

11237  
201  
411



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Hospital Regional "20 de Noviembre"

I. S. S. T. E.

USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EN MUJERES  
EMBARAZADAS Y SU EFECTO EN LA  
FLORA INTESTINAL DEL RECIEN NACIDO.

## Tesis de Postgrado

Que para obtener el título de especialista en:

P E D I A T R I A M E D I C A

P r e s e n t a :

Dr. Juan Craniotis Ríos



México, D. F.

Febrero 1988.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## I N D I C E

INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	2
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	12
DISCUSION Y CONCLUSIONES	14

## INTRODUCCION

A pesar de los grandes avances en la Medicina, aún hay aspectos que continúan por investigarse. Es el caso del uso de medicamentos como antibióticos en mujeres embarazadas, de los que se desconoce el metabolismo, y lo que es más aún, se ignora el efecto en el producto.

En la actualidad se sabe muy poco con respecto al metabolismo de la clindamicina en la mujer embarazada y al parecer no existen estudios acerca de los efectos de dicho antibiótico sobre la flora bacteriana intestinal del producto por nacer. En el hospital Regional "20 de Noviembre", en el servicio de gineco obstetricia, se utilizan antibióticos en mujeres embarazadas a quienes se les va a practicar cesárea, con el fin de prevenir una infección en el pre, trans o post parto, ya que con el uso de antibióticos en determinadas pacientes se ha observado una disminución importante de las infecciones puerperales, lo que ha llevado a probar diferentes esquemas de antibióticos en busca del más efectivo; con menos efectos colaterales y que represente un bajo costo a la institución.

La presente tesis se realizó para buscar la posibilidad de la alteración en la colonización bacteriana en los recién nacidos, a cuyas madres se les aplicó clindamicina preoperatoriamente.

GENERALIDADES

COMPOSICION DE LA FLORA NORMAL

BOCA

Aunque en la boca hay una constante corriente de aire, su flora bacteriana es predominantemente anaeróbica, viviendo en su mayoría en los espacios gingivales.

Los organismos predominantes son Bacteroides, Fusobacterias, Veillonella, Lactobacilos y Peptostreptococos entre los anaerobios principales, y Neisseria y Estreptococos entre los aerobios.<sup>2</sup>

ESTOMAGO

Las bacterias orales son introducidas en el estómago por la saliva, aunque la gran mayoría son destruidas por el jugo gástrico.<sup>3</sup>

Aunque baja en número ( $10^3$  colonias) la microflora del estómago es predominantemente gram-positiva y anaeróbica; los géneros comúnmente encontrados son bacterias relativamente acidoresistentes como Estreptococos, Stafilococos, Lactobacilos y Bacilos.<sup>3</sup>

### INTESTINO DELGADO

Escasamente habitado en sus porciones proximales, el intestino delgado distal constituye una zona de transición entre la flora escasa del estómago y la abundante y diversa flora bacteriana del colon.

Las bacterias encontradas ordinariamente en el duodeno, yeyuno y las partes iniciales del íleon son similares a las encontradas en el estómago. A medida que nos acercamos a la válvula ileocecal, las bacterias gram-negativas empiezan a incrementarse y los coliformes se encuentran en forma constante. Además se encuentran bacterias anaerobias como el Bacteroides, Bifidobacterias, Fusobacterias y Clostridium.

### COLON

Un incremento dramático en la flora bacteriana ocurre tan pronto como se cruza la válvula ileocecal. Los anaerobios superan en número a los aerobios o a la flora facultativa en 1,000 a 10,000 veces. Los principalmente aislados son Bacteroides, Bifidobacterias y Cocos Anaerobios, además de las Enterobacterias, de las cuales predomina la E. coli.<sup>5</sup>

COIONIZACION EN EL RECIEN NACIDO

La flora es adquirida después del nacimiento. La naturaleza de la primera flora parece depender de un número de factores como: el modo de nacimiento, la edad gestacional del recién nacido y si es alimentado al seno materno o con biberón.<sup>6,7,8,9,10,11</sup>

Recientes investigaciones relacionan a las manos del personal que manipula al recién nacido en los días del posparto.

