

¿Son útiles los antimicrobianos en pacientes con trabajo de parto prematuro, espontáneo, membranas intactas e infección bacteriana ascendente? Una revisión narrativa

Are antibiotics useful in patients with preterm and spontaneous labor, intact membranes and ascendant bacterial infection? A narrative review

Alfredo Ovalle S.^{1,2} y Enrique Oyarzún E.³

¹Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

²Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³Clínica Universidad de los Andes, Chile. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Biología de la Reproducción, Universidad de los Andes.

Los autores no tienen conflicto de interés.

El manuscrito no requirió financiamiento.

Recibido: 24 de junio de 2022 (segunda versión: 23 de agosto de 2022) / Aceptado: 22 de septiembre de 2022

Resumen

El parto prematuro (PP) es la principal causa de morbilidad/mortalidad perinatal y frecuentemente es espontáneo, con membranas intactas (MI). La infección intrauterina es su causa más común en un hospital público de Chile. Existe evidencia que la infección bacteriana ascendente desde la vagina es responsable de la infección/inflamación intraamniótica, del PP y de los resultados adversos maternos y perinatales. Esta revisión narrativa incluye ensayos controlados aleatorizados (ECAs), publicados en PubMed, Cochrane, Embase, Scielo, Science Direct, Wiley Online Library, sobre los mecanismos que intervienen en el ascenso de la infección vaginal, los factores infecciosos que participan en el resultado adverso materno-perinatal y la eficacia de los antimicrobianos en estos casos. Estos trabajos no recomiendan usar antimicrobianos profilácticos porque producen daño a corto y largo plazo en los hijos. Pero este resultado tiene sesgo porque no se evaluó la presencia de infección/inflamación subclínica, lo que disminuye el grado de recomendación. También existen ECAs, que erradican la infección/inflamación intraamniótica, reducen la morbilidad/mortalidad neonatal, pero son trabajos aislados, obtenidos de subanálisis, con bajo nivel de evidencia. Se requieren revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECAs con estudio de infección/inflamación subclínica para evaluar si son útiles los antimicrobianos en el PP espontáneo con MI.

Palabras clave: parto prematuro espontáneo con membranas intactas; terapia antimicrobiana; infección intraamniótica; resultados neonatales.

Abstract

Preterm labor (PL) is the leading cause of perinatal morbidity/mortality and is frequently spontaneous with intact membranes (IM). Intrauterine infection is its most common cause in a public hospital in Chile. There is evidence that ascending bacterial infection from the vagina is responsible for intraamniotic infection/inflammation, PL, and adverse maternal and perinatal outcomes. This narrative review includes randomized controlled trials (RCTs), published in PubMed, Cochrane, Embase, Scielo, Science Direct, Wiley Online Library on the mechanisms involved in the rise of vaginal infection, the infectious factors involved in adverse maternal-perinatal outcomes, and the efficacy of antibiotics in these cases. They do not recommend the use of prophylactic antibiotics because they cause short and long-term damage to children. But this result is biased because the presence of subclinical infection/inflammation was not evaluated, which lowers the degree of recommendation. There are also RCTs that eradicate intra-amniotic infection/inflammation, reduce neonatal morbidity/mortality, but they are isolated studies, obtained from subanalyses, with a low level of evidence. Systematic reviews and meta-analyses of RCTs with subclinical infection/inflammation study are required to assess whether antibiotics are useful in spontaneous PL with IM.

Keywords: spontaneous preterm labor with intact membranes; antibiotic therapy; intra-amniotic infection; neonatal outcomes.

Correspondencia a:

Alfredo Ovalle Salas
alfredoovalle@gmail.com

Abreviaturas

CH:	Corioamnionitis histológica
ECA:	Ensayo controlado aleatorizado
EN:	Enterocolitis necrosante
FCV:	Flujo cérvico-vaginal
FF:	Fibronectina fetal
HCSBA:	Hospital Clínico San Borja-Arriarán
HIV:	Hemorragia intraventricular
IBA:	Infección bacteriana ascendente
IEC:	Inflamación endocervical
IIA:	Inflamación intra-amniótica
ICV:	Infección cérvico-vaginal
IEC:	Inflamación endocervical
IMCA:	Invasión microbiana de la cavidad amniótica
LA:	Líquido amniótico
LPM:	Leucocitos polimorfonucleares
MI:	Membranas intactas
MF:	Muerte fetal
MMP-8:	Metaloproteinasas de matriz-8
PP:	Parto prematuro
PT:	Pretérmino
RA:	Resultados adversos
RN:	Recién nacido
RPC:	Reacción de polimerasa en cadena
RPM:	Rotura prematura de membranas
RS:	Revisión sistemática
SDR:	Síndrome de <i>distress</i> respiratorio
SRFI:	Síndrome de respuesta fetal inflamatoria
T:	Temprano (parto)
VA:	Vaginitis aeróbica
VB:	Vaginosis bacteriana

Introducción

El parto prematuro (PP), aquel que ocurre antes de las 37 semanas, es un problema de salud pública importante de la Obstetricia en todo el mundo. Es el principal responsable de la mortalidad perinatal y de la morbilidad neonatal, de las complicaciones neurológicas y respiratorias a largo plazo, y de los costos elevados por la permanencia de esos recién nacidos (RNs) y lactantes en las Unidades de Cuidados Intensivos¹⁻³. Aproximadamente 15 millones de niños/as nacen prematuros anualmente en todo el mundo, lo que indica una tasa global de nacimientos prematuros de alrededor de 11%³. En los países de bajos y medianos ingresos, sin embargo, la tasa de prematuridad es ascendente. En 184 países estudiados, la tasa de nacimientos prematuros oscila entre 5 y 18% de los RNs. En Chile, en el Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA), aumentó de 7% (año 2007) a 11% (año 2017)²⁻⁴.

Las complicaciones relacionadas con la prematuridad

son la principal causa de defunción en los niños bajo cinco años de edad en el mundo (un millón de muertes en 2015), y tres cuartas partes de esas muertes podrían prevenirse con intervenciones costo eficaces².

Los precursores de los nacimientos prematuros en embarazos únicos son: el trabajo de parto prematuro espontáneo, que puede ocurrir con membranas intactas (MI) o con rotura prematura de membranas (RPM) y el PP por indicación médica (materna, fetal o placentaria). Aproximadamente un tercio de los PPs son indicados y dos tercios son espontáneos, 40-45% con MI y 25-30% con RPM⁵. Los principales mecanismos causales de PP son: infección intraamniótica⁶, inflamación intraamniótica “estéril”^{7,8} y sobredistensión uterina⁹.

El incremento del PP en el HCSBA es principalmente por aumento del nacimiento espontáneo asociado a infección bacteriana ascendente (IBA) o inflamación, la que se presenta habitualmente sin síntomas o signos de infección. La IBA fue causa de 36% de los PP entre 22 y 34 semanas de gestación [tempranos (T)], de 51% de los PP T espontáneos, de 73,1% de los nacimientos antes de 26 semanas, de 41% de la mortalidad perinatal y de 38,2% de la muerte fetal (MF) en neonatos bajo 1.000 g de peso en este establecimiento^{4,10,11}.

En el PP espontáneo con RPM, la participación de la infección/inflamación y el beneficio del uso rutinario de antimicrobianos están demostrados por evidencia de buen nivel y abundante¹²⁻¹⁶. En cambio, en el PP espontáneo con MI, sin infección clínica, la evidencia publicada sobre la participación de la infección es infrecuente, no concluyente y se recomienda que los antimicrobianos no deben prescribirse rutinariamente por daño en los niños a corto y largo plazo¹⁷.

El objetivo de esta revisión narrativa es analizar la participación de los factores infecciosos bacterianos responsables del resultado adverso perinatal, en pacientes con PP espontáneo, embarazo único y MI, como son la microbiota de la infección intraamniótica o invasión microbiana de la cavidad amniótica (IMCA), la microbiota de la infección cérvico-vaginal (ICV), la inflamación intraamniótica (IIA), la virulencia microbiana, la infección/inflamación aguda placentaria [corioamnionitis histológica (CH), funisitis] y la respuesta fetal inflamatoria. El conocimiento de la fisiopatología de estas variables nos permitirá elegir la asociación antimicrobiana más eficaz y la posibilidad de reducir la morbilidad/mortalidad neonatal y secuelas en la infancia en estos casos.

Metodología

En esta revisión se seleccionaron meta-análisis y revisiones sistemáticas (RS), así como manuscritos destacados (estudios de cohorte o de caso-control con

riesgo muy bajo o bajo de sesgo, y con alta o moderada probabilidad de establecer una relación causal). La búsqueda se realizó en PubMed, Cochrane, Embase, Elsevier, Scielo, Science Direct y Wiley Online Library, desde 1989 en adelante. Además, se revisaron las recomendaciones de algunas organizaciones médicas de Obstetricia y Ginecología.

Como es muy probable que la RPM de pre término (PT) asociada a IBA, sea secundaria a la acción de las bacterias ascendentes sobre las membranas corioamnióticas^{18,19} y por la escasez de publicaciones que relacionan IMCA/ICV y CH/funisitis con resultados adversos maternos/perinatales en el PP con MI causado por IBA, en esta revisión ocuparemos estudios con RPM de PT por IBA como evidencia.

I. Mujeres embarazadas con trabajo de parto prematuro espontáneo, único, membranas intactas e infección bacteriana ascendente.

Datos generales

Definición de trabajo de parto prematuro

En los manuscritos revisados, hay una diversidad de definiciones de este concepto, algunas no incluyen acortamiento y dilatación cervical, factores que favorecen el ascenso microbiano a la cavidad amniótica, por lo que esta omisión puede constituir un sesgo. Por esto, en este estudio se seleccionaron manuscritos en que se definió el trabajo de PP como la presencia de cuatro o más contracciones uterinas en 30 minutos durante al menos 1 hora, más una longitud cervical ecográfica < de 5 mm y/o dilatación cervical de 1 a 3 cm²⁰. La amenaza de PP se consideró como la presencia de contracciones uterinas regulares, más al menos uno de los siguientes indicadores de modificación cervical: dilatación ≥ 2 cm, longitud por ecografía transvaginal ≤ 30 mm o prueba de fibronectina fetal (FF) positiva de secreciones cérvico-vaginales²¹.

