

Tratamiento y profilaxis antibiótica de patologías comunes en ginecología-obstetricia

Jorge Sandoval Z.⁽¹⁾, Alberto Fica C.⁽²⁾, Rafael Caballero T.⁽¹⁾

⁽¹⁾*Departamento de Ginecología y Obstetricia, HCUCh.*

⁽²⁾*Sección de Infectología, Departamento de Medicina, HCUCh.*

SUMMARY

A literature review was performed looking for rational evidence for some common antibiotic prescriptions in gynecology and obstetrics. Conditions that deserve a therapeutic indications include asymptomatic bacteriuria, bacterial vaginosis or vaginitis during pregnancy, urinary tract infections and some recurrent urinary tract infections, postpartum endometritis, pelvic inflammatory disease, and listeriosis. In the same manner, prophylactic interventions with antibiotics are warranted before a cesarean section, abdominal or vaginal hysterectomy, as well as during preterm labour with rupture of membranes or due to a presumed or demonstrated group B Streptococcus carriage. On the other hand, antibiotic use during preterm labour with intact membranes, while inserting or removing an intrauterine device or by an incomplete asymptomatic abortion, is not supported by scientific evidence. Finally, information is lacking for an antibiotic indication in fourth-degree perineal tear or during instrumental vaginal delivery.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1929 por Alexander Fleming y su posterior aplicación en humanos a partir del año 1942, el uso clínico de los antibióticos ha tenido un impacto fundamental en el aumento de la expectativa de vida de los seres humanos. Sin embargo, el uso indiscriminado e irracional de ellos ha llevado a un aumento de la resistencia de los patógenos

a los antimicrobianos, provocando un aumento del costo global de la salud y a dificultades en el manejo clínico de las pacientes.

Con el fin de uniformar el uso de antibióticos en las diferentes patologías y situaciones clínicas de la especialidad, se elaboraron las siguientes recomendaciones para la racionalización y correcto uso de los diferentes agentes antimicrobianos disponibles.

OBJETIVOS

1. Uso racional de los antibióticos existentes, de acuerdo a la evidencia nacional e internacional disponible, para situaciones y patologías comunes, con el fin de proporcionar a nuestras pacientes el mejor tratamiento disponible, avalado por la literatura y experiencia clínica.
2. Optimización de los recursos disponibles.
3. Contar con manejos estandarizados, que permitan evaluar nuestros resultados terapéuticos a corto y largo plazo con mayor facilidad, pero que a la vez otorguen la flexibilidad necesaria para adecuarnos a las situaciones especiales que así lo ameriten.
4. Disminución de la emergencia de resistencia antibiótica

La información fue obtenida desde bases de datos biomédicas, considerando preferentemente estudios randomizados controlados y metaanálisis. Las patologías incluidas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Patologías y situaciones clínicas consideradas en esta guía.

Condición
Profilaxis antibiótica en procedimientos transcervicales: <ul style="list-style-type: none">• Inserción y retiro de DIU.• Legrado por aborto incompleto asintomático.• Profilaxis antibiótica en cirugía obstétrica y ginecológica• Profilaxis de infección materna o neonatal por <i>Streptococcus</i> grupo B.• Antibióticos en parto prematuro con membranas intactas.• Antibióticos en rotura prematura de membranas de pretérmino• Vulvovaginitis durante el embarazo.• Infección urinaria, bacteriuria asintomática durante el embarazo e ITU recurrente.• Esquemas terapéuticos en endometritis puerperal.• Esquemas terapéuticos en enfermedad inflamatoria pelviana.• Listeriosis.• Resumen ejecutivo.

USO DE ANTIBIÓTICOS EN PROCEDIMIENTOS TRANSCERVICALES

La vía intrauterina transcervical se utiliza frecuentemente para los procedimientos quirúrgicos ginecológicos. La vagina es una zona del cuerpo abundante en la microbiota normal. Por lo tanto, se considera que un procedimiento quirúrgico a través de la vagina puede agregar la posibilidad de una infección después del procedimiento. Para cirugías mayores como la histerectomía, está bien demostrada la utilidad de los antibióticos profilácticos, pero para procedimientos menores como histerosalpingografía, biopsia de endometrio, legrado uterino por metrorragia o transferencia embrionaria, no existen recomendaciones. Los antibióticos profilácticos pueden desempeñar una función en la prevención de las infecciones intrauterinas transcervicales después del procedimiento. Sin embargo, en el caso del legrado para metrorragia, Makris en una publicación del 2000, no demostró utilidad alguna en el uso de antibióticos para esta condición⁽¹⁾.

Yendo más lejos, Thinkhamrop *et al* revisaron extensamente la literatura para evaluar la utilidad de la profilaxis antibiótica previa a cualquier procedimiento transcervical⁽²⁾. Se estudiaron los procedimientos más frecuentes, pero no encontraron estudios que permitieran establecer la utilidad de esta conducta para disminuir las complicaciones infecciosas después de los procedimientos intrauterinos transcervicales. Por consiguiente, establecen que no es posible obtener conclusiones con respecto al uso de antibióticos profilácticos para la prevención de infecciones intrauterinas transcervicales postprocedimientos.

En forma más específica, se encuentran disponibles dos revisiones sistemáticas que evalúan el uso de antibióticos profilácticos y sus

potenciales beneficios en 2 situaciones clínicas concretas: instalación o retiro de DIU, y en el manejo de abortos incompletos. Ellas se revisan a continuación.

Instalación y retiro de DIU. El uso de DIU se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones ginecológicas ascendentes, ocasionadas por el ascenso pasivo de bacterias desde la vagina al tracto genital superior. El período de mayor riesgo es el más cercano a la instalación del DIU, por lo que el uso de antibióticos previo al procedimiento podría disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a éste. Sin embargo, un hallazgo constante en estos estudios clínicos ha sido el bajo riesgo de infección asociado con el DIU, con o sin profilaxis antibiótica.

En un ensayo, se determinó que el uso de antibióticos profilácticos antes de la inserción de un DIU redujo la probabilidad de una visita no programada al prestador en un 18%, un porcentaje estadísticamente poco significativo. No se observaron otros beneficios importantes, específicamente la reducción de infecciones del tracto genital superior o mejora en las tasas de uso continuado del DIU. La doxiciclina en dosis de 200 mg mostró una reducción en las infecciones en Kenia, África, donde existe una alta prevalencia de infecciones por gonococo y por el género *Chlamydia*. En cambio en Los Ángeles, EUA, doxiciclina y azitromicina no lograron los mismos resultados^(3,4).

De acuerdo a la evidencia publicada el uso de profilaxis antibiótica no ha demostrado beneficios claros. Sólo se demostró una menor cantidad de consultas no programadas. Además, la relación costo-efectividad de este tratamiento es discutible⁽⁵⁾.

No obstante, se podría considerar su aplicación en casos excepcionales tales como en la instalación o

retiro de un DIU en mujeres con antecedentes de enfermedad inflamatoria pelviana. En estos casos se podría utilizar una dosis única de doxiciclina (200 mg vía oral) o de azitromicina (500 mg vía oral).

Uso de antibioprofilaxis en abortos incompletos sin síntomas. El uso de antibióticos está bien documentado en los abortos incompletos que presentan algún síntoma o signo de infección. Sin embargo, no existe claridad acerca del uso rutinario en paciente con abortos incompletos previo a la realización de un legrado de la cavidad uterina.

En una evaluación sistemática de la literatura publicada por Cochrane el año 2007, May et al, sólo pudieron identificar un trabajo randomizado que evaluó la utilidad del tratamiento antibiótico en mujeres con aborto incompleto sin signos de infección⁽⁶⁾. El estudio se desarrolló en Zimbabwe y el grupo activo recibió legrado más tetraciclina 4 veces al día por una semana. El grupo control sólo recibió legrado. No hubo estudio microbiológico de los casos. El estudio no encontró diferencias significativas en la incidencia de sepsis postaborto entre aquellas mujeres que recibieron o no recibieron antibióticos profilácticos. Un problema importante detectado, fue que al menos para la comunidad estudiada, la adherencia al tratamiento fue muy baja.

Estos datos parciales, no respaldan por ahora el uso de antibióticos en abortos incompletos sin evidencias de infección el momento de la atención.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN CESÁREA, DESGARRO PERINEAL, PARTO INSTRUMENTAL, Y CIRUGÍA GINECOLÓGICA

Riesgos asociados al parto por cesárea. Diversas condiciones infecciosas aumentan su frecuencia después de un parto por cesárea.

Éstas incluyen infecciones genitales tales como endometritis, miometritis, parametritis, salpingitis, pelviperitonitis, peritonitis y *shock* séptico y también infecciones urinarias u otras complicaciones puerperales como tromboflebitis pelviana y fascitis necrosante.

La endometritis se ha convertido en un indicador de la calidad de atención profesional del parto, ya que sus factores de riesgo incluyen numerosos aspectos ligados a la atención, como por ejemplo el número de tactos vaginales, la monitorización fetal interna, extracción manual de la placenta, cesárea, cesárea durante el trabajo de parto e instrumentación uterina. Otros factores incluyen rotura prolongada de membranas, colonización por *Streptococcus* β -hemolítico del grupo B, anemia, bajo nivel socioeconómico, corioamnionitis clínica o vaginosis bacteriana.

Impacto de la profilaxis antibiótica en cesárea.