En los recién nacidos de término, nacidos por vía vaginal y alimentados al seno materno, predomina intensamente las Bifidobacterias (lactobacilo anaerobico), presentes en grandes números ( $10^7$  a  $10^{10}$  / gr. de heces) durante la primera semana de vida. También se encuentran otros anaerobios, aunque en cantidades menores; así como Enterobacterias, de las cuales, la que predomina es la E. coli, aunque en mucho menor cantidad que las Bifidobacterias, las cuales exceden a las enterobacterias en una proporción de 1,000 a 1.....<sup>12,13</sup>

En contraste, los recién nacidos de término por vía vaginal, pero alimentados con biberón, la flora predominante es parecida a la del adulto, aunque menos variada, tiene menos Bifidobacterias y relativamente más E. coli, Bacteroides y otros anaerobios como los Clostridium, que están presentes en grandes cantidades.

En niños que recibieron fórmula adicionada con hierro se encontraron grandes cantidades de *E. coli* y cuantías bajas de Bifidobacterias.

Hay varios estudios que tratan de explicar las diferencias entre la flora bacteriana intestinal del recién nacido alimentado al seno materno y por biberón. Un estudio hace referencia a la fermentación de lactosa por las Bifidobacterias y otras bacterias intestinales, con lo cual se baja el PH de las heces hasta aproximadamente 4, en presencia de leche materna, con un poder amortiguador pobre. En tan ácido medio ambiente que la *E. coli* no puede colonizar. En otros estudios se ha probado el efecto bactericida de los leucocitos presentes en la leche materna, sobre bacterias gram-negativas como la *E. coli*, disminuyendo el número de éstas en los niños alimentados al seno materno. En casos especiales como en los niños con deficiencia de vitamina K y alimentados al seno materno, se encontró una disminución de las Bifidobacterias, y cuantías mayores de las colonias de Bacteroides, Veillonella y Enterococos.<sup>14,15</sup>

Se han reportado diferencias marcadas en la flora bacteriana de los niños nacidos por vía vaginal - de los nacidos por cesárea. En los primeros se aislan aerobios, incluyendo Bacteroides fragilis en más del 75% de los casos, en la primera semana de vida.



Además se encontró una mayor frecuencia de *Veillonella* Sp. en los recién nacidos por cesárea. La flora Coliforme aeróbica fue rápidamente adquirida en el parto vaginal, el 70% de los recién nacidos fueron positivos para estos organismos en las primeras 48 horas, comparado con solamente el 29% de los recién nacidos por cesárea. *S. coli* predominó en el primer grupo y *Klebsiella* en el segundo.

Estos datos sugieren que la flora colónica se adquiere más rápidamente durante el parto vaginal y más lentamente cuando el nacimiento es por cesárea, aunque en otros estudios no se encontraron estas diferencias. También hay que tomar en cuenta si el canal del parto materno es lavado previamente con clorhexidina, ya que este agente disminuye notablemente la población bacteriana del *Estreptococo*<sup>3</sup> y otras bacterias que habitan normalmente el canal del parto materno.<sup>16</sup>

Otras diferencias importantes se mencionan en relación a la edad gestacional. En dos estudios diferentes de recién nacidos de pretérmino y alimentados con leche humana, se encontró un retraso muy significativo en la colonización por *Bifidobacterias* y cuencas elevadas de colonias de bacterias anaerobias facultativas, concluyéndose en ambos estudios que este retraso se debió en gran parte a la baja ingesta de leche materna por estos niños.

Se debe tomar en cuenta que los niños de pretérmino en ocasiones deben de ser alimentados por sonda nasogástrica con dietas altas en calorías, lo que podría alterar la flora intestinal y causar enfermedad. Sin embargo, en otros estudios hechos en estos niños no se encontró mala absorción al hidrato de carbono con el empleo de la sonda nasogástrica, ni tampoco hubo vómitos o diarrea en los alimentados con dietas altas en calorías.<sup>17.18</sup>

Por lo referido nos damos una idea de la flora normal del recién nacido. Ahora me referiré a los probables cambios en la flora bacteriana intestinal de recién nacidos, hijos de madres en quienes se utilizó algún tipo de antibióticos intraparto.

