



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

## **Efecto del uso de antibióticos para la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico: Revisión sistemática y metaanálisis**

### **TESIS**

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

### **AUTOR**

Rojas Vilar, Feeder Jason.

(ORCID: 0000-0003-3112-3815)

### **ASESORES**

De La Cruz Vargas, Jhony Alberto.

(ORCID: 0000-0002-5592-0504)

Pacheco Barrios, Niels Víctor.

(ORCID: 0000-0001-5586-8251)

**Lima, Perú**

**2023**

## **Metadatos complementarios**

### **Datos de autor**

Autor: Rojas Vilar, Feeder Jason

Tipo de documento de identidad del autor: DNI

Número de documento de identidad del autor: 46788145

### **Datos de los asesores**

Asesor: De La Cruz Vargas, Jhony Alberto

Tipo de documento de identidad del autor: DNI

Número de documento de identidad del asesor: 06435134

Asesor: Pacheco Barrios, Niels Víctor

Tipo de documento de identidad del autor: DNI

Número de documento de identidad del asesor: 71093728

### **Datos del jurado**

PRESIDENTE: Vera Ponce, Victor Juan

DNI: 46070007

ORCID: 0000-0003-4075-9049

MIEMBRO: Luna Muñoz, Consuelo del Rocío

DNI: 29480561

ORCID: 0000-0001-9205-2745

MIEMBRO: Arango Ochante, Pedro Mariano

DNI: 09807139

ORCID: 0000-0002-3267-1904

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.02

Código del Programa: 912016

## **DEDICATORIA**

*A mi familia, en especial a mis padres y su apoyo incondicional para lograr mis metas desde niño, sin ellos nada de esto sería posible.*

*A mis maestros, quienes me mostraron cómo ejercer la medicina con honor*

*A mis pacientes, quienes me impulsan a dar lo mejor de mí siempre.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis padres y a mi familia quienes fueron mi soporte al tomar esta importante decisión de iniciar la carrera médica y ver mis sueños cumplirse a lo largo de todos estos años, a ellos mi amor y gratitud siempre.

A todos mis maestros quienes me inculcaron que para ejercer la medicina debe haber honor en la palabra. Al Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas y al Dr. Niels Pacheco Barrios por su asesoría, supervisión constante y compromiso durante el desarrollo del presente trabajo.

A mi querida Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Ricardo Palma (SOCEMURP), la cual tuve el honor de presidir, por enseñarme el significado de “salud no es solo la ausencia de enfermedades”, por mostrarme que la investigación científica es un pilar fundamental en la medicina y por ayudarme a desarrollar valiosas habilidades para ser un mejor profesional.

## RESUMEN

**Introducción:** El parto pretérmino, definido como el nacimiento del producto antes de las 37 semanas de gestación<sup>[1]</sup> y con un límite inferior mayor a 22 semanas<sup>[2]</sup>, se produce en aproximadamente 15 millones de embarazos cada año<sup>[3]</sup> por lo que es considerado una morbilidad importante. el hallazgo de “barro” en líquido amniótico ha sido relacionado con una mayor incidencia de parto pretérmino<sup>[4,5]</sup>. Debido a su posible origen infeccioso se han realizado estudios en su mayoría de tipo cohorte retrospectiva en los cuales se evalúa la efectividad del uso de antibióticos en este tipo de pacientes siendo los resultados no concluyentes.

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del uso de antibióticos para la prevención de parto pretérmino en pacientes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico.

**Métodos:** Se realizó la búsqueda sistemática en 5 bases de datos con la finalidad de identificar estudios con diseño de cohorte, así como casos y controles que evalúen la efectividad del uso de antibióticos en pacientes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico, con un grupo control adecuado y cuyo desenlace reportado sea parto pretérmino o rotura prematura de membranas. La selección de estudios y la extracción de datos fue realizada por 2 investigadores de manera independiente. El análisis se realizó a través del cálculo de proporciones de incidencia y odds ratio con intervalos de confianza al 95% utilizando el paquete estadístico STATA.

**Resultados:** Fueron incluidos 4 estudios, 3 de tipo cohorte retrospectiva y 1 de tipo casos y controles. Se encontró que el uso de antibióticos aparentemente no muestra una efectividad en la prevención del parto pretérmino antes de las 37 ni de las 34 semanas de edad gestacional, este resultado fue estadísticamente no significativo (OR=1.09, IC 95% = 0.73 a 1.61, p = 0.131), todos los resultados tuvieron una baja certeza de evidencia.

**Conclusiones:** No se puede concluir que el uso de antibióticos en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico prevenga la ocurrencia de partos pretérmino. Los datos para ruptura prematura de membranas pretérmino fueron insuficientes.

**Palabras clave:** Embarazo, Antibacterianos, Trabajo de Parto Prematuro, Rotura Prematura de Membranas Fetales, Líquido Amniótico, Barro (DeCS)

## ABSTRACT

**Introduction:** Preterm delivery, defined as the birth of the child before 37 weeks of gestation<sup>[1]</sup> and with a lower limit greater than 22 weeks<sup>[2]</sup>, occurs in approximately 15 million pregnancies each year<sup>[3]</sup>, making it considered a significant morbidity. The finding of amniotic fluid sludge has been related to a higher incidence of preterm delivery<sup>[4,5]</sup>. Due to its possible infectious origin, studies have been carried out, mostly retrospective cohort type, in which the effect of the use of antibiotics in this type of patients is evaluated, the results being inconclusive.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of the use of antibiotics for the prevention of preterm labor in patients with a diagnosis OF amniotic fluid sludge.

**Methods:** A systematic search was conducted in 5 databases in order to identify studies with a cohort design, as well as cases and controls that evaluate the effectiveness of the use of antibiotics in patients with a diagnosis of amniotic fluid sludge, with an adequate control group and whose reported outcome was preterm birth or premature rupture of membranes. Study selection and data extraction were performed by 2 researchers independently. The analysis was performed by calculating incidence proportions and odds ratio with 95% confidence intervals using the STATA statistical package.

**Results:** Four studies were included, 3 of the retrospective cohort type and 1 of the case-control type. It was found that the use of antibiotics does not appear to be effective in preventing preterm birth before 37 or 34 weeks of gestational age, this result was not statistically significant (OR=1.09, 95% CI = 0.73 to 1.61, p = 0.131), all results had low certainty of evidence.

**Conclusions:** It cannot be concluded that the use of antibiotics in pregnant women with a diagnosis of amniotic fluid sludge prevents the occurrence of preterm births. Data for preterm premature rupture of membranes were insufficient.

**Key words:** Anti Bacterial Agents, Premature Birth, Pregnant Women, Amniotic Fluid, Sludge (MESH)

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>10</b>
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
1.2 FORMULACION DEL PROBLEMA.....	11
1.3 LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA ....	11
1.4 JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN .....	11
1.5 DELIMITACION DEL PROBLEMA:.....	12
1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	13
1.6.1 Objetivo general .....	13
1.6.2 Objetivos específicos.....	13
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
2.1.1 Reportes de caso.....	14
2.1.2 Estudios de cohortes y casos y controles .....	15
2.2 BASES TEÓRICAS.....	19
2.2.1 Definición y clasificación del parto pretérmino .....	19
2.2.2 Epidemiología .....	19
2.2.3 Etiología y factores de riesgo .....	20
2.2.4 Impacto.....	24
2.2.5 Prevención y detección.....	25
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	28
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....</b>	<b>29</b>
3.1 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN.....	29
3.1.1 Hipótesis general:.....	29
3.1.2 Hipótesis específicas: .....	29
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN .....	29
3.2.1 Variable independiente:.....	29
3.2.2 Variables dependientes:.....	29
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....</b>	<b>30</b>
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	30
4.2 POBLACIÓN.....	30
4.3 MUESTRA .....	30

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	30
4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	30
4.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	31
4.7 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	33
4.7.1 Estrategia de búsqueda.....	33
4.7.2 Selección de estudios .....	33
4.7.3 Extracción de datos .....	34
4.7.4 Evaluación del riesgo de sesgo y certeza de la evidencia .....	34
4.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS .....	35
4.8.1 Flujograma de recolección de datos .....	35
4.8.2 Análisis de datos.....	35
4.8.3 Sesgo de publicación.....	35
4.9 ASPECTOS ÉTICOS.....	36
<b>CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>37</b>
5.1 CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	37
5.2 DESENLACES EVALUADOS POR LOS ENSAYOS INCLUIDOS .....	44
5.3 RIESGO DE SESGO .....	45
5.3 EFECTOS GLOBALES EN DESCENLACE.....	48
5.4 CERTEZA DE LA EVIDENCIA .....	51
5.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	52
<b>CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>55</b>
6.1 CONCLUSIONES .....	55
6.2 RECOMENDACIONES.....	55
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>63</b>
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS .....	63
ANEXO 2: CARTAS DE COMPROMISO DE ASESORES DE TESIS .....	64
ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA.....	66
ANEXO 4: CONSTANCIA DE APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA URP .....	67
ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS .....	68
ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN .....	69

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS.....	70
ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	71
ANEXO 9: FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS COCHRANE.....	73
ANEXO 10: ESCALAS DE NEWCASTLE OTAWA .....	81
ANEXO 11: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN BASES DE DATOS .....	85
ANEXO 12: LISTA DE REPORTES EXCLUIDOS CON JUSTIFICACIÓN .....	87
<b>LISTA DE TABLAS.....</b>	<b>88</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS.....</b>	<b>88</b>

## CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El parto pretérmino, definido como el nacimiento del producto antes de las 37 semanas de gestación<sup>[1]</sup> y con un límite inferior mayor a 22 semanas<sup>[2]</sup>, se produce en aproximadamente 15 millones de embarazos cada año<sup>[3]</sup> por lo que es considerado una morbilidad importante la cual tiene un gran impacto en la salud no solo del recién nacido sino también en su desarrollo durante la adultez<sup>[6]</sup>, se estima que las complicaciones asociadas a esta condición forman parte de las principales causas de muerte en niños menores de 5 años pues se reportó aproximadamente 1 millón de muertes durante el 2019<sup>[7]</sup>.

