

Artículo de investigación

Desenlaces materno-perinatales en pacientes tratadas con terapia antimicrobiana por sospecha de infección inflamación intraamniótica subclínica

Maternal and perinatal clinical outcomes among patients treated with antimicrobials for suspected subclinical intra-amniotic inflammation/infection

Natalia Cardozo Buitrago ¹ ✉ [ORCID](#), Luisa Fernanda López Torres ¹ [ORCID](#), Andrea Arias Muñoz ¹ [ORCID](#), María Nazareth Campo Campo ² [ORCID](#), Jorge Hernán Gutiérrez Marín ² [ORCID](#), José Enrique Sanín Blair ² [ORCID](#), Diana Paola Cuesta Castro ³ [ORCID](#)

¹ Fellow de Medicina Materno Fetal, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

² Especialista en Medicina Materno Fetal. Clínica Universitaria Bolivariana. Profesor Titular Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

³ PhD en Epidemiología. Clínica Universitaria Bolivariana. Profesor Titular Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Fecha correspondencia:

Recibido: septiembre 01 de 2022.

Revisado: septiembre 05 de 2022.

Aceptado: febrero 07 de 2023.

Forma de citar:

Cardozo-Buitrago N, López-Torrez L, Arias-Muñoz A, Campo-Campo MN, Gutiérrez JH, Sanín-Blair JE, Cuesta-Castro DP. Desenlaces materno-perinatales en pacientes tratadas con terapia antimicrobiana por sospecha de infección inflamación intraamniótica subclínica. Rev Ces Med, 2023; 37(1): 29-43. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6936>

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

Resumen

Introducción: el parto pretérmino es una importante causa de morbimortalidad perinatal; entre las principales etiologías está la infección inflamación intraamniótica que se asocia a resultados perinatales adversos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación de la antibiototerapia con los desenlaces maternos, fetales y perinatales en gestantes con sospecha de infección intraamniótica en un centro de alta complejidad obstétrica.

Métodos: estudio analítico de cohortes ambispectivo en gestantes con embarazo simple con edad gestacional ≥ 24 semanas atendidas en la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB) con sospecha diagnóstica de infección/inflamación intramniótica subclínica desde enero del 2011 a diciembre del 2021. Se evaluó la asociación entre el uso de antimicrobianos y los desenlaces clínicos materno y perinatales. **Resultados:** entre los hallazgos clínicos, ecográficos y paraclínicos se destacó el dolor abdominal, sangrado y la presencia de sludge en la cervicometría. La prevalencia del uso de antimicrobianos entre quienes tenían sludge fue 1,88 veces comparado con quienes no tenían este

[Ética de publicaciones](#)[Revisión por pares](#)[Gestión por Open Journal](#)[System](#)

DOI:

10.21615/cesmedicina.6936

ISSNe: 2215-9177

ISSN: 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

hallazgo ecográfico, (IC95% 1,23- 2,88), p 0,0009; mientras que la de la dinámica uterina fue 1,43 veces (IC95% 1,06- 1,94), p 0,050. La diferencia de medianas de los leucocitos en líquido amniótico reportó un exceso del número de leucocitos por campo entre las que recibieron antimicrobianos, diferencia de 9 (IC95% 5- 25), p <0,0001. El parto pretérmino fue más frecuente en las pacientes que tenían indicación clínica de uso de antimicrobianos (RR 1,58 IC95% 0,96- 2,61), tras de ajustar el análisis por tiempo de latencia entre la sospecha de infección y el parto se observó que el uso de antimicrobianos reduce en

un 46% el riesgo de parto pretérmino, RR 0,54 (IC95% 0,35- 0,83). En las pacientes con cultivo positivo de líquido amniótico la mediana de latencia hasta el parto fue de 4 semanas (RIQ 0- 9) y de 11 (RIQ 8- 15) en las que no se obtuvo aislamiento, con una diferencia de medianas de 6 semanas (IC95% 1- 10). **Conclusiones:** en las pacientes con sospecha de infección inflamación intraamniótica la terapia antibiótica se relacionó con un menor riesgo de parto pretérmino, y el cultivo positivo en líquido amniótico con una menor latencia de la gestación.

Palabras clave: infección; inflamación; líquido amniótico; antibacterianos.

