



# AGENTES INFECCIOSOS COMO FACTOR DE RIESGO DE PARTO PREMATURO

Dr. Leonardo Maggi C.  
Comité Perinatología HPM.  
Junio 2015

# REFLEXIÓN.

- ⊙ Durante la preparación de parte de este material, una noche de turno en la UCI de Neonatología, me correspondió “recibir un mensaje de mejor comprensión”.....la muerte de un prematuro de 27 semanas y el llanto inconsolable de sus padres, abuela y una tía... *la pena por la partida tan prematura de un hijo... solo por llegar en forma prematura....*
- ⊙ *¿Por qué.....llegó antes...?*

# INTRODUCCIÓN.

- ◉ Preterm birth is a leading cause of perinatal mortality and morbidity, and despite considerable efforts, its rate in most countries has steadily increased, affecting approximately 15 million of the 187 million births worldwide.
- ◉ During the past decade, there has been relatively **middle progress** in understanding risk factors that underlie idiopathic spontaneous preterm birth.

# ¿POR QUÉ SE DESENCADENA EL TRABAJO DE PARTO PREMATURO?

**Etnia**  
**Tabaquismo**  
**IMC**  
**Distensión Uterina**  
**Actividad Física**  
**Agentes de Infección**  
**Receptores**  
**Mediadores Inflamatorios**  
**Stress Fetal**  
**Stress materno**  
**Hipertensión.**



# INTRODUCCIÓN.

- La evidencia actual sugiere que *varios procesos patogénicos* pueden desencadenar el PP espontáneo:
  - Activación prematura del eje HHS.
  - *Respuesta inflamatoria exagerada a la infección.*
  - Hemorragia decidual.
  - Distensión Uterina Patológica.

# RESPUESTA INFLAMATORIA EXAGERADA A LA INFECCIÓN.

- ◉ La patología infecto-contagiosa puede alterar el curso normal del embarazo en cualquiera de sus etapas.
- ◉ Datos clínicos y de laboratorio muestran actualmente\* una relación directa entre PP espontáneo y la presencia de agentes infecciosos a nivel genito-urinario y/o sistémico.
- ◉ Por tanto: determinadas infecciones representan un factor de riesgo y deben ser pesquisadas, caracterizadas y tratadas.

# EVIDENCIA.

*Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22:423.*

*Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001; :CD000490.*

*Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG 2009; 116:1315.*

*Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. Ann Periodontol 2001; 6:164.*

*Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. J Periodontol 2005; 76:161.*

*Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. J Perinat Med 1999; 27:5.*

*Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342:1500.*

# INFECCIONES COMO FACTOR DE RIESGO

- ◉ Infección urinaria / bacteriuria
- ◉ Vaginosis.
- ◉ *Invasión del Líquido Amniótico:*
  - ◉ *Sludge en LA.*
  - ◉ *RPM.*
  - ◉ Inicio trabajo de PP (*ITU; LA infectado; Corio-amnionitis*)
- ◉ *\*Colonización SGB*

***Interacción agente-hospedero:***

***Agente - mediadores de la inflamación - receptores***



# INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO / BACTERIURIA: PREVENCIÓN PRIMARIA.

Meta-análisis ( $n=2011$ )

- ◉ *Tratamiento* => disminución significativa RR=0.505 (A)
- ◉ *Primer control urocultivo alrededor de las 12 semanas, al menos dos en el embarazo y mensual en tratadas.*
- ◉ *ASM: 10.000\* ufc y/o >5 GB/campo de 400x*
  - \* Sensibilidad superior al 80%.
  - \*\*2-10% *B.asint.* / 30-50% de estas ITU.

ORACLE Collaborative group. *I randomized trial.* Lancet 2001;357:979-88.

MINISTERIO DE SALUD. *Guía Clínica Prevención Del Parto Prematuro.* Santiago, Minsal, 2010.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. (2008). *Epidemiology and causes of preterm birth.* Lancet.; 371(9606):75-84.

Iams JD, Romero R, Culhane JF et al (2008). *Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth.* Lancet.; 371(9607):164-75.

