

# EL ROL DE LA INFECCION EN LA ETIOLOGIA DEL PARTO PREMATURO.

## I. REVISION DE LA LITERATURA

**Dr. Carlos Grandi**

Médico Neonatólogo.

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

### Introducción

A pesar del progreso alcanzado en la Medicina Perinatal en las últimas dos décadas, el problema del *nacimiento prematuro* (antes de completar las 37 semanas del embarazo) no solamente presenta un *resultado reproductivo* desalentador sino que en los últimos tiempos se ha magnificado. Es más, en la actualidad se lo considera en diferentes foros internacionales el *problema de Salud Pública más importantes del mundo*.<sup>(1)</sup>

El parto prematuro es la principal causa de la *mortalidad perinatal*,<sup>(2)</sup> *neonatal tardía*<sup>(3)</sup> y *postneonatal*<sup>(4)</sup> en nuestro medio y su reducción es el objetivo de cualquier intervención terapéutica.

Así, el 75% de la *mortalidad neonatal* corregida (de 0 a 28 días de vida) se asocia con la prematuridad. Además de enfermedades serias agudas y crónicas, muchos pacientes pueden quedar con secuelas funcionales (estimadas entre el 10% y 20%) y sus familias alteradas temporal o permanentemente.

Como con otros problemas de la Salud Pública sería más razonable *prevenir* la iniciación del trabajo de parto prematuro que intentar inhibir una cascada de eventos que ya se han instalado.

Entre los *factores etiológicos* propuestos se destacan:

a) *Ruptura prematura de las membranas* (RPM): su frecuencia oscila alrededor del 35%.

b) *Interrupción electiva del embarazo* (causas "médicas"): 30%, e

c) *Idiopática*: 35%.

En la revisión de la Base de Datos Perinatal con que cuenta el Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá de Buenos Aires se observó que en el período 1988-1995 estos factores se presentaban con una frecuencia diferente, alcanzando el parto prematuro *idiopático* una prevalencia del 63,2% y sin relación con la duración de la gestación (datos no publicados).

Por lo tanto en nuestro medio el parto prematuro *espontáneo* es responsable de la mayoría de los casos del nacimiento prematuro.<sup>(5)</sup> A pesar del am-

plio uso de los agentes tocolíticos para el tratamiento de la amenaza del parto prematuro (A.P.P.), muchos ensayos clínicos han prolongado la gestación pero pocos han logrado una disminución significativa de la morbilidad neonatal asociada a su uso.<sup>(6,7)</sup>

En la actualidad se postula que el parto prematuro espontáneo o idiopático no puede considerarse más como una sola entidad nosológica y debería caratularse de *Síndrome de parto prematuro*<sup>(8)</sup> como expresión de diferentes insultos a la unidad materno fetal, entre los cuales se destacan:

a) infección: 10%

b) isquemia (lesiones ateromatosas y/o trombo-  
sis): 33%

c) alteraciones inmunológicas ("alergia"): 14%

d) sobredistensión: 10%

e) miscelánea: 5%

f) desconocidas: 28%

Evidencias crecientes en nuestro medio<sup>(9,10)</sup> y la bibliografía<sup>(11,1)</sup> sugieren una *asociación entre la infección del tracto genital inferior subclínica y el parto prematuro*. Estas incluyen:

### 1. Trabajo de parto prematuro con membranas intactas e infección intraamniótica

La cavidad amniótica normalmente es estéril. Prevedourakis y col.<sup>(12)</sup> hicieron amniocentesis a 50 mujeres sin trabajo de parto (TP), con membranas íntegras, entre 30 y 38 semanas, y encontraron líquido amniótico (L.A.) estéril en 96% (48/50). Por lo tanto, se considera *anormal* la presencia de algún microorganismo en la cavidad amniótica. No obstante, si un cultivo de LA es positivo con pocas colonias de microorganismo que suelen estar presentes en la piel (como *St. epidermidis* o *Propionibacterium* sp.) debe considerarse más como contaminación que como infección intraamniótica.

Se realizó la evaluación del estado microbiológico de la cavidad amniótica en 13 estudios, incluyendo 641 pacientes con trabajo de parto prematuro (TPP) y membranas intactas.<sup>(13)</sup> La media de cultivos positivos de LA (CPLA) en TPP fue 15,6% (90/641). Las

mujeres con CPLA generalmente no presentan evidencias clínicas de infección a su ingreso, debido probablemente a la baja virulencia de los microorganismos, pero tienen mayor riesgo de desarrollar a posteriori *corioamnionitis*, ser *refractarias* a la uteroinhibición o *romper espontáneamente* sus membranas.<sup>(14)</sup> En un metanálisis de la literatura el *O.R. típico* de PP en presencia de invasión microbiana de LA fue de 8,0 (IC 95% 4,2-15,7).<sup>(15)</sup>

El ascenso a través del canal de parto es la vía *más común* de los gérmenes para ingresar a la cavidad amniótica. Evidencias que sostienen esta teoría incluyen: 1) la *corioamnionitis* (CA) histológica es más común y severa en el sitio de ruptura de las membranas que en cualquier otra localización (p. ej la placa corial o el cordón umbilical); 2) la *neumonía congénita* se asocia con inflamación de las membranas corioamnióticas;<sup>(16)</sup> 3) las bacterias identificadas en los casos de infección congénita son similares a las aisladas en el tracto genital; y 4) la CA histológica es más frecuente en el primer gemelar y no se ha demostrado en el segundo gemelar únicamente. Dado que las membranas del primer gemelar están generalmente en contacto con el cervix, esto soporta la hipótesis de la infección ascendente como la principal vía de la infección intraamniótica.