Abstract

Introduction: preterm birth is an important underlying cause of perinatal morbidity and mortality; one of the primary etiologies is intra-amniotic inflammation/infection, which are associated with adverse perinatal outcomes. The purpose of this study was to assess the relationship between antimicrobial treatment and maternal, fetal, and perinatal clinical outcomes in pregnant patients with suspected intra-amniotic inflammation/infection seen at a nationally- and internationally- recognized university hospital for high-risk obstetric cases in Medellín, Colombia. **Methods:** the researchers conducted an ambispective cohort study of singleton pregnancies with gestational ages ≥ 24 weeks seen at the Clínica Universitaria Bolivariana (CUB) with suspected subclinical intra-amniotic inflammation/infection between January 2011 and December 2021 (n=75). The relationship between the use of antimicrobial treatment and maternal and perinatal clinical outcomes. **Results:** after conducting an analysis of clinical, para-clinical and laboratory evidence, the most statistically significant findings included abdominal pain, acute vaginal bleeding, and the presence of amniotic fluid “sludge” found during ultrasound cervicometry. The use of antimicrobial therapy was 1.88 times more common among patients with amniotic fluid “sludge” when compared to those without the presence of this clinical finding (CI 95% 1.23 to 2.88), p=0.0009; it was 1.43 times more common among patients experiencing uterine dynamics (CI 95% 1.06 to 1.94), p=0.050. The median difference of leukocytes in amniotic fluid showed an excess of leukocytes per field in patients who received antimicrobials, a difference of 9 leukocytes (CI 95% 5 to 25), p <0.0001. Preterm labor was more frequent in patients in whom there was a clinical indication for the use of

antimicrobials (RR 1,58 IC95% 0,96- 2,61). After adjusting the analysis by time of latency between the suspicion of infection and labor, it was observed that the use of antimicrobials reduced the risk of preterm labor by 46% RR 0,54 (IC95% 0,35- 0,83). In culture-positive patients, the median latency period until birth was 4 (IQR 0-9 weeks) and 11 (IQR 8-15 weeks) in culture-negative patients, with a median difference of 6 weeks (CI 95% 1 to 10). **Conclusion:** among patients with suspected intra-amniotic inflammation/infection, antimicrobial therapy is associated with a lower risk for preterm birth, and lower latency period among culture-positive patients.

Keywords: infection; inflammation; amniotic fluid; antimicrobials.

Introducción

El parto pretérmino (PP), definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, es una importante causa de morbilidad perinatal ^(1, 2). Es un síndrome relacionado con múltiples etiologías, de las principales la infección/inflamación intraamniótica (I/IA), reportada en el 1% de las pacientes con trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras y el 2% con cérvix corto en el segundo trimestre. Así mismo se ha encontrado inflamación intraamniótica estéril (marcadores de inflamación con cultivos negativos) en el 10 al 20% ^(3, 4); todos estos fenotipos asociados con resultados perinatales adversos (sepsis, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, parálisis cerebral, neumonía, enterocolitis necrosante, y displasia broncopulmonar) ^(5 - 7).

El diagnóstico de I/IA se realiza con estudios del líquido amniótico a diferencia de la corioamnionitis o triple III que utiliza los criterios clínicos definidos por Gibbs y colaboradores ⁽⁸⁾, la explicación a esta situación radica en que es una entidad de curso subclínico o con mínimos síntomas ⁽⁹⁾, considerándose como criterios diagnósticos de inflamación la elevación de la interleucina 6 (IL-6) y/o el factor de necrosis tumoral alfa, leucocitos ≥ 10 , ≥ 1 neutrófilos/mL, depleción en los niveles de glucosa y deshidrogenasa láctica ≥ 400 U/L; y criterios diagnósticos de infección la positividad en el Gram o cultivo ^(10, 11).

Un complemento al diagnóstico son los hallazgos en la cervicometría tales como el acortamiento de la longitud cervical < 25 mm y la presencia de sludge en el líquido amniótico ^(12 - 14), considerados como un factor de riesgo para parto pretérmino, corioamnionitis histológica, e invasión microbiana de la cavidad amniótica ⁽¹⁵⁾. Ante estos hallazgos se recomienda descartar la presencia de I/IA mediante estudios en líquido amniótico, con el objetivo de realizar el diagnóstico antes de la aparición de signos clínicos maternos o fetales, favoreciendo así las intervenciones oportunas y una menor tasa de complicaciones ^(13, 16).

Existe evidencia que soporta el beneficio de la terapia antibiótica en términos de prolongación de la gestación y reducción de complicaciones neonatales en pacientes con diagnóstico de síndrome de parto pretérmino con marcadores clínicos o de laboratorio de I/IA, demostrado

en estudios recientes con la combinación de ceftriaxona, claritromicina, metronidazol por 7 a 10 días ^(10, 17, 18).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación de la antibioticoterapia con los desenlaces maternos, fetales y perinatales en gestantes con sospecha de infección intraamniótica en un centro de alta complejidad obstétrica.

Metodología

Estudio analítico de cohortes ambispectivo en gestantes atendidas en la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), con diagnóstico de infección inflamación intramniótica subclínica desde enero del 2011 a diciembre del 2021.

Se incluyeron por conveniencia todas las pacientes atendidas en la Clínica Universitaria Bolivariana durante el periodo del estudio, con edad gestacional ≥ 24 semanas al momento del parto, que fueron estudiadas por sospecha de I/IA y que cumplían los criterios de inclusión. Se les realizó examen de orina, directo y Gram de flujo vaginal, cervicometría y estudios de líquido amniótico: citoquímico, Gram y cultivos para aerobios y anaerobios. Los criterios de exclusión fueron: embarazo gemelar, parto atendido en otra institución o no realización de amniocentesis.