La cesárea es el factor individual de mayor peso en el riesgo de endometritis, con una tasa 5 a 10 veces superior al riesgo observado en parto vaginal. Sin profilaxis el riesgo de endometritis puede alcanzar un 35% y el de infección de herida operatoria, un 25%. Para disminuir este riesgo se utiliza una profilaxis antibiótica que cubra el espectro de los microorganismos contaminantes más frecuentes en el sitio operatorio (endometrio y piel) y no se considera necesario que el antibiótico cubra todos estos agentes, sino los que epidemiológicamente aparecen ligados al problema.

En un metaanálisis publicado el año 2002 que consideró los resultados de 81 estudios randomizados sobre profilaxis antibiótica, se precisó un riesgo relativo de endometritis de 0,39 a favor de la profilaxis (Tabla 2). Esto implica que el riesgo de endometritis se reduce en un 60% con el uso de antibióticos⁽⁷⁾.

Tabla 2. Riesgo relativo de diferentes desenlaces con el uso de profilaxis antibiótica en cesárea⁽⁷⁾.

Desenlace	RR	IC95
Fiebre	0,45	0,39 – 0,52
Infección de herida operatoria	0,41	0,34 – 0,43
Endometritis	0,39	0,34 – 0,43
Infección urinaria	0,54	0,46 – 0,64
Morbilidad grave o muerte	0,42	0,28 – 0,65
Días de hospitalización materna	0,47	0,26 – 0,68
Endometritis en cesárea electiva	0,38	0,22 – 0,64
Endometritis en cesárea de urgencia	0,39	0,34 – 0,46

El riesgo relativo de otras condiciones también se redujo significativamente, indicando un impacto transversal (Tabla 2). El impacto de la profilaxis incluye tanto cirugías electivas como aquéllas desarrolladas con urgencia (Tabla 2).

¿Qué tipo de antibióticos deben ser utilizados?

En el metaanálisis ya indicado, se evaluaron estudios randomizados que utilizaron diferentes compuestos, demostrando que las cefalosporinas de 2^a ó 3^a generación no fueron superiores a las de 1^a generación para lograr este beneficio y que además se requiere una sola dosis, ya que mayores dosis no aumentan la eficacia de la protección⁽⁷⁾.

En nuestro hospital se recomienda la utilización de cefazolina (de primera generación) por su eficacia demostrada en los estudios comentados, por su perfil de seguridad y bajo costo. La dosis es un gramo ev por una vez. En casos de alergia, clindamicina 600 mg por vía ev.

Momento de administración. A diferencia de la administración preincisional que se aplica de rigor en la profilaxis antibiótica en cirugía, la administración en cesárea se difiere hasta el momento de la ligadura de cordón con el objetivo de no interferir en la interpretación y estudio de cualquier cuadro séptico en el neonato.

Profilaxis antibiótica en desgarro perineal de 4to grado durante el parto vaginal. Hasta el 8% de las mujeres sufre un desgarro perineal de tercer grado durante el parto vaginal (lesión del esfínter anal) y un porcentaje adicional sufre desgarros de 4to grado con lesión de la mucosa rectal. Este riesgo es mayor en el parto con fórceps, donde alcanza un 28%. Estos desgarros tienen el riesgo de contaminación con materia fecal e infección posterior o desarrollo de hematoma, dispareunia, incontinencia o fístula rectovaginal. Por ello algunos proponen el uso de profilaxis antibiótica en estas condiciones.

Lamentablemente, una búsqueda sistemática de Cochrane no logró identificar ningún trabajo randomizado y tampoco series de casos o estudios observacionales hasta el año 2005 que exploraran la utilidad de esta profilaxis⁽⁸⁾.

Sin embargo, la aplicación de profilaxis es recomendada por la OMS desde el año 2003, con la administración de un esquema oral por una vez con cobertura sobre gram negativos y anaerobios, por ejemplo amoxicilina-clavulánico⁽⁹⁾.

Desde este punto de vista, queda a decisión del equipo tratante el uso de antibióticos por una sola dosis en ésta condición.

Profilaxis antibiótica en caso de parto vaginal instrumental. El parto vaginal instrumental está indicado como una opción terapéutica en el expulsivo detenido o en el sufrimiento fetal agudo y consiste en el uso de vacío (ventosa) o fórceps. Estas maniobras tienen el riesgo de una mayor tasa de infección postparto y por ello se ha evaluado el uso de profilaxis antibiótica en esta condición. En el Departamento de Obstetricia y Ginecología del HCUCh la frecuencia del parto con fórceps alcanzó 10,5% del total de los partos en el 2007.

Por otro lado, cabe recordar que en este Centro, el 100% de los partos por vía vaginal, incluido los fórceps, tienen revisión instrumental por lo que pueden ser considerados instrumentalizados. De ahí lo importante de considerar la necesidad de profilaxis antibiótica en dichos casos.

En una revisión sistemática efectuada por Cochrane se logró identificar un solo trabajo hasta el año 2003 que exploró el impacto de esta estrategia⁽¹⁰⁾. En tal trabajo se estudiaron 393 mujeres en forma randomizada, recibiendo las mujeres del grupo intervención cefotetán (2g postligadura de cordón), una cefalosporina de segunda generación con espectro antianaerobio. La tasa de endometritis en el grupo sin antibióticos fue de 4% versus 0% en el grupo con antibiótico. La reducción del riesgo a favor de la profilaxis fue de un 93%, pero esta diferencia no alcanzó a lograr significación estadística. La calidad del trabajo no fue considerada óptima, porque no se especificó claramente cómo se ocultó la asignación a cada grupo y porque el estudio fue interrumpido precozmente.

Con estos escasos antecedentes no se puede recomendar el uso o no uso de profilaxis antimicrobiana en el parto instrumental.

Profilaxis antibiótica en cirugía ginecológica. La histerectomía es una operación frecuente en ginecología. Los factores de riesgos asociados a la infección son edad baja, obesidad, diabetes mellitus, anemia, tiempo operatorio prolongado, experiencia del cirujano y pérdidas sanguíneas abundantes entre otros factores. La histerectomía vaginal (en mayor grado) y la histerectomía abdominal se benefician del uso de profilaxis antibiótica para reducir el riesgo de complicaciones locales, ya sea superficiales o profundas ligadas a estas intervenciones. La morbilidad febril puede ocurrir hasta en un 15% de las pacientes sometidas a histerectomía vaginal, la mitad de ellas sin una

fuente identificable. En caso de infección, ella sucede como infección del manguito vaginal, celulitis pelviana, absceso pélvico o hematoma infectado. La tasa de infección pelviana ocurre hasta en un 4% de los casos.

La cefazolina administrada preoperatoriamente, es el antibiótico de elección para ambas situaciones. La dosis es de 1 g por vía ev que puede ser inyectada como *bolus* en 3 a 5 minutos o como infusión de 30 a 60 minutos. Otros antibióticos de uso frecuente no han demostrado mejor eficacia. En cualquier caso, la administración debe haber terminado al menos 30 minutos antes de la incisión⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

PROFILAXIS DE INFECCIÓN MATERNA O NEONATAL POR STREPTOCOCCUS GRUPO B

Streptococcus agalactiae también conocido como *Streptococcus* beta-hemolítico grupo B, es el principal patógeno responsable de la sepsis neonatal precoz, con una frecuencia que varía

entre a 1 a 4 casos por 1000 recién nacidos vivos. La letalidad en estos casos se estima entre un 5 a 20% según diferentes series. Los estudios de prevalencia, de *Streptococcus agalactiae* en embarazadas muestran una tasa de colonización que varía entre 5 y 25% y los estudios nacionales la sitúan en un 14 a 20%⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La profilaxis de infección materna o neonatal por *Streptococcus* grupo B (SGB) es una estrategia costo-efectiva que permite reducir el riesgo de enfermedad neonatal por SGB y las complicaciones infecciosas maternas por el mismo agente^(19,20). Diferentes agrupaciones recomiendan incorporar la búsqueda dirigida de colonización por este agente en mujeres embarazadas entre las 35 y 37 semanas mediante cultivo de una muestra rectovaginal. Sin embargo, atendiendo a que no todas las mujeres podrán contar con este estudio, también se considera incorporar en la profilaxis a mujeres embarazadas con factores de riesgo para esta infección^(19,20). (Figura 1)