Después del pasaje a través del canal endocervical, los microorganismos se multiplican en la decidua antes de migrar hacia la cavidad amniótica atravesando las membranas. Por lo tanto, el estadio de infección extraamniótica (decidual) *precede* el desarrollo de la infección intraamniótica (*Figura 1*).

## 2. Bacterias y productos bacterianos inducen PP en modelos animales

2.1. Bacterias viables inoculadas en el tracto genital indujeron PP con evidencias histológicas, microbiológicas y a menudo clínicas de infección. (Dombroski, 1990).

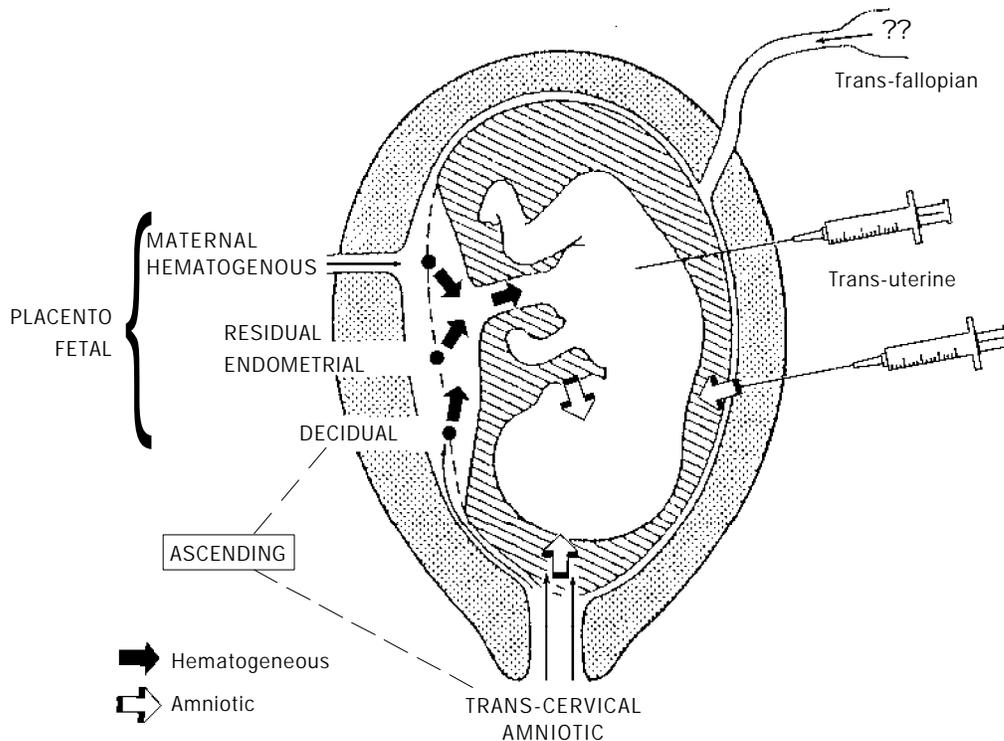
2.2. Esta inducción se asoció con un incremento de prostaglandinas, TNF- $\alpha$  e interleukinas.<sup>(17)</sup>

2.3. La intervención con antibióticos mejoró el pronóstico.<sup>(17)</sup>

## 3. Evidencias histológicas de inflamación en placenta de RN pretérmino.

Se aislaron bacterias en 72% (18/25) de las placentas con *corioamnionitis histológica* definida como la presencia de leucocitos polimorfonucleares (LPN) en la placa coriónica.<sup>(1)</sup> En otro estudio, 39,1% de membranas corioamnióticas que mostraban infla-

**Figura 1. Rutas de la infección fetal.**



(Adaptado de Blanc WA: Pathology of the placenta, membranes, and umbilical cord in bacterial, fungal, and viral infections in man. En Naeye R, Kissane J, Kaufman N: Perinatal Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981, p 67).

mación difusa tenían bacterias detectadas por técnicas de Gram y Grocott. Los estudios de inmunofluorescencia con anticuerpos contra estreptococo del grupo B y *Bacteroides fragilis* mostraron que 14/15 y 5/15 de las placentas, respectivamente, fueron positivas para estos microorganismos a pesar de estudios microbiológicos negativos en casi todos ellos.<sup>(18)</sup> Es más, hay buena correlación entre cultivo positivo de líquido amniótico y corioamnionitis histológica.<sup>(19)</sup> Por lo tanto, corioamnionitis histológica es *equivalente* a infección intraamniótica.