Clarridge J, Johnson J, Pezzlo M. *Cumitech 2b laboratory diagnosis of urinary tract infections,* ASM Press. 1998.

Comité de Microbiología, Sociedad Chilena de Infectología. *Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la infección urinaria.* Rev Chilena Infectol .;18:57- 63

# VAGINOSIS.

Tratamiento disminuye el PP por RPM (OR 0,14) en embarazadas con riesgo de PP (PP previo). Más en embarazadas de menos de 20s (OR 0,63).

- ◉ Muestra cérvico-vaginal (en F. de riesgo de PP).
- ◉ pH > 4,7; KOH (Gardnerella); Directo: Clue cells.
- ◉ Parece ser que el uso de clindamicina antes de las 20s ha dado mejores resultados (falta por determinar el peso de otros factores asociados).

*Jorge Sandoval Z.(1), Alberto Fica C.(2). Tratamiento y profilaxis antibiótica de patologías comunes en ginecologíaobstetricia. Rev Hosp Clín Univ Chile 2008; 19: 245 - 69*

*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.*

*McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotic for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007;1:CD000262.*

# INVASIÓN DEL L.A.

1. Actualmente se sabe que la presencia de corio-amnionitis clínica o sub-clínica es mucho más común en parto prematuro que en el de término.
2. Pudiendo dar cuenta de hasta el 50% del PP de menos de 30 semanas.

# INVASIÓN DEL L.A.

3. Factores inflamatorios y receptores celulares\* se activan con la presencia de agentes infecciosos en algunos hospederos, desencadenando el trabajo de parto o RPM.

\*Toll like receptors; factor NFkappaB; *IL1-6* y *8*; *TNF*; *GSF*; *Defensinas 1* y *2*; *calgranulinas A* y *C*.

4. Bacterias además de inducir la respuesta infalamatoria (*Pseudomonas*; *Staphylococcus*; *Streptococcus*; *Bacteroides*; *Enterobacter*) producen enzimas y toxinas que degradan las membranas fetales y estimulan la contracción uterina.

Lockwood CJ, Arcuri F, Toti P, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulate interleukin-8 expression in third trimester decidual cells: implications for the genesis of chorioamnionitis. *Am J Pathol* 2006; 169:1294.

Arcuri F, Toti P, Buchwalder L, et al. Mechanisms of leukocyte accumulation and activation in chorioamnionitis: interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha enhance colony stimulating factor 2 expression in term decidua. *Reprod Sci* 2009; 16:453.

Lei H, Furth EE, Kalluri R, et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest* 1996; 98:1971.

Lockwood CJ, Murk WK, Kayisli UA, et al. Regulation of interleukin-6 expression in human decidual cells and its potential role in chorioamnionitis. *Am J Pathol* 2010; 177:1755.

Lee SY, Buhimschi IA, Dulay AT, et al. IL-6 trans-signaling system in intra-amniotic inflammation, preterm birth, and preterm premature rupture of the membranes. *J Immunol* 2011; 186:3226.

Dudley DJ, Trautman MS, Araneo BA, et al. Decidual cell biosynthesis of interleukin-6: regulation by inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:884.

Fortunato SJ, Menon RP, Swan KF, Menon R. Inflammatory cytokine (interleukins 1, 6 and 8 and tumor necrosis factor-alpha) release from cultured human fetal membranes in response to endotoxic lipopolysaccharide mirrors amniotic fluid concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1855.

Lynch AM, Gibbs RS, Murphy JR, et al. Complement activation fragment Bb in early pregnancy and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:354.e1.

Sbarra AJ, Thomas GB, Cetrulo CL, et al. Effect of bacterial growth on the bursting pressure of fetal membranes in vitro. *Obstet Gynecol* 1987; 70:107.

Andrews WW, Haut JC, Goldenberg RL, et al. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:606.