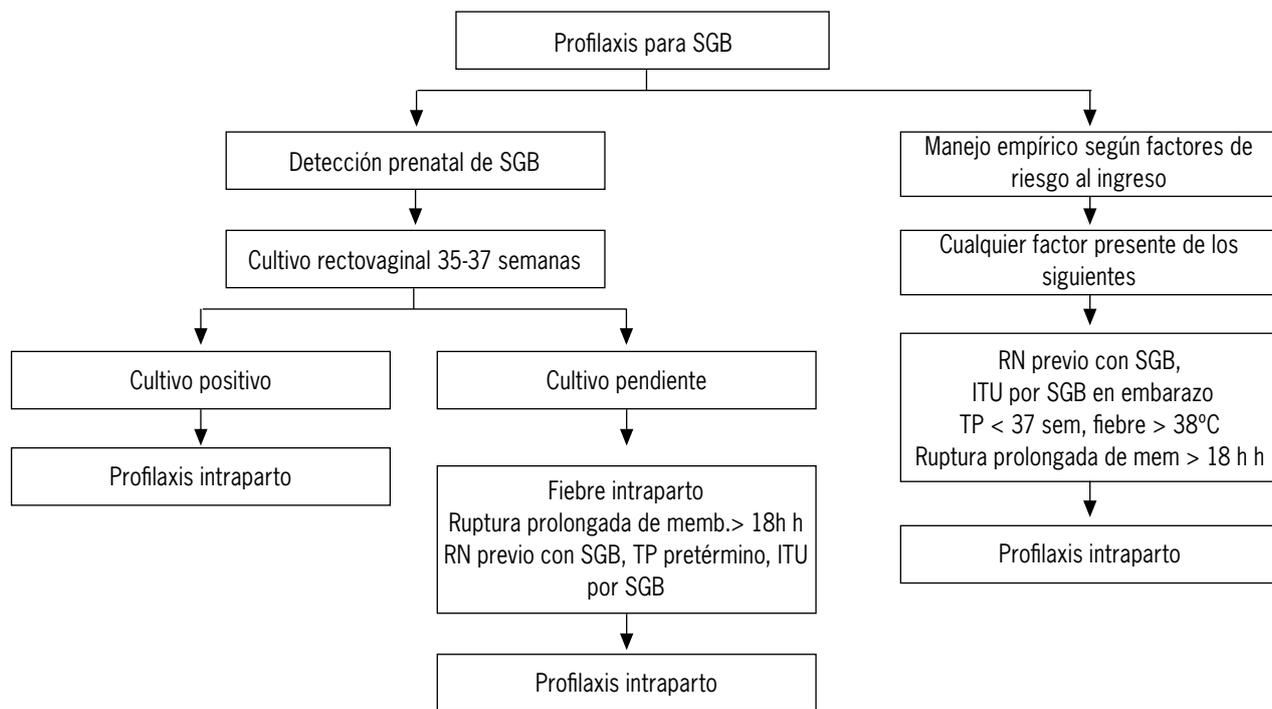


Figura 1. Esquema de trabajo para la detección y manejo de la colonización materna por SGB.

Tabla 3: Esquemas de manejo de pacientes colonizadas durante el trabajo de parto por SGB o con alto riesgo de colonización

Compuesto	Dosis	Comentarios
Penicilina	Dosis de carga 5 M, luego 2,5 MU cada 4 h EV hasta el parto.	De elección.
Ampicilina	Ampicilina 2 gr EV inicial y luego 1 g cada 6 horas hasta el parto.	Considerada de segunda línea por su amplio espectro e impacto negativo en selección de resistencia.
Clindamicina	900 mg cada 8 horas hasta el parto.	En pacientes alérgicos a penicilina.
Eritromicina	500 mg cada 6 horas EV hasta el parto.	En pacientes alérgicos a penicilina. Requiere vía central, alto costo.

La profilaxis, en caso de cultivo positivo o factores de riesgo, se administra durante el trabajo de parto y para ello se utiliza de preferencia penicilina G sódica 5 MUI dosis inicial y luego 2 MU cada 4 horas hasta el parto (Tabla 3).

USO DE ANTIBIÓTICOS EN PARTO PREMATURO CON MEMBRANAS INTACTAS

Se estima anualmente en el mundo que se producen cerca de 13 millones de partos prematuros. El parto prematuro es la mayor causante de morbilidad y mortalidad neonatal, dando cuenta del 75 a 90% de todas las muertes neonatales y 50% de las alteraciones neurológicas en la niñez, incluidas la parálisis cerebral, ceguera y sordera. Trabajos experimentales y observacionales trataron de demostrar que el uso de antibióticos en el parto prematuro con membranas intactas era beneficioso, pero sin obtener resultados concluyentes^(22,23). Actualmente se asume que no existe un beneficio claro para el uso de antibióticos profilácticos en el trabajo de parto prematuro con membranas intactas. Esta conclusión emana principalmente del trabajo ORACLE II, que incluyó a 6.295 mujeres con trabajo de parto prematuro espontáneo. El objetivo primario fue ver el impacto del uso de antimicrobianos sobre muerte neonatal, enfermedad crónica pulmonar

y anormalidad cerebral mayor por ecografía⁽²⁴⁾. Ninguno de los esquemas antibióticos se asoció a una disminución de los objetivos primarios (ya sea con eritromicina, amoxicilina-clavulánico o ambos antibióticos v/s placebo, cuatro veces al día por 10 días o hasta el momento del parto). Estos desenlaces ocurrieron en el 5,6% de los neonatos cuyas madres recibieron eritromicina, en el 5% de aquéllos cuyas madres recibieron amoxicilina-clavulánico, en el 5,9% del grupo con ambos antimicrobianos y en una cifra similar en el grupo placebo (5%). La interpretación de estos resultados demuestra que no debe prescribirse de rutina antibióticos a mujeres con trabajo de parto prematuro espontáneo sin evidencia de una infección clínica. Estos resultados que no muestran beneficios en el neonato al usar antibióticos en parto prematuro con membranas intactas, se consolidan aún más al conocer el trabajo Oracle II de seguimiento a 7 años de los niños que nacieron luego de la intervención antibiótica. La prescripción de eritromicina a mujeres con parto prematuro con membranas intactas se asoció a un incremento de discapacidad funcional de niños a los 7 años de edad. Incluso, el riesgo de parálisis cerebral para ambos esquemas (eritromicina y/o amoxicilina-clavulánico) estuvo incrementado. Aunque el riesgo total de esa condición fue bajo⁽²⁵⁾.

No obstante estos hallazgos, el uso de antibiótico en este trabajo sí demostró un beneficio en la ocurrencia de infección materna y una conclusión similar se objetivó en otro trabajo sobre la materia⁽²⁶⁾. De la misma manera, una revisión sistemática efectuada por el grupo Cochrane y que incluye los datos del estudio ORACLE II con un metaanálisis de 11 estudios clínicos y que logró incluir a 7.428 mujeres con trabajo de parto prematuro con membranas intactas, demuestra una reducción en la tasa de infección materna con el uso de antibióticos profilácticos (RR: 0,74; IC95: 0,64 a 0,87), pero no señala un beneficio en los resultados neonatales⁽²⁷⁾.

USO DE ANTIBIÓTICOS EN ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN PARTO DE PRETÉRMINO

Los recién nacidos de pretérmino son más susceptibles a un mal resultado perinatal. Si se asocia la rotura prematura de membranas (RPM), la posibilidad de infección subclínica y corioamnionitis es alta, lo que conlleva a una considerable morbilidad neonatal. El uso de antibióticos en la madre disminuye la morbilidad infecciosa y retarda el trabajo de parto y su uso luego de RPM se asocia a reducción significativa de corioamnionitis, con un aumento del tiempo de latencia tanto a las 48 horas como a los 7 días. También se reducen los siguientes marcadores de morbilidad neonatal: infección neonatal, uso de surfactante, enfermedad pulmonar crónica (oxigenoterapia) y ecografía cerebral anormal (Kenyon Oracle I). Estas conclusiones han sido también respaldadas por un metaanálisis que incluye 22 trabajos⁽²⁸⁾.

Actualmente hay consenso y evidencia para utilizar antibióticos en RPM de un embarazo de pretérmino. La eritromicina sola o asociada con ampicilina parece ser el mejor esquema a la luz de las evidencias actuales. La asociación antibiótica

debe administrarse por vía endovenosa las primeras 48 hrs., seguido de terapia oral, hasta completar 7 días. La evidencia actual no es clara en la posibilidad de repetir o alargar el esquema antibiótico en la misma paciente si es que el parto no ocurre⁽²⁹⁻³¹⁾.

El beneficio del uso de antibióticos en esta patología se refuerza con los resultados del trabajo ORACLE I de seguimiento a 7 años de los niños nacidos expuestos a terapia antibiótica. No demostró discapacidad funcional como tampoco riesgos asociados⁽³²⁾.

El uso de amoxicilina–clavulánico incrementa significativamente la posibilidad de enterocolitis necrotizante en el recién nacido y se desaconseja por lo tanto su uso. Paradójicamente, el beneficio se obtiene a pesar de que el tratamiento antibiótico rara vez permite la erradicación bacteriana del líquido amniótico, cuando la colonización ya ha ocurrido. Además, bajo tratamiento, hasta un tercio de las pacientes desarrollarán infección⁽³³⁾.

VULVOVAGINITIS DURANTE EL EMBARAZO

El 90% de los cuadros de vulvitis o vulvovaginitis obedecen a cuadros infecciosos y el 10% a otras causas como atrofia o alteraciones dermatológicas, alergias, enfermedades sistémicas, irritación por sustancias químicas o causas iatrogénicas. Dentro de la etiología infecciosa, las causas más frecuentes incluyen:

- Vaginosis bacteriana (*Gardenella vaginalis*)
- Vulvovaginitis micótica
- Vaginitis por *Trichomona vaginalis*

Vaginosis bacteriana. La vaginosis bacteriana es la principal causa de vulvovaginitis, aunque sólo el 50% da sintomatología, situación relevante

durante el embarazo. Normalmente la vagina mantiene Ph menor de 4,5. En la vaginosis bacteriana se observa una sustitución de la flora vaginal normal, siendo el Ph vaginal más alcalino. Para establecer su diagnóstico deben cumplirse al menos 3 de los siguientes 4 criterios:

1. Ph vaginal > 4.7
2. Presencia de *clue cells* (células en empedrado)
3. Descarga de flujo homogéneo
4. Prueba de KOH positiva (olor a pescado)

El tratamiento de la vaginosis bacteriana durante el embarazo no difiere con respecto a la paciente no embarazada. Se recomienda después del primer trimestre, un curso con metronidazol oral 500 mg cada 12 hrs por 7 días o clindamicina 300 mg vía oral c/8 horas por 7 días. También se describe la administración local con óvulos o crema de metronidazol o clindamicina durante 7 días. No es necesario el tratamiento de la pareja.