Definiciones microbiológicas, inflamatorias y de lesiones placentarias inflamatorias

Infección cérvico-vaginal: infección bacteriana detectada en muestras del flujo cérvico-vaginal, como vaginosis bacteriana (VB) y/o vaginitis aeróbica (VA) y/o infección por micoplasmas genitales¹⁸, asociadas con un aumento en el recuento de leucocitos polimorfonucleares (LPM) > de 10 por campo 400x^{4,18,20,22}. La respuesta aumentada de LPN se llama inflamación cérvico-vaginal o endocervical. Esta inflamación también se diagnostica por concentraciones elevadas de interleukina (IL)-1 β y de FF²³. La FF es una glicoproteína de la matriz extracelular que se encuentra en las membranas amnióticas, la decidua y los citotrofoblastos. Se puede detectar en las secreciones cervicales y vaginales²⁴.

Vaginosis bacteriana: se caracteriza por la pérdida de especies de lactobacilos y su reemplazo por una microbiota de mayor diversidad y complejidad. Las técnicas de cultivo identifican algunas especies siendo las más frecuentes *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., cocáceas grampositivas, *Mobiluncus* spp. y *Mycoplasma hominis*⁴. El diagnóstico microbiológico se hace evaluando la tinción de Gram del flujo vaginal según el método propuesto por Nugent. Se consideró VA al cultivo de bacterias entéricas como *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp. o *Streptococcus agalactiae*²⁵. Los micoplasmas genitales se diagnostican por cultivo y contienen tres especies, *M. hominis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* (*Ureaplasma* spp)²⁶. Antes, el ureaplasma figuraba solo como *U. urealyticum*, nomenclatura antigua. Actualmente tiene las dos especies mencionadas siendo *U. parvum* la más frecuente²⁶.

Se define la *invasión microbiana* de la cavidad amniótica como la infección intraamniótica detectada por cultivo o reacción de polimerasa en cadena (RPC) del líquido amniótico (LA), muestra obtenida por amniocentesis transabdominal. Cuando no tiene síntomas y/o signos clínicos de infección se denomina IMCA subclínica^{4,18,25}.

La *inflamación intraamniótica*, se define como una concentración elevada de IL-6 o metaloproteína de matriz-8 (MMP-8) en el LA. Se asocia habitualmente con la IMCA. En ausencia de microorganismos demostrables detectados por cultivo o RPC se llama inflamación estéril²⁴.

La *corioamnionitis histológica* se define como la presencia de LPM infiltrando las membranas fetales o la placa subcoriónica, con o sin necrosis¹⁸.

La *funisitis* se define como la inflamación aguda en el cordón umbilical, caracterizada por infiltración de LPM en las paredes del vaso umbilical o gelatina de Wharton, asociada a espasmo vascular y trombosis¹⁵.

La *corioamnionitis clínica* se definió, de acuerdo con los criterios propuestos por Gibbs y asociados, como la elevación de la temperatura a 38°C y dos o más de los siguientes criterios: sensibilidad uterina, secreción vaginal maloliente y leucocitos > de 15.000 células/mm³¹⁵. La *corioamnionitis subclínica* o corioamnionitis es una infección intraamniótica sin manifestaciones clínicas de infección, habitualmente presente en el PP, con o sin RPM, y que se diagnostica por los hallazgos inflamatorios placentarios y/o cultivo/RPC positivos. Es sinónimo de IMCA subclínica.

La *endometritis purpural* se definió como la elevación de la temperatura axilar a 38° C o más en dos tomas (separadas por más de 4 h), asociada con sensibilidad uterina y loquios turbios de mal olor y sin otra causa aparente de infección²⁰.

Tabla 1. Prevalencia, diagnóstico y microbiota de la ICV/IMCA

Estudio	Prevalencia	Diagnóstico	Microbiota del LA
Ovalle y cols., 2000 ¹⁸ HCSBA Chile 63 pacientes	Embarazos 24 - 34 s IMCA 24%; ICV 64%, ICV sin IMCA 40%, VB 68%	IMCA*: cultivo de LA positivo VB: criterios de Nugent	<i>U. urealyticum</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>F. nucleatum</i>
Di Giulio y cols., 2008 ²⁷ Hospital Detroit EE.UU 166 pacientes	Embarazos 18 - 35 s IMCA 15%	IMCA*: cultivo y RPC de LA positivos	<i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma</i> sp, <i>S. agalactiae</i> , <i>Prevotella</i> sp, <i>F. nucleatum</i> , <i>Peptostreptococcus</i> sp, <i>G. vaginalis</i>
Oyarzún y cols., 1998 ²⁸ Hospital Clínico UC Chile 73 pacientes	Embarazos 22 - 36 s IMCA: 12% y 46 %	IMCA*: cultivo y RPC de LA positivos	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Fusobacterium</i> sp, <i>U. urealyticum</i> , <i>H. influenzae</i>
Romero y cols., 1993 ²⁹ NICHD EE.UU. 277 pacientes	Embarazos 24 - 34 s 6 centros perinatales IMCA: 5,8%	IMCA*: cultivo de LA positivo	-
Romero y cols., 1989 ³⁰ Hospital Yale-New Haven EE.UU. 264 pacientes	IMCA: 9,1%	IMCA*: cultivo de LA positivo	<i>U. urealyticum</i> , <i>Fusobacterium</i> sp, <i>M. hominis</i>
Skoll y cols., 1989 ³¹ Hospital de Memphis EE.UU. 127 pacientes	Embarazos 20 - 35 s IMCA: 5,5%	IMCA*: cultivo de LA positivo	-
Combs y cols., 2015 ²¹ Obstetrix Collaborative Research Network EE.UU. 23 centros perinatales	Embarazos 22 - 36,6 s IMCA: 15%	IMCA*: cultivo y RPC de LA positivos	-
Armer y cols., 1991 ³² Revisión de 16 estudios	IMCA: entre 0 y 61%	IMCA*: cultivo de LA positivo	-
Goffinet y cols., 2003 ³³ Saint Vincent-de-Paul hospital Paris Francia 354 pacientes	Embarazos 24 - 34 s VB: 12,8%	VB : criterios de Nugent	-

Muestra de LA obtenida por amniocentesis. LA: líquido amniótico. RPC: reacción de polimerasa en cadena. ICV: infección cérvico-vaginal. IMCA: invasión microbiana de la cavidad amniótica. VB: vaginosis bacteriana.

Prevalencia, método diagnóstico y microbiota de la infección cérvicovaginal/invasión microbiana de la cavidad amniótica subclínicas, de acuerdo a evidencia estudiada. Microorganismos más frecuentes aislados del líquido amniótico

Ver Tabla 1.

Fisiopatología de la infección bacteriana ascendente e IMCA. Evidencia

a) *Modelo animal de infección/inflamación ascendente y de PP.* En ratas gestantes se inoculó por vía vaginal *E. coli*. El ascenso bacteriano se controló mediante tinción de la bacteria con un trazador lipófilo. El PP dependió de la dosis de *E. coli* administrada. Los cuernos uterinos proximales tuvieron mayor concentración de *E. coli* en comparación con los cuernos uterinos distales y se detectó esta bacteria en el útero, en las membranas y en la placenta. A las 6 h de la inoculación el compromiso

fue parcial y a las 24 h los cultivos de todos los sitios de muestra fueron positivos para *E. coli*³⁴.

En otro estudio, ratas preñadas recibieron por vía vaginal dos cepas de *E. coli* bioluminiscentes, *E. coli* K12 MG1655-lux (cepa de laboratorio no patógena) y *E. coli* K1 A192PP-lux2 (cepa patógena) capaz de causar meningitis neonatal y sepsis en ratas recién nacidas, o solución salina tamponada con fosfato, seguido de imágenes bioluminiscentes de todo el cuerpo. La administración de *E. coli* K12 o *E. coli* K1 condujo al ascenso bacteriano a la cavidad uterina, pero solo *E. coli* K1 indujo el PP. La administración intravaginal de *E. coli* K1 en comparación con los controles, aumentó significativamente las crías con inflamación cerebral y nacidas muertas³⁵.

b) *Papel de Ureaplasma vaginal.* Aunque los micoplasmas genitales se encuentran con frecuencia en el LA de mujeres con trabajo de PP y en la RPM de pretérmino

(PT) también son microorganismos vaginales comensales, particularmente *Ureaplasma* sp, que se puede encontrar en la vagina hasta en 66% de las mujeres embarazadas con parto a término. No está claro por qué los micoplasmas genitales pueden ascender por el cuello uterino y colonizar el espacio intraamniótico en algunos embarazos y permanecer benignos en otros³⁶.

c) Ascenso de *U. urealyticum* vaginal. En ratas preñadas se inoculó por vía vaginal *U. urealyticum*, y no se desarrolló infección. Sin embargo, cuando se les adicionó un patógeno viral, *U. urealyticum* se detectó en la decidua³⁷.

