INFECTOLOGIA AL DIA

Infección y parto prematuro: Enlace epidemiológico y bioquímico

JORGE HASBUN H.¹ y ANDREA HASBUN N.²

INFECTION AND PRETERM BIRTH: EPIDEMIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL LINKAGE

This review defines preterm birth and intrauterine infection (origin, pathways and stages). We summarize the epidemiological associations between preterm birth and different microorganisms. We discuss the interaction between bacterial products and macrophage-monocyte host's system; the attribute of proinflammatory cytokines, and their role in the mechanism of parturition and fetal immunologic response syndrome.

Key words: *Preterm birth; Intrauterine infection; Decidua; Chorioamnionitis; Cytokine; Inflammation.*

En los últimos años se han efectuado aportes significativos al conocimiento de los mediadores bioquímicos que relacionan la infección con el parto prematuro. Esto ha entregado al especialista nuevas perspectivas para el enfoque y manejo de los problemas médicos relacionados.

El propósito de esta revisión es actualizar el rol de la infección en la etiología de la prematuridad y resumir los conceptos sobre mediadores bioquímicos entre infección y parto prematuro. Para estructurar la revisión es necesario integrar algunas generalidades del parto prematuro con infección y la respuesta del huésped.

Parto prematuro

El parto prematuro (PP) definido por la OMS como el parto que se produce antes de las 37 semanas de gestación, representa una complicación obstétrica frecuente en el embarazo, constituyéndose en la principal causa de muerte perinatal y de secuela a largo plazo en el sobreviviente.¹⁻³

No hay uniformidad aún, en una subdivisión adicional en prematuro temprano (antes de la semana 34), prematuro muy temprano (antes de la semana 30) y prematuro extremo (antes de la semana 26).^{4,5}

Estas definiciones tienen limitantes por las

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Programa de Magister en Ciencias Biomédicas, mención Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

diferencias, tanto en la forma de calcular la edad gestacional, como en el registro de prematuros, lo cual varía geográficamente, siendo difícil precisar la magnitud y distribución del problema. Sin embargo, se estima actualmente que 13 millones de niños nacen prematuros cada año en el mundo, de los cuales 1,3 millones son potencialmente prevenibles.⁶

El PP es una entidad heterogénea y multifactorial, asociado a variables socio-biológicas, historia obstétrica y complicaciones del embarazo actual.

Tanto el PP como el parto de término son un mismo proceso, excepto por la edad gestacional. Comparten una vía terminal común definida como el conjunto de eventos anatómicos, bioquímicos, endocrinológicos y clínicos que ocurren en el feto y la madre.

Los principales componentes de esta vía terminal común son: las contracciones uterinas, la dilatación cervical, la activación de la decidua y membranas ovulares, precedidos por cambios sistémicos bioquímicos.

La diferencia más importante es que el parto de término es el resultado de la activación fisiológica de los componentes de la vía terminal común, en cambio el PP es la consecuencia de una enfermedad que extemporáneamente activa uno o más de los componentes de esta vía.⁷

Infección

La infección materna sistémica (pielonefritis, fiebre tifoidea, neumonía, malaria),⁸⁻¹¹ y recientemente la infección dental¹² han sido asociadas a PP pero en la actualidad constituyen una causa poco frecuente^{13, 14} y la evidencia actual demuestra que la principal causa de PP es la infección uterina (IU).

La IU se define por la presencia de microorganismos patógenos demostrados con cultivo microbiológico en la cavidad amniótica o en el espacio corioamniótico, ya que ambos son normalmente estériles. La mayoría de los estudios efectuados son de la cavidad, en muestras de líquido amniótico obtenido por amniocentesis trans-abdominal.

Con esta técnica se ha demostrado en más de 3.000 pacientes cultivadas, que la invasión

microbiana de la cavidad amniótica está presente en 13% de las pacientes con PP y membranas íntegras y en el 35% de las pacientes con PP y rotura prematura de las membranas (RPM).¹⁵

Esta condición puede existir en ausencia de síntomas o signos de infección y es así como sólo 12,5% de las pacientes con PP y membranas intactas, con cultivo positivo de líquido amniótico, tienen corioamnionitis clínica (fiebre, taquicardia, hipotensión, etc.).¹⁶ El hecho de que la mayoría de las infecciones intrauterinas durante el embarazo no se exprese como corioamnionitis clínica, explica la latencia en reconocer su relación con PP.