Actualmente no se aconseja la detección universal en las mujeres asintomáticas embarazadas con bajo riesgo de parto prematuro. En contraste, en las pacientes embarazadas asintomáticas, con factores de alto riesgo para parto prematuro, la utilización de detección y tratamiento no es clara. Aún faltan estudios que demuestren los beneficios de dicha acción⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Estas conductas emergen de 2 revisiones sistemáticas del grupo Cochrane. En la primera de ellas, publicada el 2005, se analizaron 13 trabajos y se pudo observar que en el grupo de pacientes con historia de parto prematuro previo, hay alguna evidencia de que el tratamiento de la vaginosis bacteriana puede reducir el riesgo de parto prematuro por RPM (OR 0,14, IC95 0,05 – 0,38), evidencia obtenida en 2 trabajos sobre este tema. Estos mismos estudios indicaron un impacto para evitar RN de bajo peso (OR 0,31,

IC95 0,13 – 0,75)⁽³⁷⁾.

En una segunda revisión sistemática publicada el 2007, y que logró reunir 15 trabajos, se concluye que la evidencia es pequeña para aseverar la prevención del parto prematuro con la detección y tratamiento universal a todas las pacientes embarazadas con vaginosis bacteriana asintomáticas. Sin embargo, el tratamiento antes de las 20 semanas de gestación parece reducir el riesgo de parto prematuro al analizar un subgrupo de 5 trabajos con esta condición (OR 0,63, IC95 0,48 a 0,84)⁽³⁸⁾.

Los estudios que incluyen *Ureaplasma urealyticum* en la detección universal y tratamiento con antibiótico (eritromicina), no han podido demostrar un beneficio en la reducción del parto prematuro^(39,40). Actualmente, no hay suficiente evidencia para indicar antibióticos en pacientes asintomáticas portadoras de *U. urealyticum* con el propósito de prevenir el parto prematuro. A su vez, el tratamiento en pacientes sintomáticas se basa en la prescripción de eritromicina 500 mg vía oral por 7 días. Claritromicina parece ser mejor antibiótico en el tratamiento, pero no es recomendado en el embarazo ya que estudios en animales han demostrado una mayor toxicidad al ser utilizado en altas dosis⁽⁴¹⁾.

Metronidazol y embarazo. El uso de metronidazol tópico vaginal en el primer trimestre del embarazo es problemático debido a la descripción de un mayor riesgo de hidrocefalia según los resultados obtenidos de un estudio tipo caso-control desarrollado en Hungría (OR 10,7 CI95 1,1 a 104,5). Dos metaanálisis publicados en la literatura no indican un mayor riesgo teratogénico con el uso de metronidazol, pero no indican claramente la vía de administración del fármaco. En la práctica médica se acepta su uso desde el segundo trimestre en adelante⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Vulvovaginitis micótica. La mujer embarazada es más susceptible de contraer vaginitis por *Candida albicans*, ocurriendo entre el 20 a 25% de los embarazos⁽⁴⁵⁾. Entre los factores predisponentes se mencionan los tratamientos antibióticos de amplio espectro, uso de terapia esteroideal, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, pacientes con inmunocompromiso y uso de ropa interior de nylon.

El tratamiento se basa en el uso de imidazoles tales como clotrimazol o miconazol, siendo más eficaces que el tratamiento con nistatina. En pacientes embarazadas el tiempo mínimo de tratamiento no debe ser inferior a 7 días, logrando una tasa de curación del 90%. No existen evidencias de que la infección por levaduras dañe al recién nacido⁽⁴⁶⁾. Además, la colonización genital por *Candida* no se asocia a RN de bajo peso o parto prematuro⁽⁴⁷⁾.

Vaginitis por *Trichomona vaginalis*. Se trata de un parásito unicelular flagelado que se localiza en el tracto genitourinario de la mujer y el hombre. Sólo existe en forma de trofozoito. Se asocia con cervicitis, colpitis, enfermedad inflamatoria pélvica y/o uretritis. Además, se le ha asociado con resultados perinatales adversos tales como parto de pretérmino, bajo peso al nacer y sepsis perinatal⁽⁴⁸⁾. El mejor tratamiento, sigue siendo metronidazol, ya sea en forma oral con una dosis única de 2 grs. o 500 mg cada 12 horas por 7 días. Se describe la utilización de clotrimazol local como alternativa; sin embargo, la efectividad es bastante limitada. Es siempre importante tratar a la pareja. Una revisión sistemática publicada el 2008 demostró que el metronidazol es un fármaco efectivo para el tratamiento de la tricomoniasis durante el embarazo y que registra tasas de cura parasitológica de alrededor del 90%⁽⁴⁹⁾.

La evidencia actual no ha podido demostrar que el tratamiento con metronidazol disminuya la frecuencia de parto prematuro⁽⁵⁰⁾ e incluso su uso

puede aumentar el riesgo de este desenlace o de RN de bajo peso⁽⁵¹⁾. Por ello, se necesitan más estudios que demuestren la inocuidad del metronidazol en el tratamiento de la tricomoniasis.

A pesar de estas limitaciones para tener un impacto favorable en partos prematuros, la búsqueda de infecciones genitales tales como tricomoniasis, *Candida* y vaginosis y su tratamiento respectivo en una estrategia de tamizaje antenatal, ha demostrado ser eficaz para disminuir el riesgo de parto de pretérmino⁽⁵²⁾.

Hay evidencia contradictoria sobre el riesgo teratogénico del uso de metronidazol en el primer trimestre del embarazo. Por una parte, hay trabajos que indican un mayor riesgo de hidrocefalia y por otra, trabajos que descartan una posible relación^(44,53). Nuestro grupo no recomienda su uso durante el primer trimestre y como opción se puede indicar calindamicina tópica en óvulos o crema.

INFECCIÓN URINARIA, BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN EL EMBARAZO E ITU RECURRENTE

El riesgo de la infección urinaria y la bacteriuria asintomática en la mujer embarazada. Existen 3 condiciones de ITU en el embarazo y que corresponden a bacteriuria asintomática, cistitis aguda y pielonefritis aguda. La frecuencia de la bacteriuria asintomática durante el embarazo alcanza el 2% al 10% y se considera que entre estas mujeres, un 30% a 50% desarrollará una infección sintomática⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Por otra parte, durante el embarazo, las infecciones urinarias, incluyendo la pielonefritis aguda, se encuentran entre los problemas de salud más frecuentes, presentándose entre el 17% al 20% de los embarazos.

La infección urinaria se han asociado con rotura prematura de membranas, trabajo de parto y parto prematuro, corioamnionitis clínica o subclínica,

fiebre postparto en la madre e infección neonatal, aunque la secuencia de eventos es incierta.

Algunos estudios^(57,58) sugieren que los microorganismos pueden producir ácido araquidónico, fosfolipasa A2 y prostaglandinas, que tienen un papel importante en el reblandecimiento del cuello uterino y aumentan el contenido de calcio libre en el miometrio, lo que estimula el tono y las contracciones uterinas, mecanismo que podría explicar el trabajo de parto prematuro.

Las infecciones urinarias pueden llevar también a complicaciones maternas graves como *shock* séptico, insuficiencia respiratoria, trastornos del equilibrio de líquidos, insuficiencia renal crónica y muerte.

El diagnóstico de la cistitis es fundamentalmente clínico y se basa en síntomas tales como disuria, micciones frecuentes y dolor abdominal bajo o suprapúbico, sin fiebre⁽⁵⁹⁾. La presencia de piocitos en la orina no siempre está presente. La pielonefritis es un episodio agudo diagnosticado entre el 2% y el 4% de las mujeres embarazadas cuando se presenta fiebre, dolor costo-vertebral y piuria^(56,60).

Prevención. Para disminuir el riesgo de infección urinaria es necesario detectar precozmente la bacteriuria asintomática y por ello se debe efectuar un urocultivo al menos 2 veces durante el embarazo y en forma mensual en caso de una infección urinaria o bacteriuria asintomática previa detectada durante el embarazo.

Necesidades y principios terapéuticos. Para el adecuado manejo de estas pacientes es necesario asegurar componentes mínimos en la atención de ellas. Estos componentes incluyen: cultivos, drogas seguras para el feto y la madre, compuestos activos en un ambiente de resistencia, tiempos

mínimos de tratamiento y concentraciones tisulares apropiadas en caso de pielonefritis aguda.

El cultivo de orina. Toda infección urinaria debe contar con un examen de orina y un urocultivo de respaldo previo al inicio del tratamiento. El tradicional punto de corte >100.000 ufc/mL tiene una alta especificidad ($\geq 90\%$), pero una sensibilidad de sólo un 50%⁽⁶¹⁾. En contraste, recuentos > 1000 ufc/mL ofrecen una sensibilidad superior (80%) sin sacrificar la especificidad. La Asociación de Microbiología Americana recomienda un punto de corte >10.000 ufc/mL^(62,63). En forma complementaria, el hallazgo de una piuria > 5 células por campo mayor (400x) es altamente predictivo de un urocultivo positivo.

