

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Antibioticoterapia en corioamnionitis

Marcia Venegas N<sup>1</sup>, Angélica Díaz R<sup>2</sup>, Axel Paredes V<sup>2</sup>.

### INTRODUCCIÓN

La corioamnionitis se define como la inflamación aguda de las membranas amnióticas (amnios y corion) y de la placenta, producida mayoritariamente por infección bacteriana ascendente en el contexto de una rotura prematura de membranas; ocasionalmente, puede ocurrir con membranas intactas y se ha asociado, preferentemente a infección por mycoplasma o ureaplasma. Con menos frecuencia se produce por infección hematógena, generalmente por *Listeria monocytogenes*<sup>1,2</sup>.

A su vez se define como infección intraamniótica la presencia de gérmenes en la cavidad amniótica y es equivalente a la invasión microbiana de la cavidad amniótica, puesto que en estado fisiológico el líquido amniótico es estéril. En este caso, la mayoría de las pacientes cursa con infección asintomática, con síntomas sutiles y solo un tercio desarrollará corioamnionitis clínica y por lo tanto, es preciso poder diferenciarlas<sup>3</sup>.

### DESARROLLO

La inflamación intraamniótica involucra alteraciones inflamatorias del líquido amniótico sin pesquisa de germen al cultivo. Son sugerentes de inflamación el alza en el recuento de leucocitos, la interleuquina 6 elevada,

la presencia de metalo proteinasas de la matriz 8 y 9 y la disminución de la glucosa.

El síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica Fetal (FIRS) se define como la elevación de mediadores de la inflamación en el plasma fetal y se puede cuantificar por la medición intraamniótica de la interleuquina 6 mayor a 11 pg/ml. Se asocia a alteraciones cardíacas, hematológicas, suprarrenales y de otros órganos fetales. El diagnóstico diferencial de estas condiciones se realiza de acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio de la paciente. La corioamnionitis clínica se diagnosticará de acuerdo a los criterios clínicos propuestos por Gibbs. La corioamnionitis subclínica se definirá ante la presencia de inflamación del líquido amniótico o cultivo positivo de éste detectado por una amniocentesis. La corioamnionitis histológica se diagnostica de manera retrospectiva cuando existe evidencia microscópica de inflamación o infección en el examen histológico de la placenta, el cordón o las membranas ovulares<sup>2,3</sup>.

### *Corioamnionitis clínica: Criterios de Gibbs<sup>2</sup>*

- Fiebre mayor a 37,8°C (presente en el 95%-100% de los casos), más dos de los siguientes:
- Taquicardia materna >100 lpm\* (50%-80% de los casos)
- Taquicardia fetal >160 lpm (40%-70% de los casos)

1 Residente Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Campus Oriente. Universidad de Chile, Hospital Dr. Luis Tisné B.

2 Unidad de Alto Riesgo Obstétrico, Servicio Obstetricia y Ginecología Hospital Dr. Luis Tisné B.

Correspondencia a: Dra. Marcia Venegas N.  
E mail: marciavenegas@gmail.com

- Flujo vaginal purulento o mal olor (5%-22% de los casos)
- Dolor en fondo uterino (4%-25% de los casos)
- Leucocitosis >15.000/mm<sup>3</sup>  
\*lpm: latidos por minuto

*Corioamnionitis subclínica*<sup>1</sup>:

- No completa criterios de Gibbs o
- Análisis de líquido amniótico:
- Cultivo positivo Gram positivo (S: 24% / E: 99%)
- Leucocitos sobre 50/mm<sup>3</sup> (S: 64% / E: 95%)
- Glucosa <15 mg/dl (S:57% / E:74%)
- LDH >410 u/l (S: 95% / E: 90%)
- PCR para gérmenes clásicos (es más S que el cultivo)\*  
S=sensibilidad  
E= especificidad

*Corioamnionitis histológica*<sup>1,4</sup>:

- Infiltración de las membranas fetales por leucocitos polimorfonucleares.
- Funisitis: Infiltración leucocitaria de los vasos sanguíneos del cordón o de la gelatina de Wharton. Es muy específico de corioamnionitis, indica afectación fetal.

Este diagnóstico puede realizarse hasta en el veinte por ciento de los partos a término y en más del cincuenta por ciento de los partos de pretérmino. Confirma tres veces más el diagnóstico de corioamnionitis en comparación con el cultivo. La funisitis es el equivalente histopatológico de la respuesta inflamatoria fetal sistémica y suele representar el estadio final del compromiso inflamatorio de la corioamnionitis histológica.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia general de la corioamnionitis es del uno al cuatro por ciento de los partos de término. Se encuentra asociado al 5%-10% de las rupturas de membrana de término, al 5%-10% de los partos de pretérmino, al 40%-70% de los partos prematuros que se asocian a su vez a rotura prematura de las membranas y al 12% de las cesáreas indicadas durante el trabajo de parto por falta de progresión del mismo<sup>4</sup>. La Tabla 1 muestra los principales factores de riesgo para la condición<sup>1</sup>.