Las vías demostradas para la invasión microbiana de la cavidad amniótica son la *ascendente* desde la vagina y el cuello uterino, la *hematógena transplacentaria* por infección sistémica, la *retrograda* desde la cavidad peritoneal -apendicitis, absceso- y la *introducción accidental* por procedimientos invasores -amniocentesis, muestreo percutáneo de sangre fetal, biopsia de vellosidad corial, colocación de *shunt*-, siendo de todas ellas, la ruta ascendente la vía más frecuente de IU.¹⁷

Romero ha propuesto cuatro etapas progresivas en IU ascendente. En la primera etapa hay un sobrecrecimiento de microorganismos patógenos o facultativos en la vagina y cuello uterino, por ejemplo: vaginosis bacteriana (VB). En la segunda etapa los microorganismos acceden a la cavidad uterina localizándose en la decidua y generando una reacción inflamatoria local, -deciduitis-, y posterior extensión al corion. En la tercera etapa la infección alcanza el amnios -amnionitis- y la cavidad amniótica. La rotura de las membranas no es una condición necesaria para la invasión de las membranas fetales y de la cavidad amniótica ya que los microorganismos son capaces de cruzar las membranas íntegras.^{18, 19} Cultivos simultáneos de líquido amniótico y del espacio corioamniótico en la misma paciente han demostrado que los microorganismos están presentes con una frecuencia dos veces mayor en este último, apoyando el concepto de invasión progresiva desde el espacio extraamniótico.¹⁹ En la última etapa las bacterias acceden de la cavidad amniótica al feto por diferentes puer-

tas de entrada, por aspiración de líquido a neumonía, por siembra a infección localizada como otitis, conjuntivitis, onfalitis y, la propagación desde estos sitios a la circulación fetal, determina bacteremia y septicemia fetal. Otra vía posible para septicemia fetal es la propagación de una infección localizada en la decidua parietal a la decidua basal y desde ahí directamente a la circulación vellosa fetal.

Esta vía de IU debe entenderse como una variable continua del embarazo, que tiene su origen en la fisiología de la vagina cuya flora microbiana es un ecosistema dinámico y complejo que provee un medio de cultivo natural para una gran variedad de microorganismos. La interacción de los diferentes factores del ecosistema vaginal influencia el tipo y número de bacterias.

La flora microbiana varía durante la vida de la mujer. En la edad fértil, por mayor nivel hormonal, aumenta el contenido de glicógeno de las células epiteliales vaginales lo que permite el desarrollo de una abundante flora lactobacilar que es capaz de suprimir el crecimiento de otras bacterias gracias a la producción de ácidos láctico y acético, de peróxido de hidrógeno y de lactosinas. Acompañan al lactobacilo una gran variedad de microorganismos incluyendo patógenos oportunistas.²⁰ Interactúan con ella factores predisponentes de infección, cambios de pH, semen, hábitos sexuales y de higiene, dieta, uso de antimicrobianos, enfermedades sistémicas, inmunodepresión, etc.

Durante el embarazo y en forma progresiva, la flora total se hace más abundante, el lactobacilo aumenta, las especies aerobias permanecen constantes y los anaerobios estrictos disminuyen quedando al término de la gestación una vagina fuertemente colonizada con flora de baja virulencia.

Estudios longitudinales²¹ han demostrado diferencias en la persistencia de especies microbianas hacia el término del embarazo, existiendo grupos que aparecen en el segundo trimestre y persisten hasta el parto (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides sp*, *Mycoplasma sp*) y otros transitorios en el segundo trimestre y que desaparecen hacia el parto (*Escherichia coli*,

Klebsiella spp, *Proteus spp*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Peptostreptococcus*); estos últimos, si aparecen cerca del parto, especialmente si es PP, representan una infección tardía.

Vaginosis bacteriana

Es una condición de desbalance de la flora comensal. Se caracteriza por reducción o ausencia de la flora lactobacilar y su reemplazo por otros microorganismos entre los que destacan *G. vaginalis*, algunos anaerobios: *Peptostreptococcus*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.* y un aumento en la colonización por *Mycoplasma hominis*. Su prevalencia es variable, pero en la embarazada es de 10 a 30%.²¹⁻

²³ Su importancia es que tiene una estrecha asociación con prematuridad y que la colonización bacteriana cérvico-vaginal conduce a VB del líquido amniótico con un riesgo relativo para PP de 3,8.^{25, 26} Por lo tanto, las gestantes portadoras constituyen un grupo de alto riesgo y su tratamiento sistémico puede reducir la frecuencia de prematuridad.²⁷

Numerosos estudios efectuados durante el período del embarazo como en el trabajo de parto, prospectivos, de caso-control, con análisis de regresión múltiple y meta-análisis, han confirmado la relación entre vaginosis y prematuridad, en particular para *G. vaginalis*, *Bacteroides spp* y *Bacteroides fragilis*.^{26, 28, 29} También se ha establecido esta asociación con aborto tardío de segundo trimestre.³⁰

La flora vaginal que inicialmente es normal durante el embarazo, se mantiene estable y rara vez se desarrolla VB.²⁴

Streptococcus agalactiae o β hemolítico grupo B

Su portación durante el embarazo es la causa principal de septicemia neonatal y hay evidencias muy sugerentes que la colonización cérvico-vaginal por *S. agalactiae* también participa en el desencadenamiento del PP, en la rotura de las membranas y en la invasión del líquido amniótico.^{31, 32}

Hay transmisión vertical madre-hijo en el momento del parto y la colonización del recién

nacido ocurre en el 50% de las madres con portación vaginal, de los cuales 3% se infectan. La septicemia neonatal tiene 20 a 25% de mortalidad, se expresa en 30 a 50% de los casos como meningitis y deja daño neurológico residual en alrededor de 50% de ellos.^{32, 37} Estos riesgos fundamentan la detección oportuna de la colonización vaginal durante el embarazo.

