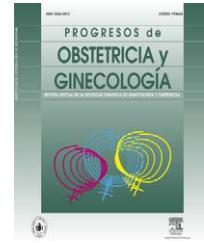


# PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

## Resultados perinatales en amenazas de parto prematuro con colonización endocervical por *Ureaplasma urealyticum*

Cristina Ros\*, Montserrat Palacio, Jordi Bosch, Teresa Cobo, Mònica Martínez-Terrón y Eduard Gratacós

Servei de Medicina Maternofetal, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 28 de diciembre de 2010; aceptado el 12 de mayo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Parto pretérmino;  
Vaginosis bacteriana;  
Corioamnionitis;  
Mycoplasma

### KEYWORDS

Preterm birth;  
Vaginosis;  
Chorioamnionitis;  
Mycoplasma

### Resumen

**Objetivo:** Valorar los resultados perinatales en embarazadas con episodios de amenaza de parto prematuro y colonización concomitante por *Ureaplasma urealyticum* detectada mediante cultivos endocervicales.

**Material y métodos:** Entre enero del 2002 y diciembre del 2003 se incluyeron un total de 72 mujeres con uno o más episodios de amenaza de parto prematuro entre las 24 y 36,6 semanas de gestación, en cuyo ingreso se realizó un cultivo endocervical para micoplasmas genitales. Criterios de exclusión: embarazos múltiples, rotura prematura de membranas previa a la amenaza de parto prematuro. Se compararon los resultados perinatales entre las pacientes con y sin colonización concomitante por *U. urealyticum*.

**Resultados:** Al comparar el grupo de mujeres con cultivo endocervical positivo a *U. urealyticum* (30 pacientes) y el grupo con cultivo negativo (42 pacientes) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad materna, la nuliparidad, la longitud cervical o el test de Bishop. La edad gestacional en el momento del parto fue muy similar en ambos grupos, así como los resultados perinatales. No se observó ningún caso de corioamnionitis ni sepsis neonatal.

**Discusión:** En mujeres con episodios de amenaza de parto prematuro, la positividad del cultivo endocervical para *U. urealyticum* al ingreso no se asocia a mayor riesgo de parto pretérmino ni aumenta la morbilidad perinatal.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Perinatal results in threatened preterm labor related to *Ureaplasma urealyticum* colonization

#### Abstract

**Objective:** To assess the perinatal results in pregnant women with threatened preterm labor and detection of *Ureaplasma urealyticum* by endocervical culture.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cros@clinic.ub.es (C. Ros).

**Material and methods:** Seventy-two pregnant women with at least one episode of preterm labor between 24 and 36.6 weeks of pregnancy from January 2002 to December 2003 were included in our study. An endocervical culture for genital mycoplasmas was performed at admission. Exclusion criteria consisted of multiple pregnancy and premature rupture of membranes prior to the episode of threatened preterm labor. Perinatal results were compared in women with positive and negative cultures to *U. urealyticum*.

**Results:** There were 30 women with a *U. urealyticum*-positive culture and 42 women with a *U. urealyticum*-negative culture. There were no statistically significant differences in maternal age, nulliparity rate, cervical length or Bishop's score. Gestational age at delivery and perinatal results were highly similar in the two groups. There were no cases of chorioamnionitis or neonatal sepsis.

**Discussion:** In women admitted to hospital for threatened preterm labor, detection of *U. urealyticum* in endocervical culture at admission is not related to an increased risk of preterm birth or with increased perinatal morbidity.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El parto pretérmino ocurre en el 5-10% de los nacimientos y es la principal causa de morbimortalidad perinatal. La prematuridad explica hasta el 60% de las muertes neonatales (excluyendo los recién nacidos con malformaciones congénitas), y las secuelas de la prematuridad, tales como la displasia broncopulmonar o los déficits neurológicos, hacen del estudio de sus causas y su manejo uno de los principales objetivos de la obstetricia en la actualidad<sup>1</sup>.

Aunque se han descrito múltiples factores asociados al parto pretérmino, la etiología es desconocida en la mayoría de los casos. Hay evidencias que sugieren que la infección juega un rol importante en la patogénesis del parto prematuro. Se postula que hasta un 50% de partos pretérmino inferiores a 30 semanas, de forma directa o indirecta, son de causa infecciosa<sup>2,3</sup>.

El acceso de los patógenos hacia la cavidad amniótica y el feto se realiza a través de diferentes vías: ascendente, hematógena, retrógrada desde las trompas de Falopio o introducción accidental mediante procedimientos invasivos. De todas ellas, la vía ascendente desde la vagina o el cérvix parece ser la más frecuente<sup>1,4,5</sup>. Por lo tanto, el cribado de la flora genitourinaria de las mujeres con amenaza de parto pretérmino es una aproximación (aunque pobre) de la microflora del tracto genital superior<sup>6</sup>.