Se extrajeron de la historia clínica las variables demográficas, antecedentes obstétricos, edad gestacional, resultados de paraclínicos, uso de terapia antimicrobiana y tipo de tratamiento recibido, así como desenlaces maternos (tipo de parto, endometritis y muerte) y perinatales (óbito fetal, sepsis, neumonía, enterocolitis necrotizante, ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales [UCIN] y muerte neonatal).

Las cervicometrías se realizaron por personal experto del servicio de medicina materno fetal de CUB. En presencia de acortamiento cervical < 25 mm de longitud, con al menos un síntoma materno (dinámica uterina, metrorragia, sludge), se realizó amniocentesis transabdominal. Los resultados de la amniocentesis se clasificaron de la siguiente forma: recuento de leucocitos, coloración gram positiva, glucosa < 15 mg/dL y/o cultivo microbiológico positivo, considerándose este último como criterio diagnóstico de infección amniótica.

Se definió el tiempo de latencia de la gestación como el período de tiempo transcurrido entre el ingreso hasta el parto, en semanas.

Análisis estadístico

Se presentan medidas descriptivas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas. Para la exploración de los factores asociados al uso de antimicrobianos se compararon los hallazgos clínicos, ecográficos y paraclínicos, mediante pruebas de hipótesis de chi cuadrado para los

datos cualitativos y los datos cuantitativos con prueba de U de Mann-Whitney o t de Student, según la distribución normal de los datos valorada con la prueba de Kolmogorov- Smirnov.

Se estableció el riesgo relativo crudo y el respectivo IC95% para la asociación entre el uso de antimicrobianos y los desenlaces dicotómicos maternos- perinatales y, la diferencia de medianas con el estimador de Hodges- Lehman para los desenlaces cuantitativos. Se aplicó el modelo multivariado de regresión de Poisson para valorar la asociación entre el uso de los antimicrobianos y los desenlaces clínicos materno- perinatales, ajustado por el tiempo de latencia y edad gestacional al momento del parto, excepto para el desenlace parto pretérmino cuyo ajuste únicamente fue la latencia al parto.

Las diferencias se consideraron significativas con un valor $p < 0,05$. Todos los valores se obtuvieron de pruebas de dos colas. Los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS versión 24.

La investigación fue aprobada por el comité de ética en investigación de CUB.

Resultados

Se identificaron 132 pacientes con sospecha de I/IA y se analizaron 75 pacientes que cumplieron los criterios de selección del estudio, 16% (12/75) fueron identificadas prospectivamente y 84% (63/75) retrospectivamente (Figura 1).

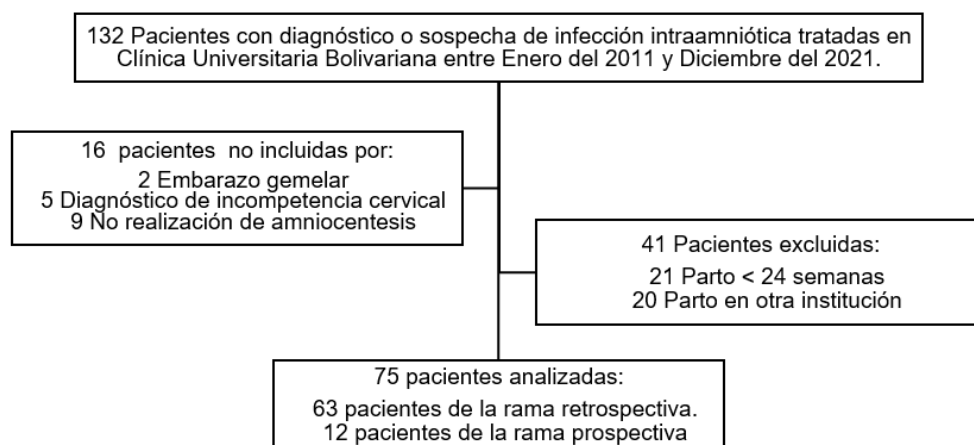


Figura 1. Algoritmo de selección de pacientes.

La mediana de la edad y las semanas de gestación al momento de la sospecha diagnóstica de I/IA fue 29 años (RIQ 23- 32) y 24 (RIQ 21- 25) respectivamente. Entre los antecedentes obstétricos se destaca que, 38,7% (29/75) eran primigestantes, 42,7% (32/75) había reportado abortos, 73,3% (55/75) partos, 26,7% (20/75) cesárea y 20,5% (15/75) parto pretérmino.

Entre los hallazgos clínicos, los más frecuentes fueron dolor abdominal y sangrado. De los hallazgos ecográficos y paraclínicos, una de cada dos gestantes tenía presencia de sludge en la cervicometría; el cultivo de líquido amniótico fue positivo en 9,5% (7/74), la mediana de leucocitos en líquido amniótico fue 10 (RIQ 3-30) (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas, paraclínicas y microbiológicas en gestantes con sospecha de infección intraamniótica.