Otra característica importante es su asociación con bacteriuria asintomática por *S. agalactiae*. Su presencia en la orina materna debe ser considerada como un marcador de colonización vaginal más severa,^{33, 34} situación que ocurre por la contaminación con algunos tipos antigénicos de *S. agalactiae* en madres sin anticuerpos protectores.²¹

Desde el punto de vista epidemiológico existe un gran reservorio gastrointestinal aún en mujeres sexualmente inactivas; la frecuencia de portación vaginal es de 5 a 30%, la bacteria puede transmitirse por vía sexual y se identifica con cultivos del tercio externo de la vagina y el periné.³⁵

La portación durante el embarazo puede ser crónica, intermitente o transitoria,³⁶ siendo la forma crónica la de mayor riesgo de transmisión vertical en el parto (madres con menor producción de anticuerpos). Sin embargo, la identificación y tratamiento de todos los casos positivos durante la gestación no ha sido exitoso por la recolonización vaginal inmediata desde el reservorio intestinal al terminar el tratamiento, lo cual ha generado dificultades para definir el manejo más adecuado.

Los factores que más influyen en el riesgo de sepsis neonatal son: la menor edad gestacional, la latencia de exposición por RPM de evolución prolongada, el tamaño del inóculo y la respuesta inmune materno-fetal.^{36, 37} Dado que los métodos de diagnóstico tienen baja sensibilidad y bajo valor predictivo negativo, se ha considerado suficiente la presencia de los factores de riesgo en el momento del parto, sea este de término o prematuro, para la indicación de tratamiento antibiótico.

El tratamiento de aquellas portadoras con alguno de los factores de riesgo citados, ha reducido tanto la frecuencia de PP como la de sepsis neonatal³⁸ y el American College of

Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ha mantenido la profilaxis intraparto de la transmisión vertical en las portadoras con PP.³⁹

Microorganismos provenientes del tubo digestivo y de la orofaringe

E. coli, *Klebsiella spp* y *H. influenzae* entre otros, han demostrado una asociación significativa con PP y rotura prematura de membrana. El riesgo relativo de PP en portadoras de estas especies bacterianas es cinco veces mayor que en mujeres no colonizadas (*Klebsiella spp* OR: 5,4; *Haemophilus spp* OR: 5,5; *E.coli* OR: 5,2)⁴⁰ y el análisis de la data demográfica y obstétrica de las portadoras de los mencionados microorganismos señala que es más frecuente en mujeres con PP en embarazo anterior y en aquellas con antecedente de infección urinaria.

Trichomona vaginalis

Tiene una gran variación en su prevalencia en los grupos estudiados con PP (rango entre 14 y 38%).⁴² También se ha demostrado que la VB con tricomoniasis durante el embarazo confiere mayor riesgo de PP (28%) que la vaginosis sola (22%).⁴³

Neisseria gonorrhoeae

La incidencia de RPM de membranas y de PP es significativamente más frecuente en pacientes con cultivo cervical positivo para *N. gonorrhoeae*.^{44, 45}

Micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*)

No existe relación significativa entre la colonización cérvico-vaginal con *U. urealyticum* y patología del embarazo; sin embargo, el aislamiento de *U. urealyticum* de la placenta se relacionó significativamente con corioamnionitis histológica la cual es un reconocido factor de riesgo de prematuridad.^{40, 41}

Es sabido además de que el aislamiento del microorganismo del líquido amniótico en pa-

cientes con RPM es un factor independiente de riesgo de prematuridad⁴¹ y aparentemente, el factor importante en el rol de *U. urealyticum* en la génesis del PP es la concentración del microorganismo en la vagina más que su presencia o ausencia.

Chlamydia trachomatis

Existen también evidencias experimentales y estudios de meta-análisis que asocian la portación de *C. trachomatis* tempranamente en el embarazo, con PP, RPM y neonatos de bajo peso de nacimiento.⁴⁶⁻⁴⁸

Si bien el rol de la clamidia y otras especies en la etiología de la invasión microbiana e IU no está completamente aclarado, esto puede deberse a dificultades en el aislamiento del microorganismo desde el líquido amniótico con técnicas de cultivo estándar lo que puede resolverse hoy con el uso de RPC.⁴⁹

Las técnicas microbiológicas para determinar frecuencia y tipo de microorganismos en IU están cambiando a métodos más sensibles de recuperación e identificación; recientemente se ha comunicado el uso de partidores universales para secuencias conservadas del genoma bacteriano (ADN ribosomal 16S) con lo cual es posible detectar prácticamente todas las especies bacterianas en el líquido amniótico utilizando RPC.⁵⁰

No se ha explorado el rol de los virus en la etiología de la corioamnionitis clínica y subclínica pero estudios recientes demuestran que huellas virales pueden ser detectadas en el líquido amniótico de pacientes con otras complicaciones del embarazo.⁵¹ Así como los virus causan inflamación de otras cavidades corporales (pleuritis, pericarditis, meningitis), es muy posible que también participen en la etiología de la inflamación de las membranas corioamnióticas.