La vaginosis bacteriana es un síndrome clínico basado en la alteración de la microflora genital, en la que *Gardnerella vaginalis*, anaerobios tales como *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* y *Mobilincus*, y *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* predominan en las secreciones vaginales. Este complejo polimicrobiano, comparado con la flora genital normal dominada por *Lactobacillus*, parece asociada con un incremento del riesgo de parto pretérmino, rotura prematura de membranas y otras complicaciones perinatales<sup>7</sup>.

Los micoplasmas genitales incluyen, entre otros, *U. urealyticum* y *M. hominis*, aunque en la literatura se ha descrito un predominio del primero, con prevalencias claramente superiores tanto entre mujeres gestantes como en no gestantes. Además, los cultivos positivos a *M. hominis* suelen estar coinfectados por *U. urealyticum*<sup>8,9</sup>.

Los micoplasmas genitales son aislados en más del 60% de las pacientes con vaginosis bacteriana<sup>10</sup>. Se ha demostrado recientemente que los microorganismos implicados en la vaginosis bacteriana son similares a los que causan infección, y se postula una posible asociación. La literatura anglosajona describe que hasta el 20% de las gestantes de bajo riesgo presentan vaginosis bacteriana, la mayoría de forma asintomática<sup>11</sup>. Por lo tanto, las guías actuales recomiendan el tratamiento de la vaginosis solo en gestantes de alto riesgo de parto pretérmino<sup>12</sup>. Sin embargo, no se dispone de datos concluyentes respecto a la eficacia del tratamiento de los micoplasmas genitales aislados en el tercer trimestre de gestación en pacientes con episodios de amenaza de parto pretérmino. Puesto que los micoplasmas genitales no se aíslan en medios de cultivo habituales, es relevante evaluar la efectividad de realizar cultivos específicos al ingreso de las pacientes con amenaza de parto pretérmino.

El objetivo de nuestro estudio es determinar los resultados perinatales de las pacientes con amenaza de parto pretérmino y bolsa íntegra, con cultivos positivos para micoplasmas genitales, comparándolos con los resultados de las pacientes sin dichos gérmenes aislados en cultivo endocervical. Esto debería ser útil para poder valorar la necesidad de incluir cultivos específicos para micoplasmas en el protocolo de amenaza de parto pretérmino en el momento del ingreso hospitalario.

## Material y métodos

Se incluyeron en el estudio las mujeres ingresadas por amenaza de parto prematuro entre enero de 2002 y diciembre de 2003, con edad gestacional al ingreso entre 24 y 36,6 semanas. Los criterios de ingreso fueron la presencia de dinámica uterina en el registro cardiotocográfico ( $\geq 3$  contracciones/10 min) y las modificaciones cervicales objetivadas por tacto vaginal (Bishop  $> 3$ ). En el momento del estudio, la longitud cervical valorada ecográficamente no era utilizada como criterio de ingreso de forma extendida.

De acuerdo con el protocolo aprobado en nuestro centro, se instauró tratamiento tocolítico hasta la remisión de la sintomatología, y se administraron dos dosis de betametasona (12 mg por vía intramuscular) durante 2 días para la maduración pulmonar fetal.

Se excluyeron las mujeres con gestaciones múltiples, así como aquellas con rotura prematura de membranas previa al episodio de amenaza de parto prematuro.

En el momento del ingreso se tomó una muestra endocervical que se conservó en medio de transporte UMMT hasta su posterior análisis en el laboratorio. Se realizó el cultivo de la muestra para detectar micoplasmas urogenitales con el kit de diagnóstico basado en pruebas bioquímicas Mycofast® Evolution 2 (Internacional Microbio). Este kit permite discriminar si se trata de la especie *U. urealyticum* o de *M. hominis*, así como una aproximación semicuantitativa del número de unidades cambiantes de color de ambas especies.

Los resultados del cultivo endocervical para micoplasma no se utilizaron para el manejo del cuadro clínico.

Para el análisis estadístico de los datos se realizaron las pruebas de la t de Student para las variables continuas y la  $\chi^2$  para las variables cualitativas. Para realizar dichos análisis se utilizó el programa SPSS v10.0.1.

## Resultados

Se incluyeron 72 mujeres que cumplían los criterios marcados para el estudio: 42 de ellas (58%) presentaron cultivo endocervical para micoplasmas urogenitales negativo, y 30 (42%) presentaron cultivo positivo a *U. urealyticum*.