Los gérmenes implicados en la enfermedad son múltiples. De manera general, en 65% de los casos los cultivos serán polimicrobianos, es decir, contará con la presencia de dos o más gérmenes<sup>1</sup>.

Los gérmenes más frecuentemente encontrados son<sup>1,4</sup>:

- Ureaplasma urealiticum (47% de los casos). Encontrado en el tracto genital del 70% de las mujeres.
- *Mycoplasma hominis* (30% de los casos)
- Anaerobios, como *Gardnerella vaginalis* (25% de los casos)
- Bacteroides (30% de los casos)
- Aerobios, el más importante es el *Streptococo* beta hemolítico del grupo B (SBGB) que se encuentra en el 15% de los casos.
- Gram negativos, como la *Escherichia coli* encontrada en el 8% de los casos.

Estos dos últimos gérmenes son muy importantes puesto que son los principales gérmenes implicados en sepsis neonatal.

Otro germen menos frecuente, pero no menos importante de mencionar, es la *Listeria monocytogenes* que se adquiere principalmente por vía hematogena<sup>4</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgos para corioamnionitis. Extraído de Alan T.N. Tita, Clin Perinatol, 2010<sup>1</sup>**

Factor de riesgo	Riesgo relativo
RPM prolongada( incluyendo RPMPT )	
≥12 horas	5,8
>18 horas	6,9
Trabajo de parto prolongado, >12 hrs.	4,0
Exámenes vaginales con RPM, ≥3 exámenes	2 a 5
Nuliparidad	1,8
Colonización con SBGB	1,7 a 7,2
Vaginosis bacteriana	1,7
Consumo de alcohol y tabaco	7,9
Líquido amniótico teñido de meconio	1,4 a 2,3
Monitorización interna	2,0
Anestesia epidural	4,1

ETIOPATOGENIA

La ruta de acceso más frecuente para los gérmenes que invaden el líquido amniótico es la vía transcervical o ascendente canalicular. El modelo tradicional propuesto por Romero y Mazor hace dos décadas tiene plena vigencia actual para explicar la etiopatogenia. Considera cuatro fases. En la primera existe una alteración del ecosistema vaginal, por ejemplo en la vaginosis bacteriana; en la segunda fase, existe extensión de la alteración al tejido coriodecidual donde la infección puede producir deciduitis y coriovasculitis o atravesar las membranas, con o sin rotura hacia la cavidad amniótica. En una tercera fase, ocurre la invasión microbiana de la cavidad amniótica, donde los gérmenes pueden dañar otras regiones de los anexos ovulares o extenderse hacia el feto por varias puertas de entrada; ya en una cuarta fase, ocurre la infección fetal por aspiración y/o deglución de microorganismos por parte del feto con desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica fetal y compromiso de sus órganos<sup>5</sup>.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fetal puede desencadenar falla orgánica múltiple, shock séptico e incluso muerte. Implica la afectación de varios sistemas, entre ellos el hematológico con neutrofilia y aumento de los eritrocitos; el timo, que puede presentar involución por apoptosis de timocitos en respuesta a la inflamación (puede ser detectada con medición ecográfica de éste, menor al percentil 5 para la edad gestacional). Otro órgano afectado es la glándula suprarrenal que desencadena un aumento del cortisol plasmático, que a

su vez estaría involucrado en el inicio del trabajo de parto prematuro que se ve muchas veces en los casos de corioamnionitis. En la piel puede ocurrir una dermatitis. El riñón puede afectarse provocando un oligohidramnios probablemente por redistribución del flujo mediada por la inflamación. En el corazón, puede haber disfunción diastólica que podría ser evidenciada en el doppler. El pulmón puede desarrollar displasia broncopulmonar y el cerebro disfunción neurológica que a largo plazo pudiera provocar una parálisis cerebral mediada por la prematuridad y por la acción directa de los productos de la inflamación en la sustancia blanca cerebral fetal<sup>6</sup> (leucomalacia).

La Figura 1 muestra los diferentes pasos que estarían involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad<sup>7</sup>.