Está demostrado que algunos antibióticos disminuyen la flora bacteriana intestinal, entre ellos la cefalosporina de segunda y tercera generación,<sup>19</sup> aminoglucósidos, así como la clindamicina, que tiene una acción muy buena sobre *B. fragilis*, Fusobacterias, Peptoestreptococos, Peptococos y *Cl. perfringens*.<sup>20</sup>

En cuanto a la relación del antibiótico en la mujer embarazada y su efecto sobre el recién nacido, hay poca información.

Algunos estudios sugieren que el uso de antibióticos en la mujer embarazada pueden ocasionar una selección bacteriana para la colonización de los recién nacidos, y también disminuir las colonias sensibles, pero aumentar las resistentes, que por lo general se encuentran en menor cantidad que las sensibles, ocasionando en algunos casos, infecciones letales en los recién nacidos.

Afortunadamente se sabe que los antibióticos aplicados a la madre en el posparto no afectan la flora intestinal del recién nacido, lo que confirma el rol primordial del parto en la colonización del recién nacido con la flora fecal de la madre, sobre todo por colonias de *E. coli*, las cuales son resistentes al desplazo por otras colonias bacterianas.<sup>20,21</sup>

En otro estudio se encontró que en dosis bajas, las penicilinas no provocan alteraciones bacterianas importantes.<sup>22</sup>

En general, el uso de la clindamicina se ha enfocado hacia su gran efectividad contra bacterias anaerobias, en abscesos pélvicos, endometriosis, y en algunas infecciones por anaerobios del líquido amniótico en el trabajo de parto prematuro con membranas íntegras.<sup>23,24</sup>

La Clindamicina es un derivado del aminoácido trans-L-4-n-ácido propil hiprónico, ligado a un derivado heptosa que contiene sulfuro. Su mecanismo de acción consiste en que se adhiere a la subunidad 50s de los ribosomas bacterianos, con lo que suprime la síntesis proteica; es activa contra colonias de estafilococos aureus, mas no contra los meticilinaresistentes; es muy activa contra anaerobios como el *Bacteroides melaninogenicus*, Fusobacterias, *Peptostreptococos* y *Cl. perfringens*.

Prácticamente todos los bacilos gram-negativos son resistentes a

la clindamicina. La vida media de éste antibiótico es aproximadamente de 2.5 horas, y una modesta acumulación de la droga se espera si es administrada cada 6 horas. Se sabe que la clindamicina cruza fácilmente la barrera placentaria,<sup>25,26</sup> aunque sobre este punto en especial hay muy pocos estudios realizados.

Este antibiótico se utiliza ampliamente en mujeres embarazadas. En un estudio realizado por Weinstein y Cole, en 1975, acerca de la transferencia placentaria de la clindamicina aplicada 30 minutos previo a la cesárea, encontraron picos de concentración del antibiótico en el cordón umbilical, de 3 microgramos por mililitro aproximadamente 20 minutos después de la inyección de clindamicina. Los niveles del antibiótico fueron medidos en muestras venosas de los recién nacidos, en las primeras 6 horas de vida, y se encontraron por abajo de 2 ug/ml, manteniéndose dentro de niveles terapéuticos capaces de inhibir los gérmenes previamente reportados. 26

Se menciona que la clindamicina es un agente bacteriostático y que es inactiva con los Enterococos; se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina principalmente por la bilis y la orina. Entre los efectos secundarios del uso de la clindamicina se menciona principalmente la colitis Pseudomembranosa, que se caracteriza por diarrea, dolor abdominal, fiebre, y moco con sangre en las evacuaciones. Esto se debe aparentemente a la

elaboración de una exotoxina por las colonias de *Clostridium difficile*, resistentes a la clindamicina.