Los estudios que enlazan flora vaginal con PP en una primera etapa fueron considerados insuficientes ya que enfocaron un microorganismo único y/o no incluyeron variables demográficas y obstétricas potencialmente confundentes o fueron muestreos muy pequeños para demostrar diferencias significativas

entre cohortes de pretérmino y término en portadoras de agentes de baja prevalencia. Estudios recientes, utilizando cultivos para especies aerobias, anaerobios estrictos, micoplasmas y hongos, con muestras de mayor tamaño y análisis de regresión múltiple para considerar factores confundentes demográficos y obstétricos, han establecido una base sólida de asociación.

Respuesta del huésped

Clásicamente se consideró a los microorganismos únicos responsables de los efectos de la enfermedad infecciosa; sin embargo, actualmente se considera que muchos de estos efectos son mediados por productos endógenos del huésped⁵² y uno de estos efectos es el desencadenamiento del PP en presencia de infección como resultado de la interacción de los productos bacterianos y el sistema monocito-macrofágico del huésped a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias.⁵³

Las citoquinas son moléculas polipeptídicas solubles, sintetizadas y secretadas por una amplia variedad de células (células estromales, epiteliales, endoteliales, macrófagos, linfocitos T). Funcionan como señales intercelulares actuando localmente en forma autocrina o paracrina y tienen una corta vida media. Tienen un rol importante en los eventos reproductivos y las interacciones citoquina-hormona influyen en los eventos neuroendocrinos de la reproducción. Participan en el control de la inmunidad celular y secretoria local en el tracto reproductivo femenino, actúan sobre el crecimiento y diferenciación placentarias y también participan en las patologías del embarazo.⁵⁴⁻⁵⁶

Cuando la bacteria es degradada por macrófagos u otras células presentadoras de antígeno, se libera lipopolisacárido (LPS), componente de su membrana externa cuya porción lipídica (lípid A) es capaz de generar la liberación de citoquinas en la célula del huésped y activar el complemento, el cual dirige el ataque de los fagocitos. Las citoquinas constituyen las moléculas-señales necesarias para el desarrollo de la respuesta inmunológica frente

Figura 1: Mecanismos celulares y bioquímico involucrados en el inicio del parto prematuro en presencia de infección uterina (B: bacterias, M: macrófagos, CD: célula decidual PG: prostaglandinas IL-1: interleuquina 1, IL-6: interleuquina 6, FNT: factor de necrosis tumoral)

a la injuria; ambos componentes, citoquinas y complemento, se vuelven dañinos para el huésped cuando se producen en concentraciones muy elevadas.⁵³

El LPS liberado de la bacteria inicialmente, se une a proteínas plasmáticas de enlace, generando un complejo LPS-proteína, capaz de interactuar con receptores de monocitos, macrófagos y células endoteliales del huésped. Estas células liberan varias citoquinas proinflamatorias como interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 1 beta (IL-1 β), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), factor activador de plaquetas (FAP), que estimulan la producción de prostaglandinas y leucotrienos los que a su vez provocan daño endotelial. Además las citoquinas pueden activar la cascada del complemento y la cascada de la coagulación cuyo efecto final es también el daño endotelial.

Para infecciones por especies Gram positivas, que no tienen LPS, pero donde se observa una respuesta inmune idéntica, se ha postulado un mecanismo similar dado por fragmentos de peptidoglicano y ácido teicoico de la cápsula bacteriana.

En el PP debe considerarse que los macrófagos son células presentes en la decidua materna, fetal y en la placenta y que son activados por los productos bacterianos liberando las citoquinas proinflamatorias citadas, desde la interfase coriodecidual, las que actuando como mediadores, aumentan la producción de prostaglandinas por el amnios, corion y decidua (Figura 1).

Las prostaglandinas son mediadores claves en los mecanismos bioquímicos que regulan el desencadenamiento del parto ya que inducen contractilidad miometrial y cambios en la matriz extracelular por aumento de la actividad

colagenolítica asociada al borramiento y dilatación cervical.⁵⁷ Además las citoquinas, como mediadores de infección, pueden inducir liberación de proteasas (colagenasas, elastasas) que alteran la estructura de las membranas favoreciendo su rotura.