Un estudio³⁸ prospectivo realizado en el HCSBA (año 2005), en 91 pacientes con RPM de PT entre 24 y 34 semanas de embarazo y sin trabajo de parto, tratadas con clindamicina + gentamicina, encontró que cuando *U. urealyticum* se aisló de la IMCA asociado con otras bacterias, la infección/inflamación placentaria fue mayor que con IMCA por *U. urealyticum* aislado como bacteria única: CH aguda (88%) y funisitis (80%) vs (53%) y (39%), respectivamente $p < 0,01$. Pero no hay estudios que demuestren que pacientes con ICV por *U. urealyticum* asociado con infecciones como VB o infecciones de transmisión sexual tengan mayor frecuencia de IMCA y ni resultados adversos por esta bacteria. Aunque la mayoría de los estudios que encuentran *Ureaplasma* sp. no logran diferenciar entre *U. urealyticum* y *U. parvum*, en aquellos en que *U. parvum* se aisló más frecuentemente existió asociación significativa con PP. Se necesitan más trabajos para identificar los rasgos de virulencia específicos de la cepa de *U. parvum* causante de PP.

d) Papel de *Streptococcus agalactiae* vaginal. La colonización de *S. agalactiae* en el aparato reproductor inferior no siempre produce PP. Recientemente, se han esclarecido los mecanismos que permiten el ascenso de *S. agalactiae* por el cuello uterino en algunos embarazos. Se encontró que las cepas de *S. agalactiae* aisladas de casos de PP tienen una mayor actividad de la hialuronidasa, factor de virulencia particular que les permite ascender por el cuello uterino. Además, pueden alterar el sistema inmunológico uterino, en ratones³⁹.

e) Importancia de la respuesta inflamatoria aumentada de VB, de VA y de infecciones por micoplasmas. El PP por IBA se asocia con la inflamación presente en las ICV²³. Las concentraciones de IL-1 β elevadas encontradas en la muestra del flujo cérvico-vaginal (FCV) a mediados del 2º trimestre del embarazo, se correlacionan con la FF cuantitativa y con las mujeres que tienen PP. Esta observación sugiere que el PP puede caracterizarse por inflamación coriodesidual mantenida.

f) Simultaneidad y similitud entre las bacterias encontradas en la placenta y en las membranas fetales y las aisladas en la microbiota vaginal. En un estudio efectuado por el grupo de Medicina Materno-Fetal, del NIH de E.U.A. (año 2019)⁴⁰, la mayoría de las mujeres con IMCA, diagnosticada por cultivo y por RPC, tenían bacterias similares en LA y en la vagina, muestras tomadas simultáneamente. La IMCA se definió como un cultivo positivo a concentraciones elevadas de IL-6 $> 2,6$ ng/mL en LA y/o corioamnionitis/funisitis histológicas agudas. Los microorganismos aislados en ambos sitios fueron *U. urealyticum*, *E. coli* y *S. agalactiae*. Los organismos más comúnmente aislados del LA de mujeres con PP y MI corresponden a reconocidos taxones vaginales como *M. hominis*, *U. parvum*, *U. urealyticum*, *S. agalactiae*, *Fusobacterium* sp y *G. vaginalis*⁴¹. Sugieren que un cambio en la microbiota vaginal, como VB o infección como *Neisseria gonorrhoeae*, aumenta el riesgo de PP^{42,43}.

g) Hallazgos clínicos que sugieren ascenso de las ICV. Apoyan esta hipótesis, la mayor frecuencia de CH aguda en el sitio de rotura de las membranas cerca del cuello uterino en el estudio placentario de pacientes con RPM de PT. En los embarazos gemelares, la existencia de mayor frecuencia de CH y de IMCA en el primer gemelo¹⁹. Una menor frecuencia de RPM se observa en pacientes con trabajo de PP con MI tratadas con antimicrobianos. En cohorte de 79 pacientes aleatorizadas a recibir clindamicina + gentamicina/placebo, estudio realizado en el HCSBA (año 2006), en un sub análisis, las mujeres con infección/inflamación vaginal, VB o VA, o micoplasmas genitales, con aumento del recuento de LPM $>$ de 10 por campo 400x (incremento de la inflamación) y con cultivo de LA negativo, tuvieron menor frecuencia de RPM posterior al tratamiento antimicrobiano que aquellas que recibieron placebo (2,6 vs 25 % $p = 0,007$)²⁰. Se postula que la RPM es secundaria a la acción de las bacterias ascendentes sobre las membranas corioamnióticas.

Relación entre infección cérvico-vaginal/invasión microbiana de la cavidad amniótica subclínicas y resultados adversos maternos, perinatales.

Evidencia

En el HCSBA¹⁸ (año 2000), en una serie prospectiva de 63 mujeres embarazadas con RPM $<$ 34 semanas, sin trabajo de parto, tratadas con clindamicina + gentamicina, la infección materna (corioamnionitis clínica, endometritis puerperal) se presentó más frecuentemente en los casos con IMCA e ICV (28%), que en aquellos con ICV y sin IMCA (16%) y que en aquellos sin infección (0%) ($p < 0,05$). La infección neonatal (sepsis, neumonía, enterocolitis necrosante-EN) ocurrió más frecuentemente en los casos con IMCA e ICV (20%), que en aquellos con ICV y sin IMCA (5%) y que en aquellos sin infección

(0%) ($p < 0,05$). No tener ICV en esta serie significó disminución de la posibilidad de infección materna/neonatal. La latencia desde la admisión al parto en las mujeres con IMCA e ICV fue más breve (5,4 días), que en aquellas con ICV y sin IMCA (14,1 días) y que en aquellas sin infección (14,8 días) ($p < 0,0001$).

En otra serie de 264 mujeres embarazadas con PP y MI³⁰ en el Hospital Yale-New Haven (año 1989), de todas las pacientes con IMCA, 9,1% (24/264) tuvieron PP. La corioamnionitis clínica estuvo presente en 12,5% de estas mujeres. Las pacientes con cultivos de LA positivos tenían menor edad gestacional y una dilatación cervical más avanzada al ingreso que las mujeres con cultivos negativos. Sus RN prematuros tuvieron mayor incidencia de síndrome de *distress* respiratorio (SDR) y complicaciones infecciosas que aquellos hijos prematuros de mujeres con cultivo de LA negativo.

En otro estudio en el Hospital de Memphis (año 1989) con 127 mujeres gestantes entre 20 y 35 semanas y con PP y MI³¹, aquellas con IMCA presentaron un período de latencia menor desde la amniocentesis hasta el parto (4,4 días versus 28,6 días) y probabilidad significativamente mayor de nacimientos prematuros (100 vs. 52,5%), en comparación con las pacientes con cultivos negativos.

Factores infecciosos y lesiones placentarias inflamatorias que aumentan la frecuencia y gravedad del resultado adverso materno/neonatal. Evidencia

a) *Virulencia bacteriana* En un trabajo prospectivo realizado en el HCSBA³⁸ (año 2005), 91 pacientes incluidas con RPM de PT entre 24 y 34 semanas de embarazo y sin trabajo de parto, tratadas con clindamicina + gentamicina, se estudiaron los resultados adversos (RA) maternos/neonatales según el microorganismo aislado del LA. Las pacientes con *S. agalactiae* o *F. nucleatum* o *H. influenzae*, tuvieron mayor frecuencia y gravedad de RA no obstante el uso de antimicrobianos. Aquellas mujeres con IMCA por las bacterias mencionadas, en comparación con, aquellas con IMCA por *U. urealyticum*, y aquellas sin IMCA y sin ICV, tuvieron mayor frecuencia de, corioamnionitis clínica: 46 vs 0 vs 0% ($p < 0,001$), parto dentro de las 48 h del ingreso: 64 vs 21 vs 3% ($p < 0,0001$), parto dentro de los 7 días: 91 vs 53 vs 14%, respectivamente ($p < 0,0001$) y menor latencia al parto: (2,8 días) vs (10,1 días) vs (18 días) ($p < 0,0001$). Los neonatos en el grupo con IMCA por *S. agalactiae*, o por *F. nucleatum* o por *H. influenzae* tuvieron mayor frecuencia de infección grave (sepsis, neumonía, EN): 36 vs 5 vs 0% ($p < 0,01$), asfixia grave (Apgar de 3 puntos o menos a los 5 minutos): 36 vs 0 vs 0% ($p < 0,01$) y muerte neonatal: 46 vs 5 vs 0% ($p < 0,01$), respectivamente. Este estudio sugiere que *S. agalactiae*, *F. nucleatum* y *H. influenzae* aislados del LA, representan bacterias de alta virulencia, por la mayor frecuencia e intensidad de RA.

Ureaplasma spp. se ha asociado con PP y con enfermedad pulmonar crónica del infante⁴⁴. Sin embargo, cuando está presente en la cavidad amniótica como única bacteria etiológica, es menos frecuente su asociación con otras RA. Otras bacterias causantes de morbilidad/mortalidad neonatal aisladas de la cavidad amniótica de pacientes con RPM son *E. coli*⁴⁵ y *Morganella morganii*⁴⁶.

b) *Síndrome de respuesta fetal inflamatoria (SRFI)*. Se definió como la elevación de IL-6 en sangre de cordón umbilical > 11 pg/mL, inicialmente en pacientes con IMCA que presentaban trabajo de PP con MI o RPM sin trabajo de parto asociada con respuesta inflamatoria local o sistémica fetal (año 1998)⁴⁷. Pero, posteriormente se pudo observar SRFI en otras pacientes (año 2020)⁴⁸. Los RNs con SRFI tienen una tasa más alta de complicaciones, que los nacidos sin SRFI. La respuesta inflamatoria causada por la IMCA conduce a una injuria orgánica multisistémica asociada con morbimortalidad neonatal como sepsis, SDR, neumonía, hemorragia intraventricular (HIV) displasia broncopulmonar, y daños posteriores como, leucomalacia periventricular, parálisis cerebral, enfermedad crónica pulmonar y EN⁴⁹⁻⁵². Los RAs obstétricos neonatales encontrados en la IMCA por *S. agalactiae*, *F. nucleatum* o *H. influenzae* en el estudio referido anteriormente, permiten sugerir que el mayor daño en estos casos, además de la mayor virulencia, podría ocurrir porque estos microorganismos causan mayor respuesta inflamatoria fetal. Esta afirmación se puede sostener por los siguientes hallazgos encontrados en este estudio: la corioamnionitis clínica se presentó en la mitad de los casos de IMCA por *S. agalactiae*, *F. nucleatum* o *H. influenzae* y se ha demostrado que la concentración de IL-6 se eleva en la vena umbilical del RN cuya madre tiene corioamnionitis clínica⁵². En segundo lugar, la CH apareció en todas las placentas y la funisitis fue más frecuente en las mujeres embarazadas con estas bacterias de cepas agresivas y se ha demostrado que la funisitis es manifestación histológica del SRFI⁵³. Además, en las mujeres con IMCA por *S. agalactiae*, *F. nucleatum* o *H. influenzae*, el intervalo admisión-parto fue más breve y los partos dentro de las 48 h y dentro de los siete días desde la admisión fueron significativamente más frecuentes, que en las pacientes con infección por otras bacterias únicas o asociadas, o por *U. urealyticum*, y que en las mujeres embarazadas sin infección. Y por último, se sabe que el aumento de la respuesta fetal sistémica de citoquinas proinflamatorias en mujeres con IMCA es seguido por el desencadenamiento inmediato del PP⁵⁴.