# OBSERVACIÓN DE “SLUDGE”.

## EN PREVENCIÓN SECUNDARIA.

*Material denso hiper-ecogenico flotante en LA, observado durante cervicometría, mediante ecografía trans-vaginal en embarazadas con factores de riesgo de PP.*

1. CC: 1220 mujeres gestantes, 1574 ecografías transvaginales, 7,1% tenían sludge. PP se produjo en 7 casos y 0 controles ( $p = 0,006$ ).
2. Serie clínica 4 casos con Sludge e infección LA comprobada sin criterios clínicos de CA: en las 4 PP en 24 a 48h y CA demostrada en placenta.

⊙ **Sludge se asociaría a mayor riesgo de PP y sería un marcador temprano de CA.**

*A. Picard et al. Intra-Amniotic sludge observed at cervical ultrasound and the risk of preterm delivery. Ultrasound in Obst. and Gynecol 2013; 42 (Suppl .1): 77.*

*C. Paules et al. Amniotic fluid sludge to predict chorioamnionitis in extremely preterm labour. Ultrasound in Obst. and Gynecol 2014; 44 (Suppl .1): 285.*

# RPM.

- ◉ Niveles elevados de TNF inducen apoptosis de células epiteliales de las membranas amnióticas y como consecuencia RPM.
- ◉ *El uso de AB en la madre, disminuye la morbilidad infecciosa y retarda el trabajo de parto.*
- ◉ Reduce en forma significativa los marcadores de morbilidad NN.

*MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Prevención Del Parto Prematuro. Santiago, Minsal, 2010.*

*Lockwood CJ, Arcuri F, Toti P, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulate interleukin-8 expression in third trimester decidual cells: implications for the genesis of chorioamnionitis. Am J Pathol 2006; 169:1294.*

*Arcuri F, Toti P, Buchwalder L, et al. Mechanisms of leukocyte accumulation and activation in chorioamnionitis: interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha enhance colony stimulating factor 2 expression in term decidua. Reprod Sci 2009; 16:453.*

*Lei H, Furth EE, Kalluri R, et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. J Clin Invest 1996; 98:1971.*

# TRABAJO DE PP.

- Pacientes con síntoma de PP deben ser derivadas.
- Se debe identificar la causa y tratarla:
  - ITU.
  - Tocolisis si persiste TPP: Luego de una hora se debe realizar AMCT y buscar signos de invasión microbiana.

# AMNIOCENTESIS EN TRABAJO DE PARTO. INDICACIONES

1. Falla de respuesta a tocolisis
2. Sospecha de corioamnionitis: presencia de signos aislados que no configuran completamente el diagnóstico de corioamnionitis clínica:
  - Fiebre de origen no precisado
  - Taquicardia fetal
  - Taquicardia materna persistente
  - Leucocitosis materna ( $> 15.000$  leucocitos/mm<sup>3</sup>)
3. Dilatación cervical mayor a 3 cm al ingreso en trabajo de parto
4. Embarazo con DIU que no fue posible extraer en el primer trimestre
5. Embarazo con cerclaje electivo o de urgencia



# RESUMEN:

## INTERVENCIONES EN EL ÁREA INFECTO-CONTAGIOSA.

Factor de Riesgo	Grupo blanco	Edad G.	Laboratorio	Tratamiento
Inf. Tr. Urinario / Bacteriuria	Toda embarazada	12s	Urocultivo	<b>Nitrofurantoina</b> <i>100mg c/8h x 7d.</i> <i>SGB+: Profilaxis IP</i>
Vaginosis <i>Gardnerella; Candida; Tv..</i>	Embarazada con FR de PP.	20-24s.	Estudio de flujo <i>(Directo, KOH, pH).</i> <i>SGB; IST; PCR/cultivo</i>	Metronidazol <i>2g x 1v o 500mg c/8 x5d.</i> <i>Clindamicina??</i>
<i>Sludge en LA.</i> <i>Invasión LA 1</i>	<i>Embarazada con FR de PP, o SPP?</i>	<i>20-24s.</i>	<i>Hisopado Vaginal</i> <i>SGB; IST; PCR/cultivo</i>	<i>Azitromicina??</i> <i>Definir esquema AB eficaz.</i>
RPM	Toda embarazada	≥ 22s	<i>Hisopado Vaginal</i> <i>SGB; IST; PCR/cultivo</i>	Eritromicina + Ampicilina: 48h IV + 5d VO.
Inicio trabajo de PP <i>(ITU; Invasión LA 2)</i>	Persiste con contracciones o cuello < 25mm	≥ 22s	Urocultivo. <i>Fibronectina.</i> <i>HV: SGB; IST; PCR/cultivo</i>	ITU/bacteriuria: esquema AB.  <i>Definir esquema AB eficaz.</i>
Trabajo de PP mantenido <i>(Invasión LA 3)</i>	No responde a tocolisis primaria.	≥ 22s	Estudio de LA: CQ y Gram. <i>SGB; IST; PCR/cultivo</i>	Corio-amnionitis: esquema AB e interrupción embarazo. <i>Definir esquema AB eficaz.</i>
<i>*Colonización SGB</i> <i>Rol en RPM??</i>	<i>Toda embarazada</i>	<i>35-37s</i>	<i>Muestra vaginal y anal</i>	<i>PNC o Ampicilina IP</i>