Las siguientes propiedades se han descrito para estos mediadores bioquímicos entre infección y PP:

- **IL-1:** Se produce en la decidua humana en respuesta a productos bacterianos⁵⁹ y estimula la producción de prostaglandinas por amnios, decidua y miometrio.⁵⁸ Su bioactividad y concentraciones están elevadas en la amenaza de PP e infección intraamniótica.⁶⁰⁻⁶³ Su administración sistémica en animal de experimentación induce PP.⁶⁴
- **IL-6:** es producida por la decidua humana en respuesta a productos bacterianos y estimula la producción de prostaglandinas por amnios y decidua; su bioactividad y concentraciones están elevadas en PP, IU, rotura prematura de membranas, al inicio del trabajo de parto, y también en el plasma fetal.^{68, 69} Puede tener aplicación clínica importante ya que su determinación en el líquido amniótico es la forma más segura de identificar a pacientes con invasión microbiana de la cavidad amniótica que tienen amenaza de PP y RPM.⁷⁰⁻⁷² Además su determinación identifica fetos en alto riesgo de morbilidad neonatal.^{77, 78}
- **IL-8:** También se produce en amnios y corion en respuesta al LPS bacteriano y su concentración está elevada en los partos de término y en los prematuros con infección. La IL-8 no estimula la producción de prostaglandinas por los tejidos intrauterinos, pero potencia los efectos proinflamatorios de las otras citokinas.⁷³
- **FNT α :** También es producido por la decidua humana en respuesta a productos bacterianos; su nivel en el líquido amniótico es mayor en pacientes con amenaza de PP e infección intraamniótica que en pacientes con PP sin infección, estimula la producción de prostaglandinas por el amnios, decidua y corion y además tiene un efecto sinérgico con IL-1⁶⁵⁻⁶⁷

- También se han identificado **quemocinas**, proteínas inflamatorias 1 alfa y beta (MIP 1 α , MIP 1 β), producidas por macrófagos, linfocitos T y B, cuyas concentraciones amnióticas son más altas en pacientes con UI. Inducen quimiotaxis, activan subpoblaciones de leucocitos y aumentan la producción de otras citoquinas. Probablemente tienen un rol en el mecanismo de reclutamiento de leucocitos en la cavidad amniótica.^{73, 74}

El reconocimiento de la infección subclínica como una causa importante de PP ha determinado su reevaluación en la etiología de dos enfermedades no atribuidas normalmente a infección: la leucomalacia periventricular y la displasia broncopulmonar.

La leucomalacia periventricular es una lesión cerebral caracterizada por focos de necrosis en la sustancia blanca de los ventrículos laterales presente en el 7 a 25% de neonatos prematuros menores de 1.500 gr, los cuales en su gran mayoría desarrollan déficit neurológico posterior. Los factores de riesgo para esta entidad son prematuridad, asfixia, *distress* respiratorio, ventilación mecánica y septicemia. Está demostrado que la invasión microbiana de la cavidad amniótica y la corioamnionitis histológica de la placenta son más frecuentes en pacientes cuyos neonatos prematuros desarrollan leucomalacia que en los casos sin leucomalacia;⁷⁶ la infección fetal estimularía el sistema inmunológico feto-placentario, activando la red de citoquinas mediadoras del daño neuronal de la sustancia blanca.⁷⁷ Los microorganismos estimularían en el feto mononucleares productores de IL-1 y FNT aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica fetal y facilitando el pasaje de productos microbianos y citoquinas hacia el cerebro. Con ello inducirían la liberación de IL-1 y FNT por la microglia fetal, citoquinas que activan la proliferación de astrocitos y la mayor producción de FNT que a su vez induce daño oligodendrocítico (células responsables del depósito de mielina).^{78, 79}

En los astrocitos de las regiones cerebrales con leucomalacia se ha detectado niveles más altos de IL-1 e IL-6⁷⁸ apoyando su rol en la patogénesis.

La citoquina IL-6 tiene un nivel significativamente más alto en el plasma del cordón umbilical de prematuros que posteriormente hacen leucomalacia (sensibilidad 72%, especificidad 77% y factor de riesgo independiente en análisis de regresión) y puede considerarse por lo tanto mediador de daño y marcador de riesgo.⁷⁷

La displasia brocopulmonar es una causa importante de mortalidad y morbilidad a largo plazo en prematuros, en cuya etiología se ha identificado al *U. urealyticum* y las infecciones neonatales intrahospitalarias.^{80, 81} Se ha planteado también que la infección congénita juega un rol en su génesis ya que se ha encontrado concentraciones de IL-8, IL-6 e IL-1 β elevadas en el líquido amniótico.^{80, 82} La aspiración de líquido amniótico con altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias puede contribuir a una injuria pulmonar que predisponga al desarrollo de la displasia.

En suma, la invasión microbiana de la cavidad amniótica determina una respuesta inflamatoria fetal, detectable por el aumento de IL-6. Gómez y Romero, los investigadores más constantes en esta área, han definido esta condición fisiopatológica como el *Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (SRIF)*, detectable en fetos de PP y RPM,⁷⁵ el cual plantea interrogantes con respecto a la permanencia del feto *in útero* cuando se aplican terapias para prolongar la gestación.

Los recursos terapéuticos antenatales en prematuridad (reposo, frenación tocolítica, corticoides, antibióticos, cerclaje, etc.) se han utilizado en forma amplia, pero con un éxito muy limitado en su prevención. En la actualidad la estrategia es identificar subpoblaciones de prematuros de diferente mecanismo etiopatogénico, detectar infección con cultivos microbiológicos estándares o RPC, usar predictores identificados -bioquímicos y ultrasonográficos- de prematuridad, para luego elegir o combinar la terapia más adecuada en el momento preciso, logrando así un tratamiento eficaz.