Seguridad para la madre y el feto. Durante el embarazo muchos antimicrobianos están restringidos por sus riesgos en el feto, siendo los beta-lactámicos considerados de mayor seguridad en esta condición. Otros medicamentos que pueden ser utilizados corresponden a algunas quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico o ácido pipemídico) o la nitrofurantoína, ya que estos compuestos no permiten una exposición fetal por su corta vida media en el plasma y sus niveles plasmáticos casi indetectables. En contraste, las quinolonas de segunda o tercera generación no se consideran de primera elección por el riesgo en el cartílago de crecimiento fetal. Por otra parte, cotrimoxazol no debe ser administrado antes del parto por el riesgo de desplazamiento de bilirrubina no conjugada desde las moléculas de albúmina que podría favorecer el desarrollo de *Kern icterus*. Consideraciones teóricas desaconsejan el uso de aminoglucósidos en el primer trimestre del embarazo por el riesgo potencial de ototoxicidad fetal, aunque el traspaso por la placenta es difícil.

Compuestos activos en un ambiente de resistencia creciente. Debido a las altas tasas de resistencia reportadas en nuestro país para amoxicilina y cotrimoxazol, las que superan fácilmente el 40%, estas alternativas no pueden ser indicadas en tratamientos empíricos iniciales antes de contar con los resultados del cultivo⁽⁶⁴⁾. De la misma manera, existe actualmente > 20% de resistencia a cefalosporinas de primera generación o a quinolonas de primera generación, que dificulta su uso en forma empírico. Sin embargo, estos compuestos podrían ser considerados en casos de susceptibilidad. Un metaanálisis publicado el año 2003 no encontró diferencias significativas entre diferentes compuestos activos para el tratamiento de infecciones urinarias sintomáticas en mujeres embarazadas⁽⁶⁵⁾.

Tiempos mínimos de tratamiento. Las terapias acortadas de 3 días de duración no pueden ser aplicadas en mujeres embarazadas, ya que existe una alteración anatómica y funcional de la vía urinaria que impide la rápida esterilización de la

orina. Estos esquemas son de elección en casos de infecciones urinarias no complicadas (mujeres jóvenes sin embarazo)⁽⁶⁶⁾. En mujeres embarazadas, la recomendación es aplicar esquemas de 7 días en casos de bacteriuria asintomática o cistitis y de 10 o más días en caso de pielonefritis aguda.

Concentraciones tisulares en pacientes con pielonefritis aguda. En caso de pielonefritis, sólo deben utilizarse compuestos con adecuada penetración tisular, tales como los beta-lactámicos, cotrimoxazol, aminoglucósidos y se exceptúan aquéllos que no logran una penetración tisular adecuada como el ácido nalidíxico, el ácido pipemídico y la nitrofurantoína.

Alternativas en casos de bacteriuria asintomática o cistitis aguda. Las alternativas más comunes de tratamiento corresponden a beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas, cefalosporinas de diferentes generaciones y nitrofurantoína. Estas opciones se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Alternativas terapéuticas en pacientes con ITU asociada al embarazo (según antibiograma)

Condición	Aplicación o limitaciones
A. Bacteriuria asintomática o ITU sintomática	
Nitrofurantoína macrocristales	100 mg c/8h con alimentos
Amoxicilina-clavulánico	Esquemas tradicionales por 7 días en 2 (500/125mg) o 3 (875/125mg) tomas diarias
Cefalosporinas	De preferencia de segunda o tercera generación
<i>Alternativas asociadas a >% de resistencia</i>	
Ácido nalidíxico	500 mg c/6h por 7 días
Ácido pipemídico	400 mg c/12h oral por 7 días
Cotrimoxazol forte	1 comp. cada 12h oral por 7 días
Amoxicilina	500 mg c/8h oral por 7 días
Cefadroxilo	500 mg c/8h oral por 7 días
B. Pielonefritis aguda	
<i>Alternativa parenteral</i>	
Ceftriaxona	2 g dosis de carga y luego 1g c/12 h ev
<i>Alternativa oral</i>	
Amoxicilina-clavulánico	Esquemas tradicionales por 14 días en 2 (500/125mg) o 3 (875/125mg) tomas diarias
Cefalosporinas	De preferencia de segunda o tercera generación

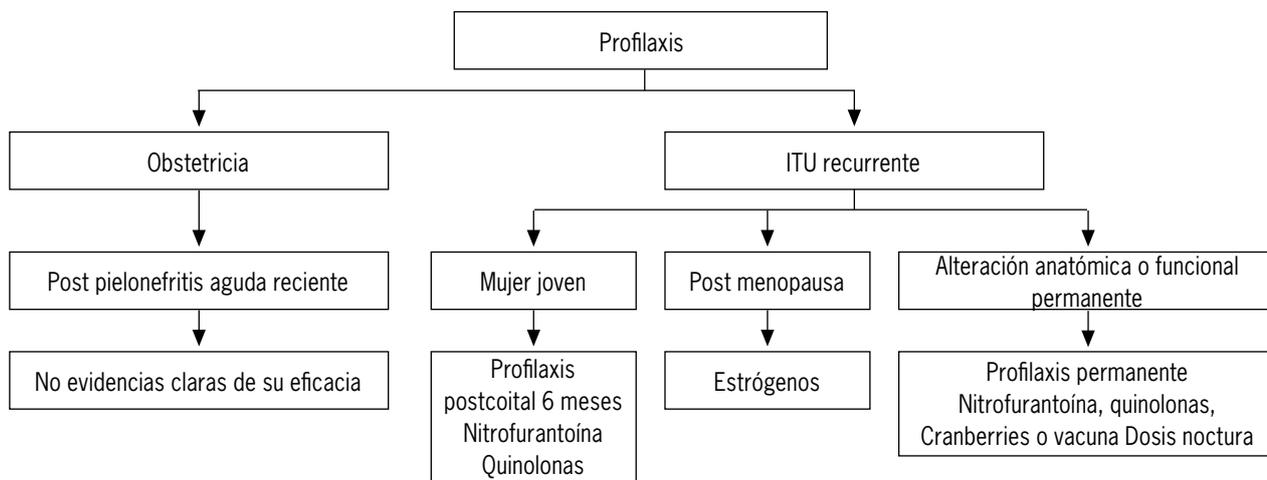


Figura 2: Intervenciones profilácticas sobre ITU en mujeres.

Las alternativas más económicas están representadas por nitrofurantoína macrocristales, amoxicilina-clavulánico y algunas cefalosporinas de segunda generación como cefaclor.

Se debe recordar que la nitrofurantoína de elección corresponde a la formulación de macrocristales por su menor intolerancia gástrica respecto a la presentación en microcristales.

Opciones en pielonefritis aguda. La mayor parte de los casos de pielonefritis aguda pueden ser tratados por vía oral o ser traspasados rápidamente a esta vía una vez que cese la intolerancia digestiva. Las opciones orales son las mismas que se han mencionado previamente. La duración mínima del tratamiento debe ser de ≥ 10 días de terapia efectiva. Ceftriaxona, una cefalosporina de 3ª generación es un compuesto muy utilizado debido a su espectro sobre bacilos gram negativos resistentes en la comunidad. En contraste, el uso empírico inicial de cefazolina tiene un riesgo de fracaso por la resistencia a gram negativos que al menos alcanza el 20% para este tipo de compuestos.

El problema de la ITU recurrente. Una fracción de mujeres de diferente edad presentan ITU recurrente, definida como el acumulo de 3 episodios en los últimos 12 meses ó 2 en los últimos 6 meses. El mecanismo patogénico de esta condición difiere entre los 3 grupos que más fácilmente se distinguen (Figura 2). Estos grupos corresponden a la ITU recurrente de la mujer joven (sin antecedentes previos) y que generalmente ocurre algunos días después de actividad sexual. En este grupo basta indicar profilaxis postcoital por unos 6 meses y evaluar su beneficio. Otro grupo está conformado por las mujeres con ITU desde el climaterio o menopausia y en ellas la estrategia fundamental es manejar el hipoestrogenismo vaginal con estrógenos tópicos. Finalmente, el tercer grupo queda representado por mujeres de cualquier edad cuyas ITU se asocian a una alteración anatómica o funcional permanente. Si no es posible la corrección de ésta anomalía, deben recibir profilaxis antimicrobiana permanente en horario nocturno. También es útil en este grupo el uso de arándanos (*cranberries*)⁽⁶⁷⁾.

Un metaanálisis reciente indica que el uso de estrógenos en crema vaginal o en anillos logró reducir el riesgo de ITU recurrente en mujeres postmenopáusicas. La evidencia proviene de 2 estudios independientes que compararon esta intervención (3 ó 9 meses) versus placebo con RR de 0,25 (IC95 0,13-0,50) y 0,64 (IC95 0,47-0,86)⁽⁶⁸⁾. No se ha demostrado el mismo efecto para estrógenos orales. El uso de estrógenos vaginales se asoció significativamente a sangrado vaginal, leucorrea y molestias vaginales como ardor o prurito.