Características	Total N=75 n (%)
Hallazgos clínicos	
Edad gestacional al diagnóstico- mediana (RIQ)	23,4 (21-25)
Dinámica uterina	18 (24)
Sangrado vaginal	34 (45,3)
Dolor abdominal/pélvico	43 (57,3)
Hallazgos ecográficos	
Longitud cervical, mm- mediana (RIQ)	15 (9,5-21)
Presencia de sludge	40 (52,6)
Hallazgos de paraclínicos	
Infección del tracto urinario, n=72	2 (2,8)
Infección vaginal, n=57	20 (35,1)
Glucosa en líquido amniótico < 15mg/dl, n=73	11 (15,1)
Leucocitos en líquido amniótico- mediana (RIQ)	10 (3-30)
Directo y gram de líquido amniótico positivo, n=67	3 (4,5)
Cultivo del líquido amniótico positivo, n=74	7 (9,5)
Gram negativos	3
Gram positivos	2
Hongos	2
Uso de antimicrobianos	48 (64)
Macrólidos	42/48 (87,5)
Cefalosporinas	29/48 (60,4)
Metronidazol	18/48 (37,5)
Clindamicina	18/48 (37,5)
Aminopenicilinas	17/48 (35,4)
Aminoglucósidos	4/48 (8,3)
Piperacilina/tazobactam	3/48 (6,3)
Antimicóticos	2/48 (4,2)
Duración de la terapia antimicrobiana- mediana (RIQ)	7 (5,3 – 7)

Uso de antimicrobianos en gestantes con sospecha de I/IA

El 64% (48/75) de las pacientes recibió algún tipo de antimicrobiano, entre ellas 87,5% (42/48) macrólidos y 60,4% (29/48) cefalosporinas. Se observó variabilidad en el uso y en la selección del tipo de antimicrobianos según el periodo de inclusión de las pacientes, en la selección retrospectiva y prospectiva 60,3% (38/63) y 83,3% (10/12) recibió antimicrobianos respectivamente; no se observó un esquema predominante antibiótico en las pacientes identificadas retrospectivamente, mientras que en el grupo restante el esquema predominante fue el protocolizado en 75% (9/12). La mediana de duración de la terapia antimicrobiana fue de 7 días (RIQ 5- 7) ([Tabla 1](#)).

La prevalencia del uso de antimicrobianos entre quienes tenían sludge fue 1,88 veces más a la reportada en quienes no tenían este hallazgo ecográfico, (IC95% 1,23- 2,88), p 0,0009; mientras que la de la dinámica uterina fue 1,43 veces (IC95% 1,06- 1,94), p 0,050. La diferencia de medianas de los leucocitos en líquido amniótico reportó un exceso del número de leucocitos por campo entre las que recibieron antimicrobianos, diferencia de 9 (IC95% 5- 25), p <0,0001 ([Tabla 2](#)).

Tabla 2. Hallazgos clínicos, paraclínicos y microbiológicos en gestantes con sospecha de infección intraamniótica según el uso de antimicrobianos.

Características	Uso de antimicrobianos		Valor p
	Si N= 48 n (%)	No N= 27 n (%)	
Hallazgos clínicos			
Edad gestacional al diagnóstico- mediana (RIQ)	23 (20-25)	24 (23-27)	0,036
Dinámica uterina	15 (31,3)	3 (11,1)	0,05
Sangrado vaginal	22 (45,8)	12 (44,4)	0,90
Dolor abdominal/pélvico	31 (64,6)	12 (44,4)	0,09
Hallazgos ecográficos			
Longitud cervical, mm- mediana (RIQ)	14 (7-21)	16 (10-21)	0,20
Presencia de sludge	32 (69,6)	8 (29,6)	0,001
Hallazgos de paraclínicos			
Infección del tracto urinario, n=72	2 (4,3)	0 (0)	0,53
Infección vaginal, n=57	13 (39,4)	7 (29,2)	0,42
Glucosa en líquido amniótico < 15mg/dl, n=73	10 (21,3)	1 (3,8)	0,084
Leucocitos en líquido amniótico- mediana (RIQ)	10 (5-97)	3 (0-10)	<0,001
Directo y gram de líquido amniótico positivo, n=67	3 (6,8)	0 (0)	0,54
Cultivo del líquido amniótico positivo, n=74	6 (12,5)	1 (3,8)	0,41
Gram negativos	2 (4,2)	1 (3,7)	0,50
Gram positivos	2 (4,2)	0	0,50
Hongos	2 (4,2)	0	0,50

* El modelo multivariado de regresión de Poisson incluyó la edad gestacional al diagnóstico, dinámica uterina, sangrado vaginal, dolor abdominal/pélvico, longitud cervical, presencia de sludge, infección genital y vaginal.

