

11237
201
2/12



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Regional "20 de Noviembre"
ISSSTE

EFFECTOS SOBRE LA FLORA INTESTINAL DEL RECIEN NACIDO DE MADRES MANEJADAS CON CLINDAMICINA PROFILACTICA

TESIS DE POSTGRADO

que para obtener el título en la Especialidad de
PEDIATRIA MEDICA
presenta

DRA. LETICIA IMELDA SOLLANO CARRANZA



Asesor: Dr. JOSE ALBERTO HERNANDEZ M.

ISSSTE México, D. F.

1988

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	1
Material y Método	12
Resultados	14
Discusión y conclusiones	18
Bibliografía	20

INTRODUCCION

El uso de antimicrobianos durante el parto es una causa de discusión entre los Pediatras y Gineco-obstetras

Existe la preocupación actual de que la exposición del feto intraútero a antimicrobianos puede inhibir el crecimiento microbiano y modificar la flora intestinal normal del recién nacido, por lo que pudiera existir el riesgo de sobreinfección por gérmenes patógenos.

La modificación de los patrones de colonización bacteriana intestinal puede ser un factor predisponente para que se asienten diversas infecciones en el recién nacido por lo que es necesario determinar cuidadosamente el riesgo del esquema profiláctico con clindamicina en las madres sometidas a cesárea.

Los neonatos sanos sufren una súbita introducción al mundo bacteriano, presentando adaptación rápida a éste. En pocos días el neonato inicia la colonización normal de su cuerpo, y a partir de este momento, estará expuesto a diversos microorganismos. Por tal motivo la colonización no se considera como un proceso estático, sino dinámico y cambiante.

Definiendose la Colonización, como la presencia de microorganismos en piel y mucosas, durante la cual el huésped no presenta reacción inmunológica adversa,

habiendo una relación ecológica de comensalismo. Considerando a la Flora Normal, a aquella consistente en tipos fijos de microorganismos a los cuales se les encuentra en áreas específicas en donde hay las condiciones necesarias para proliferar, de tal forma que si por alguna razón éstas cambian, la flora se altera, pero al reestablecerse las anteriores, en forma rápida se recuperarán.

La distinción entre bacterias comensales y patógenas durante el periodo neonatal no ha sido bien establecida, ya que el recién nacido se considera como un extraño para la flora presente en niños de mayor edad, debido básicamente a la inocencia inmunológica del neonato.

El feto normalmente es estéril y continúa así hasta poco antes del nacimiento o mientras que las membranas corioamnióticas permanezcan intactas. Esta esterilidad está dada por: la integridad de la barrera feto-placentaria y la edad gestacional. La integridad de las membranas funciona como una barrera biológica que impedirá el paso de microorganismos provenientes de la vagina y el cervix materno. Así mismo se ha demostrado que el líquido amniótico tiene propiedades bacteriostáticas y bactericidas, dadas por la proteína B-lisina, un péptido de bajo peso molecular, leucina, lisozima, peroxidasas, IgA secretoria y transferrina.

Se ha demostrado que en embarazos a término, el líquido amniótico no es capaz de mantener el crecimiento de *E. coli*, *Streptococo faecalis*, *Staphilococo aureus*, *C. albicans* y *Cl. perfringens*. Siendo el intercambio de líquido amniótico un proceso activo, presentará un efecto protector entre 4 y 8 horas, por tal motivo el tiempo de ruptura y de labor deberá de tomarse en cuenta para determinar éste papel protector. Se trató de explicar la presencia de bacterias en el líquido amniótico, por la invasión ascendente y directa de la flora vaginal (*E. coli*, *Staph. epidermidis*, *St. faecalis*, *Lactobacilos*, *B. difteroides*, *Staph. aureus* y estreptococos diversos), sin embargo la mayor parte de las bacterias aisladas en el neonato, son poco frecuentes aisladas en la madre, por lo que se ha pensado que la invasión es esencialmente hematógena (22). Quedando la duda si el proceso de colonización puede iniciarse aún antes de la ruptura de membranas y posteriormente intervenir otros factores. La colonización temprana va a depender de diversos factores tales como: el medio de obtención del producto, los hábitos higiénicos del bebé y del cunero, el personal que atiende al recién nacido, diversos fomites (24).