La utilidad de arándanos (*cranberries*) se ha demostrado en diferentes estudios y ha sido respaldado por los resultados de un metaanálisis que logró identificar 10 estudios randomizados sobre este producto natural⁽⁶⁷⁾. El riesgo relativo fue 0,65 (IC95 0,46-0,90) y la forma de administración explorada han sido en forma de jugo (300 mL de jugo al 30% por varios meses) o tabletas (habitualmente 400 mg al día). El efecto de estas frutas se concentra en mujeres con ITU recurrente no cateterizadas. El uso de este producto no está libre de efectos adversos y hasta un 20% de los pacientes abandona el tratamiento por diferentes razones. Las molestias más importantes descritas corresponden a problemas gastrointestinales, hiperglicemia en diabéticos y algunos casos de alergias.

También se ha explorado el uso de vacunas con liofilizado de bacterias uropatógenas inactivadas ya sea por vía vaginal u oral. Los resultados de la vacuna vaginal no han sido significativos; sin embargo se han obtenido beneficios con la aplicación de la vacuna oral, Urovaxom® disponible en Chile, con una reducción de un 34% de eventos. Se administra en forma oral y diaria por 3 meses y luego, los primeros 10 días desde el sexto al noveno mes⁽⁶⁹⁾.

ENDOMETRITIS PUERPERAL

La endometritis puerperal es una infección polimicrobiana provocada por microorganismos de la microbiota habitual vaginal, que alcanzan el endometrio por vía ascendente. Se diagnostica entre el 1% y el 3% de los partos vaginales y es hasta diez veces más frecuente en partos por cesárea⁽⁷⁰⁾. El diagnóstico es clínico. Los hallazgos comunes que confirman el diagnóstico son fiebre, dolor uterino, loquios purulentos o de olor fétido y leucocitosis. Según el momento de aparición de la enfermedad, esta entidad se clasifica en una forma temprana (cuando se presenta dentro de las 48 horas postparto) y en una forma tardía de aparición hasta las 6 semanas postparto.

Antes de la aparición de los antibióticos, la fiebre puerperal era una causa importante de muerte materna. Sin embargo, con el uso de antibióticos se observó una importante reducción en los índices de morbilidad materna que justifica el tratamiento antibiótico para la endometritis postparto.

La microbiología de las endometritis incluye un proceso polimicrobiano con bacilos gram negativos entéricos, estreptococo β-hemolítico grupo B y anaerobios, incluyendo en este último grupo *Bacteroides fragilis*.

Varios esquemas antibióticos son útiles para tratar los casos de endometritis, siempre y cuando cumplan con el principio de cubrir simultáneamente bacilos gram negativos entéricos y anaerobios intraabdominales como *B. fragilis*. En este sentido, su tratamiento no difiere de las infecciones intraabdominales. Actualmente se dispone de esquemas con un solo compuesto de amplio espectro o combinaciones de antibióticos. (Tabla 5)

Tabla 5. Alternativas terapéuticas disponibles para el manejo de endometritis.

<p>Terapia combinada con compuestos antianaerobios (requiere metronidazol o clindamicina)</p> <ul style="list-style-type: none">• Quinolonas de segunda generación.• Cefalosporinas de segunda o tercera generación.• Aminoglicósidos. <p>Monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none">• Beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas: ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefoperazona-sulbactam.• Carbapenémicos: imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem.• Quinolonas de tercera generación con actividad antianaeróbica: moxifloxacino, gatifloxacino.

La presencia de *B. fragilis* es habitual y característica en la microbiota intestinal y en algunos casos de endometritis, pero muy infrecuente en infecciones sobre el diafragma. La presencia de una beta-lactamasa cromosomal en *B. fragilis*, que otorga resistencia a penicilina, ampicilina o amoxicilina y cefalosporinas, determina que bajo el diafragma las infecciones sean naturalmente resistentes a estos preparados a diferencia de lo que ocurre sobre esta estructura. No obstante, los aislamientos permanecen susceptibles a combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas, tales como ampicilina-sulbactam o piperacilina-tazobactam u a otros compuestos antianaerobios. Numerosas otras especies de anaerobios bajo el diafragma son susceptibles a penicilina (por ej. *Clostridium perfringens*) o a otros compuestos alternativos (clindamicina, metronidazol, cloranfenicol).

En una evaluación sistemática desarrollada por el grupo Cochrane con trabajos desarrollados hasta el año 2001, se lograron identificar 47 estudios randomizados que evaluaron diferentes compuestos para el tratamiento de la endometritis, la mayor parte de ellos desarrollados con gentamicina más clindamicina.

Los trabajos incluyeron también β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas, cefalosporinas con o sin actividad antianaerobia, aztreonam y penicilinas de amplio espectro. También se incluyeron algunos trabajos con metronidazol como compuestos antianaerobio. Se consideró sólo un trabajo con quinolonas, correspondiendo a ciprofloxacino. No se incluyó ningún trabajo con quinolonas antianaerobios⁽⁷¹⁾.

A pesar de que la calidad metodológica de los trabajos no fue óptima porque el ocultamiento de la asignación no fue precisado para la mayor parte de los trabajos, varias conclusiones válidas para la práctica clínica pudieron ser enunciadas:

- a. La combinación gentamicina con clindamicina presentó la menor tasa de fracasos respecto al resto de los trabajos considerados en globo. Para este tipo de tratamiento, la tasa de fracaso alcanzó un 10%. Se debe precisar, sin embargo, que parte del fracaso de los comparadores obedece a que en varios trabajos se utilizó un espectro antianaerobio insuficiente para *B. fragilis*.
- b. Los esquemas de β -lactámicos con inhibidores de β -lactámicos, de penicilinas de amplio espectro o de cefalosporinas con actividad antianaeróbica (no disponibles en Chile), presentaron un perfil de eficacia similar a otros compuestos.
- c. Los esquemas con aminoglicósidos asociados a compuestos sin actividad adecuada sobre *B. fragilis*, presentaron una mayor tasa de fracaso.
- d. De la misma manera, los esquemas con cefalosporinas sin adecuada cobertura sobre anaerobios, presentaron una tendencia a un mayor fracaso y a una mayor tasa de fracasos en la infección de la herida operatoria.

- e. La eficacia de aminoglucósidos en monodosis diaria fue similar al menos a los esquemas con aminoglucósidos en dosis múltiples y permitieron simplificar las terapias y sus costos asociados.
- f. Se demostró además que no es necesario continuar una terapia oral después de haber obtenido una respuesta clínica con el tratamiento parenteral.
- g. Sólo se incluyó un trabajo con quinolonas (ciprofloxacino) y uno con metronidazol, compuestos no recomendados en caso de lactancia materna debido al riesgo teórico de daño al cartílago de crecimiento en el primer caso y de efectos secundarios en el segundo caso, por la larga vida media de metronidazol en neonatos que es unas 10 veces superior a la observada en adultos, facilitando el riesgo de efectos secundarios como cefalea, náuseas, diarrea, vómitos o pérdida de apetito. La lactancia materna desde madres afectadas por endometritis no debe interrumpirse en la medida de lo posible y por ello, estos 2 tipos de compuestos no deben ser de primera elección.
- h. La frecuencia de diarrea no fue mayor en el grupo tratado con clindamicina, pero fue más infrecuente en las pacientes tratadas con cefalosporinas, compuestos que no presentaron una eficacia óptima.

En la Tabla 6 se presentan costos comparativos por día de tratamiento para varios esquemas combinados o únicos. Se puede observar que las monoterapias son significativamente más onerosas que los esquemas combinados. Estos antecedentes nos permiten considerar como esquema de preferencia gentamicina en monodosis diaria más clindamicina, ambos por vía ev, con un costo diario menor a 10.000 pesos.

No se ha considerado el uso de cloranfenicol como antianaerobio debido al riesgo del síndrome gris del recién nacido y a las inseguridades en Chile actual sobre la calidad del producto y la continuidad de la provisión en el tiempo.

Tabla 6. Dosis habituales y costos de adquisición de compuestos antimicrobianos (2008) para el tratamiento de endometritis por vía parenteral

Compuesto	Dosis habitual	Precio diario del tratamiento en pesos incluyendo impuestos
Terapia combinada*		
Ceftriaxona	2 g/día en 1-2 dosis vía ev	3.940
Gentamicina	5 mg/Kg. Cada 24 h ev	1.052 – 1.315
Amikacina	15 mg/Kg. Cada 24 h ev	3.086
Compuesto antianaerobio		
Clindamicina*	600-900 mg cada 8 h ev	8.070
Monoterapia		
Ampicilina-sulbactam	2g/1g ampicilina/sulbactam c/6h ev (2 frascos c/6 h)	98.944
Piperacilina-tazobactam	4g/0,5g piperacilina/tazobactam c/8 h ev	90.165
Cefoperazona-sulbactam	1-2g//0,5-1g cefoperazona/sulbactam c/8 h ev (1 frasco c/8 h)	69.360
Ertapenem	1 g día en dosis única ev	58.170

*: Deben ser indicados en forma combinada con clindamicina

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA (EIP)

Corresponde a una patología frecuente en ginecología obstétrica, que implica altos costos en salud. En EEUU los costos asociados a esta patología se estimaban en 1998 en unos 2 billones de dólares. Para Chile no existen datos. A lo largo del tiempo, su incidencia parece haber disminuido, pero no existe evidencia de que hayan disminuido las complicaciones. La frecuencia descrita va entre 1,7 – 8% de las mujeres entre 16 y 46 años. Dentro de las complicaciones a largo plazo se destacan el dolor pélvico crónico, la infertilidad y el embarazo ectópico.