COMPLICACIONES

A continuación se detallan las distintas complicaciones que pueden sufrir la madre y el feto debido a la corioamnionitis:

- Maternas<sup>1</sup>: + Cesárea: 2-3 veces más frecuente por distocia mecánica y falta de progresión del parto.
  - Endometritis: 2-4 veces más frecuente
  - Hemorragias del puerperio
  - Infección de herida operatoria
  - Absceso pélvico
  - Bacteriemia
- Fetales<sup>1</sup>: + Muerte perinatal
  - Sepsis neonatal precoz

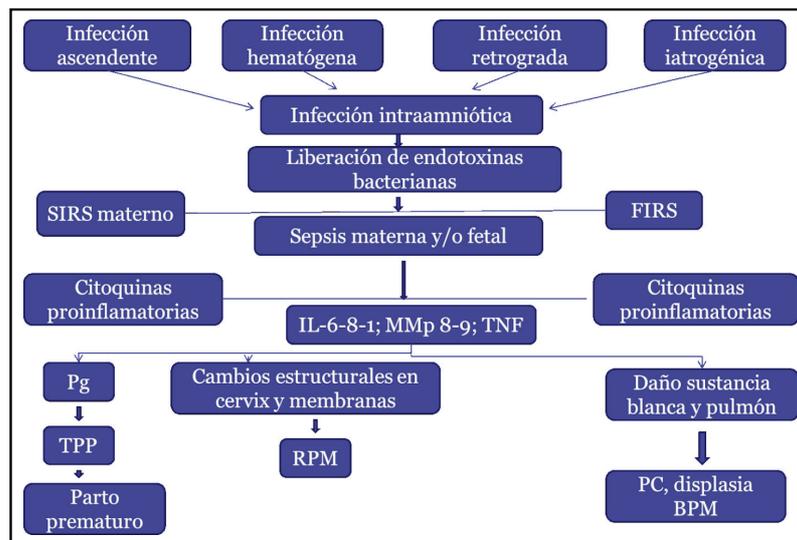


Figura 1. Resumen de recomendaciones.

- Asfixia
- Shock séptico
- Neumonía
- Hemorragia intraventricular
- Daño de sustancia blanca con discapacidad a largo plazo y asociación con parálisis cerebral
- Displasia broncopulmonar

### MANEJO

El principal manejo de la corioamnionitis es la interrupción del embarazo bajo cobertura antibiótica. El objetivo del tratamiento es reducir la morbilidad perinatal y para ello, la antibioticoterapia es la intervención principal con el fin de evitar las complicaciones materno-fetales. Los antibióticos intraparto reducen hasta en 80% la sepsis neonatal precoz<sup>1</sup>.

Otros aspectos importantes del manejo incluyen el evitar la fiebre intraparto. El uso de antipiréticos disminuye la hipertermia del neonato. La vía del parto será definida según indicaciones obstétricas habituales.

Es importante administrar antibióticos lo más pronto posible una vez realizado el diagnóstico. Los esquemas habituales más ampliamente estudiados incluyen penicilina 5 millones EV (o ampicilina 2 g. ev) cada 4 a 6 horas más gentamicina 180-240 mg/día (protección fetal). En

caso de cesárea, se agrega clindamicina o metronidazol para cubrir anaerobios (protección a la madre)<sup>1,8</sup>.

Ninguno de estos tres antibióticos es efectivo contra ureaplasma, sin embargo el tratamiento estándar trata muy efectivamente la infección materna y reduce la sepsis neonatal. No hay ensayos clínicos controlados que demuestren que el uso de macrólidos como terapia específica para ureaplasma, aumenten los beneficios en el tratamiento de la corioamnionitis<sup>1</sup>.

Se recomienda dar gentamicina en dosis única por sobre las dosis cada ocho horas, pues se ha visto que esta intervención genera un *peak* plasmático de gentamicina que es más efectivo para combatir las infecciones en la madre y sobre todo en el feto, en el que solo 30% de las dosis plasmáticas maternas, pasará al cordón umbilical.

Los esquemas propuestos están pensados en la cobertura de los gérmenes más agresivos para el feto (SBGB y gram negativos) ya que el objetivo principal del tratamiento es evitar la sepsis neonatal precoz, como se mencionó anteriormente. En caso de óbito fetal o feto no viable, se empleará un esquema que proteja a la madre de la progresión del cuadro séptico, para lo cual se recomienda ceftriaxona 1 g cada 12 h. más metronidazol 500 mg cada 8 horas.