La fuerte asociación entre IU y PP ha estimulado el uso de antibióticos con el objetivo de prolongar la gestación y reducir la morbilidad infecciosa perinatal; sin embargo, su verdadero impacto está en discusión por

sus potenciales riesgos y su interacción con otras terapias.

Actualmente se reserva la terapia antimicrobiana para aquellas embarazadas con RPM que están en manejo conservador o expectante para prolongar la gestación; un segundo grupo que se beneficia es el de las embarazadas portadoras de VB, en tercer lugar, el tratamiento intraparto de las portadoras de *S. agalactiae* para evitar la transmisión vertical y/o las secuelas en el neonato. Ensayos prospectivos, multicéntricos, se desarrollan actualmente para evaluar el uso de antibióticos en pacientes con amenaza de PP y membranas íntegras.

En resumen, el uso de programas terapéuticos con antibióticos para reducir el PP espontáneo está en estudio por lo que su implementación debe circunscribirse a los grupos de riesgo descritos, pero hay beneficios potenciales a definir para el paciente *in útero*.

RESUMEN

Esta revisión define parto prematuro e infección intrauterina (origen, vías y estadios). Resumimos las asociaciones epidemiológicas entre parto prematuro y los diferentes microorganismos. Se discute la interacción entre productos bacterianos y el sistema monocito-macrófago del huésped, los atributos de las citoquinas proinflamatorias y el papel desempeñado en el mecanismo del parto y el síndrome de respuesta inmune fetal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BUEKENS P, WILCOX A J, KIELY J, MASUY-STROOBAN G. Birthweight, preterm birth and neonatal mortality in Belgium and the United States. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1995; 2: 273-80.
- 2.- COLE S K, HAY E N, THOMPSON A M. Classifying perinatal death: an obstetric approach *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1204-12.
- 3.- Scottish Low Birthweight Study Group (1992). 1. Survival, growth and sensory impairment. *Arch Dis Child* 1992; 67: 675-81.
- 4.- International Classification of Diseases, 9th Revision: Clinical Modification 2nd Ed. U.S. Public Health Service, 1980. U.S. Department of Health and Human Services Publication PHS801260 Washington, DC.
- 5.- CARTLIDGE P H T, STEWARD J H. Effect of

- changing the stillbirth definition or evaluation of perinatal mortality rates. Lancet 1995; 346: 486-8.
- 6.- VILLAR J, EZCURRA E J. Preterm delivery syndrome: The unmet need. New perspective for the effective treatment of preterm labour, an international consensus. Res Clin Forum 1994; 16: 9-38.
- 7.- ROMERO R, MAZOR M, MUÑOZ H et al. The preterm labor syndrome. Ann NY Acad Sci 1994; 734: 414-29.
- 8.- ZUNINO E, OLEA P. Fiebre tifoidea y embarazo. Rev Chil Infectol 1986; 3: 112-8.
- 9.- CUNNINGHAM F G, MORRIS G B, MIKAL A. Acute pyelonephritis in pregnancy: a clinical review. Obstet Gynecol 1973; 42: 112-7.
- 10.- BENEDETTI T J, VALLE R, LEDGER W J. Antepartum pneumonia in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1976; 144: 412-6.
- 11.- HERD N, JORDAN T. An investigation of malaria during pregnancy in Zimbabwe. Afr J Med 1981; 27: 62-8.
- 12.- OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. J Periodontol 1996; 67: 1103-13.
- 13.- SEOUD M, SAADE G, UWAYDAH M, AZOURY R. Typhoid fever in pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 71: 711-4.
- 14.- MADINGER N E, GREENSPOON J S, ELLRODT A G. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 657-62.
- 15.- GOMEZ R, ROMERO R, EDWIN S S, DAVID C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 135-76.
- 16.- ROMERO R, SIRTORI M, OYARZUN E et al. Infection and labor: V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 817-24.
- 17.- ROMERO R, MAZOR M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 554-84.
- 18.- GALASK R P, VARNER M W, PETZOLD C R et al. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 915-28.
- 19.- ANDREWS W, HAUTH J, CUTTER G, BALDUS K, WAITES K. Isolation of microorganisms from the corioamnion is twice that from amniotic fluid at cesarean delivery in women with intact membranes. Am J Obstet Gynecol 13th Annual Meeting San Francisco 1993; 168: 424.
- 20.- JONES R W. *Döderlein's bacillus*: friend or foe? Br J Obstet Gynecol 1995; 102: 763-4.
- 21.- MCDONALD H M, O'LOUGHLIN J A, JOLLEY P T et al. Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth. J Infect Dis 1994; 170: 724-8.
- 22.- HILLIER S L, KROHN M A, NUGENT R P, GIBBS R S. Characteristic of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 938-44.
- 23.- OYARZUN E, POBLETE A, MONTIEL F, GUTIERREZ P. Vaginosis bacteriana: Diagnóstico y prevalencia. Rev Chil Obstet Ginecol 1996; 61: 28-33.
- 24.- HAY P E, MORGAN D J, ISON C A et al. A longitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 1048-53.
- 25.- HILLIER S L, NUGENT R P, ESCHENBACH D A et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birth weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. NEJM 1995; 333: 1737-42.
- 26.- GRAVETT M G, HUMMEL D, ESCHENBACH D A, HOLMES K K. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1986; 67: 229-37.
- 27.- HAUTH J C, GOLDENBERG R I, ANDREWS W et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. NEJM 1995; 333: 1732-6.
- 28.- LAMONT R F, TAYLOR-ROBINSON D, NEWMAN M et al. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 804-10.
- 29.- KROHN M A, HILLIER S L, LEE M L et al. Vaginal *Bacteroides* species are associated with an increased rate of preterm delivery among women in preterm labour. J Infect Dis 1991; 164: 88-93.
- 30.- HAY P E, LAMONT R F, TAYLOR-ROBINSON D et al. Abnormal bacterial colonisation of the lower genital tract as a marker for subsequent preterm delivery and late miscarriage. Br Med J 1994; 308: 295-8.
- 31.- REGAN J A, CHAO S, JAMES L S. Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B *streptococcal* colonization of mothers. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 184-6.
- 32.- BOBBIT J R, DAMATO J D, SAKAKINI J et al. Perinatal complication in group B *streptococcal* carriers. A longitudinal study of prenatal patients. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 711-7.
- 33.- THOMPSEN A C, MORUP L, HANSEN K R et al. Antibiotic elimination of group B streptococci in urine in prevention of preterm labor. Lancet 1987; 1: 591-5.
- 34.- ROMERO R, OYARZUN E, MAZOR M et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. Obstet Gynecol 1989; 73: 576-82.
- 35.- REAGAN J A, KLENBANOFF M A, NUGENT R P et al. The epidemiology of group B *streptococcal* colonization in pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 77: 604-10.