Un tratamiento eficaz contra este efecto secundario es el uso de Vancomicina. Otro efecto adverso de la Clindamicina, pero uno poco usual, es el rash clínico que ocurre en un 10% de los pacientes. Hay otros menos frecuentes como el Eritema Exudativo Multiforme (Síndrome de Steven Johnson), elevación de los TGO y TGP, granulocitopenia, trombocitopenia, y reacciones anafilácticas.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron de manera experimental, longitudinal, prospectiva, comparativa y a doble ciego, 22 recién nacidos obtenidos de mujeres embarazadas, a quienes se les practicó la operación cesárea en el servicio de ginecobotétrica del Hospital Regional "20 de Noviembre", en los meses de Abril a Julio de 1987. En el estudio se incluyeron a todas las pacientes sometidas a operación cesárea y se excluyeron aquellas con ruptura de membranas de más de 6 horas de evolución, alérgicas a la clindamicina, con proceso febril o infección intercurrente, y que o tuvieran en tratamiento con otro antimicrobiano.

Se dividió a las pacientes aleatoriamente en dos grupos. A un grupo se le administró tres dosis de clindamicina de 600 mgr. cada 6 horas, iniciando la primera dosis 5 minutos antes del acto quirúrgico. Al otro grupo se le administró con técnica doble ciego, placebo consistente en agua destilada, con el mismo esquema de administración.

A los productos de las madres que se sometieron a antibioticoterapia profiláctica con clindamicina o placebo preoperatoriamente, se les efectuó un cultivo de heces fecales en las primeras 24 horas de vida, para determinar la colonización bacteriana del intestino del recién nacido, excluyendo a los recién

nacidos que fallecieron antes de la toma de los cultivos, por causa no atribuible al antibiótico, ni por problema infeccioso.

En el presente estudio sólo se incluyeron a los recién nacidos de madres a quienes se les aplicó clindamicina preoperatoria-mente, ya que los recién nacido de madres con placebo pre operatorio se analizaron en un estudio aparte.

RESULTADOS

No. de Paciente

Bacterias Cultivadas

1.-	E. coli no clasificable Citrobacter founidi
2.-	E. coli no clasificable Enterobacter Sp.
3.-	E. coli no clasificable Klebsiella Sp.
4.-	No hubo desarrollo bac- teriano
5.-	Klebsiella Sp.
6.-	E. coli no clasificable Klebsiella Sp.
7.-	E. coli no clasificable Klebsiella Sp.
8.-	E. coli no clasificable Klebsiella no clasificable
9.-	E. coli 0-86
10.-	Klebsiella Sp.
11.-	E. coli no clasificable Klebsiella Sp.



No. lo Pacientes	Porcentaje	Bacteria (s) Cultivada (s)
5	45.4%	E. coli no clasificable Klebsiella Sp.
2	18.2	Klebsiella Sp.
1	9%	No hubo desarrollo bacteriano
1	9%	E. coli O-86
1	9%	E. coli no clasificable Citrobacter Jeunii
1	9%	E. coli no clasificable Enterobacter Sp.

TABLA DE VALORES QUE REPRESENTA EL RESULTADO DE LOS CULTIVOS EN LA MUESTRA DE 11 PACIENTES/

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Aunque se trata de un estudio pequeño y con muchas variables que no se tomaron en cuenta, se observó que no existen diferencias en las bacterias aisladas de recién nacidos obtenidos por cesárea y a cuyas madres se les aplicó clindamicina, y a los obtenidos por cesárea sin aplicación de antibiótico.

"Esto nos impide, por el momento, sugerir que se puede utilizar la clindamicina preoperatoriamente en mujeres embarazadas, sin riesgo de complicaciones en el recién nacido, como lo sería una alteración en la colonización intestinal normal de dicho producto."

RECOMENDACIONES

- 1.- Considero que este estudio puede servir de base para uno posterior que incluya mayor número de pacientes y en el cual se eliminen variables para que los resultados pudiesen ser más confiables.
  