En nuestro medio tres estudios han demostrado una elevada prevalencia de CH en presencia del parto prematuro. Fuksman y col.<sup>(20)</sup> encontraron 51,6% (174/275) de corioamnionitis en fetos muertos (64% con EG < 28 semanas) mientras que en el estudio de Grandi y col.<sup>(10)</sup> el 62% (28/45) de las mujeres con parto prematuro (68% con EG < 35 semanas) tenían CH. Por último, Mazzitelli y col.<sup>(9)</sup> refieren una prevalencia del 56% (22/39) en RNBP contra 31% (9/29) en RNT, diferencias estadísticamente no significativas; sin embargo se alcanzó significativamente en CA grado III (36% vs 3%).

Russell<sup>(21)</sup> reportó que la CH fue más común en las placentas de mujeres con parto prematuro que en toda la población obstétrica (18% [123/659] vs 5,2% [392/7905],  $p < 0,01$ ). Usando los datos del Collaborative Perinatal Project,<sup>(22)</sup> Naeye y Peters hallaron una mayor incidencia de CH en las placentas de partos entre 20-28 semanas que en las de 33-37 sem. (23% vs 11%). Guzik y Winn también encontraron que la CH fue significativamente más frecuente en el parto prematuro que en el de término (32,8% [80/244] vs. 10% [253/2530],  $p < 0,01$ ).<sup>(23)</sup>

En presencia de ruptura prematura de membranas (RPM), 48,6% (51/105) de todos los partos prematuros tenían CH; en su ausencia 20,9% (29/139) tenían CH.<sup>(23)</sup>

#### 4. Signos clínicos de infección en el trabajo de parto prematuro

Daikoku y col.<sup>(24)</sup> informaron que la prevalencia de *endometritis* es mayor en mujeres con PP (con o sin RPM) que en las de parto a término (RPM pretérmino 18,7% [38/203] vs. RPM a término 8,4% [38/454],  $p < 0,001$ ; PP con membranas íntegras 13,1% [36/274] vs. parto a término con membranas íntegras 6,4% [120/1881],  $p < 0,001$ ).

En el H.M.I.R. Sardá (datos de 1988-92, no publicados) la incidencia de RPM en Pretérminos fue de 21,3% (513/2400) vs. 4,8% (930/19266) en RNT ( $p < 0,001$ ); el parto prematuro con membranas íntegras representó el 78% (1887/2400) vs. 95% en el parto a término ( $p < 0,05$ ).

Es más, la prevalencia de *endometritis* fue la mis-

ma después de un parto pretérmino con membranas íntegras y un PP con RPM. Estos datos clínicos sugieren una relación entre infección y trabajo de parto pretérmino.

#### 5. Evidencias crecientes del aislamiento de endotoxinas bacterianas, mediadores inflamatorios y otros mecanismos bioquímicos en el inicio del trabajo de parto prematuro en presencia de infección intrauterina. (Tabla 1).

Nuestra comprensión de los mecanismos patogénicos que subyacen detrás de la *ruptura prematura de las membranas (RPM)* y la *APP* ha progresado enormemente en los últimos años, ya que el estrés materno, el estrés fetal asociado con la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario, las infecciones ascendentes del tracto genital y la hemorragia decidual están implicados en la génesis del parto prematuro.<sup>(25)</sup>

Tabla 1: Marcadores bioquímicos del parto prematuro

- 1) Citoquinas en LA y secreción cervicovaginal
- 2) Proteasas séricas y cervicovaginales
- 3) Marcadores de Estres Materno y/o Fetal
  - a) Factor y hormona sérica liberadora de corticotrofina (CRH)
  - b) Estradiol y/o estrioles plasmáticos, urinarios y salivares.
- 4) Fibronectina fetal cervicovaginal

Estos procesos patogénicos han permitido desarrollar nuevos *marcadores bioquímicos* de pacientes en riesgo que incluyen: hormona liberadora de corticotrofina (CRH), estriol y estradiol, citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF) en LA y secreción cervicovaginal, enzimas como las proteasas, colagenasas y elastasas granulocíticas de la matriz extracelular (ECM) del corion, decidua y cervix, y la fibronectina fetal (fFN), elemento de la interface corion-decidua-ECM.

La biosíntesis de *prostaglandinas (PGs)* en presencia de infecciones bacterianas puede ser estimulada por señales bacterianas o del huésped y secretadas ante la presencia de microbios. Los microorganismos aislados de la *flora vaginal* son una fuente de fosfolipasa A2 y C, pueden estimular la producción de prostaglandinas por el amnios humano.<sup>(26,27)</sup> (Tabla 2)

La utilización simultánea de la *tinción de Gram* en LA y la detección de *endotoxinas bacterianas* mediante la utilización del lisado de amebocito limulus permitió a Romero y col.<sup>(28)</sup> la detección rápida de

**Tabla 2: Evidencias bioquímicas de la relación entre Infección/Inflamación y Parto Prematuro**

1. PGs involucradas en el parto de término y pretérmino.
2. In vitro las citoquinas inflamatorias (ILs, TNF) estimulan a los tejidos gestacionales a producir PGs.
3. La concentración en la LA de PGs y citoquinas están elevadas en algunas mujeres en APP (p. ej: evidencias de infección, pobre respuesta a los tocolíticos).
4. In vitro, IL-1 estimula la contracción del músculo uterino a través de aumentar directamente la liberación de *uterotonina* corio-amniótica-decidual (p. ej: prostanoide, endotelina y leucotrieno).
5. In vitro, productos bacterianos (p. ej. lipopolisacáridos-LPS) estimulan la contracción del miometrio.