El tratamiento en el posparto debe incluir el envío de la placenta a estudio para cultivos y anatomía patológica y mantener antibióticos endovenosos por 24-48 horas en el

**Tabla 2. Antibioticoterapia en corioamnionitis. Extraído de Gibbs et al., Gilstrap et al., Hopkins and Smaill, and Edwards and Duff**

Esquema Antibiótico	Dosis
<b>Terapias combinadas</b>	
• Ampicilina + gentamicina	2 g ampicilina c/6 h - Gentamicina 3-5 mg/kg. al día.
• Piperacilina + tazobactam	3.375 g de piperacilina c/6 h y 1.5 g de Tazobactam c/6 h
• Cefazolina + gentamicina	1 g cefazolina c/8 h y 1.5 mg/kg gentamicina c/8 h O dosis única de gentamicina 4-7 mg/kg. al día.
<b>Terapias únicas</b>	
• Ampicilina-sulbactam (Unasyn)	3 g. c/6 h
• Cefuroxima	1.5g c/8h
<b>Alergia a PNC</b>	
• Vancomicina	500 mg c/6h
• Eritromicina	1 g c/6h
• Clindamicina	900 mg c/8h
<b>En caso de cesárea agregar:</b>	
• Clindamicina	900 mg c/8h
• Metronidazol	500 mg c/6h

posparto (Recomendación nivel III). Sin embargo, estudios randomizados controlados no han encontrado diferencias significativas entre régimen abreviado de dosis única endovenosa en el posparto y el régimen prolongado<sup>9</sup>.

En caso de existir una endometritis del posparto se deberá proceder con el tratamiento estándar de ésta<sup>9</sup>.

#### PREVENCIÓN

El manejo expectante en la ruptura prematura de las membranas (RPM) es el principal factor de riesgo para corioamnionitis. El uso de antibióticos profilácticos en estos cuadros ha demostrado ser la principal intervención preventiva de complicaciones. El esquema de ampicilina 1 g. cada 6 horas más eritromicina 500 mg. cada 8 horas endovenosos por al menos dos días y 7 a 10 días vía oral, ha demostrado reducir la corioamnionitis, sepsis neonatal, muerte neonatal, enfermedad pulmonar crónica y anomalías cerebrales mayores<sup>1,10,11</sup>.

La inducción del parto a las 34 semanas en la rotura prematura de pretérmino reduce la infección materna y la necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y no aumenta la morbimortalidad neonatal<sup>12</sup>.

En RPM de término se recomienda antibióticos profilácticos a las 18 horas si no se conoce el estado de colonización para SBGB. La ACOG recomienda inducción inmediata de trabajo de parto en RPM de término<sup>12</sup> (Figura 2).

#### COMENTARIO

La corioamnionitis constituye una de las complicaciones más graves en patología prenatal, dada la gravedad del compromiso con que puede afectar al feto y recién nacido. Su diagnóstico es eminentemente clínico y debe ser pesquisado oportunamente, puesto que ésta es la única forma de evitar la exposición fetal a la infección con conocidas secuelas en el periodo posnatal.

- **RPM de pretérmino:**
  - Esquema ampicilina 1g. c/6 h. + eritromicina 500 mg. c/8 h. por 7 a 10 días. (2 días ev.)
  - Interrumpir a las 34 s. bajo cobertura antibiótica (ampicilina).
- **RPM de término:**
  - Inducción a más tardar a las 12 horas del suceso.
  - Ampicilina 2g por una vez y 1 g. cada 4 horas e.v. desde las 12 horas.
- **Corioamnionitis:**
  - Ampicilina 2g. c/6 h.+ gentamicina 180 mg/día (dosis única)
- **Corioamnionitis y óbito fetal:**
  - Ceftriaxona 1g. c/12 h. + metronidazol 500 mg. c/8 h.

Figura 2.

#### REFERENCIAS

1. ALAN TN. Tita, Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 339-54.
2. GIBBS RS, BLANCO JD, ST CLAIR PJ, CASTANEDA YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from patients with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982; 145: 1-8.
3. SERGIO SILVA. Infecciones en ginecología y obstetricia, segunda edición, editorial mediterráneo. Chile. 2010.
4. JENIFER O. FAHEY. Clinical Management of Intra-Amniotic Infection and Chorioamnionitis: A Review of the Literature, 2008.
5. ROMERO R, MAZOR M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553-84.
6. ROMERO R, ESPINOZA J, CHAIWORAPONGSA T, KALACHE K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7: 259-74.
7. YOON BH, JUN JK, ROMERO R ET AL. Amniotic fluid inflammatory cytokines, neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26.
8. Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica Prevención Parto Prematuro. 2010.

9. EDWARDS R, DUFF P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 957-61.
10. KENYON S. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *The Lancet* 2008; 372: 1319-27.
11. KENYON S. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *The Lancet* 2008; 372: 1310-8.
12. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of membranes (Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists). *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1007-19.
13. RODNEY K, EDWARDS MS. Corioamnionitis y parto. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005; 32: 287-96.