En cuanto a la flora intestinal, por promedio se recuperan entre 10^6 y 10^9 bacterias por gramo de heces en neonatos normales a partir del tercer día (44). La

importancia de la flora intestinal ha sido estudiada desde Pasteur, quien con sus estudios de la fermentación sugirió que contribuye en el metabolismo de los alimentos, así mismo se ha demostrado que sintetizan tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, piridoxina, ácido pantoténico, ácido fólico, inositol y vitamina K (24). Interviniendo en la estructuración de la inmunidad, ya que causa una reorganización del tracto intestinal (24), proporcionando resistencia a la implantación y creando condiciones de interferencia con el crecimiento bacteriano (24).

En 62 a 90% de los recién nacidos, el meconio es estéril (24) y positivizándose los cultivos entre 4 y 5 días (18,24), dependiendo de los factores ya mencionados. Posteriormente la colonización se verá afectada también por el tipo de alimentación.

Considerando como flora intestinal normal en el recién nacido:

- Staph. coagulasa neg.
- Eubacteria aerógenes
- Klebsiela s/p
- Bacillus s/p
- E. coli
- Enterococos
- Pseudomona s/p

- Eubacteria clocae
- Micrococcos s/p
- Strep. gama hemolítico
- Staph. coag. positivo
- Strep. viridans

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología. A las 24 horas de vida del recién nacido, el 100% de los cultivos son positivos, habiendo predominado de Staph. coagulasa negativo, E. aerógenes y Klebsiela s/p, sin relación con la flora aislada en el líquido amniótico (3). En este mismo estudio se obtuvo como principal germen colonizador en productos obtenidos por cesárea al Staph. coagulasa negativo, a diferencia de la E. coli en los productos obtenidos por partos vaginales (3).

En México y E.U.A. el uso de antibióticos en la profilaxis perioperatoria ha disminuido la presencia de infección materna postoperatoria a 50% - 60%, ya que la incidencia de infección pélvica posterior a cesárea varía de 5% a 85% (8,14,15,21,26).

Por los datos mencionados, los Gineco-obstetras manejan a los pacientes que van a ser sometidas a cesárea con tratamiento antimicrobiano profiláctico para evitar complicaciones, utilizando en este estudio un antimicrobiano contra agentes aeróbicos y anaeróbicos,

tal como la clindamicina (1,6,14,16,20,21,26)

A partir de 1978 diferentes autores iniciaron estudios en los cuales se administraron antimicrobianos perioperatorios a las mujeres sometidas a cesárea, administrando el antimicrobiano preoperatorio y los 4 días siguientes o tres dosis perioperatorias, resultando en una reducción significativa en la morbilidad materna (1,6,14,16,20,21,26).

Sin embargo no existen reportes concomitantes sobre la evolución del recién nacido de estas madres sometidas a profilaxis con antimicrobianos, en este caso clindamicina.

En cuanto a la clindamicina que es el antimicrobiano utilizado en este estudio, podemos decir que se trata de un derivado del ácido trans-L-4 propiligrínico, unido a un derivado de una octosa que contiene azufre (11).

La clindamicina se enlaza a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos y suprime la síntesis proteica. Puede interferir con la formación de los complejos de iniciación para la síntesis de la cadena peptídica o puede interferir con las reacciones de translocación de los aminoácidos (2,4,10,17).

Los mutantes cromosómicos son resistentes en virtud de la falta de sitios adecuados de enlace sobre la subunidad 50S (9)

Debido a que la clindamicina, la eritromicina y el cloranfenico actúan en el mismo sitio, la unión de uno de estos antibióticos al ribosoma puede inhibir la reacción del otro. No habiendo indicación clínica para el uso simultaneo de estos antibióticos.

Es antibiótico con espectro de acción bactericida y primariamente bacterioestático. Tiene efectividad contra bacterias aerobicas y aneróbicas gram positivo y bacterias gram negativo (2,4,5,10,15,23).

La clindamicina tiene actividad "in vitro" contra neumococos, *Strep. pyogenes* y *Strep. viridans*. Induce inhibición de estas bacterias a una concentración de 0.04 mcgr/ml, encontrando raramente microorganismos resistentes. También tiene actividad contra muchas cepas de *Staph. aureus*, pudiendo no inhibir cepas metacilina-resistentes, con promedio de 0.1 mcgr/ml.

La clindamicina es inactivada contra los enterococos y *Neiseria meningitidis* en las concentraciones clínicas (10).

La clindamicina es más efectiva que la eritromicina contra muchas bacterias anaerobicas, especialmente *B. fragilis*; siendo también muy efectiva contra: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *C. perfringens*, *P. falciparum* (10). Practicamente todos los bacilos aerobios gram negativos son resistentes.