95% de todas las infecciones intraamnióticas; además las mujeres con endotoxina en LA tenían mayores posibilidades de trabajo de parto prematuro (62% vs 28%,  $p < 0,05$ ),<sup>(29)</sup> a través de estimular la producción de prostaglandinas E2 por el amnios humanos dependiendo de la dosis.

Las *citoquinas* representan un grupo diverso de proteínas solubles secretadas por células que actúan no enzimáticamente para regular las funciones celulares. Muchas actúan localmente de una manera *autocrina* o *paracrina*, pero algunas citoquinas ejercen sus efectos distalmente.<sup>(30)</sup>

Las citoquinas *inflamatorias* son un grupo diverso de compuestos que incluyen las *interleukinas* (IL) y el *factor de necrosis tumoral* (TNF). Se han descrito 14 moléculas de interleukinas (IL-1 a IL-14), pero (basado en los conocimientos actuales) solamente unas pocas tienen una específica relevancia en la fisiología y patología perinatal. Estas son la IL-1, IL-6, IL-8, así como la TNF.

Diversos autores<sup>(29,31-33)</sup> postularon que la *interleukina 1* (péptido 17-kD), también conocida como *pirógeno endógeno* y producida por células mononucleares, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y microglía del feto, la madre o ambos en respuesta a productos bacterianos como la endotoxina pudiera estimular la producción de prostaglandinas por tejidos uterinos (amnios y decidua) y causar el inicio del trabajo de parto. Después, estos autores encontraron mayor actividad de IL-1 en el líquido amniótico de mujeres con infección intraamniótica y trabajo de parto pretérmino.<sup>(34)</sup>

Productos de la pared celular bacteriana, incluyendo LPS, son potentes estímulos para la producción de IL-1. Su administración exógena induce efectos típicos de una *reacción de fase aguda* y administrados en altas dosis a animales producen un cuadro similar al *shock séptico*.

Se ha aislado un antagonista circulante de los receptores de IL-1 (*IL-1ra*) que podría ser útil en síndromes clínicos como la *corioamnionitis* y la *sepsis neonatal*.

La *interleukina 6* (IL-6), una fosfoglicoproteína (16-21 kD), es el mediador más importante de la respuesta del huésped a la infección y el daño tisular.<sup>(35)</sup> Producida por una amplia variedad de células (macrófagos, cél. endoteliales, cél. del músculo liso, fibroblastos, etc), varios estudios clínicos han mostrado que la IL-6 induce la síntesis de *proteínas de fase aguda* en los hepatocitos (p. ej. aumento de la *proteína C reactiva* en suero materno que generalmente precede al desarrollo de corioamnionitis clínica y el comienzo del parto prematuro en mujeres con RPM) y la conversión de las células B en células productoras de anticuerpos.

La determinación de IL-6 en LA ha sido de *valor diagnóstico y pronóstico* en mujeres con APP con membranas intactas y en pacientes con RPM. Además, las pacientes con una elevada concentración de IL-6 en LA tuvieron un menor *intervalo entre la amniocentesis y el parto* (período "latente").<sup>(35)</sup>