Desenlaces clínicos materno-perinatales

El tiempo de latencia entre la sospecha diagnóstica de I/IA y el parto tuvo una mediana de 11 semanas (RIQ 6 - 14) sin encontrar diferencias según el uso de antimicrobianos. En las pacientes con cultivo positivo de líquido amniótico, la mediana de latencia hasta el parto fue de 4 semanas (RIQ 0- 9) y de 11 (RIQ 8- 15) en las que no se obtuvo aislamiento, con una diferencia de medianas de 6 semanas (IC95% 1- 10) log rank test 0,002 ([Figura 2](#)).

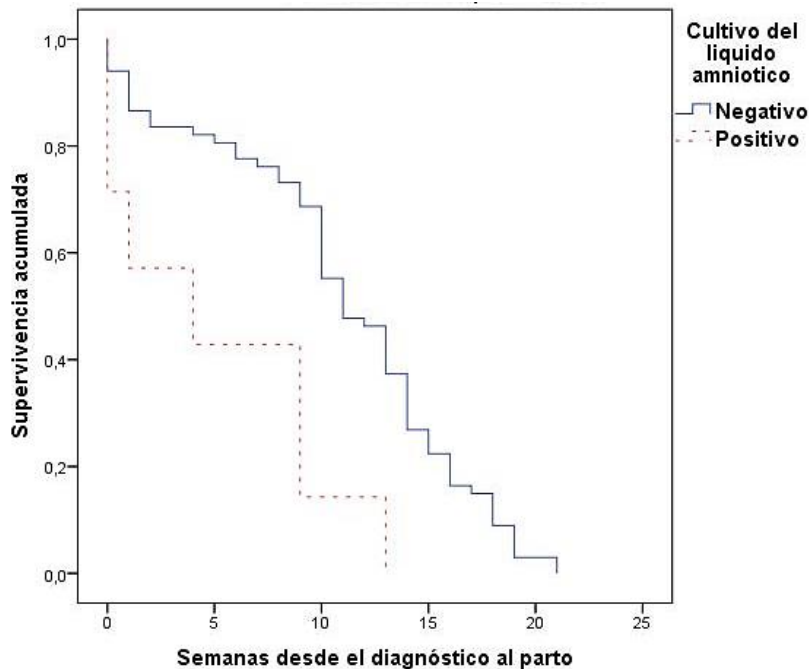


Figura 2. Latencia al parto en semanas.

El parto pretérmino se presentó con mayor frecuencia en las pacientes que tenían indicación clínica de uso de antimicrobianos que en aquellas que no (RR 1,58 IC95% 0,96- 2,61), después de ajustar el análisis por tiempo de latencia entre la sospecha de infección y el parto se observó que el uso de antimicrobianos reduce en un 46% el riesgo de parto pretérmino, RR 0,54 (IC95% 0,35- 0,83). El 8,3% (4/75) de las pacientes con antimicrobianos desarrollaron endometritis y ninguna de las que no recibieron antibióticos. No se reportaron muertes maternas.

El ingreso a UCIN y la sepsis fueron los desenlaces perinatales más frecuentes; en las gestantes que recibieron antimicrobianos se observó una asociación con muerte neonatal ajustado por latencia y edad gestacional al momento del parto, aunque con muy poca precisión estadística. Ningún desenlace perinatal se asoció de manera independiente con el uso de antimicrobianos en el manejo de la I/IA ([Tabla 3](#)).

Tabla 3. Desenlaces clínicos maternos y perinatales.

Desenlaces Clínicos	Total N=75 n (%)	Uso de antimicrobianos		RR crudo (IC95%)	RR ajustado (IC95%) †
		Si N= 48 n (%)	No N= 27 n (%)		
Maternos					
Tiempo de latencia (semanas)- mediana (RIQ)	11 (6;14)	12 (5;15)	11 (8;14)	0 (-3; 2)*	
Edad gestacional al nacimiento (semanas)- mediana (RIQ)	36 (29;38)	35 (29;37)	37 (33;38)	2 (0; 4)*	
Parto pretérmino	42 (56)	31 (64,6)	11 (40,7)	1,58 (0,96; 2,61)	0,54 (0,35- 0,83) †
Endometritis	4 (5,3)	4 (8,3)	0 (0)	-	
Muerte materna	0 (0)	0	0	-	
Perinatal*					
Óbito	2 (2,6)	1 (2,1)	1 (3,7)	0,56 (0,03; 8,63)	
Peso al nacer (gramos)- mediana (RIQ)	2355 (1345; 2965)	2280 (1273; 2965)	2620 (2160; 2990)	212,5 (-195; 650)*	
Neumonía n=72	2 (2,8)	1 (2,2)	1 (3,8)	0,56 (0,03; 8,66)	0,25 (0,01; 5,29) †
Sepsis n=72	13 (18,1)	9 (19,6)	4 (15,4)	1,27 (0,43; 0,72)	0,71 (0,33; 1,53) †
Enterocolitis necrotizante n=72	2 (2,8)	1 (2,2)	1 (3,8)	0,56 (0,03; 8,66)	0,71 (0,002; 2,15) †
Muerte neonatal n=72	4 (5,6)	3 (6,5)	1 (3,8)	1,69 (0,18; 15,48)	0,05 (0,002; 0,95) †
Ingreso a UCIN	23 (30,7)	15 (31,3)	8 (29,6)	1,05 (0,51; 2,16)	0,70 (0,41; 1,18) †
Estancia neonatal en UCIN (días)- mediana (RIQ)	11 (7; 27)	11 (7; 29)	11 (6; 19)	-3 (-14; 7)	

* Diferencia de medianas (IC95%).