c) *Corioamnionitis histológica, funisitis*. En un estudio prospectivo realizado en el HCSBA (año 1998) se incluyeron 71 mujeres embarazadas entre 24 y 34 semanas, con RPM, sin infección clínica, con estudio histológico

placentario, y de gestación tratadas con clindamicina + gentamicina. La CH (58%) y la funisitis (37%) fueron los hallazgos más frecuentes encontrados en estas placentas. Las lesiones histológicas se presentaron asociadas con IMCA y/o ICV. La CH aguda vs placentas sin CH se relacionó con infección materna (corioamnionitis clínica, endometritis puerperal): 32 vs 3% ($p < 0,01$) e infección neonatal (neumonía, sepsis, EN): 27 vs 0% ($p < 0,01$). La funisitis aguda vs placentas sin funisitis se relacionó con muerte neonatal: 29 vs 7% ($p < 0,05$), asfisia grave: 33 vs 9% ($p < 0,01$) e infección neonatal: 29 vs 7% ($p < 0,05$)⁵⁵. Cuando el microbio infecta el LA, la infección/inflamación de las membranas corioamnióticas (CH) ocurre prontamente. Luego, comprometiendo la gelatina de Warthon del cordón umbilical, la infección/inflamación se propaga desde la periferia del cordón hacia el centro, comprometiendo los vasos y finalmente el feto⁵⁶. Esto explica por qué la funisitis se asocia con efectos adversos más frecuentes y graves en el feto/neonato.

En aquel trabajo realizado en el HCSBA en el año 2005, anteriormente mencionado, con 91 mujeres embarazadas incluidas entre 24 y 34 semanas de gestación y RPM, tratadas con clindamicina + gentamicina, las pacientes con IMCA por *S. agalactiae*, *F. nucleatum*, *H. influenzae* o por otras bacterias únicas o asociadas, tuvieron más frecuentemente CH (100 vs 88%) y funisitis (64 vs 80%), que las pacientes con ICV/sin IMCA y sin IMCA/sin ICV (17 vs 4%), $p < 0,001$ ³⁸.

En relación a la evidencia presentada en la parte I, se concluye que:

- a) La IMCA resulta de la ICV que asciende al interior de la cavidad amniótica.
- b) Los resultados adversos obstétricos y especialmente los neonatales en pacientes con PP y MI, dependen de la existencia de IMCA y/o ICV, de la virulencia de los microorganismos aislados, del compromiso inflamatorio/infeccioso de la placenta (CH, funisitis), de la inflamación intraamniótica y de la respuesta fetal inflamatoria, mecanismos que son interdependientes entre sí.
- c) La infección/inflamación se presenta en estos casos habitualmente sin síntomas ni signos de infección, solo como trabajo de PP.
- d) La terapia antimicrobiana adecuada deberá ser eficiente para tratar todos estos factores.

II. Uso de antimicrobianos en pacientes con trabajo de parto prematuro espontáneo y membranas intactas, por infección bacteriana ascendente. Evidencia

En este segmento se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios seleccionados, controlados, aleatorios, que compararon antimicrobianos profilácticos o

regímenes de antimicrobianos, entre sí o con placebo o sin tratamiento, en mujeres con PP y MI, y recomendaciones de sociedades científicas sobre uso antimicrobianos en el PP con MI.

Revisión Sistemática Cochrane Flenady 2013⁵⁷

Es la revisión más importante por el número de ensayos ($n: 14$) y población incluida ($n: 7.837$ mujeres y niños), donde el estudio ORACLE II ($n: 6.295$ casos-80,3%) prevalece en el resultado. Esta revisión incluye ECAs, de uno o varios centros médicos, sin o bajo riesgo de sesgo, de mujeres embarazadas en trabajo de PP (entre 20 y 36.6 semanas de gestación) y con MI (Tabla 2).

Resultados. La mortalidad perinatal o infantil no se modificó con el uso de cualquier antimicrobiano profiláctico en comparación con ninguna antibioterapia. Sin embargo, aumentó la muerte neonatal de mujeres que recibieron antimicrobianos profilácticos en comparación con placebo (RR 1,57, IC de 95%: 1,03 a 2,40). No hubo reducción del PP ni de otros resultados clínicamente importantes a corto plazo para el lactante. Hubo un aumento no significativo en cualquier deterioro funcional (RR 1,10, IC de 95 % 0,99 a 1,23) y en parálisis cerebral (PC) (RR 1,82, IC de 95% 0,99 a 3,34), comparando cualquier antimicrobiano con placebo. En el análisis de subgrupos, la PC aumentó significativamente en lactantes de mujeres tratadas con macrólidos y β -lactámicos combinados vs placebo (RR 2,83, IC del 95%: 1,02 a 7,88). La infección materna se redujo con el uso de cualquier antimicrobiano profiláctico en comparación con el placebo (RR 0,74; IC de 95%: 0,63 a 0,86) y con cualquier antimicrobiano β -lactámico en comparación con ningún β -lactámico (RR 0,80, IC del 95%: 0,69 a 0,92). Esta revisión demostró que el uso de antimicrobianos profilácticos en mujeres con trabajo de PP y MI no produce beneficio alguno en los resultados neonatales importantes, aunque la infección materna puede reducirse. Preocupa el hallazgo de daño a corto y largo plazo para los hijos de madres expuestas a los antimicrobianos. La evidencia respalda que no se deben administrar antimicrobianos rutinariamente a las mujeres en trabajo de PP con MI en ausencia de signos evidentes de infección.

Comentarios y reparos de esta revisión

a) *Ausencia de estudio microbiológico del flujo cérvico-vaginal y del LA.* El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de los antimicrobianos administrados profilácticamente en mujeres con trabajo de PP y MI, en los resultados maternos/neonatales, sin considerar la infección/inflamación subclínica en la madre. La infección clínica fue excluida. Lo anterior constituye un sesgo porque ya hemos demostrado que el trabajo de PP se asocia frecuentemente con infección/inflamación subclínica.

Tabla 2. Esquemas de antimicrobianos usados. Revisión Sistemática Cochrane 2013

Estudio	Esquema con antimicrobianos únicos
Reimer ⁵⁸ 1999, Alemania, ECA, 129 pacientes	Mezlocilina intravenosa (IV) durante 3 días vs placebo
Gordon ⁵⁹ 1995, Universidad del Estado de Ohio, E.U.A., ECA, 117 pacientes 24-34s	Ceftizoxima (cefalosporina de tercera generación) IV durante 5 días vs placebo
McGregor ⁶⁰ 1991, Denver, Colorado, E.U.A. ECA, 117 mujeres < de 35s	Clindamicina durante 6 días, IV 2 días y vía oral (VO) 4 días vs placebo
Rajael ⁶¹ 2006, Irán, ECA, 80 mujeres, 26-34s	Eritromicina VO durante 10 días vs placebo Esquema con antimicrobianos asociados:
Oracle II ¹⁷ 2001, multicéntrico, E.U.A., ECA, 6.295 pacientes < de 37s	Eritromicina + amoxicilina/ácido clavulánico o eritromicina o amoxicilina/ácido clavulánico, antimicrobianos orales por 10 días vs placebo
Cox ⁶² , Dallas, E.U.A., ECA, 86 pacientes 24-35s	Ampicilina-sulbactam/ácido clavulánico IV durante 2 días, luego ampicilina/ácido clavulánico VO x 5 días
Keuchkerian ⁶³ , 2005, Montevideo, Uruguay, ECA, 96 pacientes 24-34s,	Amoxicilina/sulbactam durante 7 días, IV 2 días y oral 5 días vs placebo
Newton ⁶⁴ , 1989, San Antonio, Texas, E.U.A., ECA, 103 pacientes, 24-35s	Ampicilina IV durante 3 días seguido de eritromicina VO durante 7 días vs placebo
Norman ⁶⁵ , 1994, 3 centros en Sudáfrica, ECA 82 pacientes, 26-34s	Ampicilina IV durante 2 días, seguido de amoxicilina + metronidazol durante 5 días vs placebo
Oyarzún ⁶⁶ , 1998, Santiago, Chile, ECA, 126 pacientes, 22-36s	Amoxicilina + eritromicina VO durante 7 días vs placebo
Newton ⁶⁷ , 1991, San Antonio, Texas, E.U.A., ECA, 91 pacientes 24-34s	Ampicilina/sulbactam IV durante 3 días vs placebo
Romero ²⁹ , 1993, 4 centros E.U.A., ECA 227 pacientes, 24-34s	Ampicilina + eritromicina IV durante 2 días, seguido de amoxicilina + eritromicina VO durante 5 días vs placebo
Svare ⁶⁸ , 1997, 6 centros Dinamarca, ECA, 112 pacientes, 26-34s	Ampicilina + metronidazol IV 1 día, seguido de ampicilina + metronidazol VO durante 7 días vs placebo
Watts ⁶⁹ , 1994, Washington, Seattle, E.U.A., ECA, 56 pacientes, < de 34s	Mezlocilina IV 5 días, luego eritromicina VO por 10 días vs placebo

IV, intravenosa; IM, intramuscular; VO, vía oral; s, semanas.

b) *Esquema de antimicrobianos insuficientes.* Cuatro de los manuscritos de esta revisión usaron un antimicrobiano (mezlocilina, ceftizoxima, clindamicina, eritromicina)⁵⁸⁻⁶¹, terapia ineficiente para tratar los variados microorganismos que infectan la cavidad amniótica y que generalmente se presentan asociados. En esta revisión sistemática solo dos asociaciones de antimicrobianos son eficientes contra la mayoría de los agentes etiológicos descritos en la IMCA/ICV, mezlocilina IV seguido de eritromicina VO⁶⁹ y eritromicina + amoxicilina/ácido clavulánico por 10 días¹⁷. Es decir, 20,5% de las pacientes (1.607/7.837), recibieron terapia antimicrobiana eficiente. Sin embargo, de acuerdo al mayor riesgo de EN neonatal encontrado con el uso amoxicilina/ácido clavulánico en Oracle I, este antimicrobiano debiera evitarse¹⁷.

c) *Diferentes criterios de inclusión de pacientes.* Definición amplia de trabajo de PP. En el estudio ORACLE II, que aportó 80,3% de las pacientes de esta revisión, se incluyeron mujeres embarazadas con MI que estaban en presunto trabajo de PP (diagnóstico efectuado por diferentes médicos tratantes) o en trabajo de PP definitivo. Este distinto criterio constituye una limitación en el diseño y ejecución del estudio porque la frecuencia

de IMCA/ICV suele ser diferente en estos grupos. La edad gestacional puede constituir riesgo de sesgo porque aquellos estudios que incluyen embarazos hasta las 36,6 semanas de gestación podrían tener menor frecuencia de IMCA/ICV. Admisión de nacimientos múltiples^{61,66}: la fisiopatología del PP en el embarazo múltiple es diferente de la que ocurre en el embarazo único.