Aunque la etiología que ocasiona el parto pretérmino no ha sido dilucidada en su totalidad<sup>[8,9]</sup> existen factores de riesgos que pueden incrementar su aparición tales como aquellos asociados a las características maternas, al historial reproductivo o a las características propias del embarazo en curso<sup>[10]</sup> en base a este conocimiento y con la finalidad de predecir su aparición se han propuesto diversos biomarcadores tanto bioquímicos<sup>[11]</sup> como ultrasonográficos<sup>[12,13]</sup>, en este último grupo se encuentra el hallazgo de “barro” en líquido amniótico el cual ha sido relacionado con una mayor incidencia de parto pretérmino<sup>[4,5]</sup> y descrito como un posible signo de infección intraamniótica<sup>[14,15]</sup> pues se han llegado a aislar muestras con la presencia de microorganismos tanto bacterianos como fúngicos<sup>[16]</sup>.

Debido a este posible origen infeccioso se han realizado estudios en su mayoría de tipo cohorte retrospectiva en los cuales se evalúa la efectividad del uso de antibióticos en este tipo de pacientes, los cuales han tenido resultados contrapuestos pues algunos reportan una disminución del parto pretérmino y mejores resultados obstétricos<sup>[17-19]</sup>, mientras otros no hallaron asociación entre el uso de antibióticos y dichas variables<sup>[20,21]</sup>. Es por ello que se planteó realizar una revisión sistemática de la literatura acerca de los estudios que evalúan la efectividad del uso de antibióticos en gestantes con barro en líquido amniótico y posteriormente se elaboró un metaanálisis de sus resultados.

## 1.2 FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad del uso de antibióticos para la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de “barro” en el líquido amniótico?

## 1.3 LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

El presente estudio sigue la novena línea de investigación, “Saluda materna, perinatal y neonatal” de la lista de prioridades nacionales de investigación 2019-2023, elaboradas por el Instituto Nacional de Salud del Perú (INS)<sup>[22]</sup>. Así mismo concuerda con la línea de investigación de “Salud materna, perinatal y neonatal” en el área de conocimiento de medicina de la Universidad Ricardo Palma para el periodo 2021-2025<sup>[23]</sup>

## 1.4 JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

El parto pretérmino sigue siendo un problema de salud pública debido a que las tasas se han incrementado progresivamente<sup>[24]</sup> y el Perú no es ajeno a este aumento pues según los reportes de la encuesta demográfica y de salud familiar (ENDES) los porcentajes de parto pretérmino tuvieron un ascenso sostenido hasta el año 2020 donde se produjo en un 23.1% de los casos<sup>[25]</sup> lo que conlleva a un aumento de las complicaciones a corto, mediano y largo plazo ya que esta patología se asocia con mayores tasas de mortalidad no solo en menores de 5 años<sup>[7]</sup>, sino también con un leve incremento de la mortalidad en la adultez<sup>[26]</sup>, también se asocia con un menor neurodesarrollo, problemas de comportamiento y dificultades en la adaptación socio-emocional<sup>[27]</sup>, así como una mayor cantidad de hospitalizaciones<sup>[6]</sup>, incrementando los costos médicos en aquellos nacidos a edades gestacionales más tempranas<sup>[8,28]</sup>.

Se han implementado múltiples estrategias para reducir la morbilidad y mortalidad asociada al parto pretérmino, pues el tema cobra especial relevancia al tratar de alcanzar las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, específicamente la meta 3.2 que busca terminar con todas las muertes prevenibles del recién nacido y niños menores de 5 años<sup>[29]</sup>, las medidas de prevención ya sean aquellas que busquen prevenir su ocurrencia o las que se adopten en pacientes en trabajo de parto pretérmino con el fin de detener o revertir el proceso

tienen como base la capacidad de predicción<sup>[30]</sup>, es en este punto donde el “barro” en líquido amniótico cobra relevancia clínica pues se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente<sup>[5]</sup> debido a que su presencia aumenta las tasas de parto pretérmino<sup>[31,32]</sup> y su detección ya sea aislada o en combinación con otros marcadores como la longitud del cuello cervical identifican más mujeres con riesgo de parto pretérmino<sup>[33]</sup>.

Debido a ello ha sido materia de estudio desde que fue descrito por primera vez en 2005<sup>[4]</sup>, su presencia también ha sido relacionada con una acción invasiva de patógenos dentro de la cavidad amniótica<sup>[34-36]</sup> por lo que se han desarrollado estudios evaluando la efectividad de la administración de terapia antibiótica en estos casos, sin embargo muchos han sido reportes de casos<sup>[36-38]</sup> y en aquellos estudios con poblaciones más amplias los resultados han sido no concluyentes o contrapuestos<sup>[17-21,39]</sup>, es más hasta la fecha no se ha publicado un estudio de revisión sistemática acerca de este tópico tan importante para la salud pública.

Es en este escenario y con el objetivo de responder el problema de investigación planteado que la ejecución de una revisión sistemática con un metaanálisis posterior ayudará a recolectar de manera eficiente, imparcial y completa la información disponible, con la finalidad reducir la confusión y tratar de resolver las inconsistencias generadas por estudios individuales, así mismo generar un respaldo científico para la correcta toma de decisiones en el cuidado de la salud de la madre y del recién nacido.

#### 1.5 DELIMITACION DEL PROBLEMA:

Estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles realizados en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico durante el embarazo en las cuales se comparó la ocurrencia de parto pretérmino entre el grupo que recibió tratamiento antibiótico y el grupo que no recibió tratamiento antibiótico.

## 1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### 1.6.1 Objetivo general

- Determinar la efectividad del uso de antibióticos en la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico evaluados por estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles

### 1.6.2 Objetivos específicos

- Identificar el número de estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles que evalúan la efectividad del uso de antibióticos en la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico.
- Determinar la efectividad del uso de antibióticos y la ocurrencia de parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico.
- Determinar la efectividad del uso de antibióticos y la ocurrencia de rotura prematura de membranas pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### 2.1.1 Reportes de caso

El reporte de caso realizado por Kusanovic et al. <sup>[36]</sup> en 2018, describió el caso de una paciente con dos embarazos a término anteriores y que a las 20 semanas de su tercera gestación presentó signos de alarma tales como sangrado vaginal y contracciones uterinas sin modificaciones cervicales pues un examen ecográfico transvaginal concluyó que la longitud era de 42 mm, así mismo las imágenes detectaron un cúmulo de sustancia hiperecogénica cerca al orificio cervical interno, catalogado como “barro amniótico”, solicitaron el consentimiento para realizar una amniocentesis transabdominal en la cual obtuvieron una muestra del “barro amniótico” cuyo análisis reveló una elevada cantidad de glóbulos blancos, glucosa no detectable y estructuras compatibles con hifas luego de la tinción Gram, un cultivo posterior arrojaría como resultado *Candida albicans*. La paciente recibió tratamiento antibiótico con clindamicina, ceftriaxona, azitromicina, y fluconazol, sin embargo 5 días después del ingreso se produjo en inicio de las contracciones y trabajo de parto pretérmino resultando en un producto masculino de 421 gramos, tanto la placenta como el cordón umbilical presentaban signos de infección por el hongo.

Dinglas et al. <sup>[38]</sup> en su reporte de caso del 2019, muestran a una paciente de 33 años con antecedente de 3 pérdidas consecutivas en el segundo trimestre asociadas a inflamación intramniótica con confirmación histopatológica, durante su último embarazo en curso a las 18 semanas se detectó la presencia de “barro amniótico” y una longitud de cérvix de 23mm, una semana después las muestras cervicovaginales dieron positivo a *Ureaplasma parvum* y vaginosis bacteriana, en este se optó por realizar un cerclaje y administrar tratamiento antibiótico con metronidazol, azitromicina y amoxicilina por 14 días, el control ecográfico reveló la desaparición del “barro amniótico”. La paciente tuvo el parto a las 37 semanas de gestación sin signos de infección aguda en la placenta.