† Asociación estimada en modelo de regresión de Poisson ajustado por tiempo de latencia entre el diagnóstico y el parto en semanas.

‡ Asociación estimada en modelo de regresión de Poisson ajustado por tiempo de latencia entre el diagnóstico y el parto en semanas y edad gestacional al parto.

Discusión

Este es el primer estudio realizado en Colombia en pacientes con sospecha de I/IA con componente prospectivo y seguimiento de desenlaces materno- perinatales asociados con el manejo con antimicrobianos.

Entre los hallazgos clínicos la presencia de sludge en la cervicometría fue un factor importante para definir el inicio de terapia antimicrobiana, siendo consecuente con estudios recientes que demuestran como se relaciona con mayor riesgo de PP, cultivos positivos en líquido amniótico,

corioamnionitis histológica e invasión microbiana de la cavidad amniótica ^(15, 19). Este estudio reportó una prevalencia de sludge del 52,6%, más alta comparada con otros estudios que la reportan entre el 7 al 23% ^(4, 19, 20). Lo cual se explica porque las pacientes incluidas fueron sintomáticas; la dinámica uterina estuvo presente en el 24% de las pacientes y tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre las que recibieron antibioticoterapia y las que no; a pesar de su utilidad, al momento no hay estudios que demuestren el impacto de este hallazgo en el diagnóstico de I/IA y con el advenimiento de los estudios microbiológicos moleculares los signos clínicos y ecográficos han venido perdiendo importancia, sin embargo, en países de bajos recursos siguen siendo una herramienta para orientar el diagnóstico temprano. El 64% de las pacientes recibió algún esquema antibiótico, con menor prevalencia de este en la muestra recogida de forma retrospectiva ya que en este periodo la conducta clínica estaba basada en el resultado del cultivo para gérmenes aerobios y anaerobios de líquido amniótico, posterior a esto y basados en la mayor evidencia científica para ese momento se estableció en la institución un protocolo de atención a esta condición clínica entendiendo que en nuestro medio las pruebas realizadas (estudio de líquido amniótico para I/IA) tienen la limitante de no cultivar gérmenes atípicos, ni contamos con medición de la inflamación intramniótica, lo que exige dar a las pacientes con sospecha de I/IA manejo con un esquema antibiótico de amplio espectro que cubra estos gérmenes atípicos y controle la inflamación.

Se ha reportado invasión de la cavidad amniótica con membranas intactas, la cual es polimicrobiana en el 30% de los casos, sin embargo, la mayoría de las pacientes están asintomáticas al momento del diagnóstico ⁽¹³⁾. Investigaciones previas en pacientes con cuello uterino corto reportan infección en el 8- 52% e inflamación estéril en el 22,2- 81% de las pacientes ^(22 - 24). Siendo el conteo de leucocitos en líquido amniótico un determinante que contribuye tanto al proceso fisiológico como patológico del parto, al regular y propagar procesos inflamatorios en la interfaz materna a través de la liberación de citoquinas ⁽²¹⁾. Romero et al ⁽¹¹⁾ demuestran como el conteo de células blancas ≥ 50 cel/mm³ tiene mayor sensibilidad que el gram de líquido amniótico en la detección de cultivos positivos (80% vs 48% $p < 0,05$) y mayor riesgo de parto pretérmino, lo que concuerda con este estudio en donde se evidenció que a mayor recuento leucocitario hubo un mayor riesgo de desenlaces perinatales adversos.

El diagnóstico de I/IA se vincula con la importancia del tratamiento antibiótico en la prevención de complicaciones en esta población. Oh et al (2019), en un estudio retrospectivo que incluyó 22 mujeres evaluaron los resultados del tratamiento antibiótico con ceftriaxona, metronidazol y claritromicina en pacientes con acortamiento cervical e I/IA, encontrando resolución del proceso inflamatorio o infeccioso intraamniótico en el 75% de ellas ⁽²⁵⁾. Se ha postulado que el uso de macrólidos adicionalmente puede suprimir la inflamación intraamniótica causada por señales de peligro expresadas a nivel celular disminuyendo la expresión de factores de transcripción proinflamatorios, relacionados como principal desencadenante del trabajo de parto ^(25, 26).