Resultados en la infancia después de la prescripción de antimicrobianos a mujeres embarazadas con trabajo de parto prematuro espontáneo MI: seguimiento a 7 años del ensayo ORACLE II, Kenyon 2008⁷⁰

Se evaluó a los 7 años de edad el estado de salud de niños nacidos de mujeres con PP y MI después de la exposición a eritromicina + amoxicilina/ácido clavulánico ó eritromicina ó amoxicilina/ácido clavulánico, que habían completado el estudio ORACLE II y que eran elegibles para el seguimiento con un cuestionario estructurado para padres. El resultado incluyó 3.196 (71%) niños elegibles. Una mayor proporción de niños cuyas madres recibieron eritromicina, con o sin amoxicilina/ácido clavulánico, tuvo algún deterioro funcional en comparación con aquellos cuyas madres no recibieron eritromicina 42,3 vs 38,3%,

OR 1,18, (IC 95% 1,02-1,37). Los niños/niñas cuyas madres recibieron eritromicina o amoxicilina/ácido clavulánico desarrollaron más parálisis cerebral que los nacidos de madres que no recibieron eritromicina o amoxicilina/ácido clavulánico, (eritromicina: 3,3 vs 1,7%, OR 1,93, (IC 95% 1,21-3,09); amoxicilina/ácido clavulánico: 3,2 vs 1,9%, OR 1,69, (IC 95%, 1,07-2,67). No se observaron efectos, con ninguno de los antimicrobianos, sobre el número de muertes, otras afecciones médicas, patrones de comportamiento o logros educativos. Se concluyó que la prescripción de eritromicina en mujeres con trabajo de PP espontáneo y MI se asoció con un aumento del deterioro funcional en sus hijos a los 7 años de edad. El riesgo de parálisis cerebral, aunque fue bajo, aumentó con cualquiera de los antimicrobianos.

Meta-análisis. Terapia con antimicrobianos para el tratamiento del trabajo de parto prematuro con MI, Thorp 2002⁷¹

Esta revisión analizó los datos de 14 ECAs y un estudio observacional incluyendo nueve trabajos contenidos en la revisión sistemática de Cochrane. Se calificó la calidad de los artículos individuales y la solidez de la evidencia sobre el beneficio de los antimicrobianos. Sus resultados mostraron mejoría en la prolongación del embarazo, edad gestacional y peso de nacimiento; sin embargo, no hubo demostración de efectos positivos en la morbi-mortalidad neonatal. En suma, los beneficios de los antimicrobianos son limitados y existe incertidumbre sobre el agente, la vía, la dosis y la duración óptima de la terapia.

La administración de antimicrobianos puede erradicar la infección o la inflamación intraamniótica en un subgrupo de pacientes con trabajo de parto prematuro y MI, Yoon 2019⁷²

En este estudio retrospectivo se incluyeron mujeres con trabajo de PP y MI, entre 20 y 34 semanas de gestación, admitidas en el Hospital Nacional Universitario de Seúl, quienes presentaron IMCA o IIA, en LA obtenido por amniocentesis, y que se trataron con la asociación antimicrobiana de ceftriaxona + claritromicina + metronidazol^{24,72}. La IMCA se definió como un cultivo o RPC de LA positivos y se sospechó IIA con recuento elevado de leucocitos en LA (\geq de 19 células/mm), o resultado positivo (\geq 23 ng/mL) de una prueba rápida (ELISA) para MMP-8. El diagnóstico final de IIA se realizó con \geq 2,6 ng/mL de IL-6 en LA almacenado. El éxito del tratamiento se definió como la erradicación de la infección y/o de la inflamación (evaluada por amniocentesis semanal) o el parto \geq 37 semanas. Veintiun mujeres embarazadas (42%) parieron, luego de administrados los antimicrobianos, en la primera semana de admisión, y no tuvieron amniocentesis de seguimiento. La erradicación de la inflamación/infección

intraamniótica se logró en 84% (16/19) de las pacientes que se controlaron con amniocentesis, incluyendo una mujer embarazada que llegó a término. Sin embargo, de todas las pacientes que recibieron antimicrobianos, solo 19 tuvieron amniocentesis de seguimiento porque las restantes parieron dentro de la primera semana de ingreso. Si estas se consideran, el éxito del tratamiento sería 32% (16/50).

La administración de antimicrobianos a pacientes con trabajo de parto prematuro y MI: ¿Logra un efecto beneficioso en pacientes con inflamación endocervical? Ovalle 2006¹⁸

En este ensayo clínico, semialeatorizado (asignación para recibir clindamicina + gentamicina o placebo durante siete días, alternadamente) se admitieron en el HCSBA, pacientes con trabajo de PP espontáneo entre 22 y 34 semanas de gestación y MI. Se excluyeron corioamnionitis clínica, desprendimiento placentario, RPM y sangrado vaginal. Se tomaron muestras de LA por amniocentesis y del FCV para cultivos microbiológicos y estudios citológicos. Se utilizaron corticosteroides y tocólisis con β -adrenérgicos. La IMCA se definió por cultivo de LA positivo. La inflamación endocervical (IEC) se diagnosticó con aumento en el recuento de leucocitos (LPM $>$ de 10 por campo 400x)^{22,25} en el FCV. Se definió resultado compuesto de morbilidad/mortalidad neonatal, (SDR, asfixia, sepsis, neumonía, HIV y mortalidad). Un subanálisis mostró que la administración de antimicrobianos se asoció con una tasa más baja de resultado compuesto de morbilidad/mortalidad neonatal en las pacientes con infección endocervical (IEC) y en aquellas con IEC sin IMCA en comparación con las que recibieron placebo (4,2 vs 28 %, $p < 0,05$) y (0 vs. 27,8% $p < 0,05$), respectivamente. Se concluye que la asociación de antimicrobianos clindamicina + gentamicina, no mejoró el resultado materno o perinatal en pacientes con trabajo de PP y MI.

Tratamiento antimicrobiano para el trabajo de parto prematuro idiopático

a) McGregor y cols. (año 1986)⁷³. Admitieron 58 mujeres con gestación hasta 34 semanas, sin otras complicaciones obstétricas, que estaban recibiendo tocolíticos IV por trabajo de PP (contracciones uterinas y dilatación cervical $<$ de 5 cm de dilatación), para evaluar la antibioterapia con eritromicina: 333 mg tres veces al día durante 7 días por VO, vs placebo. El examen microbiológico incluyó cultivos para *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *S. agalactiae*. Entre las mujeres con dilatación cervical \geq 1 cm al inicio del tratamiento, el tiempo medio hasta el parto fue de 32,5 días con eritromicina y 22,4 días con placebo ($p = 0,027$). Tuvieron un parto mayor o igual a 37 semanas, 7/8 mujeres tratadas con eritromicina vs 3/9 tratadas con placebo ($p = 0,035$). Se concluyó que

eritromicina administrada a pacientes con trabajo de PP se asocia con prolongación del embarazo y parto a las 37 semanas en mujeres con dilatación cervical.

b) Morales y cols. (año 1988)⁷⁴, en un ECA incluyeron 156 pacientes con trabajo de PP MI, sin causa clínicamente identificable⁷⁴, dilatación cervical de 1 cm o más y tratamiento con 500 mg de ampicilina por VO cada 6 horas, o 500 mg de eritromicina por VO cada 6 horas, ambos durante 10 días como complemento de la tocólisis. Los embarazos con cultivo de LA positivo (11%) presentaron menor latencia desde el ingreso al parto (2,6 vs 28,7 días) y menor peso al nacer (1.262 vs 2.470 g) que aquellos con cultivos negativos. La CH (16%) se asoció con una latencia menor desde el ingreso al parto (12,5 vs 31,9 días) y menor peso al nacer (1.680 vs 2.618 g) en comparación con embarazos sin CH. En pacientes con edad gestacional y dilatación cervical similares, el antimicrobiano prolongó significativamente la gestación desde la admisión hasta el parto (30 vs 17 días).

Tratamiento antimicrobiano en la amenaza de parto prematuro con MI

a) Winkler y cols. (año 1998)⁷⁵, incluyeron 43 pacientes con trabajo de PP y MI tratadas con eritromicina o placebo y tocólisis en ECA. Con el tratamiento antimicrobiano, se obtuvo un retraso significativo del parto –23 días– en comparación con las mujeres tratadas con placebo, en pacientes con dilatación cervical. Se concluye que en pacientes con trabajo de PP el tratamiento con eritromicina podría ser beneficioso.

b) Nadisauskiene y cols.⁷⁶ (año 1996) en un ECA incluyeron 110 mujeres con 22 a 34 semanas de gestación con trabajo de PP y MI; usaron ampicilina oral 1 g cada 8 h durante 7 días y placebo. Con el antimicrobiano aumentó la edad gestacional 36,6 vs 33,8 semanas ($p < 0,05$) y el peso al nacer 2.885 y 2.336 g ($p < 0,05$), respectivamente. Se logró una frecuencia significativamente menor de infección neonatal (OR 15,5; IC 95% 4,6-65,7), de CH (OR 13,0; IC 95% 3,4-72,2) y de endometritis puerperal (OR 65,3; IC del 95 %: 9,3-2.715,7). Concluyeron que ampicilina oral administrada en mujeres con trabajo de PP prolonga la edad gestacional al parto, aumenta el peso del RN, reduce la CH y la morbilidad infecciosa neonatal y puerperal.