En 2021 Yeo et al. [37] describieron el caso de una paciente de 39 años con un aborto anterior y 20 semanas 3 días de gestación con múltiples comorbilidades tales como foco ecogénico intracardiaco fetal, antecedente de embarazo ectópico, anemia, asma leve, tiroidectomía parcial, miomectomía con cicatriz uterina vertical e historia de antibioticoterapia a las 7 semanas de gestación, a examen ecográfico transvaginal se observó una longitud cervical disminuida (7.3 mm), “barro amniótico” presente y miomatosis uterina, el cultivo de orina fue positivo para estreptococo del grupo “B”, luego de obtener el consentimiento se realizó una amniocentesis a las 21 semanas que tuvo tinción GRAM negativa, glucosa en 24mg/dL, leucocitos en 2 células/mm<sup>3</sup> y negativo para cultivos de patógenos aerobios, anaerobios, atípicos y hongos, sin embargo el análisis bioquímico detectó una elevación de la interleucina 6 compatible con una inflamación intramniótica estéril. Debido a la insuficiencia cervical y signos de inflamación se optó por administrar terapia antibiótica con ceftriaxona, claritromicina, y metronidazol por 11 con disminución de la proteína C reactiva a las 23 semanas una nueva ecografía aún mostraba presencia de “barro amniótico” y una longitud de cérvix de 21.5 mm, la paciente continuó en control obstétrico hasta que el parto se produjo por cesárea electiva a las 36 semanas 2 días, las placenta y el cordón umbilical, no mostraban signos de infección aguda.

### 2.1.2 Estudios de cohortes y casos y controles

Jin et al. [17] realizaron en 2021 un estudio de cohorte retrospectivo en 58 gestantes de 15 a 32 semanas de gestación registradas desde enero del 2016 hasta junio del 2019, las pacientes tenían una gestación única, presencia de contracciones uterinas, membranas íntegras y presencia de “barro en líquido amniótico”, se recolectaron datos acerca de la edad gestacional, longitud de cérvix, historial de parto pretérmino, tamaño del “barro en líquido amniótico” y duración de tratamiento antibiótico. Durante el estudio la población fue dividida en 2 grupos, el grupo “A” con pacientes en las cuales desapareció el “barro en líquido amniótico” luego del tratamiento antibiótico y el grupo “B” incluía aquellas en las que persistía pesar de dicho tratamiento, el régimen antibiótico consistió en la administración de 1 g de ceftriaxona endovenoso cada 24 horas, 500 mg de claritromicina vía oral cada 12 horas y 500 mg de metronidazol endovenoso cada 8 horas con una duración máxima de 4 semanas. Los resultados mostraron que el grupo “A” al parto se produjo

después ( $31.8 \pm 4.1$  semanas) en comparación con el grupo “B” ( $26.2 \pm 3.9$  semanas,  $P < 0.001$ ). En las gestantes evaluadas el Odds de tener un parto pretérmino antes de las de las 34 semanas en el grupo donde persistió el “barro en líquido amniótico” fue 1250% mayor con respecto al grupo donde no persistió el signo ecográfico luego del tratamiento antibiótico. Este resultado fue estadísticamente significativo (OR= 13.5, IC = 1.60-114.21,  $p=0.017$ ). Concluyeron que la administración de antibióticos puede eliminar la presencia de “barro en líquido amniótico” y por ende tener menor número de parto pretérmino comparado con la aquellas en la que el signo ecográfico persiste.

En 2019 un estudio observacional históricamente controlado realizado por Hatanaka et al. <sup>[18]</sup> incluyó un total de 86 gestantes desde octubre del 2010 hasta enero del 2015, las pacientes cursaban con un embarazo único y con presencia de “barro” en líquido amniótico evaluado ecográficamente. Aquellas admitidas fueron divididas en 2 grupos, en el primero grupo todas las gestantes no recibieron tratamiento antibiótico, mientras que en el segundo todas recibieron tratamiento antibiótico rutinariamente, ambos grupos fueron subdivididos en pacientes con alto riesgo de parto pretérmino (longitud ecográfica de cérvix  $< 25$ mm, malformaciones mullerianas, historial de parto pretérmino, aborto traído o conización cervical), este subgrupo recibió 600mg de clindamicina endovenosa cada 8 horas y 1g de cefazolina endovenosa cada 8 horas por 5 días, seguido un esquema de vía oral por 5 días, mientras que el subgrupo de bajo riesgo de parto pretérmino recibió el esquema de 300 mg de clindamicina vía oral cada 6 horas y 500 mg de cefalexina cada 6 horas por 7 días. Los resultados mostraron que en general que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de parto pretérmino entre el grupo que recibió tratamiento (20.3%) y el que no recibió antibióticos (27.3%,  $p=0.497$ ), sin embargo, al evaluar los subgrupos de alto riesgo se observó que en las gestantes evaluadas el Odds de tener un parto pretérmino antes de las de las 34 semanas en el grupo que recibió antibióticos fue 76% menor con respecto al grupo donde no recibieron tratamiento antibiótico. Este resultado fue estadísticamente significativo (OR= 0.24, IC = 0.06-0.99,  $p=0.047$ ).

O. Pustotina <sup>[19]</sup> en 2020 publicó su estudio de cohorte realizado entre el 2016 y 2018 donde incluyó a 29 pacientes con signos de “barro” en líquido amniótico con

edades gestacionales entre 15 y 24 semanas de un total de 245 luego de someterse a la medición de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal. De las 29 gestantes 8 fueron subdivididas en aquellas con una longitud cervical mayor a 25mm (grupo I), 7 en el grupo con cérvix corto asintomático (grupo IIa) y 14 en el grupo de cérvix corto, pero con sintomatología tales como dolor abdominal, dolor de espalda y calambres similares a los ocurridos durante la menstruación (grupo IIb), todas recibieron tratamiento antibiótico con 100 mg de clindamicina vía intravaginal cada 24 horas por 3 días, 18 participantes recibieron 5 g de butoconazol al 2% vía intravaginal en dosis única, 5 participantes solo recibieron tratamiento tópico mientras que las demás antibióticos sistémicos de amplio espectro por 5 días (16 recibieron 2 g de cefoperazona/sulbactam endovenosa cada 12 horas y 8 1 g de amoxicilina/ácido clavulánico vía oral cada 12 horas), así mismo al grupo IIa se administró progesterona vaginal y al grupo IIb además de progesterona vaginal se adiciono indometacina vía rectal. Los resultados mostraron que, en las gestantes evaluadas, la incidencia de tener un parto pretérmino menor a 37 semanas en el grupo que recibió antibióticos vía oral fue un 146% mayor con respecto al grupo que recibió antibióticos endovenosos. Este resultado no fue estadísticamente significativo (RR= 2.46, IC= 0.76-7.99, p=0.117).

El estudio de tipo cohorte retrospectivo realizado por Cuff et al. <sup>[20]</sup> en 2020 incluyó 97 gestantes con desde 2010 hasta el 2017 todas tenían una edad gestacional entre las 15 y 25 semanas, embarazo único y diagnóstico ecográfico de “barro” en líquido amniótico, las pacientes incluidas fueron divididas en 2 grupos, 51 paciente en el grupo que recibió tratamiento antibiótico y 46 en el otro grupo sin tratamiento. El esquema antibiótico consistió en 500 mg de azitromicina vía oral dosis única el primer día seguido de 250 mg vía oral cada 24 horas del segundo al quinto día. Los resultados mostraron que, en las gestantes evaluadas, la incidencia de tener un parto pretérmino menor a 37 semanas en el grupo que recibió tratamiento fue 16% mayor comparado con el grupo que no recibió tratamiento antibiótico, este resultado no fue estadísticamente significativo (RR= 1.16, IC= 0.77-1.74, p=0.47), así mismo la incidencia de rotura prematura de membranas pretérmino fue 2% mayor en aquellas que recibieron tratamiento antibiótico con respecto al otro grupo pero este resultado tampoco fue estadísticamente significativo (RR= 1.02, IC= 0.57-1.80, p=0.94). Los autores concluyen que la administración de azitromicina en este tipo de pacientes

no está asociada a una reducción de parto pretérmino o mejora de otros variables obstétricas.

Gilles et al. [21] en su cohorte retrospectiva publicada en 2023 en donde incluyeron a 379 entre los años 2015-2020, la pacientes tenía una edad gestacional de 13 a 24 semanas además de una longitud de cérvix menor a 15 mm ya sea que estas tengan o no diagnóstico de “barro” en líquido amniótico, posteriormente se dividió a las participantes en dos grupos, un primer grupo de 245 gestantes que no recibió azitromicina y el segundo conformado por 129 que si recibieron el antibiótico, no se menciona la dosis utilizada pero sí que la duración en promedio fue de 7 días así como que 36 (27.9%) recibieron azitromicina solo por vía oral, 68 (52.7%) lo recibió por vía endovenosa mientras 93(72.1%) recibió el antibiótico por vía oral y en algunas ocasiones por vía endovenosa. Los resultados mostraron que en las gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico evaluadas, la incidencia de un parto pretérmino menor a 37 semanas en el grupo que recibió azitromicina fue 11% mayor en comparación con el grupo que no recibió azitromicina. Este resultado fue ajustado por una longitud corta de cérvix, cirugía cervical previa, antecedente de parto pretérmino, anomalías uterinas, cerclaje y administración de progesterona, pero no fue estadísticamente significativo (RR= 1.11, IC= 0.73-1.68, p=0.625).