36. FERRIERI P et al. Epidemiology of group B streptococcal carriage in pregnant women and newborn infants. J Med Microbiol 1977; 10:103-14.
- 37.- SILVER H M, GIBBS R S, GRAY B M, DILLON H C. Risk factors for perinatal group B streptococcal disease after amniotic fluid colonization. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 19-25.
- 38.- KATZ V L. Management of group B streptococcal disease in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 832-42.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Group B streptococcal infections in pregnancy. ACOG Technical Bulletin N° 170. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, 1992.
- 40.- McDONALD H M, O'LOUGHLIN J A, JOLLEY P T et al. Vaginal infection and preterm labour. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 427-35.
- 41.- LAMOND R F, TAYLOR-ROBINSON D, WIGGLESWORTH J S et al. The role of *mycoplasma*, *ureaplasmas* and *chlamydiae* in the genital tract of women presenting in early premature labour. J Med Microbiol 1987; 24: 253-7.
- 42.- MANSON P R, BROWN M T. *Trichomonas* in pregnancy. Lancet 1980; 2: 1025-6.
- 43.- MCGREGOR J A, FRENCH J I, PARKER R et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infection: results of a prospective controlled evaluation. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 157-67.
- 44.- AMSTEY M S, STEADMAN K T. Symptomatic gonorrhoea and pregnancy. J Am Venereal Dis Assoc 1976; 3: 14-16.
- 45.- ELLIOT B, BRUNHAM R C, LAGA M et al. Maternal gonococcal infection as a preventable risk factor for low birth weight. J Infect Dis 1990; 161: 531-6.
- 46.- RYAN G M, ABDELLA T N, MCNEELEY S G et al. *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy and effects of treatment on outcome. Am J Obstet Gynaecol 1980; 162: 34-9.
- 47.- GRAVETT M G, NELSON H P, DE ROUEN T et al. Independent association of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. JAMA 1986; 256: 1899-903.
- 48.- DIVERS M J, LILFORD R J. Infection and preterm labor: a meta-analysis. Contemp Rev Obstet Gynaecol 1993; 5: 71-84.
- 49.- PAO C C, LAO S M, WANG H C et al. Intra-amniotic detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid sequences by polymerase chain reaction. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1295-9.
- 50.- JALAVA J, MANTYMAA M L, EKBLAD. Bacterial 16S rDNA polymerase chain reaction in the detection of intra-amniotic infection. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 664.
- 51.- YANKOWITZ J, WEINTER C P, HENDERSON J et al. Outcome of low-risk pregnancies with evidence of intraamniotic viral infection detected by PCR on amniotic fluid obtained at second trimester genetic amniocentesis. J Soc Gynecol Invest 1996; 3: 132.
- 52.- SALGERS A, WHITT D. Host defenses against bacterial pathogens: defenses of tissue and blood. Bacterial Pathogenesis a Molecular Approach ASM Press Washington D.C. 1994; chapter 2: 16-24.
- 53.- SALGERS A, WITH D. Virulence factor that damage the host. Bacterial Pathogenesis a Molecular Approach ASM Press Washington D.C. 1994; chapter 4: 47-62.
- 54.- HILL J A. Cytokines considered critical in pregnancy. Am J Reprod Immunol 1992; 28: 123-6.
- 55.- MITCHELL M D, TRAUTMAN M S, DUDLEY D J. Cytokine networking in the placenta. Placenta 1993; 14: 249-75.
- 56.- HUNT J S. Cytokine networks in the uteroplacental unit: macrophage as pivotal regulatory cells. J Reprod Immunol 1989; 16: 1-17.
- 57.- ULDBJERG N, EKMAN G, MALMSTROM A et al. Biochemical changes in human cervical connective tissue after local applications of prostaglandin E2. Gynecol Obstet Invest 1982; 15: 291-9.
- 58.- ROMERO R, DURUM S, DINARELLO C et al. Interleukin-1: A signal for the initiation of labor in chorioamnionitis. 33rd Annual Meeting for the Society for Gynecologic Investigation. Toronto, Ontario, CANADA, 1986.
- 59.- ROMERO R, LAFRENIERE D, DUFF G et al. Human decidua: A potent source of interleukin-1 like activity. 32th Annual Meeting for the Society for Gynecologic Investigation. Phoenix, AZ, 1985.
- 60.- ROMERO R, MAZOR M, BRANDT F et al. Interleukin 1a and interleukin 1b in preterm and term parturition. Am J Reprod Immunol 1992; 27: 117.
- 61.- ROMERO R, BRODY D, OYARZUN E et al. Infection and labor III. Interleukin-1: A signal for the onset of parturition. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 117-23.
- 62.- GOMEZ R, GHEZZI F, ROMERO R et al. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: S14, (SPO abstracts).
- 63.- TANIGUCHI T, MATSUZAKI N, KAMEDA T et al. The enhanced production of placental interleukin-1 during labor and intrauterine infection. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 131-7.
- 64.- ROMERO R, MAZOR M, TARTAKOVSKY B. Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 969-71.
- 65.- ROMERO R, MANOGUE K, OYARZUN E, WU Y K, CERAMI A. Human decidua: a source of tumor necrosis factor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 41: 123-5.