Recomendaciones sobre uso de antimicrobianos en el PP espontáneo con MI. Sociedades, grupos científicos

La *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*⁷⁷, recomienda el uso de antimicrobianos en mujeres con amenaza de PP e infección intraamniótica subclínica y corioamnionitis clínica.

La *Guía Perinatal 2015* del Ministerio de Salud de Chile⁷⁸, no recomienda el uso de antimicrobianos en el PP con MI, porque a pesar de que reduce el riesgo de infección materna, no prolonga la gestación y se asocia a un aumento de mortalidad neonatal. Nivel de evidencia 1.

*Manual de Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile*⁷⁹. Señala que la mejor evidencia disponible no demuestra el beneficio del uso de antimicrobianos profilácticos en el tratamiento de PP con MI, no obstante existir un número importante de PPs originados por IMCA. Por esto, no se indican antimicrobianos rutinariamente en el manejo de las mujeres con amenaza o trabajo de PP.

*Diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis en centros terciarios de Canadá*⁸⁰. En este estudio (año 2022), mediante encuesta se demuestra que existe una amplia variación en las prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis en todo Canadá. Los resultados de este estudio guiarán los esfuerzos para mejorar y estandarizar el manejo de esta condición.

Comentarios finales sobre el beneficio de usar antimicrobianos en el PP espontáneo con MI

La revisión sistemática de Flenady⁵⁷ y el meta-análisis de Thorp⁷¹, no recomiendan el uso de antimicrobianos profilácticos rutinarios en mujeres con trabajo de PP y MI porque produce daño a corto y largo plazo (especialmente discapacidades neurológicas) en los hijos de madres expuestas a los antimicrobianos usados (eritromicina, amoxicilina/ácido clavulánico) y ningún beneficio importante en los resultados neonatales. Este daño está corroborado por el trabajo ORACLE II donde se evaluaron a los 7 años de edad los niños/niñas nacidos de mujeres que habían completado el estudio⁷⁰.

Sin embargo, otros estudios en casos con infección/inflamación subclínica en el PP con MI, obtuvieron ventajas con la administración de antibioterapia. Yoon y cols.⁷², en un sub-análisis lograron éxito (erradicación de la IMCA/IIA y/o parto de término), en casos con infección demostrada por cultivo y/o RPC) en las mujeres que recibieron el régimen de antimicrobianos ceftriaxona + claritromicina + metronidazol y certificación de la eliminación bacteriana por amniocentesis de seguimiento. Igualmente, Lee J. y cols., con el mismo esquema antimicrobiano lograron prolongar el período de latencia, reducir la CH/funisitis aguda y mejorar los resultados neonatales en estudio de mujeres con PP y RPM²⁴. Ovalle y cols., en un sub-análisis²⁰, encontraron que en pacientes con trabajo de PP y MI e IEC, pero sin IMCA, la administración de clindamicina + -gentamicina se asoció con menor resultado compuesto de morbilidad/mortalidad neonatal en comparación con las que recibieron placebo. Con otros antimicrobianos, en series de

PP con MI se obtuvieron beneficios: con eritromicina oral se prolongó el embarazo^{73,75}, con ampicilina y/o eritromicina oral se prolongó la gestación y se aumentó el peso al nacer^{74,76}.

¿Por qué entonces el papel del tratamiento antimicrobiano profiláctico en el manejo de las pacientes con trabajo de PP espontáneo y MI sigue siendo controvertido?

La explicación puede encontrarse en a) los variados reparos que tienen los estudios que no recomiendan la administración de los antimicrobianos y b) la débil evidencia de aquellos que sí los recomiendan.

a) Reparos de los estudios que no recomiendan la administración de antimicrobianos

Principal reparo, es el desconocimiento y no investigación de la infección/inflamación subclínica. Los antimicrobianos se usaron profilácticamente en series de pacientes con trabajo de PP y MI, sin síntomas y signos de infección, y no se estudió la infección/inflamación. El uso de antimicrobianos ineficaces para erradicar los variados microorganismos, generalmente asociados, que infectan la cavidad amniótica y/o el cervix/vagina, antimicrobianos únicos o esquemas insuficientes para eliminar los microorganismos existentes. Daños a corto y largo plazo neurológicos. Es posible que los daños atribuibles al uso de antimicrobianos se deban a ineficacia de los antimicrobianos para tratar la infección/inflamación. También podría participar el breve tiempo de exposición a los antimicrobianos de aquellos niños cuyo PP ocurre prontamente en pacientes con IMCA y en los casos con infección/inflamación no tratados (grupo placebo). Hubo diferentes criterios de inclusión. También deben considerarse ensayos con mayor cantidad de casos sobre 34 semanas de edad gestacional, los que presentan menor frecuencia de IMCA/ICV. Por último, la inclusión de embarazos múltiples y series con diferente definición de trabajo de PP. Estos distintos criterios constituyen sesgos y contribuyen a la inconsistencia de los resultados atribuidos a la administración de antimicrobianos.

b) Evidencias débiles de estudios que recomiendan los antimicrobianos

Los estudios que recomiendan el uso de antimicrobianos se basan en: el éxito en la erradicación de la infección/IIA en pacientes con trabajo de PP, MI que recibieron antimicrobianos obtenida en un sub-análisis de un ensayo; erradicación de la infección/inflamación cérvicovaginal y menor frecuencia de resultado compuesto de morbilidad/mortalidad neonatal en algunas pacientes con IEC y sin IMCA en subanálisis de otro estudio, y prolongación de la gestación y aumento del peso del RN y otros beneficios aislados en cuatro ensayos. Estos resultados sugieren que

los antimicrobianos administrados a mujeres con PP y MI pueden erradicar la IMCA, la infección endocervical y la inflamación en ambos sitios en subgrupos.

Recomendaciones para que el uso de antimicrobianos en el PP con MI sean beneficiosos. Se requieren:

- a) Estudios aclaratorios, que el uso de antimicrobianos en el PP con MI, asociados con infección/inflamación no producen daños a corto y largo plazo en los niños/niñas.
- b) Más y mejores estudios centrados en la detección precoz de la infección subclínica a nivel cervico-vaginal, aunque ya existen marcadores sensibles de infección a ese nivel, como IL-6²¹, MMP-9⁸¹, técnica de Nugent para diagnóstico de VB, aumento en el recuento de LPM > de 10 por campo 400x^{22,25}.
- c) Más revisiones sistemáticas y meta-análisis de ECAs, para determinar si las mujeres con IMCA o aquellas solo con endocervicitis pueden beneficiarse con la administración de antimicrobianos. De este modo se mejoran el grado de la evidencia y el nivel de la recomendación.
- d) Investigaciones que evalúen nuevas modalidades de terapia antimicrobiana, para erradicar la infección.

III. Esquemas de antimicrobianos recomendados en pacientes con parto prematuro espontáneo y membranas intactas, por infección bacteriana ascendente

Los estudios sobre el uso de antimicrobianos en el PP con MI asociado a IBA son poco frecuentes en la literatura científica y presentan los reparos mencionados. Por lo tanto, el grado de recomendación y el nivel de evidencia sobre el uso de antimicrobianos en estos casos son débiles. Mientras no se tengan más ensayos que incluyan las sugerencias recomendadas en esta revisión y sus resultados, es conveniente administrar los esquemas de antimicrobianos propuestos y ya validados en la revisión narrativa “Beneficios de los antimicrobianos en la rotura prematura de membranas de pretérmino y factores de la eficacia del tratamiento”, ya que ambas condiciones de PP (con RPM o con MI) son producto de la IBA y tienen fisiopatología y microbiología común.

- 1. Ceftriaxona + claritromicina + metronidazol⁷². *Beneficios*: mejor asociación, por eficacia en el tratamiento de: micoplasmas y microorganismos existentes en VB y en VA y de bacterias de mayor virulencia, mejores resultados maternos neonatales, prolongación del período de latencia, reducción de la corioamnionitis/funisitis histológica aguda. Esquema seguro. Recomendación A⁸².

Tabla 3. Esquemas de antimicrobianos recomendados de acuerdo a evidencia presentada

Esquemas de antimicrobianos	Inicio Dosis y uso	Seguido de... Dosis y uso
1. Ceftriaxona + claritromicina + metronidazol	Ceftriaxona 1 g IV por día + claritromicina 500 mg VO c/12 h + metronidazol IV 500 mg c/8 h, administrados hasta el parto	Metronidazol VO 500 mg c/8 h hasta 4 semanas, si el parto no ocurrió
2. Clindamicina + gentamicina + eritromicina o Azitromicina	Clindamicina 600 mg IV c/6 h + gentamicina 4 mg/kg/día IV por 2 días + eritromicina 500 mg c/6 h VO o azitromicina 500 mg al día VO por 7 días	Clindamicina 300 mg VO c/6 h hasta 4 semanas, si el parto no ocurrió + gentamicina 2 mg/kg/día IV o IM por 5 días
3. Clindamicina + cefazolina o cefuroxima + eritromicina	Clindamicina 600 mg IV c/6 h + cefazolina 1 gr c/6 h IV o cefuroxima 750 mg c/8 h IV, por 2 días	Clindamicina, 300 mg VO c/6 h hasta 4 semanas, si el parto no ocurrió + cefradina 500 mg c/6 h VO o cefuroxima 250 mg c/12 h VO por 5 días

IV, intravenosa; IM, intramuscular; VO, vía oral; h, horas.