Al comparar el grupo de mujeres con cultivo de *Ureaplasma* positivo y el grupo de mujeres con cultivo negativo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad materna ni a la nuliparidad. Tampoco hubo diferencias en la longitud cervical al ingreso ni en el test de Bishop. La edad gestacional en el momento del parto y los datos perinatales también fueron similares en ambos grupos. El porcentaje de recién nacidos ingresados en la UCI neonatal, hijos de mujeres con cultivo *Ureaplasma* negativo, fue del 60%, siendo del 40% en hijos de mujeres con cultivo positivo; dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se observó ningún caso de corioamnionitis ni sepsis neonatal, pero sí dos casos de distrés respiratorio del recién nacido: uno en una madre portadora de *U. urealyticum* y otro en una madre no portadora (tabla 1).

En el protocolo del hospital no se contemplaba el tratamiento antibiótico a las mujeres con cultivo de micoplasma

positivo. A pesar de esto, 6 mujeres fueron tratadas con macrólidos por su obstetra de referencia al objetivar el cultivo endocervical positivo para *Ureaplasma* en la visita de control. Comparando a estas mujeres, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas entre las 6 pacientes *Ureaplasma* positivo tratadas y las 24 pacientes con *Ureaplasma* no tratadas. Sin embargo, cabe destacar que la edad gestacional del parto media fue 39,0 para las pacientes tratadas y de 36,4 para las no tratadas. Y en consecuencia, también fue mayor el peso medio del recién nacido: 3.237 g en tratadas y 2.740 g en no tratadas (tabla 2).

## Discusión

Aunque la mayoría de pacientes que presentan un cuadro de amenaza de parto prematuro llegan a término, el porcentaje de prematuridad es cuatro veces mayor que el de la población general<sup>3</sup>. Para mejorar los resultados obstétricos de pacientes que presentan una amenaza de parto prematuro, es necesario conocer su etiología.

Desde hace más de siete décadas, las infecciones sistémicas maternas tales como la pielonefritis aguda, la bacteriuria asintomática y la neumonía se han reconocido asociadas al parto pretérmino, pero solo en los últimos 20 años se han relacionado las infecciones del tracto genital con la prematuridad<sup>13</sup>.

Diversos estudios han demostrado la asociación entre la vaginosis bacteriana y otras infecciones del tracto genitourinario inferior, con la amenaza de parto pretérmino<sup>14</sup>. Así pues, existe acuerdo en la literatura sobre la necesidad de cribado para la vaginosis bacteriana en pacientes de riesgo<sup>15</sup>, aunque no existen guías respecto al manejo de pacientes diagnosticadas de amenaza de parto prematuro e infección por micoplasma genital.

Los resultados de este estudio indican que las mujeres diagnosticadas de amenaza de parto pretérmino, y colonizadas por *U. urealyticum* (positivo en el cultivo endocervical al ingreso) presentan resultados similares que las gestantes con cultivos negativos para dicho germen. No obstante, las mujeres tratadas con macrólidos presentan una tendencia a mejores resultados perinatales que las no tratadas. En este

**Tabla 1** Datos de filiación e ingreso por amenaza de parto prematuro de mujeres con cultivo endocervical a *Ureaplasma urealyticum* (Uu) positivo y negativo

	Uu positivo (n = 30)	Uu negativo (n = 42)	p
Edad materna X (DE)	28,1 (6,8)	30,5 (6,2)	NS
Nuliparidad, n (%)	16 (53%)	20 (48%)	NS
Edad gestacional al ingreso (semanas), X (DE)	29,5 (6,9)	31,6 (3,6)	NS
Longitud cervical al ingreso (mm), X (DE)	29,7 (10,7)	27,2 (10,8)	NS
Bishop al ingreso, X (DE)	3,4 (2,1)	3,7 (1,4)	NS
Lapso de días entre ingreso y parto, X (DE)	42,8 (27,2)	35,9 (22,1)	NS
Edad gestacional del parto (semanas), X (DE)	36,6 (3,1)	36,5 (3,5)	NS
Pacientes de edad gestacional al parto < 37 semanas, n (%)	13 (43%)	20 (47%)	NS
Tratamiento con macrólidos, n (%)	6 (20%)	1 (2%)	0,013
Peso del recién nacido (g), X (DE)	2819 (738)	2733 (728)	NS
Recién nacidos ingresados, n (%)	12 (40%)	25 (60%)	NS
Días de ingreso del recién nacido, X (DE)	6,3 (9,3)	5,6 (6,7)	NS

**Tabla 2** Comparación entre mujeres con cultivos endocervicales positivos a *Ureaplasma urealyticum* tratadas con macrólidos y no tratadas