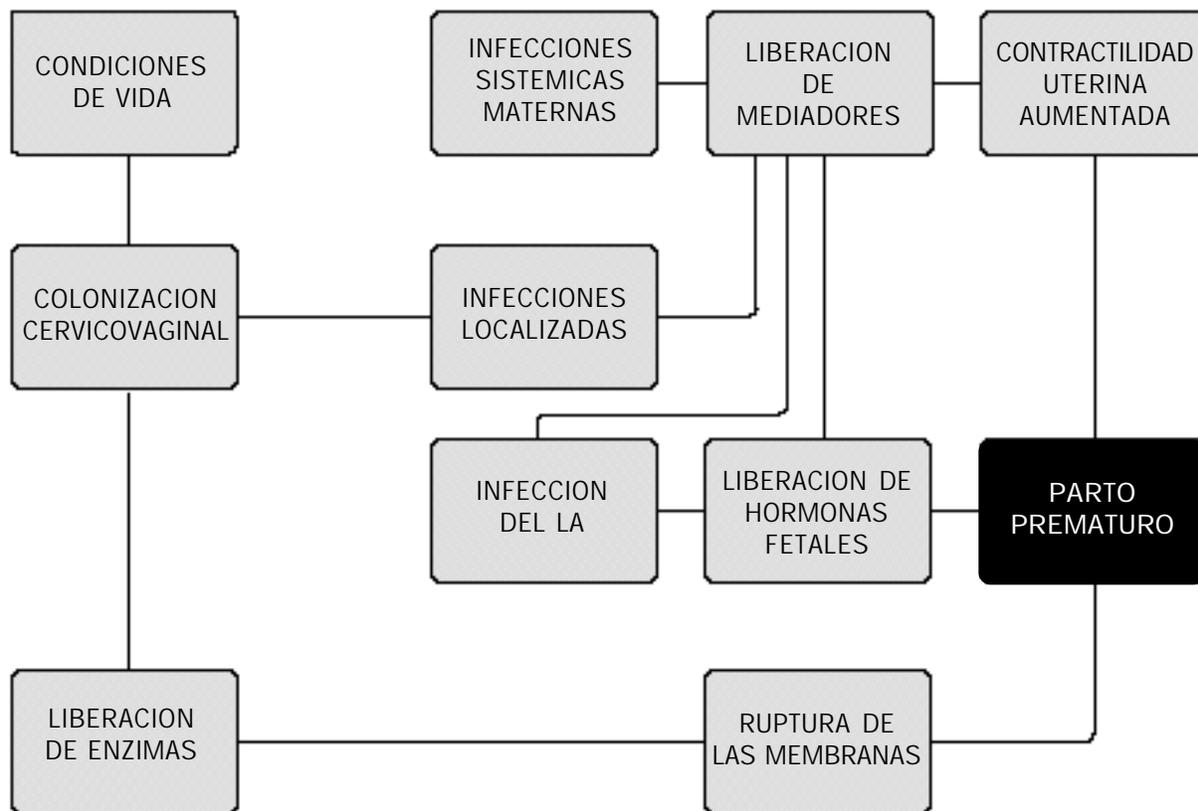
Se observó que otra citoquina, el factor de *necrosis tumoral* (TNF) o *caquectina* (péptido 17-kD), que estimula la producción de prostaglandinas por amnios y decidua se hallaba en una concentración mayor en LA de mujeres con infección y trabajo de parto prematuro. Sintetizada y segregada por monocitos y macrófagos a continuación de su estimulación por endotoxinas,<sup>(36)</sup> se presume que es el mediador inflamatorio más importante en la fisiopatología del shock séptico.

Bry y Hallman<sup>(37)</sup> encontraron que el *factor de transformación del crecimiento* (TGF-B) inhibe el trabajo de parto prematuro inducido por la inyección intraamniótica de IL-1 y TNF en ratones.

Por último, también puede postularse una participación del *factor activador de plaquetas* (PAF) en el inicio del trabajo de parto pretérmino relacionado con infección intraamniótica, puesto que es producido por macrófagos activados por productos bacterianos y es capaz de estimular directamente la contractilidad miometrial a través de la producción de PG por el amnios humano.<sup>(38)</sup>

A partir de estos datos se propone un *modelo* (Figura 2) en que el inicio del parto humano en presencia de infección es regulado por la madre, feto o ambos. Las infecciones sistémicas maternas como la

**Figura 2: Patogénesis del parto prematuro**



pielonefritis, y las localizadas (como la deciduitis) pueden estimular el parto a través del *sistema monocito/macrófago/citoquinas*. O bien el feto puede iniciar el trabajo de parto cuando la cavidad amniótica recibe citoquinas (IL-1, IL-6, TNF, PAF, etc).

De acuerdo con este modelo la APP puede considerarse un evento que ocurre cuando el medio intrauterino o materno es hostil para la salud del feto. Desde esta perspectiva *el inicio del parto prematuro puede tener un valor de sobrevida*.

La infección bacteriana puede inducir directa o indirectamente (vía IL-1, IL-6 y TNF) la secreción de proteasas como colagenasa y elastasa y provocar la *rotura prematura de membranas (RPM)*. Aún no se sabe por qué algunas infecciones producen trabajo de parto prematuro y otras RPM; se consideran dos diferentes expresiones del mismo fenómeno básico: *activación de las defensas del huésped* –sistema macrófago–.

**6. Relación entre colonización cervicovaginal y urinaria y parto prematuro (Tabla 3).**

La colonización del aparato genitourinario con diversos microorganismos se ha visto relacionado con

prematurez, bajo peso al nacer y RPM.<sup>(1)</sup> Una revisión crítica de la literatura sugiere una asociación entre bacteriuria asintomática, vaginosis bacteriana, Ureaplasma, gonorrea y prematurez. Evidencias de una asociación entre colonización cervicovaginal con St grupo B, micoplasma sp, T. vaginalis, C. Trachomatis y prematurez son controversiales.