En 2014 un estudio de tipo casos y controles realizado por Fuchs et al. [39] a 63 pacientes desde el 2007 hasta el 2011 las cuales debieron ser examinadas ecográficamente entre las semanas 15 y 32 de edad gestacional, además de cursar un embarazo único, tener amenaza de parto pretérmino o estar asintomáticas pero con antecedente de parto pretérmino o pérdida en el segundo trimestre, los casos fueron aquellas a quienes se les administro un régimen antibiótico con azitromicina de 500 mg vía oral durante el primer día seguido de 250 mg vía oral cada 24 horas del segundo al quinto día, mientras que los controles fueron aquellas que no recibieron el tratamiento y que pertenecían a un estudio anterior realizado por los mismos autores. Los resultados mostraron que en las gestantes evaluadas aquellas con “barro” en líquido amniótico, el Odds de tener un parto pretérmino menor a 34 semanas en el grupo que recibió azitromicina fue 80% menor comparado con el

grupo que no recibió azitromicina. Este resultado fue estadísticamente significativo (OR= 0.2, IC= 0.04-0.92, p=0.04)

## 2.2 BASES TEÓRICAS

### 2.2.1 Definición y clasificación del parto pretérmino

Se define al parto pretérmino como aquel se ocurre después de la semana 22 y antes de la semana 37, pero también puede considerarse si el nacimiento ocurre antes de los 259 días desde el primer día de la última menstruación<sup>[40]</sup> en el Perú nuestra legislación local es quien establece el límite inferior pues no hay un consenso internacional acerca de ello ya que por ejemplo la literatura americana establece un límite inferior mayor a 20 semanas<sup>[41]</sup>.

Posteriormente surgió una subclasificación en la cual los recién nacidos pretérmino se clasifican de la siguiente manera:

- Pretérmino extremo si la edad gestacional es menor a 28 semanas.
- Muy pretérmino si se encuentra entre las 28 y 32 de edad gestacional.
- Pretérmino moderado si se encuentra entre las 32 y 34 de edad gestacional.
- Pretérmino tardío si se encuentra entre las 34 y 37 de edad gestacional.<sup>[1]</sup>

Sim embargo no hay que dar por sentado estas definiciones pues existen otras clasificaciones basadas en el modo de inicio del parto pretérmino, etiología o mecanismo fisiopatológico<sup>[42]</sup>.

### 2.2.2 Epidemiología

Se reportan que aproximadamente ocurren alrededor de 15 millones de nacimiento cada año la mayoría de estos (84%) ocurre entre las semanas 32 a 36 de edad gestacional, geográficamente existen notables variaciones y discrepancias pues en el 2010 solo 6 países concentraban aproximadamente el 50% del total de partos pretérminos a nivel mundial ellos eran: Estados Unidos, China, Nigeria, Indonesia, Pakistán e India<sup>[43]</sup>, pero nuevo datos en el 2014 sugieren que la mayoría (52.9%) se concentra en los países asiáticos<sup>[24]</sup>

Así mismo desde el punto de vista económico se reporta cerca del 90% de partos pretérmino suceden en países con ingresos monetarios bajos o medios, pero esta no es la realidad de todos los países pues países con ingresos medios pueden tener porcentajes más bajos comparados con naciones con altos ingresos económicos<sup>[43]</sup>. Existen otro enfoques mediante el cual los porcentajes pueden variar significativamente por ejemplo la educación o la etnia de la madre pues en los Estados Unidos los partos pretérminos son más frecuentes en mujeres afroamericana que en mujeres blancas<sup>[44]</sup>.

En Perú la prevalencia de parto pretérmino es registrada por la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) en sus sucesivas versiones se logra objetivar que el porcentaje se encontraba en constante ascenso des del año 2011 (15.8%), pasado por elevaciones de aproximadamente 3 puntos porcentuales al 2015 (19%) y 2020 (23.1%), sin embargo en el año 2021 se aprecia una disminución pues el nacimiento prematuro ese año sucedió en el (21.3%) de los casos<sup>[45]</sup>. Queda claro que las variaciones en los porcentajes son constantes y se interpretan dependiendo del enfoque el cual se utilice para su análisis.

### 2.2.3 Etiología y factores de riesgo

Las causas específicas y los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan el inicio de un trabajo de parto pretérmino han sido estudiados ampliamente, sin embargo hasta la fecha no se han llegado a comprender ni reportar del todo<sup>[9,46]</sup>. Lo que sí se ha llegado a establecer con relativo éxito son factores de riesgo aunque estos también sufren modificaciones a medida que se realizan más estudios acerca del parto pretérmino<sup>[10,13]</sup>, cabe resaltar que si bien la identificación de estos factores de riesgo permiten dar una mejor asesoría y manejo ya que se relacionan con el evento esto no implica causalidad<sup>[8]</sup> a excepción de la infección intraamniótica la cual si posee relación causal demostrada<sup>[30]</sup>. El siguiente cuadro resume los principales factores de riesgo encontrados en la literatura.

**Tabla 1.** Factores de riesgo para parto pretérmino (tomado de Z. Oskovi y A. Ozgu-Erdinc)

<b>Características maternas.</b>	
• Historia familiar de parto pretérmino	• Bajo nivel socio- económico
• Edad materna (baja y alta)	• Origen étnico
• Depresión	• Tabaquismo
• Infecciones (genitourinarias o extra genitales)	• Enfermedad periodontal
• Anomalías uterinas Antecedentes de procedimientos/cirugía de escisión cervical; LEEP/ conización	
<b>Historial reproductivo</b>	
• Parto prematuro previo	• Nacimiento muerto anterior/ Pérdida del embarazo >16 semanas de EG
• Aborto inducido	• Insuficiencia cervical
<b>Características del embarazo actual</b>	
• Sangrado vaginal	• Longitud cervical corta
• Gestación múltiple	• Polihidramnios
• Uso de tecnologías de reproducción asistida	
• Edad materna	

Se ha evidenciado que a medida que la edad de la madre se incrementa el riesgo de que el parto se produzca antes de las 37 semanas también lo hace, se establece que las gestantes con una edad mayor a 35 años de edad tienen un mayor chance de tener un parto pretérmino, pero si la gestación se produce a edades más avanzadas, es decir a los 40 o a los 45 años en adelante el riesgo es mucho mayor<sup>[47]</sup>. De similar forma la gestación a una edad temprana puede tener un mayor incremento de casos

de parto pretérmino<sup>[48]</sup>, porque los extremos de la etapa fértil de una mujer suelen ser las etapas con mayores complicaciones en cuanto a este tema respecta.

- Índice de masa corporal

Tanto un excesivo así como un deficiente índice de masa corporal, entendido este como la división del peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros, son considerados un factor de riesgo de importancia, si el índice se encuentra por debajo de 18.5 esto implica un mal estado nutricional de la gestante por ello una falta de varios elementos importantes durante el embarazo tales como en hierro o el zinc lo cual también se relaciona con mayor parto pretérmino<sup>[47]</sup>, por otro lado un índice mayor a 30 se relaciona con un Odds 60% mayor para parto pretérmino, para casos más extremos de obesidad un índice entre 35 a 40 o mayor a 40 tienen un Odds 100% y 200% respectivamente para parto pretérmino<sup>[49]</sup>

- Tabaquismo

Las mujeres con hábito tabáquico en especial aquellas quienes continuaron con su consumo durante el primer trimestre tienen un 20% mayor Odds de tener un parto prematuro extremo, es decir menor a 28 semanas<sup>[50]</sup>, sin embargo se ha observado que este porcentaje disminuye si se deja dicho hábito incluso llegando a tener porcentajes de parto pretérmino similar a mujeres no fumadoras si se suspende los cigarrillos durante el primer trimestre, de continuar con el hábito el Odds se incrementa hasta en un 70% para aquellas que suspenden el consumo en el segundo o tercer trimestre<sup>[50,51]</sup>

- Periodo intergenésico

Se ha observado que el riesgo de parto pretérmino se incrementa a medida que haya menos meses entre el fin y el inicio de una nueva gestación, los estudios muestran que intervalos menores de 6 meses tiene un chance de aproximadamente un 40% mayor de experimentar un parto pretérmino<sup>[52]</sup>. Este escenario cambia radicalmente dependiendo de la edad gestacional en la que finalizó el embarazo anterior pues si este fue a término el riesgo se reporta entre un 3% a 6%, sin embargo si el embarazo anterior fue pretérmino el riesgo se incrementa hasta un 17% a 22% para cualquier

periodo intergenésico, por último se ha observado que un intervalo prolongado también tiene un mayor Odds de parto pretérmino aproximadamente un 30% para aquellas con un parto pretérmino anterior y 70% para aquellas que tuvieron un parto a término previamente<sup>[53]</sup>

- Antecedente de parto pretérmino

Este es uno de los antecedentes de mayor importancia reportados con mayor frecuencia ya que se han reportado porcentajes de hasta un 55% de recurrencia de parto pretérmino<sup>[54]</sup>. En el caso que el embarazo en curso sea múltiple y tengan el antecedente de parto pretérmino el riesgo de recurrencia reportado es de un 57%, también se denota que si se tiene un antecedente en parto pretérmino de una gestación múltiple el riesgo de recurrencia del evento para un próximo embarazo único es de solo un 1.3%<sup>[55]</sup>

- Cuello uterino corto

Se ha observado que a menor longitud de cuello uterino evaluado ecográficamente mayor es el riesgo de parto pretérmino ya que longitudes menores a 15mm se han asociado a un 34% de riesgo de desarrollar el evento, si bien existen múltiples fuentes de información en las cuales no hay un consenso específico acerca de un punto de corte referencial se todos concluyen que su relación inversa con el evento y por ende su detección es un predictor importante<sup>[56]</sup>.

