incidencia de sepsis neonatal (SN), mortalidad, HIV, displasia bronco pulmonar (DBP), enterocolitis necrotizante (ECN) o peso fetal inferior al percentil 10.

Cabe destacar que la mayoría de los estudios publicados acerca de los riesgos y beneficios en humanos son de diseño retrospectivo, y por lo tanto tienen la gran limitación de los sesgos, para la interpretación de sus resultados.

Conclusión

Está muy claro que una sola serie de corticoides prenatales tiene unos efectos beneficiosos inmediatos e importantes en la mayoría de mujeres con riesgo de parto antes de la semana 34.

Sin embargo, la evidencia sobre los beneficios y riesgos de múltiples series de corticosteroides prenatales no está clara. Por lo tanto, pensamos que deben seguirse las recomendaciones del National Institutes of Health (NIH) -*Consensus Conference on Multiple Courses of ACS* (agosto de 2000)¹³: "Todas las gestantes entre las 24 y 34 semanas de gestación que estén en riesgo de parto pretérmino dentro de los 7 días, deben ser consideradas candidatas para el tratamiento prenatal con una única serie de corticoides, (dos dosis de 12 mg de Betametasona IM c/24 h., ó 4 dosis de 6 mg de Dexametasona IM c/12 h.). Debido a los datos insuficientes disponibles sobre la eficacia y la seguridad de series repetidas de corticoides prenatales, tal tratamiento no debe utilizarse rutinariamente.

Actualmente se están desarrollando estudios diseñados para establecer los beneficios y riesgos potenciales de varios regímenes de series repetidas. Hasta que ellos establezcan una relación favorable riesgo / beneficio, las dosis repetidas deben utilizarse únicamente en pacientes incluidos en estudios clínicos aleatorios".

Bibliografía

1. Buckingham S, McNary WF, Sommers SC, *et al.* Is lung an analog of Moog's developing intestine? I. Phosphatases and pulmonary alveolar differentiation in fetal rabbits. *Fed Proc* 1968;27:328 (abstract).
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.

3. Harding JE, Pang JM, Knight DB, Liggins GC: Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:131-9.
4. Dessens AB, Smolders-de Haas H, Koppe JG: Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000;105:e77.
5. Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update software; 2001 Updated quarterly.
6. Murphy K, Aghajafari F, Hannah M: Antenatal corticosteroids for preterm birth. *Seminars in Perinatology* 2001;25:341-7.
7. Guinn DA, Atkinson W, Sullivan L, *et al*. Single vs Weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery.
8. Abbasi S, Hirsch D, Dvis J, *et al*. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1243-9.
9. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, *et al*. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
10. French M, Hagan R, Evans SF, *et al*. Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
11. Rotmensch S, Vishne TH, Reece EA, *et al*. Long-term outcomes of infants exposed to multiple courses of bethametasone in-utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:324A(abstr).
12. Aghajafari F, Murphy K, Hannah M, *et al*: Repeated courses of antenatal corticosteroids: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 1073-80.
13. National Institutes of Health. *Consensus Development Conference Statement: Antenatal Corticosteroids*. Revisited: Repeat Courses. 2000(Agust 17-18).