En el presente estudio más del 50% de las pacientes recibió terapia antibiótica, lo que se relacionó con un menor riesgo de PP (RR 0,54; IC95% 0,35- 0,83) cuando se ajustaron los factores de confusión por el tiempo de latencia al parto. La mayoría de los esquemas utilizados incluyeron el uso de macrólidos, administrados de forma empírica y sustentados en estudios anteriores que reportan el *Ureaplasma spp.* como el microorganismo más comúnmente aislado en líquido amniótico de las pacientes con riesgo de PP, y el adecuado paso transplacentario principalmente de la claritromicina para la erradicación de este ^(17, 24). Para este estudio no se dispuso de técnicas de detección de microorganismos del tipo mycoplasmas y ureaplasmas por lo que la cobertura para estos gérmenes con macrólidos se sustentó en observaciones reportadas por otros autores donde el tratamiento fue eficaz para la inflamación intraamniótica, incluso cuando los microorganismos no eran detectables ⁽⁵⁾. En los resultados aquí presentados, las pacientes con cultivo negativo que requirieron tratamiento antibiótico tuvieron una mediana de latencia de la gestación 2 semanas superior a las pacientes que no lo requirieron.

La mayoría de los estudios reporta una mayor incidencia de inflamación intraamniótica estéril con mayor riesgo de resultados adversos cuando se comprueba infección. El presente estudio evidenció que la presencia de cultivo positivo en líquido amniótico disminuye la latencia de la gestación en 6 semanas comparado con las pacientes con líquido amniótico estéril; lo anterior contrasta con lo encontrado por Chalupska et al. en un estudio que incluyó pacientes con insuficiencia cervical entre las 18 a 26 semanas 6 días de gestación en donde se evaluó la presencia de microorganismos e IL-6 en líquido amniótico, encontrando que el 11% de las pacientes que presentaban infección intramniótica comparadas con pacientes sin infección ni inflamación al momento de la amniocentesis, tuvieron una menor latencia y una edad gestacional más baja al parto ⁽³⁾.

En cuanto a los desenlaces maternos relacionados con la I/IA, se reportan complicaciones como endometritis postparto y muerte materna con una incidencia a nivel mundial de 1,4% (IC 95% 0,9- 1,9) y 0,10% (IC95% 0,04- 0,21) respectivamente ⁽²⁷⁾. En este estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas lo que puede ser por el número limitado de pacientes evaluadas.

Con relación a los desenlaces perinatales la I/IA se relaciona con 20% de resultado adverso neonatal o morbilidad grave perinatal ^(6, 7). En esta serie no se encontró una asociación entre la administración de antibióticos y la disminución del riesgo de enterocolitis necrotizante, sepsis, neumonía o ingreso a UCIN, esto pudiera ser debido a varios factores, entre ellos, el tamaño de la muestra, el momento del diagnóstico de I/IA y el momento de la administración de la antibioticoterapia. En esta cohorte se reportaron dos casos de óbito fetal directamente relacionados con hallazgos patológicos en el líquido amniótico, tales como glucosa <15mg/dL, recuento alto leucocitos y uno de ellos con cultivo positivo para *Klebsiella oxytoca*. En las pacientes con indicación de antibioticoterapia se encontró una asociación estadísticamente significativa para la reducción del riesgo de muerte neonatal cuando el tratamiento se

administró de manera temprana. Se sabe que las infecciones explican entre el 10 y 20% de las muertes fetales sin demostrar predominio de ningún microorganismo desencadenante, mediante estudios histopatológicos realizados en el feto, placenta y membranas uno de cada cuatro óbitos es secundario a infección bacteriana ascendente ⁽²⁹⁾.

Entre las limitaciones del estudio se encontró que el tratamiento recibido en las pacientes para el manejo de la I/IA fue heterogéneo, lo cual impidió la relación de comparaciones directas entre las opciones utilizadas. Los desenlaces maternos y perinatales ocurrieron con una frecuencia baja y en algunos no fue posible realizar el ajuste en los modelos multivariados, mientras que en los que fue posible las estimaciones fueron imprecisas.

Desde el enfoque diagnóstico de la paciente con sospecha de I/IA, otra limitación del estudio fue la ausencia de la prueba de IL-6 en líquido amniótico, una prueba con acceso limitado en Colombia a pesar de que la guía nacional recomienda realizarla, y la falta de cultivos para microorganismos atípicos en las muestras obtenidas de líquido amniótico que permitiría descartar I/IA por gérmenes atípicos.

Conclusiones

La terapia antibiótica se relacionó con un menor riesgo de parto pretérmino (RR 0,54; IC95% 0,35- 0,83) cuando se eliminaron los factores de confusión al ajustarlos por el tiempo de latencia.

El cultivo positivo en líquido amniótico está relacionado con una menor latencia de la gestación desde el momento del diagnóstico al parto medido en semanas y este factor que no se modifica con la administración de antibioticoterapia.

Se requieren estudios prospectivos que cuenten con un mayor número de pacientes para evidenciar adecuadamente la asociación entre la administración de antibióticos y la disminución de la morbilidad grave perinatal, un esquema constante de antibióticos, la identificación microbiológica de microorganismos atípicos y la determinación de marcadores específicos de inflamación en líquido amniótico (IL- 6, metaloproteinasas de matriz o factor de necrosis tumoral alfa).