- 2.- Es conveniente también cuantificar las colonias de las bacterias identificadas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arrequin Romero, Victor Manuel  
Tesis "Uso de antibioticoterapia profiláctica en la operación cesárea". Marzo, 1987.
- 2.- Bockus  
Gastroenterology. Fourth Edition. Vol. 2. 1985.
- 3.- Simon L., and Sherwood L.  
Intestinal Flora in Health and Disease. Gastroenterology.  
1984; 86 : 174-93.
- 4.- Dellagrammatios H.D., et. al.  
Upper intestinal bacterial flora during transpyloric feeding.  
Archives of Disease in Childhood. 1983; 58: 115-119.
- 5.- Borderon J. C., et. al.  
Enterobacteria of the Neonate  
Normal Colonization and Antibiotic-Induced Selection.  
Biol. Neonate. 1981; 39: 1-7.
- 6.- Goldmann D.A.  
Bacterial Colonization and Infection in the Neonate.  
The American Journal of Medicine. 1981. February; 70: 417-422.
- 7.- Stark P.L., and Lee A.  
The microbial ecology of the large bowel of breast fed and  
formula fed infants during the first year of life.  
J Med Microbiol. 1982. May; 15 (2): 159-203.
- 8.- Stark P.L., and Lee A.  
The bacterial colonization of the large bowel of pre-term  
low birth weight neonates.  
J Hyg (Lond) 1982 Aug; 89 (1) : 59-67.
- 9.- Stark P.L., et. al.  
Colonization of the large bowel by clostridium difficile in  
healthy infants: quantitative study.  
Infect Immun. 1982 Mar; 35(3): 895-9.
- 10.- Ojofeitimi E.O., and Elegbe I.A.  
The effect of early initiation of colostrum feeding on prolifera-  
tion of intestinal bacteria in neonates.  
Clin Pediatric (Phila) 1982 Jan; 21(1): 39-42.

- 11.- Yoshioka H., et. al.  
Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast fed and bottle fed infants.  
Pediatrics. 1983 Sep; 72(3): 317-21.
- 12.- Sakata H., et. al.  
Development of the intestinal flora in very low birth weight infants, compared to normal full-term newborns.  
Eur. J. Pediatr. 1985. Jul; 148(2):186-90.
- 13.- Kevissen-Verhge E.A., et. al.  
Effects of iron on neonatal gut flora during the first three months of life.  
Eur. J. Clin. Microbiol. 1985. Jun; 4(3):273-8.
- 14.- Benno Y., et. al.  
The intestinal microflora of infants: fecal flora of infants with vitamin K deficiency.  
Microbiol. Immunol. 1985; 29(3): 243-50.
- 15.- Johnson D.F., et. al.  
Bactericidal Mechanisms of Human Breast Milk Leukocytes. Infection and Immunity. 1980; 28: 314-318.
- 16.- Christensen K.K., et. al.  
Reduced colonization of newborns with group B streptococci following washing of the birth canal with chlorhexidine.  
J. Perinat. Med. 1985; 13: 239-243.
- 17.- Kien C.L., et. al.  
Dietary carbohydrate assimilation in the premature infant: evidence for manutritionally significant bacterial ecosystem in the colon.  
Am. J. Nutr. 1978. Sep; 46(3): 456-60.
- 18.- Martínez-Salgado H., y Graham-Pontones S.  
Colonización bacteriana del duodeno y absorción de d-xilosa en recién nacidos alimentados a través de sonda transpilórica.  
Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1985; 42: 42-49.
- 19.- Sunakawa K., et. al.  
The influence of cofotaxime on intestinal flora and bleeding diathesis in infants and neonates, compared with other beta-lactams.  
J. Antimicrob. Chemother 1984. Sep; 14 Suppl B:317-24.

- 20.- Goodman and Gilman's  
The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Edition.  
Macmillan Publishing CO., Inc. New York. 1980.
- 21.- Kruhn I., et. al.  
Colonization and persistence of Escherichia coli phenotypes in  
the intestines of children aged 0 to 18 months.  
Infection. 1986. Jan-Feb; 14(1): 7-12.
- 22.- Ghazy K., et. al.  
Penicillin Prophylaxis and the Neonatal Microbial Flora.  
The Journal of Infectious Diseases. 1987; 152: 1070-1073.
- 23.- Wahbeh C. J., et. al.  
Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 148: 739-742.
- 24.- Gibbs R.S., et. al.  
A double-blind, randomized comparison of moxalactam versus  
clindamycin-gentamicin in treatment of endomyometritis after  
cesarean section delivery.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 146: 769-772.
- 25.- Roberts R. J.  
Drug Therapy in Infants;  
Pharmacologic Principles and Clinical Experience. W. B. Saunders  
Company. 1984.
- 26.- Weinstein J., et. al.  
Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term preg-  
nancy.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 1976; 124: 588-691.