La EIP es una infección polimicrobiana que incluye bacilos gram negativos, cocos gram positivos, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* y anaerobios. Los microorganismos de transmisión sexual tales como *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* pueden estar presentes hasta en el 30 al 50% de los casos. El esquema antibiótico de elección debe tener cobertura para estos microorganismos. Sin embargo, contar con una microbiología conocida es excepcional y la amplia variedad de presentaciones clínicas dificulta el diagnóstico de esta patología que además no tiene pruebas diagnósticas específicas.

Diferentes esquemas antibióticos han sido propuestos para el manejo de esta patología⁽⁷²⁾. Existen una serie de estudios randomizados, incluido un metaanálisis, con diferentes esquemas antibióticos asociados. El metaanálisis incluyó estudios realizados entre 1985 y 1992 y se pudo precisar que varios esquemas permitían lograr altas tasas de curación clínica ($\geq 92\%$) y de erradicación microbiológica ($\geq 91\%$)⁽⁷³⁾. Los esquemas parenterales de alta eficacia incluyen gentamicina más clindamicina, cefoxitina o cefotetan más doxiciclina, y ciprofloxacino. A su vez, la combinación de cefoxitina en una

dosis única intramuscular más probenecid y doxiciclina oral resultó en este metaanálisis, ser de alta eficacia para el manejo ambulatorio de estos pacientes.

Cefoxitina y cefotetan son cefalosporinas de segunda generación con actividad antianaerobia, pero no están disponibles en Chile. Como se puede apreciar, la actividad sobre agentes de transmisión sexual recae en estos esquemas en la inclusión de quinolonas o cefalosporinas (actividad sobre *N. gonorrhoeae*) y en el caso de *C. trachomatis* en la incorporación de doxiciclina, clindamicina o ciprofloxacino.

En la última década se han publicado ensayos con otros compuestos en el manejo de la EIP. Estos ensayos incluyen el uso de moxifloxacino, una quinolona de tercera generación con espectro sobre gonococo, *C. trachomatis*, bacilos gram negativos, cocos gram positivos y anaerobios. También ensayos con azitromicina, un macrólido de amplio espectro con cobertura sobre gonococo y *C. trachomatis*.

Los ensayos con quinolonas se han apoyado en el uso de moxifloxacino que por sus características farmacocinéticas y de actividad permite una monoterapia de una dosis diaria. En un estudio publicado recientemente, Ross y colaboradores lograron demostrar una eficacia $\geq 90\%$, similar al esquema comparador con ofloxacino y metronidazol⁽⁷⁴⁾. Otros estudios han comparado el uso de ciprofloxacino más clindamicina con otras alternativas, demostrando también una alta eficacia⁽⁷⁵⁾. En el caso de azitromicina, ensayos iniciales han demostrado altas tasas de curación clínica y microbiológica con una monoterapia endovenosa (500 mg al día por 1-2 días) y luego oral para este compuesto (250 mg oral por 5-6 días)⁽⁷⁵⁾. Sin embargo, no todos los esquemas, a pesar de una cobertura teórica adecuada, han demostrado altas tasas de eficacia. Es el caso de

doxiciclina más metronidazol que se ha asociado a tasas de eficacia $\leq 75\%$ (75).

Estos antecedentes permiten plantear para nuestro medio los siguientes esquemas de tratamiento (Tabla 7). Sin embargo, mediante un enfoque de costo-minimización se puede concluir que la mejor alternativa parenteral corresponde a la combinación de gentamicina más clindamicina y que la mejor opción oral está representada por levofloxacino oral más metronidazol.

La monoterapia con moxifloxacino endovenoso u oral, no resultan económicamente convenientes en nuestro pacientes.

LISTERIOSIS

La listeriosis puede presentarse esporádicamente o en epidemias; en ambas situaciones, los alimentos contaminados son los principales vehículos de transmisión de *L. monocytogenes*. La leche, el

queso, los vegetales frescos, el pollo, champiñones, el pavo y muchos otros, suelen ser los alimentos más frecuentemente implicados en ella (76). La incidencia anual por 100.000 habitantes puede variar del 0,3 al 0,8% y alcanzar un 5% durante algunos brotes epidémicos (76,77).

Las mujeres embarazadas son especialmente propensas a sufrir bacteriemia por *L. monocytogenes*, representando hasta la tercera parte de los casos descritos (78). Suele producirse en el tercer trimestre del embarazo y cursar como un cuadro pseudogripal de evolución favorable. Se piensa que el tracto gastrointestinal es la puerta de entrada y el conocimiento del mecanismo que permite la transmisión vertical es pobre (79,80). Si no se instaura el tratamiento adecuado se suele producir una amnionitis e infección fetal. La afectación fetal puede ser causa de aborto, mortinato o parto prematuro de un neonato infectado con el cuadro clínico denominado granulomatosis infantiséptica.

Tabla 7. Esquemas de tratamiento de enfermedad inflamatoria pélvica

Administración	Dosis diaria	Duración (d)	Precio paciente en pesos*
Parenteral			
Gentamicina + clindamicina	5 mg/k.o. cada 24 h ev 600-900 mg cada 8 h ev	Variable	17.455
Levofloxacino + metronidazol	500 mg ev cada 24 h 500 mg c/8h ev	Variable	32.545
Ampicilina-sulbactam + doxiciclina	2 fcos. c/6h ev 100 mg vo c/12h	Variable	101.264
Moxifloxacino	400 mg ev	Variable	33.816
Oral			
Moxifloxacino	400 mg	14	7.488
Ciprofloxacino + clindamicina	250 mg c/12h 600 mg c/8h	14	10.886
Levofloxacino + metronidazol	500 mg vo cada 24 h 500 mg c/8h vo	14	1.130

*Incluye impuestos. Valores calculados hacia mayo del 2008

Este proceso se caracteriza por la formación de abscesos o granulomas diseminados en órganos internos como hígado, pulmón, bazo, riñón y cerebro. Las manifestaciones sólo se producen cuando la infección se ha adquirido intraútero, a través de la placenta, siendo un cuadro grave, con una mortalidad cercana al 100%.

Diagnóstico de laboratorio. *L. monocytogenes* se aísla fácilmente de muestras habitualmente estériles como sangre, líquidos cefalorraquídeo, amniótico, placenta y tejido fetal. Estas muestras deben ser remitidas al laboratorio y procesadas tan pronto como sea posible o en su defecto conservarse a 4°C durante un máximo de 48 h.⁽⁸¹⁾

Susceptibilidad antibiótica. El patrón de sensibilidad a los antibióticos de *L. monocytogenes* ha permanecido relativamente estable con el paso de los años. Generalmente, este microorganismo es sensible a una amplia gama de antibióticos tales como penicilina, ampicilina, gentamicina, eritromicina, tetraciclinas, rifampicina, cotrimoxazol y vancomicina. Los compuestos que tienen menor actividad corresponden a las fluoroquinolonas y cefalosporinas, especialmente las de tercera y cuarta generación como cefotaxima y cefepime. Casi todas las cepas son resistentes a fosfomicina⁽⁸²⁾. Se ha descrito resistencia a macrólidos y tetraciclinas en algunos aislamientos; suelen estar codificadas por plásmidos, aunque también hay casos de resistencia a tetraciclinas codificada a nivel cromosomal. La mayor parte de los antibióticos se muestran bacteriostáticos frente a *L. monocytogenes*. En particular los beta-lactámicos tienen un gran intervalo entre la CIM y la CBM,

un fenómeno llamado tolerancia antimicrobiana. Sólo se ha observado actividad bactericida en combinaciones sinérgicas de aminoglucósidos con beta-lactámicos o glucopéptidos y con el uso de cotrimoxazol.

Tratamiento. Al ser la listeriosis una enfermedad de baja frecuencia en humanos, no hay estudios prospectivos y controlados que establezcan el mejor tratamiento antibiótico. El tratamiento de elección es ampicilina (150 a 200 mg/kg/día) o penicilina iv, en combinación con aminoglucósidos, con una duración de 2 a 3 semanas⁽⁸²⁾. Se han descrito fallos terapéuticos con estos antibióticos, pero nunca se ha demostrado *in vitro* resistencia al compuesto beta-lactámico utilizado. En el manejo de estas infecciones son de gran importancia el empleo de dosis altas y la duración adecuada del tratamiento, que deben individualizarse. En aquellos pacientes con meningoencefalitis pueden asociarse aminoglucósidos, administrados por vía intratecal, al tratamiento base de penicilina o ampicilina.⁸³ La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol se ha utilizado con éxito en pacientes alérgicos a penicilinas, considerándose en la actualidad la terapia alternativa en esta circunstancia⁽⁸⁴⁾.

La duración apropiada del tratamiento tampoco está clara. Tras dos semanas de terapia se han descrito recurrencias en pacientes inmunodeprimidos. Parece conveniente, por tanto, prolongar la terapia entre tres y seis meses en estos casos. En general, dos semanas parecen ser suficientes en bacteriemias mientras que en meningitis, se deberían utilizar ciclos más largos.