Bibliografía

1. Batura R, Colbourn T. A stitch in time: narrative review of interventions to reduce preterm births in Malawi. *International Health*. 1 de mayo de 2020;12(3):213-21.
2. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. octubre de 2018;52:3-12.

3. Chalupska M, Kacerovsky M, Stranik J, Gregor M, Maly J, Jacobsson B, et al. Intra-Amniotic Infection and Sterile Intra-Amniotic Inflammation in Cervical Insufficiency with Prolapsed Fetal Membranes: Clinical Implications. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(1):58-69.
4. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Gotsch F, Dong Z, et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 24 de julio de 2015;28(11):1343-59.
5. Yoon BH, Romero R, Park JY, Oh KJ, 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* agosto de 2019;221(2):142.e1-142.e22.
6. 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. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* agosto de 2020;25(4):101146.
7. Rivera Z R, Caba B F, Smirnow S M, Aguilera T J, Larraín H A. Fisiopatología de la rotura prematura de las membranas ovulares en embarazos de pretérmino. *Rev chil obstet ginecol [Internet].* 2004 [citado 4 de mayo de 2022];69(3). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262004000300013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
8. Gibbs RS, Castillo MS, Rodgers PJ. Management of acute chorioamnionitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* marzo de 1980;136(6):709-13.
9. Espitia-De La Hoz FJ. Diagnóstico y tratamiento de la corioamnionitis clínica. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 30 de septiembre de 2008;59(3):231-7.
10. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaihong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2 de diciembre de 2015;1-11.
11. Romero R, Quintero R, Nores J, Avila C, Mazor au]Moshe, Hanaoka S, et al. Amniotic fluid white blood cell count: A rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the amniotic cavity and predict preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* octubre de 1991;165(4):821-30.

12. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Nhan-Chang CL, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, et al. Patients with an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. mayo de 2010;202(5):433.e1-433.e8.
13. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. octubre de 2015;213(4):S29-52.
14. Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. noviembre de 2006;28(6):768-74.
15. Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ito M, Fukuta K, Ueno T, et al. Sludge reflects intra-amniotic inflammation with or without microorganisms. *Am J Reprod Immunol*. febrero de 2018;79(2):e12807.
16. Universidad Nacional de Colombia GD de la G. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección 3. Infecciones en el embarazo: ruptura prematura de membranas (RPM). *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 21 de diciembre de 2015;66(4):263.
17. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsathong P, Park CW, Park JS, et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 3 de marzo de 2016;29(5):707-20.
18. Kenyon S, Brocklehurst P, Jones D, Marlow N, Salt A, Taylor D. MRC ORACLE Children Study. Long term outcomes following prescription of antibiotics to pregnant women with either spontaneous preterm labour or preterm rupture of the membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. diciembre de 2008;8(1):14.
19. Espinoza J, Gonçalves LF, Romero R, Nien JK, Stites S, Kim YM, et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes: Amniotic fluid 'sludge'. *Ultrasound Obstet Gynecol*. abril de 2005;25(4):346-52.
20. Fuchs F, Boucoiran I, Picard A, Dube J, Wavrant S, Bujold E, et al. Impact of amniotic fluid "sludge" on the risk of preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 3 de julio de 2015;28(10):1176-80.

21. Tong M, Abrahams VM. Neutrophils in preterm birth: Friend or foe? *Placenta*. diciembre de 2020;102:17-20.
22. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. junio de 2008;198(6):633.e1-633.e8.
23. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Oh KJ. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm). *Arch Gynecol Obstet*. septiembre de 2015;292(3):579-87.
24. Yeo L, Romero R, Chaiworapongsa T, Para R, Johnson J, Kmak D, et al. Resolution of acute cervical insufficiency after antibiotics in a case with amniotic fluid sludge. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 17 de febrero de 2021;1-11.
25. Oh KJ, Romero R, Park JY, Lee J, Conde-Agudelo A, Hong JS, et al. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. agosto de 2019;221(2):140.e1-140.e18.
26. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, Stranik J, Maly J, Pliskova L, et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. julio de 2020;223(1):114.e1-114.e20.
27. Woodd SL, Montoya A, Barreix M, Pi L, Calvert C, Rehman AM, et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. Smith GC, editor. *PLoS Med*. 10 de diciembre de 2019;16(12):e1002984.
28. Oh KJ, Park JY, Lee J, Hong JS, Romero R, Yoon BH. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Journal of Perinatal Medicine*. 26 de enero de 2018;46(1):9-20.
29. Ovalle S. A, Kakarieka W. E. Muerte fetal por infección bacteriana ascendente. Método diagnóstico, una revisión narrativa. ¿Por qué el método que incluye estudio placentario, evaluación de datos clínicos y de laboratorio es eficiente en identificar la infección bacteriana ascendente como causa de muerte fetal? *Rev chil infectol*. junio de 2021;38(3):384-92.