- Clindamicina + gentamicina^{60,82,83}, eritromicina⁸⁵⁻⁸⁹ o azitromicina⁹⁰. *Beneficios*: segunda mejor asociación, por eficacia en el tratamiento de: micoplasmas, microorganismos existentes en VB y en VA y de bacterias de mayor virulencia, buena seguridad y bajos costos. Buenos resultados maternos neonatales. Reduce la CH, pero no la funisitis, aumenta la frecuencia de placenta sin lesiones. Buena concentración del antimicrobiano en LA y membranas ovulares. Con eritromicina/azitromicina disminuiría la sepsis neonatal⁸⁹⁻⁹⁵. Recomendación A⁸².
- Clindamicina^{60,83,84} + eritromicina⁸⁵⁻⁸⁹ o azitromicina⁹⁰, cefazolina⁹¹ o cefuroxima⁹²: *Beneficios*: tercera mejor asociación, por eficacia en el tratamiento de: micoplasmas, microorganismos existentes en VB y en VA, y de bacterias de mayor virulencia. Seguridad y costos prudentes.

Resumen y Conclusiones

El PP espontáneo con MI es responsable de hasta 40% de los PPs. La infección intrauterina es su principal causa en un hospital público de Chile con prevalencia de IMCA y de ICV de 24 y 64%, respectivamente.

Existe evidencia de que la IBA desde la vagina es responsable de la infección/inflamación intraamniótica, del PP, de las lesiones inflamatorias placentarias CH/funisitis

aguda y de los RAs maternos y perinatales.

Estos resultados son más frecuentes e intensos en la IMCA por *S. agalactiae*, *F. nucleatum* y *H. influenzae*, microorganismos que poseen gran virulencia.

El SRFI es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de morbilidad neonatal grave y probablemente es de mayor intensidad con las bacterias de mayor virulencia y en las pacientes con funisitis.

La evidencia analizada en este manuscrito no recomienda el uso de antimicrobianos profilácticos en estos casos porque producen daño a corto y largo plazo, en los hijos/as, preferentemente neurológico. Pero este resultado tiene sesgo porque no se evaluó la presencia de infección/inflamación subclínica, lo que disminuye el grado de recomendación. También existen ECAs, que demuestran erradicación de la infección/inflamación intraamniótica, menor frecuencia de morbilidad/mortalidad neonatal en pacientes con IEC y sin IMCA y de otros beneficios, pero son estudios aislados, obtenidos de subanálisis y que constituyen evidencia de bajo nivel.

Se requieren revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECAs que incluyan pacientes con estudio de infección/inflamación subclínica, para evaluar la utilidad de los antimicrobianos en el PP espontáneo con MI. En espera de estos trabajos, recomendamos los esquemas antimicrobianos mencionados para el manejo de la RPM de pretérmino.

Referencias bibliográficas

- Goldenberg R L, Culhane J F, Iams J D, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 5: 75-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4).
- Preterm birth WHO Newsroom 2018.
- Walani S R. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020; 150: 31-3. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>.
- Ovalle A, Martínez M A, Figueroa J. ¿Se puede prevenir el parto prematuro por infección bacteriana ascendente y sus resultados adversos en los hospitales públicos de Chile? *Rev Chilena Infectol*. 2019; 36: 358-68. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000300358>.
- Vogel J P, Chawanpaiboon S, Moller A B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P.

- The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 52: 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>.
- 6.- 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. <https://doi.org/10.1097/00006250-198602000-00013>.
 - 7.- Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Korzeniewski S J, Chaemsaitong P, Gotsch F, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72: 458-74. <https://doi.org/10.1111/ajri.12296>.
 - 8.- Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaivorapongsa T, Kusanovic J P, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28: 1394-409. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.958463>.
 - 9.- Adams Waldorf K M, Singh N, Mohan A R, Young R C, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 830.e1-830.e19. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.028>.
 - 10.- Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, del Rio M J, Morong C, et al. Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago. *Rev Med Chil.* 2012; 140: 19-29. <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v140n1/art03.pdf>.
 - 11.- Ovalle A, Kakarieka E, Díaz M, García Huidobro T, Acuña J, Fuentes A, et al. Mortalidad perinatal en el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago, Chile *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77: 263-70. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262012000400005>.
 - 12.- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J P. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001058. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001058.pub3>.
 - 13.- Lee J H, Romero R, Kim S M, Chaemsaitong P, Park C W, Park J S, et al. A new antimicrobial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 707-20. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1020293>.
 - 14.- Ovalle A, Gómez R, Martínez M A, Rubio R, Fuentes A, Romero R, et al. Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective, randomized, placebo controlled study with microbiologic assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *Prenat Neonatal Med.* 1997; 2: 213-22. <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/157609>
 - 15.- Ovalle A, Martínez M A, Kakarieka E, Gómez R, Rubio R, Valderrama O, et al. Antibiotic administration in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 35-41 <https://doi.org/10.1080/jmf.12.1.35.41>.
 - 16.- Ovalle A, Figueroa J. Beneficios de los antimicrobianos en la rotura prematura de membranas de pretermino y factores que intervienen en la eficacia del tratamiento. Artículo de revisión. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2021; 86: 474-84. <https://doi.org/10.24875/RECHOG.M21000030>.
 - 17.- Kenyon S L, Taylor D J, Tarnow-Mordi W; ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet.* 2001; 357(9261): 989-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04234-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04234-3).
 - 18.- Ovalle A, Martínez M A, Gómez R, Sáez J, Menares I, Aspillaga C, et al. Parto prematuro con membranas intactas: microbiología del líquido amniótico y tracto genital inferior y su relación con los resultados materno neonatales. *Rev Med Chile* 2000; 128: 985-95. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-9887200000900005>.
 - 19.- Bayar E, Bennett P R, Chan D, Sykes L, MacIntyre D A. The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol.* 2020 Aug; 42(4): 487-99. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00817-w>.
 - 20.- Ovalle A, Romero R, Gómez R, Martínez M A, Nien J K, Ferrand P, et al. Antibiotic administration to patients with preterm labor and intact membranes: Is there a beneficial effect in patients with endocervical inflammation? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 453-64. <https://doi.org/10.1080/14767050600852668>.
 - 21.- Combs C A, Garite T J, Lapidus J A, Lapointe J P, Gravett M, Rael J, et al. Obstetrix Collaborative Research Network. Detection of microbial invasion of the amniotic cavity by analysis of cervicovaginal proteins in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212: 482.e1-482.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.007>.
 - 22.- Brunham R C, Paavonen J, Stevens C E, Kiviat N, Kuo C C, Critchlow C W, et al. Mucopurulent cervicitis—the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med* 1984; 311:1-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM198407053110101>.
 - 23.- Amabebe E, Chapman D R, Stern V L, Stafford G, Anumba D O C. Mid-gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2018; 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.01.001>.
 - 24.- Lee J, Romero R, Kim S M, Chaemsaitong P, Yoon B H. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 2727-37. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1103729>.
 - 25.- Ovalle A, Martínez M A, Giglio M S, Poblete J P, Fuentes A, Gómez R, et al. Microbiología aislada en la rotura prematura de membranas de pretérmino. Relación con morbilidad infecciosa materna neonatal e intervalo rotura de membranas-parto. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995; 60: 252-62.
 - 26.- Robertson J A, Vekris A, Bebear C, Stemke G W. Polymerase chain reaction using 16S rRNA gene sequences distinguishes the two biovars of *Ureaplasma urealyticum*. *J Clin Microbiol.* 1993; 31: 824-30. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.4.824-830.1993> PMID: 7681846.
 - 27.- DiGiulio D B, Romero R, Amogan H P, Kusanovic J P, Bik E M, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One.* 2008; 3: e3056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003056>.
 - 28.- Oyarzún E, Yamamoto M, Kato S, Gómez R, Lizama L, Moenne A. Specific detection of 16 micro-organisms in amniotic fluid by polymerase chain reaction and its correlation with preterm delivery occurrence. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 1115-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70115-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70115-2).
 - 29.- Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Depp R, Rosen M, et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:764-74. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90003-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90003-2).
 - 30.- Romero R, Sirtori M, Oyarzún E, Avila C, Mazor M, Callahan R, 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. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90409-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90409-2).
 - 31.- Skoll M A, Moretti M L, Sibai B M. The incidence of positive amniotic fluid cultures in patients preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 813-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90407-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90407-9).
 - 32.- Armer T L, Duff P. Intraamniotic infection in patients with intact membranes and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv.* 1991; 46: 589-93.