- 66.- ROMERO R, MAZOR M, SEPULVEDA W et al. Tumor necrosis factor in term and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1576-87.
- 67.- BRY K, HALLMAN M. Synergistic stimulation of amnion cell prostaglandin F2 synthesis by interleukin-1, tumor necrosis factor and products from activated human granulocytes. *Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids* 1991; 44: 241-5.
- 68.- ROMERO R, WU Y K, BRODY D T, OYARZUN E, DUFF G W, DURUM S K. Human decidua: A source of interleukin-1. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 31-4.
- 69.- ROMERO R, YOON B, MAZOR M et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin- 6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynol* 1993; 169: 805-16.
- 70.- ROMERO R, GOMEZ R, GHEZZI F et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-93.
- 71.- ROMERO R, YOON B, SEPULVEDA W et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 764-74.
- 72.- YOON B H, ROMERO R, CHUN C K et al. The prognostic value of amniotic fluid interleukin-6 determinations in patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 14th Annual Meeting, Las Vegas Nevada.1994; 170: 278.
- 73.- FORTUNATO S, MENON R, SWAN K, MENON R. Inflammatory cytokine (interleukins 1,6,8 and tumor necrosis factor α) release from cultured human fetal membranes in response to endotoxic lipopolysaccharide mirrors amniotic fluid concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1855-62.
- 74.- DUDLEY D, HUNTER C, MITCHELL M, VARNER M. Elevations of amniotic fluid macrophage inflammatory protein-1 α concentrations in women during term and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 94-8.
- 75.- GOMEZ R, ROMERO R, GHEZZI F, YOON B, MAZOR M, BERRY S. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
- 76.- VERMA U, TEJANI N, KLEIN S et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low -birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 275-81.
- 77.- YOON B H, ROMERO R, YANG S H et al. Interleukin 6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433-40.
- 78.- YOON B H, ROMERO R, KIM K E et al. High expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6, in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 406-11.
- 79.- LEE S, DICKSON D, BROSNAN C. Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. Differential induction by lipopolisaccharide and IL-1 beta. *J Immunol* 1993; 150: 2659-67.
- 80.- GHEZZI F, GOMEZ R, ROMERO R et al. Evidence that the injury responsible for the development of bronchopulmonary dysplasia may begin in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: S 47, A131.
- 81.- ROJAS M, GONZALEZ A, BANCALARI E et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-10.
- 82.- YOON B H, ROMERO R, PARK K H et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin 6, interleukin 1 β and tumor necrosis factor alpha) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: S48.

Correspondencia a Jorge Hasbún H.
Félix de Amesti 85, Las Condes, Santiago.
Fonos: 56 (2) 208 5542 y 206 0367
Fax: 56 (2) 206 5014
Email: Liro2001@hotmail.com