La *bacteriuria asintomática* (2-10% de las embarazadas y si no se tratan, 30 a 50% presentan pielonefritis)<sup>(40,41)</sup> pudiera ser solo un marcador de la colo-

**Tabla 3: Asociación entre vaginosis bacteriana y resultados adversos en el embarazo.<sup>(39)</sup>**

Autor y año	Riesgos de parto prematuro
Hillier, 1995	1,4-1,9
McGregor, 1995	
Gravett, 1986; Martius 1988	2,0-2,9
Riduan, 1993; Holst, 1994	
Kurki, 1992; Hay, 1994	>3,0

nización bacteriana del aparato genitourinario, en especial, el conducto del parto. Un *metanálisis* de los resultados de cuatro estudios de cohorte que examinó la relación entre la *bacteriuria asintomática* y el parto prematuro indica que aquellas embarazadas *sin* esta condición tuvieron una menor incidencia de PP que aquellas pacientes con bacteriuria (RR típico 0,51, IC 95% 0,36-0,69).<sup>(42)</sup>

El *mecanismo* preciso a través del cual estas condiciones anormales pueden desencadenar el PP no está bien establecido. Se cree que son *marcadores* de la incapacidad del huésped para controlar la proliferación bacteriana en el tracto genitourinario inferior. De este modo, existen evidencias que las pacientes con vaginosis bacteriana tienen mayor riesgo de invasión microbiana del líquido amniótico.<sup>(43)</sup>

El efecto protector del *tratamiento antibiótico* pudiera estar mediado por la prevención de un exceso de pielonefritis en mujeres con bacteriurias asintomáticas o la erradicación de agentes infecciosos en sitios diferentes al aparato urinario.

No hay pruebas que confirmen una relación entre *cistitis* (1,3% de los embarazos<sup>(44, 45)</sup>) y prematuridad.<sup>(46,47)</sup>

## 7. Administración de agentes antibacterianos a mujeres con trabajo de parto prematuro idiopático para prolongar la gestación.

Varios estudios han examinado el *efecto del tratamiento antibiótico (ATB) en pacientes con riesgo de*

*parto prematuro* (p. ej. aquellas con bacteriuria asintomática, vaginosis bacteriana, ruptura prematura de las membranas –RPM–) o aquellas con APP idiopática.

### 7.1. Ensayos en el período prenatal

a) El metanálisis de estudios clínicos randomizados (ECR) sobre la administración de ATB en pacientes con *bacteriuria asintomática* señalan que esta modalidad terapéutica reduce claramente la tasa de prematuridad.<sup>(42)</sup>

b) Evidencias preliminares presentadas por McGregor et al.<sup>(48)</sup> indican que el tratamiento de la *vaginosis bacteriana* puede reducir el riesgo de PP.

Tres estudios recientes han mostrado beneficios del tratamiento prenatal de mujeres de alto riesgo con vaginosis bacteriana (Morales W. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 345-349. McGregor JA et al. Am J Obstet Gynecol 1995; 172. Hillier SL, 1995 [OR= 1,4 (1,2-1,7)]).

c) Metanálisis de estudios clínicos randomizados (ECR) sobre la administración de ATB a embarazadas con RPM indican que el tratamiento antibiótico pudo prolongar la duración del período latente (RR típico 1.7, IC 95% 1,4-2,1).<sup>(49)</sup>

### 7.2. Administración de antibióticos en embarazadas con APP y membranas intactas.

a) En contraste con dos (ECR)<sup>(50,51)</sup> que lograron

**Tabla 4: Resumen de los ECR sobre el efecto de los antibióticos en mujeres con amenaza del parto prematuro y membranas intactas**

Autor, año	Droga	Aumento del p. latente	Disminución del PP	Disminución de la MN*
McGregor <sup>(51)</sup> 1986 (n= 17)	Eritromicina	Si	No	No
Morales <sup>(54)</sup> 1988 (n= 150)	Eritromicina o ampicilina	Si	Si	No
Winkler <sup>(55)</sup> 1988 (n= 19)	Eritromicina	Si	S/D	S/D
Newton <sup>(52)</sup> 1989 (n= 95)	Eritromicina + Ampicilina	No	No	No
McGregor <sup>(56)</sup> 1991 (n= 103)	Clindamycina	Si	No	No
Cox <sup>(58)</sup> 1992 (n= 78)	Ampic-Sulbac. Ampic-Clavul.	No	No	No
Romero <sup>(57)</sup> 1993 (n= 275)	Ampicilina- Amoxilina y Eritromocina	No	No	No

\*Mortalidad neonatal  
S/D: no especificado

la prolongación del embarazo asociando tocolisis y antimicrobianos, el estudio de Newton y col.<sup>(52)</sup> arrojó resultados contradictorios. En un estudio posterior Newton<sup>(53)</sup> encontró que asociando ampicilina-sulbactam más indometacina no reducía el riesgo de parto prematuro subsecuente al fracaso de uteroinhibición con sulfato de magnesio.

b) De la revisión de todos los estudios se llega a la conclusión que la administración de ATB no reduce la tasa de prematurez y no prolonga el embarazo (Tabla 4).