La clindamicina se absorbe casi por completo después de la administración oral, concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 3 mcgrs/ml se alcanzan una hora después de la ingesta de 150mg. La vida media del antibiótico es de 2 horas y media, y puede esperarse una acumulación moderada de la droga si se administra a intervalos de 6 horas.

La clindamicina tiene una amplia distribución en muchos líquidos y tejidos, incluso en el óseo, sin embargo no se alcanzan concentraciones significativas en el líquido cefalorraquídeo. Este antibiótico cruza fácilmente la barrera placentaria. Se sabe que el 90% o más de la clindamicina se liga a las proteínas del plasma, y sólo el 10% de la clindamicina administrada se excreta sin cambios en la orina, y pequeñas cantidades en heces (11).

Casi toda la droga es inactivada por el metabolismo a N-demetilclindamicina y sulfóxido de clindamicina que se excreta por la orina y la bilis. La mayor ruta de excreción es primero el hígado y después el riñón. Sólo el 10% de la excreción es por orina (2,4,5,10,11,15, 17).

Por lo anterior los pacientes con disfunción renal o hepática requieren reajuste de la dosis.

En cuanto a pruebas de laboratorio, la clindamicina administrada intramuscular puede aumentar los niveles

séricos de creatín fosfocinasa sérica (4).

Un punto muy importante por tratar son los efectos colaterales de la clindamicina entre los que podemos enumerar los siguientes:

- a. Diarrea: en 2 a 20% de los casos, con un promedio de 8%.
- b. Colitis pseudomembranosa;
Caracterizada por diarrea, dolor abdominal, fiebre. Se presenta en 1 a 3% de los casos, y puede ser mortal. Se debe a la elaboración de una exotoxina por cepas clindamicina-resistentes de *Clostridium difficile*, que es un germen anaerobio que puede proliferar cuando los antibióticos alteran la flora intestinal normal (2,4,5,9,10,11,17,19,23).
- c. Erupciones cutáneas: 10% de los pacientes.
- d. Eritema multiforme exudativo: Síndrome de Stevens-Johnson.
- e. Aumento reversible de TGO y TGP
- f. Granulocitopenia y trombocitopenia
- g. Reacciones anafilácticas.
- h. Náuseas y vómito
- i. Irritación gástrica

Las indicaciones de la clindamicina son: infecciones producidas por *Bacteroides* (*B. fragilis*), abscesos abdominales y pélvicos, bacteriemia, neumonía, -

abscesos pulmonares, empiema, infecciones de los tejidos blandos y úlceras por decúbito debidas a Bacteroides o Fusobacterium (2,4,10,11)

Las indicaciones para el tratamiento con clindamicina en Pediatría son pocas, particularmente en neonatos.

En niños se ha usado en la osteomielitis y artritis séptica. Siendo la dosis recomendada de 8 a 12 mg/kg/día, y en infecciones muy severas de 10 a 40 mg/kg/día (2,5,9, 11,17,19).

A través de este estudio intentamos investigar las alteraciones producidas por la clindamicina a nivel de la flora intestinal normal, como consecuencia de la exposición fetal al antimicrobiano administrado a la madre durante la cesárea, ya que la clindamicina cruza la placenta y alcanza concentraciones mínimas inhibitorias para varios organismos en el feto después de dosis repetidas.

Se ha observado que se acumula en el hígado del feto. Después de una dosis intravenosa de 60 mg en la madre en un embarazo de término, los niveles de clindamicina en el cordón son mayores de 46% de los niveles maternos presentes y se encuentran en el rango terapéutico; las concentraciones pico en el cordón de 3 mcg/ml ocurren aproximadamente 20 minutos después de la inyección del antibiótico (5).

La clindamicina no puede ser detectada en el líquido amniótico durante la primera hora después de su administración intravenosa. No se ha asociado con malformaciones congénitas (5,9)

Hasta el momento no existen reportes en la literatura mundial de si existe afección o no de la flora intestinal normal en los neonatos de madres sometidas a profilaxis con clindamicina durante la cesárea.

Debido al gran beneficio para la madre de la profilaxis con clindamicina durante la cesárea, a nosotros como pediatras nos interesa conocer los efectos sobre el recién nacido, enfocándonos en este estudio a la flora intestinal normal.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo y a ciegas. En Hospital Regional "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E. , del 20 de Septiembre al 20 de Noviembre de 1987, habiendo estudiado once recién nacidos, hijos de madres sometidas a cesárea a quienes se les administró clindamicina profiláctica y once recién nacidos a cuyas madres se les administró placebo; en ambos grupos la administración del antibiótico a la madre fue perioperatoria.