- Infección urinaria y vaginosis bacteriana

Se reporta que las gestantes con infecciones de las vías, generalmente ocasionadas por estreptococos del grupo B y *E. coli*, tienen más chance de experimentar un parto pretérmino aproximadamente un Odds 65% mayor, esto de manera independiente del trimestre en que se realice el diagnóstico de la infección<sup>[57]</sup>.

Si bien la vaginosis bacteriana se ha asociado a parto pretérmino, la evidencia sugiere que los esfuerzos en detección temprana y tratamiento deben dirigirse sobre todo a mujeres con alto riesgo de parto pretérmino<sup>[58]</sup>

- **Inflamación intraamniótica**

Con una prevalencia de aproximadamente entre 30% a 60% dependiendo de la integridad de las membranas ovulares la inflamación intraamniótica es una de las causas más importantes de parto pretérmino<sup>[59]</sup>. Se plantea que la vía más común de invasión por parte de los patógenos es a través de la cavidad amniótica lo cual suele ocurrir en un 10% a 14% en mujeres con membranas ovulares íntegras<sup>[60]</sup> y entre un 30% a 50% en mujeres con rotura prematura pretérmino de membrana<sup>[61]</sup>. Sin embargo también existe un mecanismo mediante el cual se liberan productos bioquímicos “alarminas” que asemejan una inflamación intraamniótica pero estéril en este caso debido a que no ha presencia de patógenos<sup>[60]</sup>, sea cual fuere el escenario la presencia de inflamación intramniótica es sinónimo de alto riesgo de que un parto pretérmino pueda ocurrir<sup>[62]</sup>

#### 2.2.4 Impacto

Las diferentes morbilidades que causa nacer con el antecedente de parto pretérmino afectan una serie de órganos y sistemas empezando por el sistema respiratorio pues las complicaciones van desde patologías propias de la prematuridad generalmente asociadas con el distrés respiratorio<sup>[63]</sup>. Mas del 40% desarrollaran displasia broncopulmonar lo cual condiciona grandemente su desarrollo pues en estudios de seguimiento de ha visto que estos niños continuaran con un funcionamiento deficiente de los pulmones aumentando el chance de desarrollar asma<sup>[64]</sup>, también se ha observado que aproximadamente un 7% de los recién nacidos pretérmino que salen de los hospitales lo harán con terapia oxigenatoria en casa<sup>[65]</sup>.

La enterocolitis necrotizante es otra de las afecciones más severas que se manifiesta en este grupo de recién nacidos, ocurre en un aproximado de 5% a 10%<sup>[66]</sup>, llegando a reportarse hasta un 30% de mortalidad con mayor ocurrencia a edades gestacionales más tempranas<sup>[67]</sup>, sin embargo la fisiopatología de esta condición aún permanece incierta. Otros órganos afectados son los ojos pues la retinopatía del prematuro afecta preponderantemente a aquellos nacidos antes de las 28 semanas de gestación ocasionando graves limitaciones en la vista con subsecuentes patologías como la miopía o hipermetropía las cuales harán que hasta un 25% de estos niños requieran usar lentes antes de los 6 años<sup>[68]</sup>.

En cuanto al aspecto metabólico cerca del 80% de recién nacidos de parto pretérmino desarrollan ictericia neonatal la cual aparece entre el segundo y cuarto día remitiendo en la primera o segunda semana<sup>[69]</sup>, sin embargo de tener un aumento considerable de la bilirrubina la fototerapia y la exanguinotransfusión según amerite las necesidades del paciente mantienen bajas las tasas de kernicterus<sup>[70]</sup>. A nivel cognitivo se observa que la encefalopatía hipóxica isquémica la cual es definida como un pH de arteria umbilical menor a 7, con una deficiencia de bases mayor a 12 mmol/L y un APGAR a los 5 minutos menor o igual a 3 ocurre en 1 a 6 por cada 1000 nacidos vivos, cantidad que aumenta hasta 26 por cada 1000 en países en desarrollo, la mortalidad generada por esta complicación ronda entre el 15% al 20% en el periodo neonatal temprano<sup>[71]</sup>.

Por último, las complicaciones asociadas a esta condición es una de la principales causas de muerte en niños menores de 5 años con aproximadamente 1 millón de muertes durante el 2019<sup>[7]</sup>

#### 2.2.5 Prevención y detección

- Prevención primaria

El completo análisis de los factores de riesgo de cada paciente es fundamental como inicio de la estrategia de prevención del parto pretérmino, ya sean estos factores modificables o no modificables su identificación oportuna permite afrontar de mejor manera la reducción de la incidencia de esta condición<sup>[72]</sup>. Como ya se indicó párrafos arriba el cese del consumo de tabaco ayudara a la disminución de resultados adversos durante la gestación no solo de parto pretérmino sino también de desprendimiento prematuro de placenta normo inserta, placenta previa, bajo peso al nacer y hasta embarazo ectópico<sup>[73]</sup>, en este aspecto sí importa y mucho el tiempo en el que se deja de consumir cigarrillos pues mientras más temprano se deje el hábito durante la gestación habrá menos probabilidad de parto pretérmino y otras complicaciones<sup>[50,51,74]</sup>

El aspecto nutricional también juega un papel preponderante pues los bajos niveles de hemoglobina; es decir, anemia durante la gestación también incrementa el riesgo de parto pretérmino<sup>[75]</sup>, si se suplementa de manera adecuada con hierro se podría

disminuir la probabilidad no solo de parto pretérmino sino también de bajo peso al nacer<sup>[76]</sup>. El consumo de ácidos grasos en especial el de omega-3 en algunos estudios ha demostrado reducir el porcentaje de parto pretérmino en aproximadamente un 58% en menores de 34 semanas y un 17% en menores de 37 semanas<sup>[77]</sup>

- Prevención secundaria

El uso de progesterona se ha asociado con una significativa reducción del parto pretérmino y por ende de la morbi-mortalidad perinatal, con mayores resultados si se administraba durante el segundo trimestre 16 a 20 semanas de gestación, sin embargo, también se observó que de manera inversa la probabilidad de desarrollar diabetes gestacional se incrementaba<sup>[78]</sup>. Los últimos ensayos clínicos con un mejor diseño han demostrado que la reducción del parto pretérmino no es tan significativa (11,0 vs. 11,5%; RR 0,95; IC95%: 0,71-1,26)<sup>[79]</sup>, del mismo modo la progesterona micronizada tampoco ha demostrado tener mejores efectos (RR ajustado 0,97; IC95%: 0,81-1,17)<sup>[80]</sup>. Cuando se asocia a una longitud de cervical menor a 25mm los estudios han mostrado resultados contrapuestos, por ello se opta por administrar el tratamiento en esta población en especial<sup>[81]</sup>.

El pesario el cual consiste en un anillo de silicona cuya función al ser colocado es la desviar la presión sobre el orificio cervical al cambiar la dirección del eje del propio canal, ha demostrado que cuando se asocia a una longitud cervical menor a 28mm su uso reduce de manera importante el parto pretérmino antes de las 34 semanas de edad gestacional (del 46% (16/35) al 21% (10/47) (RR 0,47; IC95%: 0,24-0,90)<sup>[82]</sup>. Otro método es el cerclaje en pacientes con historial de pérdidas recurrentes o partos pretérminos anteriores el cual se suele realizar entre las semanas 13 a 16, ha mostrado mayores beneficios en la reducción del porcentaje de parto pretérmino al igual que otras estrategias cuando la paciente tiene longitud cervical disminuida<sup>[83]</sup>.

Dentro del cribado como parte de la prevención secundaria se encuentran los marcadores bioquímicos, uno de ellos y tal vez el de mayor importancia es la fibronectina en cual se encuentra normalmente antes de las 22 semanas, sin embargo su persistencia más allá de este periodos se ha asociado a mayor riesgo de

parto pretérmino<sup>[13]</sup> antes de las 37 semanas de gestación (RR 0,72; IC95%: 0,52-1,01)<sup>[84]</sup>. Otros marcadores utilizados son las interleucinas tanto 6 como 8, la macroglobulina alfa placentaria tipo I (PAMG-1), la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGFBP-1) se han asociado con altas tasas de predicción de parto pretérmino en los siguientes 7 días posteriores a la prueba<sup>[13]</sup>

La medición de la longitud cervical también ha mostrado buenos resultados en su tarea de prevenir el parto pretérmino ya que muestra una relación inversa entre la longitud y la probabilidad de prevenir dicho evento, un tema ampliamente debatido ha sido el punto de corte a establecer debido a los múltiples estudios que existen al respecto, sin embargo se establece que para las 24 semanas de embarazo el punto de corte ideal para la longitud cervical es de 25mm el cual corresponde al percentil 10 con una sensibilidad de casi 40% y una especificidad del 93%<sup>[85]</sup>

Un marcador ecográfico que ha venido cobrando relevancia es la presencia de “barro” en líquido amniótico, descrito por primera vez en 2005 como la presencia de un material hiperecogénico que flota libremente dentro del líquido amniótico y en las proximidades del cuello uterino<sup>[14]</sup>. Su composición no se ha llegado a determinar con exactitud sin embargo su diagnóstico puede ser confundido con otras sustancias tales como meconio, vérnix, coágulos de sangre o excesiva descamación de la piel fetal<sup>[16]</sup>. Este hallazgo ha mostrado ser un factor de riesgo independiente para poder predecir el parto pretérmino<sup>[5]</sup>, se han reportado hasta un 40% más de partos pretérmino antes de las 37 semanas en gestantes que tenían presencia de “barro en líquido amniótico en comparación con aquellas que no lo tenían (OR: 5.4; IC95%:1,786-16,323)<sup>[33]</sup>. Ya que múltiples estudios atribuyen que pueda tener un origen bacteriano secundario a una invasión intramniótica pues se han detectado generalmente bacterias atípicas como *Mycoplasma sp*, *Ureoplasma sp*, entre otros así como estructuras fúngicas compatibles con *Candida albicans* <sup>[15,34,86]</sup>. Sin embargo también se ha visto que no necesariamente su presencia se deba a microorganismos pues puede existir “barro” amniótico y signos de inflamación en ausencia de los posibles patógenos<sup>[87]</sup>.