Sin embargo, analizando estos estudios desde el punto de vista metodológico se llega a la conclusión que se hubiera necesitado como mínimo un tamaño muestral de 700 pacientes (350 en cada grupo) para demostrar una reducción importante en los resultados adversos (10% de prevalencia de invasión microbiana del LA, 40% de prevalencia del PP en el estudio, 50% efectividad de los antibióticos en prevenir el PP, poder 80%,  $\alpha = 0,05$ ).<sup>(59)</sup>

#### Tabla 5: Resumen de las evidencias de la infección subclínica como causa del parto prematuro (PP)

- A. Aumento de la *coriamnionitis* histológica en el PP (40-60% vs 20% en RNT)
- B. Aumento de las *infecciones clínicas* a posteriori del PP.
- C. Asociación entre aislamiento y/o infección del tracto genital inferior y resultados adversos.
- D. Microbiología del líquido amniótico en el PP.
- E. Evidencias *bioquímicas* que asocian infección e inflamación con el PP.
- F. Productos bacterianos inducen PP en *modelos animales*.
- G. Ensayos con *antibióticos* disminuyeron la incidencia del PP en ciertas circunstancias.

#### Bibliografía

1. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 553.
2. Grandi C, Illia R, García H y col. Diagnóstico de situación perinatal 1988. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1992; XI (1): 4-36.
3. Grandi C, Larguía AM. Mortalidad Neonatal. En AM Larguía y col. Neonatología. Ed. Ergón. Buenos Aires, 1982: 122-146.
4. Sarasqueta P, Basso G. Mortalidad postneonatal en la ciudad de Buenos Aires en 1987. Arch Arg Pediatr 1988; 86: 327-333.
5. Grandi C, Di Marco I, Anido P y col. Prevención de la prematurez mediante la utilización del enfoque en riesgo. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1992; XI (2): 24-37.
6. Hemminki E, Starfield B. Prevention and treatment of premature labor by drugs: review of controlled trials. Br J Obstet Gynaecol 1978; 84: 411.
7. King JF, Keirse MJ, Grant A et al. Tocolysis-the case for and against. In: Research in perinatal medicine (III). Preterm labor and its consequences. Beard RW, Sharp F, eds. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, 1985: 199.
8. Romero R, Sepúlveda W, Baumann P et al. The preterm labor syndrome: biochemical, cytologic, immunologic, pathologic microbiologic, and clinical evidence that preterm labor is a heterogeneous disease. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 288 (Abstract).
9. Mazzitelli N, de Sarasqueta P, Serjman M et al. Frecuencia de la corioamnionitis y el edema vellositario en las placentas de los prematuros de muy bajo peso. Arch Arg Pediatr 1991; 214-218.
10. Grandi C, Fuksman R, García H y col. Relación anatomoclínica entre infección ovular y parto prematuro. Rev Hosp Mat-Inf Ramón Sardá 1993; 12: 13-16.
11. Minkoff H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. Obst Gynecol 1983; 62: 137.
12. Prevedorakis CN, Strigou-Charabalís E, Kaskarelis DB. Bacterial invasion of amniotic cavity during pregnancy and labor. Am J Obst Gynecol 1971; 37: 459.
13. Miller JM, Hill GB, Selman IW et al. Bacterial colonization of amniotic fluid in the presence of ruptured membranes. Am J Obst Gynecol 1980; 137: 451.
14. Romero R, Sirtori M, Oyarzum E et al. Infection and labor V. Prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obst Gynecol 1988; 161: 817.
15. Grandi C. Significación clínica de la infección intramniótica en mujeres con amenaza del parto prematuro y membranas intactas: un metanálisis. Arch Arg Pediatr 1993; 91: 322-325.
16. Gibbs R, Romero R, Hiller SL. A review of premature birth and subclinical infection. Am J obstet Gynecol 1992; 166: 1515-1528.
17. McDuffie RS, Gibbs RS. Clinical models of ascending genital tract infection. Inf Dis in Obstet Gynecol 1994; 2: 60-70.
18. Evaldson GR, Malmborg A, Nord CE. Premature rupture of the membranes and ascending infection. Br J Obstet Gynaecol 1982; 89: 793.