REFERENCIAS

1. Makris N, Iatrakis G, Sakellaropoulos G, Rodolakis A, Michalas S. The role of antibiotics after dilatation and curettage in women with metrorrhagia in the prevention of pelvic inflammatory disease. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:27-8.
2. Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005637.
3. Sinei SK, Schulz KF, Lamptey PR, Grimes DA, Mati JK, Rosenthal SM *et al.* Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:412-9.
4. Walsh T, Grimes D, Frezieres R, Nelson A, Bernstein L, Coulson A *et al.* Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. IUD Study Group. *Lancet* 1998;351:962-3.
5. Grimes DA, Schulz FK. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 1999,3: CD001327.
6. May W, Gülmezoglu AM, Ba-Thike K. Antibiotics for incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD001779.
7. Smaill F, Hofmeyr GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD000933.
8. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Thinkhamrop B. Antibiotic prophylaxis for fourth-degree perineal tear during vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4: CD005125.
9. WHO Department of Reproductive Health and Research Family and Community Health. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva, WHO 2003. Disponible en <http://www.who.int/reproductive-health/impac/>
10. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam M. Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD004455.
11. Chongssomchai C., Lumbiganon P., Thinkhamrop J., Ounchai J., Vudhikamraksa N. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of prophylactic antibiotics in elective abdominal hysterectomy. *J Hosp Infect* 2002;52:302-6.
12. Duff P, Park RC. Antibiotic prophylaxis in vaginal hysterectomy: a review. *Obstet Gynecol* 1980;55(Suppl)193S-202S.
13. Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE, Williams MA, Kupelnick B, Klickstein A *et al.* Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: A meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1119-24.
14. Houang ET. Antibiotic prophylaxis in hysterectomy and induced abortion. A review of the evidence. *Drugs* 1991;41:19-37.

15. Gjonnaess H. Antimicrobial prophylaxis in gynaecological and obstetric surgery. *Scan J Infect Dis Suppl* 1990;70:52-67.
16. Guzmán AM, Abarzúa F, Belmar C, García P. Resultados de la aplicación del protocolo basado en screening para la búsqueda de *Streptococcus agalactiae* en el tercer trimestre del embarazo; posible impacto sobre sepsis neonatal precoz por este agente. *Rev Chilena Infectol* 2001;18:187-92.
17. Valdés E, Pastene C, Grau M, Catalán J, Candia P, Juárez G *et al.* Prevalencia de la colonización por *Streptococcus agalactiae* (grupo B) en el tercer trimestre del embarazo pesquisado por medio de cultivo no selectivo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68:305-8.
18. Valdés E, Pastene C, Morales A, Gutiérrez B, Canales A, Martínez P *et al.* Prevalencia de colonización por *Streptococcus agalactiae* durante el embarazo pesquisado en medio de cultivo selectivo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:132-5.
19. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002; 51(RR-11):1-22.
20. Smaill F. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonization. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2008.* Oxford: Update Software. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000115.
21. Consenso. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Rev. Esp. Quimioterap* 2003;16:335-42.
22. Dombroski RA, Woodard DS, Harper MJK, Gibbs RS. A rabbit model for bacteria induced preterm pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1938-43.
23. Heddlestone L, McDuffie RS, Gibbs RS. A rabbit model for pregnancy: intervention with indomethacin and delayed ampicillin-sulbactam therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:708-12.
24. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. *Lancet* 2001;357:989-94.
25. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial *Lancet* 2008;372:1319-27.
26. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1493-1502.
27. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD000246.

28. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD001058.
29. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001;357:979-88.
30. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:11-22.
31. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Prevención Del Parto Prematuro, Primera Edición. Santiago, Minsal, 2005.
32. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-8.
33. Gómez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM *et al.* Antibiotic administration to patient with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:167-73.
34. US Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: US preventive service task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:214-9.
35. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise JM. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148:220-3.
36. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM *et al.* Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000;342:534-9.
37. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotic for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD000262.
38. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotic for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000262.
39. Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Bell JC, Peat B, Gilbert GL. Antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003767.
40. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1493-1502.
41. Jelsema R. Ureaplasma associated preterm birth: Is there a clinical application? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1493-500.
42. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172 (2 Pt 1):525-9.
43. Caro-Patón T, Carvajal A, Martín de Diego I, Martín-Arias LH, Requejo AA, Rodríguez Pinilla E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:179-82.
44. Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:174-8.

45. Friebe-Hoffmann U, Bender DP, Sims CJ, Rauk PN. *Candida albicans* chorioamnionitis associated with preterm labor and sudden intrauterine demise of one twin. A case report. *J Reprod Med* 2000;45:354-6.
46. Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (trush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD000225.
47. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:374-80.
48. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH *et al.* *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The vaginal infections and prematurity study group. *Sex Transm Dis* 1997;24:353-60.
49. Forna F, Gulzemoglu AM. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD000220.
50. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Bacterial vaginosis or *trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005;105:857-68.
51. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA *et al.* Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;345:487-93.
52. Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006178.
53. Parrado R. Metronidazole use during the first trimester of pregnancy: a review. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2003;54:41-6.
54. Kaye D. An overview: evaluation of cefonicid in infections of the urinary tract, lower respiratory tract, and skin and soft tissue. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 4:S835-8.
55. Seebode JJ, Kamat MH, Apuzzio J. In: Iffy L, Kaminetzky HA, (eds). *Obstetricia y perinatología*. Buenos Aires: Panamericana 1986:1086-90.
56. Schwarcz LS, Duverges CA, Diaz AG, Fescina RH. In: Schwarcz LS, Duverges CA, Diaz AG, Fescina RH, (eds). *Obstetricia*. Buenos Aires: El Ateneo, 1989:269-75.
57. Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD *et al.* Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol* 1988;12:262-79.
58. Beladi PH, Farkouh LJ, Gibbs RS. Intra-amniotic infection and premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 1997;24:43-57.
59. Block JM, Walstad RA, Bjertnaes A, Hafstad PE, Holte M, Ottemo I *et al.* Ofloxacin versus trimethoprim-sulphamethoxazole in acute cystitis. *Drugs*. 1987;34 Suppl 1:100-6.
60. Van Dorsten JP, Lenke RR, Schifrin BS. Pyelonephritis in pregnancy. The role of in-hospital management and nitrofurantoin suppression. *J Reprod Med* 1987;32:895-900.
61. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Colmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463-8.

62. Clarridge J, Johnson J, Pezzlo M. Cumitech 2b laboratory diagnosis of urinary tract infections, ASM Press. 1998.
63. Comité de Microbiología, Sociedad Chilena de Infectología. Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. *Rev Chilena Infectol* 2001;18:57-63.
64. Fica A, Pino A, Ramírez P, Brunel V, Triantafilo V. Susceptibilidad ante diferentes antimicrobianos en aislamientos de *E. coli* de infecciones urinarias ambulatorias en Santiago. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 1998;9:232-7.
65. Vázquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD002256.
66. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD004682.
67. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.
68. Perrota C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.
69. Valdebenito JP. Infección urinaria recurrente en la mujer. *Rev Chilena Infectol* 2008;25:268-76.
70. Calhoun BC, Brost B. Emergency management of sudden puerperal fever. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:357-67.
71. French LM, Smaill FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001067.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006; Aug 4;55(RR-11):1-94.
73. Walker CK, Kahn JG, Washington AE, Peterson HB, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease: meta-analysis of antimicrobial regimen efficacy. *J Infect Dis* 1993;168:969-78.
74. Ross JDC, Cronjé S, Paszkowski T, Rakoczi I, Vildaite D, Kureishi A *et al.* Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double blind, appropriate trial. *Sex Transm Dis* 2006;82:446-51.
75. Haggerty CL, Ness RB. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2007;44:953-60.
76. Ogunmodede F, Jones JL, Scheftel J, Kirkland E, Schulkin J, Lynfield R. Listeriosis prevention knowledge among pregnant women in the USA. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:11-5.
77. Noriega L, Ibáñez S, González P, Yamamoto M, Astudillo J, González M *et al.* *Listeria monocytogenes*: informe de un aumento de casos en mujeres embarazadas y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2008;25:342-9.
78. Armstrong D. *Listeria monocytogenes*. En: Mandell GL, *et al.* (eds.). *Principles and practice of infectious diseases*, 4^a ed. Wiley and Sons, New York 1995;1880-5.

79. Dalton C, Austin CC, Sobel J, Hayes PS, Bibb WF, Graves LM *et al.* An outbreak of gastroenteritis and fever due to *Listeria monocytogenes* in milk. *N Engl J Med* 1997;336:100-5.
80. Le Monnier A, Autret N, Join-Lambert O, Jaubert F, Charbit A, Berche P *et al.* Acta is required for crossing of the fetoplacental barrier by *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* 2007;950-7.
81. Swaminathan B, Rocourt J, Bille J. *Listeria*. En : Murray Pr *et al.* (eds.). *Manual of clinical microbiology*, 6^a ed. American Society for Microbiology, Washington 1995, pp. 341-8.
82. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. *Clin Microb Rev* 1997;10:345-57.
83. Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Maurer P, Meyer P, Lozniewski A, Kuntzburger O *et al.* Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for *Listeria meningoencephalitis*? Review of 22 cases and the literature. *J Infect* 1996;33:79-85.
84. Minkowski, P, Staege H, Groscurth P, Schaffner A. Effects of trimethoprim and cotrimoxazole on the morphology of *Listeria monocytogenes* in culture medium and after phagocytosis. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:185-93.

CORRESPONDENCIA



Dr. Jorge Sandoval Zamorano
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8307
Fax: 737 5325
E-mail: josandoval@med.uchile.cl