## 2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- Barro en líquido amniótico

Presencia de material hiperecogénico que flota libremente dentro del líquido amniótico, se ubica en forma de cúmulo en las proximidades del cuello uterino y puede ser detectado de manera ecográfica.

- Parto pretérmino

Se define como el nacimiento del producto antes de las 37 semanas de gestación y con un límite inferior mayor a 22 semanas.

- Rotura prematura de membranas pretérmino

Se define como la pérdida de integridad de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto y que se produce antes de las 37 semanas de gestación.

- Longitud cervical

Es la medición del canal cervical entre los orificios interno y externo, o entre la cuña de la dilatación del orificio cervical interno y el orificio externo.

- Antibiótico

Sustancia que tiene la capacidad de eliminar o de interrumpir el crecimiento y la proliferación de diversos microorganismos.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1.1 Hipótesis general:**

- H1: El uso de antibióticos es efectivo en la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico.

#### **3.1.2 Hipótesis específicas:**

- H2: El uso de antibióticos disminuye la ocurrencia de rotura prematura de membranas en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico.
- H2: El uso de antibióticos disminuye la ocurrencia parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico.

### **3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN**

#### **3.2.1 Variable independiente:**

- Uso de antibióticos

#### **3.2.2 Variables dependientes:**

- Parto pretérmino
- Rotura prematura de membranas pretérmino.

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Revisión sistemática y metaanálisis de estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles.

### **4.2 POBLACIÓN**

La población del presente estudio está compuesta por todos los estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles que evalúen el uso de antibióticos en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico.

### **4.3 MUESTRA**

La muestra del estudio está representada por todos aquellos estudios de la población que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

### **4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles realizados en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico.
- Estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles que evalúen la efectividad del uso de cualquier tipo de antibiótico por cualquier vía de administración en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico
- Estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico cuyo desenlace sea: parto pretérmino y/o rotura prematura de membranas.

### **4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Reportes de caso, editoriales, resúmenes de congresos.
- Estudios no disponibles en su versión completa.
- Estudios en gestantes con embarazos múltiples o con productos que tengan malformaciones congénitas mayores o letales.
- Estudios en gestantes con placenta previa, rotura prematura de membranas o sangrado vaginal al momento de ser incluidas.

#### 4.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**Tabla 2.** Operacionalización de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Naturaleza de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Formas de Medición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores</b>	<b>Instrumentos</b>
Autor	Persona que cumple con los criterios de autoría ICMJE	Cualitativa	Nominal	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Apellido del primer autor registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos de COCHRANE
Año de publicación	Año en el cual el artículo se encontraba disponible para la lectura del público	Cualitativa	Nominal	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Año de publicación registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos de COCHRANE
País	Territorio constituido en estado soberano	Cualitativa	Nominal	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	País de filiación del primer autor registrado en el artículo	Ficha de obtención de datos de COCHRANE
Diseño de estudio	Estrategia o plan utilizado para responder pregunta de investigación	Cualitativa	Nominal	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Cohorte o casos y controles	Ficha de obtención de datos de COCHRANE
Población	Conjunto de individuos a estudiar	Cualitativa	Nominal	Indirecta	Artículo incluido en la revisión sistemática	Cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión	Ficha de obtención de datos de COCHRANE

Uso de antibióticos	Administración de fármaco con la finalidad de eliminar un agente patógeno	Cualitativa	Nominal	Indirecta	Sí/No	Administración de fármaco	Ficha de obtención de datos de COCHRANE
Parto pretérmino	Nacimiento del producto entre las 22 y 37 semanas de edad gestacional (EG)	Cualitativa	Nominal	Indirecta	Si/No	-EG < 37 semanas -EG < 34 semanas -EG < 32 semanas -EG < 28 semanas	Ficha de obtención de datos de COCHRANE
Rotura prematura de membranas pretérmino	Solución de continuidad de las membranas ovulares entre las 22 y 37 semanas de edad gestacional (EG)	Cualitativa	Nominal	Indirecta	Si/No	Intercurrencia reportada durante el estudio	Ficha de obtención de datos de COCHRANE

## 4.7 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### 4.7.1 Estrategia de búsqueda

Se utilizaron los términos acordes al tesoro de cada motor de búsqueda, los principales términos incluidos en un primer momento fueron aquellos relacionados con las palabras: Antibiótico, líquido amniótico, barro, parto pretérmino sin embargo debido a que el número de estudios recabados era pequeño se decidió usar solo los términos: Líquido amniótico y barro con lo que se obtuvo una mayor cantidad de estudios para el cribado. La estrategia de búsqueda para las bases de datos está disponible en el Anexo 11. No hubo límite para el año de publicación de los artículos y tampoco se excluyeron estudios debido a su lenguaje de publicación, las bases de datos en las cuales se realizó la búsqueda fueron:

- Pubmed
- Escopus
- Web of Science
- Embase
- Google Scholar

### 4.7.2 Selección de estudios

Se utilizó el software EndNote TM (Clarivate Analytics, Thomson Reuters, New York) para almacenar todas los estudios recolectados en cada una de las bases de datos, posterior a ello se eliminaron las duplicadas y mediante el software Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>)<sup>[88]</sup> dos investigadores (FRV y NPB) de forma independiente revisaron los títulos y resúmenes de todos los estudios recolectados para determinar si cumplían los criterios de inclusión, posteriormente se compararon ambos resultados mediante los términos “incluido”, “excluido” o “dudoso”. En los casos de que ambos investigadores tuvieron el mismo criterio de incluir un estudio este fue seleccionado, de igual manera si coincidieron en excluir un estudio este fue desestimado, para aquellos casos en los que existió opiniones diferentes sin poder llegar a un acuerdo o dudas acerca de la inclusión o exclusión de un estudio un tercer revisor (JCV) dirimió la discrepancia. Esto con la finalidad de limitar los posibles sesgos y mejorar la confiabilidad y validez del proceso de selección.

Por último, se realizó una revisión a texto completo de cada estudio usando la misma estrategia que en el paso anterior, adicionalmente se revisaron las referencias bibliográficas de cada estudio para detectar artículos omitidos en la búsqueda inicial.

#### 4.7.3 Extracción de datos

Para este fin se utilizó la ficha de recolección de Cochrane (Anexo 9), de la misma manera que en la selección de estudios 2 investigadores registraran los datos de cada uno de los estudios previamente depurados, toda la información fue trasladada posteriormente una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Washington). La información a extraer constó de: Autor, año de publicación, país donde se realizó el estudio, características de la muestra, exposición (uso de antibióticos, clase de antibiótico, vía de aplicación, duración de tratamiento), control, tiempo de seguimiento, financiamiento, conflictos de interés de los autores, así como los desenlaces obtenidos en cada estudio (parto pretérmino, rotura prematura de membranas). En caso de que los datos no coincidieron ambos investigadores revisaron nuevamente la información en cuestión con la finalidad de subsanar los errores. En caso de no haber hallado la información requerida o complementar la información, los investigadores se contactaron a través de correo electrónico con los autores de dicho estudio para obtener dichos datos.

#### 4.7.4 Evaluación del riesgo de sesgo y certeza de la evidencia

Se evaluó de manera independiente la calidad de los estudios seleccionados para ello se empleó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para diseños tipo cohorte y casos y controles (Anexo 10).

El instrumento evaluó tres dominios de riesgo de sesgo: Selección de los grupos de estudio, comparabilidad de grupos y la verificación y comparación de los resultados, la escala otorgó una puntuación máxima de 9 punto. Una puntuación mayor o igual a 7 significó bajo riesgo de sesgo mientras que una puntuación de 4 a 6 significó un riesgo moderado, por último, una puntuación menor a 4 implicó un alto riesgo de sesgo, posteriormente se elaboró una tabla de doble entrada para detallar este proceso en cada estudio evaluado. Adicionalmente se empleará la

metodología GRADE que evalúa 4 aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa e imprecisión para informar la certeza de la evidencia obtenida a través de una tabla de resumen para cada desenlace analizado en la plataforma virtual GRADEpro.

## 4.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

### 4.8.1 Flujograma de recolección de datos

Se realizó un diagrama de flujo siguiendo la metodología PRISMA<sup>[89]</sup> con la finalidad de organizar y facilitar la visualización de la totalidad de estudios que fueron seleccionados así como aquellos que fueron excluidos.

### 4.8.2 Análisis de datos

Primero se llevó a cabo una evaluación narrativa de la totalidad de estudios seleccionados enfatizando sus fortalezas, debilidades, similitudes y diferencias metodológicas, se describió las características de los sujetos de estudio, criterios de inclusión y exclusión, así como los desenlaces reportados y el aporte de cada estudio de manera individual a los objetivos de este estudio.