Se excluyeron a los recién nacidos que fallecieron antes de la toma del coprocultivo, por causa no atribuible al antibiótico o a problema infeccioso.

La administración de clindamicina se realizó "a ciegas", administrando la clindamicina al azar, en dosis de 600mg intravenosa antes de iniciar la cesárea y dos dosis más posteriormente. Como placebo se utilizó agua bidestilada.

Los recién nacidos fueron atendidos por médicos residentes del Servicio de Pediatría de este Hospital Regional.

Con excepción de un paciente, los recién nacidos fueron llevados a el cunero normal, en donde recibieron la atención establecida para todo recién nacido.

Un recién nacido estuvo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por haber sido pretérmino de 29 semanas.

El manejo pediátrico del recién nacido estuvo basado en las condiciones clínicas del neonato.

A todos los recién nacidos se les realizó cultivo de heces fecales (Coprocultivo) dentro de las 24 a 72 horas de nacimiento, para determinar la colonización bacteriana del intestino, además de vigilar su evolución y complicaciones que presentaran.

El coprocultivo se tomó con hisopo estéril del recto, depositándolo en medio de transporte y fue procesado por el Servicio de Bacteriología de este Hospital Regional.

Un total de 22 recién nacidos fueron incluidos en este estudio. En once casos (50%) las madres recibieron clindamicina antes del pinzamiento del cordón, exponiendo a sus recién nacidos a los efectos potenciales de la clindamicina. No se administró clindamicina a once madres sometidas a cesárea, habiendo recibido un placebo, evitando así la exposición del recién nacido al antimicrobiano.

Los recién nacidos se observaron, en términos de la presencia de complicaciones que pudieran presentar por la administración de la clindamicina a la madre y del resultado de los coprocultivos tomados.

Hubo una muerte neonatal, un recién nacido pretérmino de 29 semanas de gestación, quien falleció por prematuridad, cuya madre recibió placebo.

Los 21 pacientes restantes estuvieron asintomáticos y sin ninguna complicación, habiendo sido dados de alta el mismo día que la madre. Todos en buen estado de salud.

En cuanto a los resultados de los coprocultivos, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el número y tipo de gérmenes aislados de los niños de ambos grupos (Tablas I y II)

En cuanto a las madres sometidas a profilaxis con clindamicina se observó que la diferencia fue estadísticamente significativa entre las madres que recibieron clindamicina y las que únicamente recibieron placebo.

Habiendo morbilidad casi nula en las madres que recibieron profilaxis con clindamicina.(ver estudio correspondiente Dra. A. Vasquez).

Tabla I. Pacientes a cuyas madres se les administró clindamicina.

Gérmes	No. de pacientes	%
E. coli no clasificable	8	72.7
Klebsiella sp	5	45.4
Proteus mirabilis	0	0
Citrobacter freundii	1	9.0
Enterobacter	1	9.0
E. coli O.86	1	9.0
No hubo desarrollo	1	9.0

NOTA: Algunos de los pacientes presentaron dos cepas en sus coprocultivos.

Tabla II. Pacientes a cuyas madres se les administró placebo.

Gárgen	No. de pacientes	%
E. coli no clasificable	8	72.7
Klebsiella	4	36.3
Proteus mirabilis	3	27.2
Citrobacter freundii	0	0
Enterobacter sp	0	0
E. coli 0.86	0	0
No hubo desarrollo	2	18.1

NOTA: Algunos de los pacientes presentaron dos cepas en su coprocultivo.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La mayor parte de los Pediatras están en desacuerdo en el uso de antimicrobianos antes de la cesárea, a menos que haya una infección materna, debido a los efectos que los antimicrobianos pueden tener en el recién nacido (5).

El objetivo de la administración de antimicrobianos en forma temprana a las madres se ha reportado actualmente debido al elevado riesgo de infección después de la cesárea y a los resultados satisfactorios al disminuir la morbilidad materna al administrar profilácticamente clindamicina (6,8,12,13,15,23).

La transferencia placentaria de la clindamicina resulta en niveles séricos neonatales significativos que producen concentraciones inhibitorias prolongadas debido a la eliminación lenta de la droga en el neonato, sin embargo en cuanto se refiere al punto de este estudio, que es la modificación de la flora intestinal normal del recién nacido, no encontrando alteraciones con la exposición del recién nacido a la clindamicina administrada a la madre en el momento de la cesárea.