19. Romer R, Salafina C, Mazor M et al. The microbiologic significance of pathologic placental chorioamnionitis. Abstract presented at the 8th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, Las Vegas, 1988.
20. Fuksman R, Grandi C, Higa S y col. Mortalidad fetal: estudio epidemiológico en 375 autopsias de una maternidad pública. *Rev Soc de Obst y Ginecol Bs As* 1992; 71: 132-160.
21. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta: Clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Diag Gynecol Obstet* 1979; 2: 127.
22. Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980; 1: 192.
23. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 11.
24. Daikoku NH, Kaltreider DF, Khouzami VA et al. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labor: Maternal endometritis risk.
25. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Current Opinion Obstet Gynecol* 1994; 6: 7-18.
26. Bejar R, Curbelo V, Davis C et al. Premature labor: bacterial sources of phospholipase. *Obst Gynecol* 1981; 57: 479.
27. McGregor JA. Microorganisms and arachidonic acid metabolites in preterm birth. *Semin Reprod Endocrinol* 1985; 3: 273.
28. Romero R, Kadar N, Hobbins JC et al. Infection and labor: the detection of endotoxin in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 815-9.
29. Romero R, Rolansky P, Wan M et al. Infection and labor: Endotoxin concentration in amniotic fluid of women in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1044.
30. Aggarwal B, Pocsik E. Cytoquines: from clone to clinic. *Arch Biochem Biophys* 1992; 292: 335-359.
31. Romero R, Emanian M, Wan M et al. Prostaglandin concentration in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1461.
32. Romero R, Brody D, Durum S. Interleukin-1 in human amniotic fluid. Manuscript submitted to proceedings of the National Academy of Science.
33. Romero R, La Franier D, Duff GW et al. Human decidua: a potent source of interleukin-1 like activity. Abstract N° 363 p, presented at the 32nd. Annual Meeting, Society for Gynecologic Investigation. Phoenix, Arizona: 1985.
34. Mageman JR, Caplan MS. An introduction to the structure and function of inflammatory mediators for clinicians. *Clinics in Perinatology* 1995; 22: 251-260.
35. Gomez R, Ghezzi F, Romero R et al. Premature labor and intraamniotic infection. Clinical aspects and role of the Cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clinics in Perinatology* 1995; 22: 281-342.
36. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 316: 379-385.
37. Bry K, Hallman M. Transforming growth factor-B (TGF-B) opposes the stimulatory effects of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) on amnion cell prostaglandin E2 (PGE2) production: implication for preterm labor. *Pediatric Research* 1992; 31 (4) N° 197A.
38. Hoffman DA, Romero R, Johnston JM. Detection of platelet activating factor (PAF) in amniotic fluid of complicated pregnancy (In preparation).
39. Gibbs RS. Subclinical infection and premature birth. Abstracts of "The world symposium of perinatal medicine". Washington, USA, 1995.
40. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med* 1960; 105: 194.
41. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 723.
42. Romero R, Oyarzun E, Mazor M et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 579.
43. Gravet MG, Hummel D, Eschenbach DA et al. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 229.
44. Bodeck S, Schersten B. Detection and diagnosis of bacteriuria in pregnancy; a study from general practice. *Practitioner* 1974; 212: 257.
45. Zinner SM. Bacteriuria and babies revisited. *N Engl J Med* 1979; 300: 853.
46. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. *Williams obstetrics*, 17th Ed. Norwalk, Connecticut: Appleton-Century-Crofts 1985: 581.
47. Polk FB. Infection processes and preterm labor. In: Fuchs F, Stubbefield PG, eds. *Preterm Birth, Causes, Prevention and Management*. New York: MacMillan Publishing Company, 1984: 86.
48. McGregor JA, French JI, Parker R et al. Bacterial vaginosis and adverse pregnancy outcomes: results of a prospective controlled treatment trial of 1260 women. Presented at the 42nd Annual Meeting of American College of Obstetrician and Gynecologist, Orlando, FL, 1994.
49. Romero R, Muñoz H, Gomez R et al. Does infection cause premature labor and delivery? *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1994; 12: 235.
50. Elder HA, Santamarina B, Smith S et al. The natural history of asymptomatic bacteriuria

- during pregnancy: The effect of tetracycline on the clinical course and outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 11: 441.
51. McGregor JA, French JI, Reller B et al. Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labor: results of a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 98.
  52. Newton ER, Dinsmor MJ, Gibbs RS. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor. *Obst Gynecol* 1989; 74: 562.
  53. Newton ER, Shields L, Ridhway LE et al. Combination of antibiotics and indometacin in idiopathic preterm labor: a randomized double blinded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1753.
  54. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF et al. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 829-833.
  55. Winkler M, Baumann L, Ruckhaberle K-E et al. Erythromycin therapy for subclinical intrauterine infections in threatened preterm delivery –a preliminary report. *J Perinat Med* 1988; 16: 253-255.
  56. McGregor JA, French JI, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 867-875.
  57. Romero R, Sibai B, Caritis S et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 764-774.
  58. Cox SM, Bohman VR, Sherman ML et al. Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 206-210.
  59. Keirse MJNC. Antibiotics in preterm labour with intact membranes. In: Chalmers I (ed) *Oxford Database of Perinatal Trials*. Version 1.3, Disk Issue 8, Autumn 1992. Record 5531.

## ¡¡Felicitaciones!!

El artículo ***Pesquisa Neonatal de Hipotiroidismo Congénito (HC)-Experiencia en sangre de cordón***, de las Dras. *Gruñeiro de Papendieck L., Bernal L., Chiesa A. y cols.* (*Revista del Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá"* 14 (2): 87-92, Julio 1995) ha sido publicado por la *Revista de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica*, en su colección *Trabajos Distinguidos, Serie Pediatría*. Vol 2. Nº 2. Abril de 1996.

## AGRADECIMIENTOS

En el número anterior de la Revista (1/96), en el artículo "Prevalencia de susceptibilidad a la rubéola en personal femenino" (pág. 30-34), se omitió involuntariamente mencionar los siguientes agradecimientos:

- A la Sra. *Norma Camejo*, por su colaboración en la toma de las encuestas.
- Al Dr. *Carlos Grandi*, por su valiosa ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.