Luego se realizó un análisis cuantitativo a través de un meta-análisis de efectos aleatorias para estimar el efecto de cada desenlace, así como el efecto global, se utilizó el Odds ratio como medida de asociación teniendo en cuenta intervalos de confianza del 95%. La heterogeneidad estadística es informada con el estadístico I<sup>2</sup> teniendo como punto de corte de una heterogeneidad esperada hasta un 40% ya porcentajes mayores representaran una heterogeneidad importante<sup>[90]</sup>. Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo usando el software estadístico STATA MP 14.0 (Stata Corp LP, College Station, Texas), considerando como criterio de significancia un valor de  $p < 0.05$ .

### 4.8.3 Sesgo de publicación

Para la evaluación de dicho sesgo se intentó elaborar un funnel plot; sin embargo, esto se realiza siempre y cuando se cuente con por lo menos 10 estudios como

mínimo seleccionados para el meta-análisis, debido a la poca cantidad es estudios incluidos no se llevó a cabo este paso<sup>[91]</sup>

#### 4.9 ASPECTOS ÉTICOS

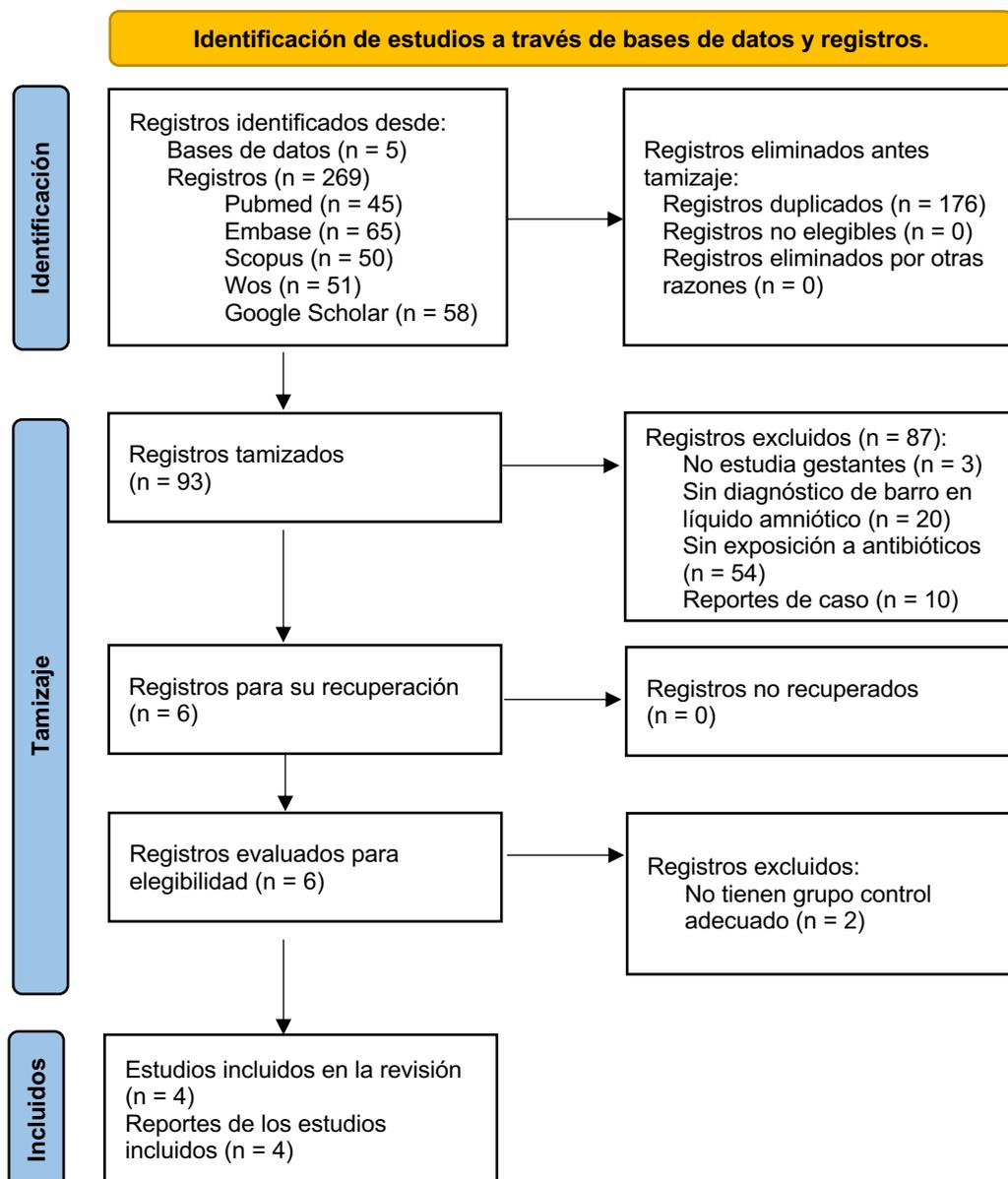
Este estudio se trató de un análisis secundario de estudios primarios por lo que no hubo intervención alguna de pacientes por ende no fue necesario la solicitud de consentimientos informados, sin embargo, el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana “Manuel Huamán Guerrero” de la Universidad Ricardo Palma (Anexo 4), así mismo el protocolo fue registrado para su evaluación en el repositorio PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) que luego de su revisión se le asignó el código (PROSPERO ID: 42023417351).

## CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS

Se realizó la búsqueda sistemática en un total 5 bases de datos dentro las cuales se encontraron un total de 269 documentos. Se eliminaron 176 duplicados, se tamizaron un total de 93 artículos a través de su título y resumen excluyendo 87 registros, 6 estudios fueron evaluados a texto completo de estos 2 fueron excluidos (Anexo 12), finalmente 4 estudios fueron incluidos<sup>[18,20,21,39]</sup>.

**Figura 1.** Flujograma PRISMA de selección de estudios



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

En los estudios incluidos se observó que la mayoría fueron del continente americano y solo uno de Oceanía, no hubo ningún estudio de Europa u otros continentes, la cantidad de participantes totales fluctuó entre 77 y 147. Todos los estudios incluidos son de tipo retrospectivo sin embargo 3 son de tipo cohorte mientras el último es de tipo casos y controles. Con respecto a obtención de los datos de estudio todos fueron realizados con registros hospitalarios dentro de la base de datos de los respectivos centros, el periodo al que pertenecen los registros tuvo como mínimo un intervalo de 2 años y como máximo 8 años, solo dos estudios reportaron la fuente de financiamiento para la realización de la investigación. Las características maternas más reportadas fueron: Edad materna, nuliparidad, índice de masa corporal y antecedente de parto pretérmino. El diagnóstico de “barro” en líquido amniótico se realizó de manera ecográfica, tres estudios lo realizaron antes de las 25 semanas mientras que solo uno admitió el diagnóstico hasta la semana 32. Un solo estudio evaluó la resolución ecográfica del “barro” así mismo en todos los estudios también se midió la longitud de cuello uterino de manera conjunta. En todos los estudios se estratificó las edades gestacionales en menores de 37, 34, 32 y 28 semanas para su posterior análisis en cada tramo de prematuridad. Finalmente, solo un estudio reportó el dato concerniente a rotura prematura de membranas pretérmino (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características de los estudios incluidos

Autor, año, país	Diseño del estudio	Número de pacientes*	Exposición	Control	Periodo al que pertenecen los datos	Desenlaces y variables de ajuste	Criterios de Inclusión y exclusión	Financiamiento y conflictos de interés
Hatanaka, 2019 (Brasil) [18]	Cohorte retrospectiva	E: 64 C: 22	Administración de antibióticos según categoría de riesgo	No administración de antibióticos	Sin tratamiento: octubre de 2010 a septiembre de 2012  Con tratamiento: octubre de 2012 a enero de 2015	DESENLACES: -Edad gestacional al nacimiento -Peso al nacer  AJUSTADO POR: No reporta resultados ajustados por otras variables	INCLUSIÓN: -Diagnóstico de Barro amniótico -Embarazo único -Entre 16-26 ss EG -Membranas intactas  EXCLUSIÓN -Malformación fetal congénita -Placenta previa -Trabajo de parto prematuro -Sangrado vaginal -Antecedentes de cerclaje	Financiamiento: Parcial, Coordinación de Mejora del Personal de Nivel Superior - Brasil (CAPES)  Conflictos: Ninguno
Cuff, 2020 (E.E.U.U) [20]	Cohorte retrospectiva	E: 51 C: 46	Administración de antibióticos según preferencia del médico tratante	No administración de antibióticos	Enero de 2010 a diciembre de 2017	DESENLACES: -Edad gestacional al nacimiento -Rotura prematura de membranas	INCLUSIÓN: -Diagnóstico de Barro amniótico -Embarazo único -Entre 15-25 ss EG -Datos disponibles	Financiamiento: No reportado  Conflictos: Ninguno