Por lo que podemos concluir que la clindamicina no modifica la flora intestinal normal del recién nacido.

Pero si debemos tener en cuenta otras alteraciones producidas por la clindamicina, ya que existe un estudio

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

19

que reporta que la exposición a antimicrobianos oculta o modifica el diagnóstico temprano de sepsis neonatal (12). Y además sabemos que la clindamicina se excreta por hígado principalmente (5,9) por tal motivo debemos realizar más estudios en algún otro efecto de la clindamicina sobre el neonato.

En cuanto algunos resultados reportados por Gineco-obstetras se menciona que efectos similares se han obtenido al administrar el antibiótico antes o después de ligado el cordón umbilical, en cuanto a la disminución de la morbilidad materna (12).

1. Apuzzio J, Reyelt Ch, Pelosi M. Prophylactic Antibiotics for cesarean section: comparison of high and low risk patient for endomyometritis. *Obstet Gynecol* 1982;59:693-698.
2. Bentley P. *Medical Pharmacology. Medical Examination.* Publishing CO,INC. 1983
3. Cabrera H. Tesis: Colonización vaginal y colonización intestinal. INPer. 1987
4. Campbell W. *Manual of Therapeutics.* Little,Brown and Company. 1985
5. Cloherty J. *Manual of Neonatal Care.* Little, Brown and Company. 1985
6. Cunningham G, Levero K. Perioperative antimicrobials for cesarean delivery: before or after cord clamping? *Obstet Gynecol* 1983;62:151-154
7. Duff P. Pathophysiology and management of postcesarean endomyometritis. *Obstet Gynecol* 1986;67:269-275.
8. Duff P, Gibbs R. Correlation of laboratory and clinical criteria in the prediction of postcesarean endomyometritis 1984;63:781-786.
9. Fanaroff A, Martin R. *Neonatal-Perinatal Medicine.* Mosby. 1987
10. Goth A. *Farmacología Médica.* The C.V. Mosby Company. pag. 595, 708.

11. Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de terapéutica. Edit. Panamericana. Pag: 1200-1202,1643.
12. Gordon HR, Phelps D. Prophylactic cesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping. *Obstet Gynecol* 1979;53:151-156.
13. Grant H, Forward K, Livingstone K. Multicenter comparison of cefoxitin versus cefazolin for prevention of infectious morbidity after nonelective cesarean section. *Obstet Gynecol* 1983;145:153-153.
14. Gunning J. A comparison of piperacillin and clindamycin plus gentamicin in women with pelvic infections *Surg. Gynecol and Obstet* 1986;163:156-162.
15. Herman G, Cohen A. Cefoxitin vs. Clindamycin and Gentamicin in the treatment of postcesarean section infections. *Obstet Gynecol* 1986;67:371-376.
16. Ledger W. Antibioterapia profiláctica. *Clinicas de Norteamérica: Gineco-obstetricia* 1983;23-26.
17. Meyers F, Jawetz E. *Farmacología Médica*. Edit. El Manual Moderno 1980;597,713,796-97.
18. Noy H, Ayliffe G, Linton K. Antibiotic-resistant gram-negative bacilli in the faeces of neonates. *J. Med Microbiol* 1974;7:509-520.
19. Roberts R. *Drug Therapy in Infants*. W.B. Saunders Company 1964;4,44,73-75.

20. Oates J, Kaiser A. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *The New England Journal of Medicine* 1986; 315: 1129-1138.
21. Saltzman D, Eron L. Single-dose antibiotic prophylaxis in high-risk patients undergoing cesarean section. *1985;65:655-657.*
22. Scane T, Hawkins D. Antibacterial activity in human amniotic fluid: relationship to zinc and phosphate. *Br. J. Obstet Gynecol* 1984;91:342-348.
23. Shergwood L, Thadepalli H. Clindamycine in pure and mixed anaerobic infections. *Arch. Intern Med* 1974;134:87-92
24. Smith D, Conant N. Microbiology ecology and flora of the normal human body. In *Microbiology*, Meredith Publishing Company 1964, New York, N.Y. p.162
25. Thadepalli H, Toan B. Effect antimicrobial in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1981;52:196-204
26. Villalobos H, Amaro A. Empleo profiláctico de antibióticos en la operación cesárea. *Ginec Obstet. Mex* 1977; 41:391-398.