- <https://doi.org/10.1097/00006254-199109000-00002>.
- 33.- Goffinet F, Maillard F, Mihoubi N, Kayem G, Papiernik E, Cabrol D, et al. Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 108: 146-51. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(02\)00423-2](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00423-2).
 - 34.- Spencer N R, Radnaa E, Baljinyam T, Kechichian T, Tantengco O A G, Bonney E, et al. Development of a mouse model of ascending infection and preterm birth. *PLoS One.* 2021; 16: e0260370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260370>.
 - 35.- Suff N, Karda R, Diaz J A, Ng J, Baruteau J, Perocheau D, et al. Ascending Vaginal infection using bioluminescent bacteria evokes intrauterine inflammation, preterm birth, and neonatal brain injury in pregnant mice. *Am J Pathol.* 2018; 188(10): 2164-76. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.016>.
 - 36.- Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 231-40. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328360db58>.
 - 37.- Racicot K, Cardenas I, Wunsche V, Aldo P, Guller S, Means RE, et al. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. *J Immunol.* 2013; 191: 934-41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300661>.
 - 38.- Ovalle S A, Gómez M R, Martínez T MA, Kakarieka W E, Fuentes G A, Aspillaga M, et al. Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados materno neonatales y patología placentaria según microorganismo aislado *Rev Med Chile* 2005; 133: 51-61. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872005000100007>.
 - 39.- Vornhagen J, Quach P, Boldenow E, Merillat S, Whidbey C, Ngo LY, et al. Bacterial hyaluronidase promotes ascending gbs infection and preterm birth. *mBio.* 2016;7(3): e00781-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.00781-16>.
 - 40.- Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study. *J Perinat Med.* 2019; 47: 915-31. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0297>.
 - 41.- Stinson LF, Payne MS. Infection-mediated preterm birth: bacterial origins and avenues for intervention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019; 59: 781-90. <https://doi.org/10.1111/ajo.13078>.
 - 42.- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *The Vaginal Infections and Prematurity Study Group.* *N Engl J Med.* 1995; 333(26): 1737-42. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512283332604>.
 - 43.- Donders GG, Desmyter J, De Wet DH, Van Assche FA. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight. *Genitourin Med.* 1993; 69: 98-101. <https://doi.org/10.1136/sti.69.2.98>.
 - 44.- Kafetzis DA, Skevaki CL, Skouteri V, Gavrilis S, Peppas K, Kostalos C, et al. Maternal genital colonization with *Ureaplasma urealyticum* promotes preterm delivery: association of the respiratory colonization of premature infants with chronic lung disease and increased mortality. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1113-22. <https://doi.org/10.1086/424505>
 - 45.- Ovalle A, García M, Oda F, Alvarado S y Martínez MA. Meningitis neonatal precoz causada por transmisión vertical de *Escherichia coli* productora de beta-lactamasa e espectro extendido en parto prematuro con rotura prematura de membranas. *Rev Chil Obst Ginecol* 2017; 82 :621-25. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262017000600621>.
 - 46.- Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka E, García M, Salinas A. Fatal neonatal sepsis caused by vertical transmission of *Morganella morganii*. Report of one case. *Rev Med Chile.* 2009; 137: 1201-4 <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-9887200900090001>.
 - 47.- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B H, Mazor M, Berry S M. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 194-202. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70272-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70272-8).
 - 48.- Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25: 101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>
 - 49.- Bracci R, Buonocore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate* 2003; 83: 85-96. <https://doi.org/10.1159/000067956>.
 - 50.- Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 293-6. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2000.00536.x>
 - 51.- Schende L DE, Schuchat A, Thorsen P. Public health issues related to infection in pregnancy and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 39-45. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10011>
 - 52.- Chaiworapongsa T, Romero R, Kim J C, Kim Y M, Blackwell S C, Yoon B H et al. Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1178-82. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.124042>.
 - 53.- Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim Y M, Gomez R, Yoon B H, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 18-25. <https://doi.org/10.1080/jmf.11.1.18.25>
 - 54.- Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 186-93. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70271-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70271-6)
 - 55.- Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka E, Gómez R, Torres J, Fuentes A, et al. Histopatología de la placenta en la rotura prematura de membranas de pretérmino. Relación con la microbiología aislada y con los resultados maternoneonatales. *Rev Med Chile* 1998; 126: 930-42. PMID: 9830745.
 - 56.- Bernischke K, Kaufman P. Pathology of the human placenta. Chapter: Infectious Diseases. New York NY: Springer Verlag NY, Inc;2001; p 591-659.
 - 57.- Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (12):CD000246. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000246.pub2>.
 - 58.- Reimer T, Ulfig N, Friesse K. Antibiotics: treatment of preterm labor. *J Perinat Med.* 1999; 27: 35-40. <https://doi.org/10.1515/JPM.1999.004>.
 - 59.- Gordon M, Samuels P, Shubert P, Johnson F, Gebauer C, Iams J. A randomized, prospective study of adjunctive ceftizoxime in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1546-52. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90494-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90494-8).
 - 60.- McGregor JA, French J I, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1): 867-75. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90430-y](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90430-y).
 - 61.- Rajaei M, Sultani M, Zare S. A randomized controlled trial of adjunctive erythromycin in women with idiopathic preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 17-20. <https://doi.org/10.1080/14767050500361455>.
 - 62.- Cox SM, Bohman VR, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174(1 Pt 1): 206-10. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70395-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70395-2).
 - 63.- Keuchkerian SE, Sosa CG, Fernandez A, Alonso JG, Laborde A, Cuadro JC. Effect of amoxicillin sulbactam in threatened preterm labour with intact membranes: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 1; 119: 21-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.05.010>.

- 64.- Newton E R, Dinsmoor M J, Gibbs RS. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1989; 74: 562-6. PMID: 2677862.
- 65.- Norman K, Pattinson R C, de Souza J, de Jong P, Moller G, Kirsten G. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour: a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101: 404-8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb11912.x>.
- 66.- Oyarzún E, Gómez R, Rioseco A, González P, Gutiérrez P, Donoso E, et al. Antibiotic treatment in preterm labor and intact membranes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Med.* 1998; 7: 105-10. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6661\(199805/06\)7:3<105:AID-MFM1>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199805/06)7:3<105:AID-MFM1>3.0.CO;2-O).
- 67.- Newton ER, Shields L, Ridgway LE 3rd, Berkus M D, Elliott B D. Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labor: a randomized double-blind clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(6 Pt 1): 1753-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90029-q](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90029-q).
- 68.- Svare J, Langhoff-Roos J, Andersen L F, Kryger-Baggesen N, Borch-Christensen H, Heisterberg L, et al. Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labour: a randomised controlled multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 892-7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb14347.x>.
- 69.- Watts D H, Krohn M A, Hillier S L, Eschenbach D A. Randomized trial of antibiotics in addition to tocolytic therapy to treat preterm labor. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1994; 1(5): 220-7. <https://doi.org/10.1155/S106474499400013X>.
- 70.- Kenyon S, Pike K, Jones D R, 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(9646): 1319-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61203-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61203-9).
- 71.- Thorp J M Jr, Hartmann K E, Berkman N D, Carey T S, Lohr K N, Gavin N I, et al. Antibiotic therapy for the treatment of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 587-92. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.121620>.
- 72.- Yoon B H, Romero R, Park J Y, Oh K J, Lee J, Conde-Agudelo A, et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221: 142.e1-142.e22. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.018>.
- 73.- McGregor J A, French J I, Reller L B, Todd J K, Makowski E L. Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: results of a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154: 98-103. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90401-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90401-1).
- 74.- Morales W J, Angel J L, O'Brien W F, Knuppel R A, Finazzo M. A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(6): 829-33. <https://doi.org/10.1097/00006250-198812000-00002>.
- 75.- Winkler M, Baumann L, Ruckhäberle K E, Schiller E M. Erythromycin therapy for subclinical intrauterine infections in threatened preterm delivery--a preliminary report. *J Perinat Med.* 1988; 16: 253-6. PMID: 3210111.
- 76.- Nadisauskiene R, Bergström S, Kilda A. Ampicillin in the treatment of preterm labor: a randomised, placebo-controlled study. *Gynecol Obstet Invest.* 1996; 41: 89-92. <https://doi.org/10.1159/000292049>.
- 77.- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica. Parto pretérmino. Preterm delivery. *Prog Obstet Ginecol* 2020; 63: 283-321. Pag 304-305. https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n5/GAP-Parto_pretermino_2020.pdf
- 78.- MINSAL Guía Perinatal 2015 Capítulo XXI. PARTO PREMATURO Uso de antibióticos en APP pag 285. https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf
- 79.- Carvajal J, Barriga MI. Manual de Obstetricia y Ginecología XI versión on line 72020 Facultad de Medicina PUC Marzo 2020 ISBN N° 978-956-401-647-4 Capítulo 19 Parto prematuro Antimicrobianos pag 199. <https://medicina.uc.cl/publicacion/manual-obstetricia-y-ginecologia/>
- 80.- Charpentier C, McDonald S, Elwood C, Ting J, Grigoriu A, Pylypjuk C, et al. A Survey on variation in diagnosis and treatment of chorioamnionitis in tertiary centres in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022; 44: 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.06.003>.
- 81.- Short C S, Quinlan R A, Wang X, Preda V G, Smith A, Marchesi J R, et al. Vaginal microbiota, genital inflammation and extracellular matrix remodelling collagenase: MMP-9 in pregnant women with HIV, a potential preterm birth mechanism warranting further exploration. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 29; 11: 750103. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.750103>.
- 82.- Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Hierarchy of evidence: levels of evidence and grades of recommendation from current use. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31:705-18. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>
- 83.- Ovalle A, Gómez R, Martínez MA, Rubio R, Fuentes A, Romero R, et al. Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective, randomized, placebo-controlled study with microbiologic assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *Prenat Neonatal Med.* 1997; 2: 213-22. <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/157609>
- 84.- Ovalle A, Martínez M A, Kakarieka E, Gómez R, Rubio R, Valderrama O, et al. Antibiotic administration in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 35-41. <https://doi.org/10.1080/jmf.12.1.35.41>
- 85.- Garcia-Burguillo A, Hernandez-Garcia J M, de la Fuente P. Profilaxis con eritromicina en gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas amnióticas. *Clin Invest Gin Obst* 1995; (233): 96-100.
- 86.- Mercer B M, Moretti M L, Prevost R R, Sibai B M. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 794-802. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91336-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91336-9).
- 87.- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm prelabour rupture of membranes. London: RCOG; 2006. p. 2-12. (Green-Top Guideline; 44). <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/preterm-prelabour-rupture-of-membranes-green-top-guideline-no-44/>
- 88.- National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth. NICE guideline. London: NICE; 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
- 89.- World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcome. Geneva: WHO; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf
- 90.- Grigsby P L, Novy M J, Sadowsky D W, Morgan T K, Long M, Acosta E, et al. Maternal azithromycin therapy for Ureaplasma intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 475.e1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.871>.
- 91.- Kwak H-M, Shin M-Y, Cha H-H, Choi S-J, Lee J-H, Kim J-S, et al. The efficacy of cefazolin plus macrolide (erythromycin or clarithromycin) versus cefazolin alone in neonatal morbidity and placental inflammation for women with preterm premature rupture of membranes. *Placenta* 2013; 34: 346-52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.01.016>
- 92.- De Leeuw JW, Roumen FJ, Bouckaert PX, Cremers HM, Vree TB. Achievement of therapeutic concentrations of cefuroxime in early preterm gestations with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 1993; 81: 255-60 PMID 8423961.