# ***STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*** **(GRUPO B)**

- ⊙ Portación estimada: 10-30% *(n=350-1000)*
- ⊙ Infección en RN estimada: 4 a 20 /año (HPM);  
*con letalidad del 5 al 20% (n= 1 a 4).*
- ⊙ Cifras de sepsis en NN HPM: 70/969 *(8%)*
- ⊙ HC / LCR +: n=7 *(10%)*.

# NOVEDADES.

## Randomized Comparison of Nifedipine and Placebo in Fibronectin-Negative Women with Symptoms of Preterm Labor and a Short Cervix (APOSTEL-I Trial)

*Jolande Y. Vis, MD, PhD<sup>1,2</sup> Gert-Jan van Baaren, MD, MSc<sup>2</sup>*

*American Journal of Perinatology Vol. 32 No. 5/2015*

In women with symptoms of preterm labor, a cervical length between 15 and 30 mm, and negative fibronectin test result, placebo treatment is not inferior to tocolysis with nifedipine to postpone preterm delivery

- In these women, nifedipine might impair neonatal outcomes.
- We suggest expectant monitoring in symptomatic women with a cervix between 15 and 30 mm and a negative fibronectin test.

# NOVEDADES.

## Circulating Serum-Derived Microparticles Provide Novel Proteomic Biomarkers of Spontaneous Preterm Birth .

*Alan M. Ezrin, PhD1 Brian Brohman, BBA2., et al.*

*American Journal of Perinatology Vol. 32 No. 6/2015.*

- ◉ It is now generally accepted that serum microparticles (RNA and proteins) content during pregnancy may reflect the functional state of the gestational tissues (uterus, fetal membranes, and placenta) and response of maternal circulating leukocytes to such factors.
- ◉ In addition, patients with intraamniotic inflammation destined to PL, appear to present unique *amniotic fluid; vaginal-cervical secretion and serum* proteomic profiles

# CONCLUSIONES / PROPUESTAS.

1. Implementar las medidas definidas en la Norma Nacional.
  1. Urocultivo a todas las embarazadas.
  2. Estudio básico y tratamiento de Vaginosis, en FR PP+
  3. Cultivo y profilaxis de SGB a todas las embarazadas.
  4. Estudio básico de LA y tratamiento en PP y RPM.
2. Implementar nuevas técnicas de identificación de agentes, susceptibilidad y perfil inflamatorio
  1. Cultivo clásico; IST y PCR en **Vaginosis ; RPM y SPP-TPP.**
  2. Determinación de Sludge en riesgo de PP y estudio.
  3. Determinación de fibronectina, proteómica y mediadores inflamatorios en **SPP-TPP.**

*Screening to prevent spontaneous preterm birth.* Forbes. H, et al. *Health Technology Assessment 2009;* Vol. 13: No. 43

£15,688 for up to 34 weeks' gestation and £12,104 for up to 37 weeks v/s (\$15M v/s \$9.000 a \$200.000) diagnosis IL6: £ 9 to £ 216 for amniocentesis.