	Tratadas (n = 6)	No tratadas (n = 24)	p
Edad materna, X (DE)	32,3 (8,3)	27,6 (6,7)	NS
Nuliparidad, n (%)	3 (50%)	13 (54%)	NS
Edad gestacional al ingreso (semanas), X (DE)	30,4 (3,7)	30,7 (3,6)	NS
Longitud cervical al ingreso (mm), X (DE)	33,5 (5,0)	26,65 (10,8)	NS
Bishop al ingreso, X (DE)	2,0 (1,4)	4,1 (2,1)	NS
Lapso de días entre ingreso y parto, X (DE)	59,7 (22,0)	40,2 (28,5)	NS
Edad gestacional del parto (semanas), X (DE)	39,0 (1,9)	36,4 (3,4)	NS
Peso del recién nacido (g), X (DE)	3.237 (449)	2.741 (797)	NS
Recién nacidos ingresados, n (%)	3 (50%)	9 (38%)	NS
Días de ingreso del recién nacido, X (DE)	3,6 (3,4)	6,2 (10,4)	NS

estudio, solo 6 pacientes de las 30 con cultivo positivo fueron tratadas con macrólidos, y la comparación de estas 6 pacientes con las 24 restantes no muestra diferencias, pero el escaso tamaño muestral no permite concluir nada al respecto.

Existen estudios que demuestran que, a pesar de ser los microorganismos más frecuentemente aislados en los cultivos de líquido amniótico en pacientes con infección intraamniótica (53% *U. urealyticum* y 30% *M. hominis*)<sup>3</sup>, su presencia en el tracto genital inferior no parece estar asociada con un subsiguiente aumento del parto pretérmino<sup>4,6,16-18</sup>. Los resultados del presente estudio estarían en concordancia con los citados, aunque también se han publicado dos estudios con resultados contradictorios<sup>19,20</sup>.

Hay controversia respecto a la eficacia de la antibioterapia frente a los microorganismos aislados en casos de gestantes con vaginosis bacteriana durante el primer y el segundo trimestres. Aunque algunos estudios encuentran diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la edad gestacional y los resultados perinatales, en las pacientes con microorganismos genitales comunes tratadas con antibióticos<sup>14,21</sup>, existen otros en los que no se confirman dichos resultados para micoplasmas. A pesar de ello, la antibioterapia podría ser útil frente a otros gérmenes aislados<sup>12</sup>.

En principio, los resultados de este estudio sugieren que debido a la ausencia de diferencias significativas, junto con el elevado coste de la técnica del cultivo de los micoplasmas genitales, la detección sistemática en caso de parto pretérmino es cuestionable. Sin embargo, la aparente tendencia a obtener mejores resultados en pacientes tratadas con macrólidos, y la presente controversia en la literatura respecto a este tema, apunta a que se deberían realizar estudios más exhaustivos sobre la detección de micoplasmas genitales y la eficacia del tratamiento de la colonización o infección endocervical en gestantes de tercer trimestre que presentan un amenaza de parto pretérmino, para poder descartar contundentemente el cribado y posterior tratamiento de micoplasmas en mujeres con amenaza de parto prematuro.

## Bibliografía

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75–84.
2. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:1515–28.
3. Palacio M, Cobo T, Bosch J, Filella X, Navarro-Sastre A, Ribes A, et al. Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:441–7.
4. Romero R, Espinosa J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatal*. 2002;7:259–74.
5. Pararas MV, Skevaki CL, Kafetzis DA. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:562–9.
6. Newton ER. Preterm labour. preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2005;32:571–600.
7. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:757–89.
8. McIver CJ, Rismanto N, Smith C, Naing ZW, Rayner B, Lusk MJ, et al. Multiplex PCR testing detection of higher than expected rates of cervical Mycoplasma, Ureaplasma, and Trichomonas and viral agent infections in sexually active Australian women. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1358–63.
9. Lee SE, Romero R, Kim EC, Yoon BH. A high Nugent score but not a positive culture for genital mycoplasmas is a risk factor for spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:212–7.
10. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:450–4.
11. Gibbs RS. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:460–2.
12. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:983–8.
13. Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1493–502.
14. McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infection: Results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:157–67.
15. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD000262.
16. Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, et al. Association between preterm birth and vaginal colonization by Mycoplasmas in early pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2006;44:51–5.

17. Krohn MA, Hillier SL, Nugent RP, Cotch MF, Carey JC, Gibbs RS, et al. The genital flora of women with intraamniotic infection. *J Infect Dis.* 1995;171:1475–80.
18. Gonçalves LF, Chaiworapongska T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:3–13.
19. Mitsunari M, Yoshida S, Deura I, Horie S, Tsukihara S, Harada T, et al. Cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization might be associated with increased incidence of preterm delivery in pregnant women with prophlogistic microorganism on routine examination. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31:16–21.
20. Abele-Horn M, Scholz M, Wolff C, Kolben M. High density vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:973–8.
21. González-Bosquet E, Gené A, Ferrer I, Borrás M, Laila JM. Value of endocervial *Ureaplasma* species colonization as a marker of preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61:119–23.