						<ul style="list-style-type: none"> <li>-Periodo de latencia</li> <li>-Corioamnionitis</li> <li>-Endometritis</li> </ul> <p>AJUSTADO POR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Etnia</li> <li>-IMC</li> <li>-Tabaquismo</li> <li>-Antecedente de parto pretérmino</li> <li>-Longitud de cérvix</li> <li>-Edad gestacional al diagnóstico.</li> </ul>	<p>EXCLUSIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Gestación múltiple</li> <li>-Malformaciones fetales o aneuploidía</li> <li>-Trabajo de parto prematuro</li> <li>-Rotura prematura de membranas</li> <li>-Sangrado vaginal</li> <li>-Placenta previa</li> <li>-Alteraciones adherenciales de la placenta</li> <li>-Datos incompletos</li> </ul>	
<p>Giles, 2023 (Australia) [21]</p>	<p>Cohorte retrospectiva</p>	<p>E: 103 C: 44</p>	<p>Administración de antibióticos sin especificaciones</p>	<p>No administración de antibióticos</p>	<p>2015 a diciembre 2020</p>	<p>DESENLACE: Edad gestacional al nacimiento</p> <p>AJUSTADO POR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Longitud cervical</li> <li>-Cirugía de cérvix anterior</li> <li>-Antecedente de parto pretérmino</li> <li>-Anormalidad uterina</li> </ul>	<p>INCLUSIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Longitud cervical menor a 15 mm</li> <li>-Con o sin barro en líquido amniótico</li> <li>-Entre 13-24 ss EG</li> </ul> <p>EXCLUSIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Gestación múltiple o malformaciones</li> <li>-Rotura prematura de membranas</li> </ul>	<p>Financiamiento: Autofinanciado</p> <p>Conflictos: Ninguno</p>

						-Cérvix corto incidental -Cerclaje -Uso de progesterona	EXCLUSIÓN -Sangrado vaginal -Placenta previa -Signos de corioamnionitis	
Fuchs, 2015 (Canadá) [39]	Casos y controles	E: 63 C: 14	Administración de antibióticos según protocolo	No administración de antibióticos	Junio del 2007 a junio del 2011	DESENLACES: -Edad gestacional al nacimiento -Corioamnionitis  AJUSTADO POR: No reporta resultados ajustados por otras variables	INCLUSIÓN: -Ecografía TV entre 15-32 ss de EG -Embarazo único -Mujeres con amenaza de parto pretérmino -Mujeres con alto riesgo para parto pretérmino EXCLUSIÓN -Gestación múltiple -Malformaciones fetales -Rotura prematura de membranas -Placenta previa -Parto pretérmino	Financiamiento: No reportado  Conflictos: Ninguno

\* (E: Exposición, C: control)

Las exposiciones en cuanto respectan al tipo, duración y vía de administración de los antibióticos tuvieron variaciones entre cada estudio todos los estudios administraron el tratamiento por vía oral, la azitromicina fue utilizada en 3 trabajos mientras que un solo estudio utilizó clindamicina y cefalexina de manera conjunta, solo 2 estudios administraron los antibióticos de manera intra venosa siendo la clindamicina y cefazolina los fármacos de elección en el primer estudio mientras que el segundo estudio solo utilizó azitromicina. La duración de los esquemas de antibióticos utilizados fue la característica que mostro menos heterogeneidad ya que 3 trabajos administraron los medicamentos por 5 días y 2 estudios reportaron una duración promedio de 7 días. Solo un estudio no reportó la dosis utilizada (Tabla 4).

**Tabla 4.** Descripción de los esquemas de antibióticos utilizados en cada estudio

Características	Hatanaka, 2019 (Brasil)	Cuff, 2020 (E.E.U.U)	Giles, 2023 (Australia)	Fuchs, 2015 (Canadá)
Fármacos utilizados	Grupo bajo riesgo: Clindamicina 300 mg Cefalexina 500 mg  Grupo Alto riesgo: Clindamicina 600mg Cefazolina 1 g	Azitromicina 500 mg  Moxifloxacino 400 mg*	Azitromicina (no reporta dosis)	Azitromicina 500 mg
Vía de administración empleada	Grupo bajo riesgo: Oral  Grupo Alto riesgo: Intra venosa	Oral	Oral, intravenosa o ambos	Oral
Posología	Grupo bajo riesgo: Cada 6 horas por 7 días  Grupo Alto riesgo: Cada 8 horas por 5 días	500 mg el primer día, luego 250 mg cada 24 horas por 4 días.  Cada 24 horas por 5 días*	No reporta	500 mg el primer día, luego 250 mg cada 24 horas por 4 días.

\*Un pequeño número recibió este medicamento por preferencia del médico tratante.

## 5.2 DESENLACES EVALUADOS POR LOS ENSAYOS INCLUIDOS

Todos los estudios evaluaron la edad gestacional al nacimiento, solo dos reportaron la edad gestacional promedio con medidas de tendencia central tanto para el grupo expuesto como para el grupo control<sup>[18,20]</sup>, así mismo todos los trabajos reportaron por separado los resultados de parto pretérmino dividiendo a los pacientes en subgrupos según su edad gestacional al momento del parto, los puntos de corte fueron: 37, 34 32 y 28 semanas de edad gestacional.

Solo un estudio reporto el desenlace de rotura prematura de membranas pretérmino<sup>[20]</sup>, en el caso de corioamnionitis solo 2 estudios reportaron este resultado, el primero solo reportó los casos en el cual el diagnóstico fue clínico ya que los datos de diagnóstico histológico fueron catalogados como perdidos<sup>[39]</sup> por el contrario el segundo estudio consignó en sus datos tanto el diagnóstico clínico como histológico sin encontrar diferencias en ambas categorías<sup>[20]</sup>

Dentro de los resultados ecográficos solo un estudio detalló si hubo resolución o persistencia del “barro” en líquido amniótico ya sea en el grupo expuesto o en el grupo control a través de controles ecográficos seriados<sup>[20]</sup>. Solo 3 estudios reportaron la medida de la longitud cervical al momento del diagnóstico de “barro” en líquido amniótico esta medida fue reportada ya sea con medidas de tendencia central tanto para todo el grupo que recibió los antibióticos como para el grupo control o dividida en subgrupos estableciendo puntos de corte para las longitudes de menos de 25mm , 20mm o 15mm<sup>[18,20,39]</sup>.

Finalmente dentro de otros resultados reportados por los estudios se observó que 2 registros detallaron resultados perinatales siendo el más importante el peso al nacer ambos utilizaron medidas de tendencia central para el total de recién nacidos en ambos grupos de los estudios; sin embargo, el primero detalló el peso para tres subgrupos: bajo peso (entre 1500g y 2500g) , muy bajo peso (entre 1000g y 1500g) y bajo peso extremo (menos a 1000g)<sup>[18]</sup>, mientras que el segundo solo reportó las dos primeras categorías ya mencionadas<sup>[20]</sup>.

### 5.3 RIESGO DE SESGO

El riesgo de sesgo para los estudios incluidos se evaluó de la siguiente forma: 3 estudios través de la escala de Newcastle-Otawa (NOS) para estudios de cohorte<sup>[18,20,21]</sup>, mientras que el último fue evaluado usando la misma escala pero modificada para estudios tipo casos y controles<sup>[39]</sup>

Tanto los estudios tipo cohorte retrospectiva realizados por Cuff<sup>[20]</sup> y Giles<sup>[21]</sup> con sus respectivos colaboradores, incluyeron pacientes representativas del resultado a evaluar sin que este se presente al inicio de los estudios, los controles fueron seleccionados de la misma población y la exposición fue determinada mediante registros seguros a través de las historias clínicas. Las cohortes para ambos estudios fueron controladas para los factores importantes, así como para otros factores secundarios. Los resultados fueron confirmados por registros seguros en las historias clínicas, el seguimiento se realizó por el tiempo necesario para que se produzca el evento de interés y asegurar que las pérdidas si es que las hubo no estuvieran relacionadas ni con la exposición ni con el resultado.

El estudio de Hatanaka y colaboradores<sup>[18]</sup> también con diseño tipo cohorte retrospectiva cumplió los parámetros de selección y resultados de la escala de manera adecuada; sin embargo en el aspecto de comparabilidad si bien los expuestos como los controles coinciden en el diseño el análisis no controló por el factor más importante ni para otros factores secundarios que podrían fungir como confusores al momento de evaluar el desenlace.

Finalmente el estudio de Fuchs y colaboradores<sup>[39]</sup> que tiene diseño de casos y controles la definición de los casos se hizo por validación independiente a través de una base de datos clínica, estos casos pertenecían a una misma área y periodo de tiempo, por el contrario los controles formaban parte de un estudio previo realizado por los mismos autores, si bien recibieron atención en el mismo establecimiento el periodo de tiempo fue diferente al de los casos, en los controles al igual que en los casos se incluyeron participantes tanto con primer episodio de parto pretérmino como con antecedente de este desenlace, los resultados fueron controlados para otros factores tanto principales como secundarios, la exposición fue confirmada a través de registros seguros para los casos y los controles.

**Tabla 5.** Evaluación del riesgo de sesgo utilizando la herramienta NOS para estudio tipo cohorte

<b>Autor (año)</b>	<b>SELECCIÓN</b>				<b>COMPARABILIDAD</b>		<b>RESULTADO</b>			<b>Puntaje</b>	<b>Juicio final</b>
	Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Comprobación de la exposición	Resultado de interés no presente al inicio del estudio	Control del estudio por el factor más importante	Estudio controlado por otro(s) factor(es) adicional(es) importante(s)	Evaluación del resultado	Duración suficiente del seguimiento	Adecuado seguimiento de la cohorte		
Hatanaka (2019)	*	*	*	*			*	*	*	7	Bajo riesgo
Cuff (2020)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Bajo riesgo
Giles (2023)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Bajo riesgo

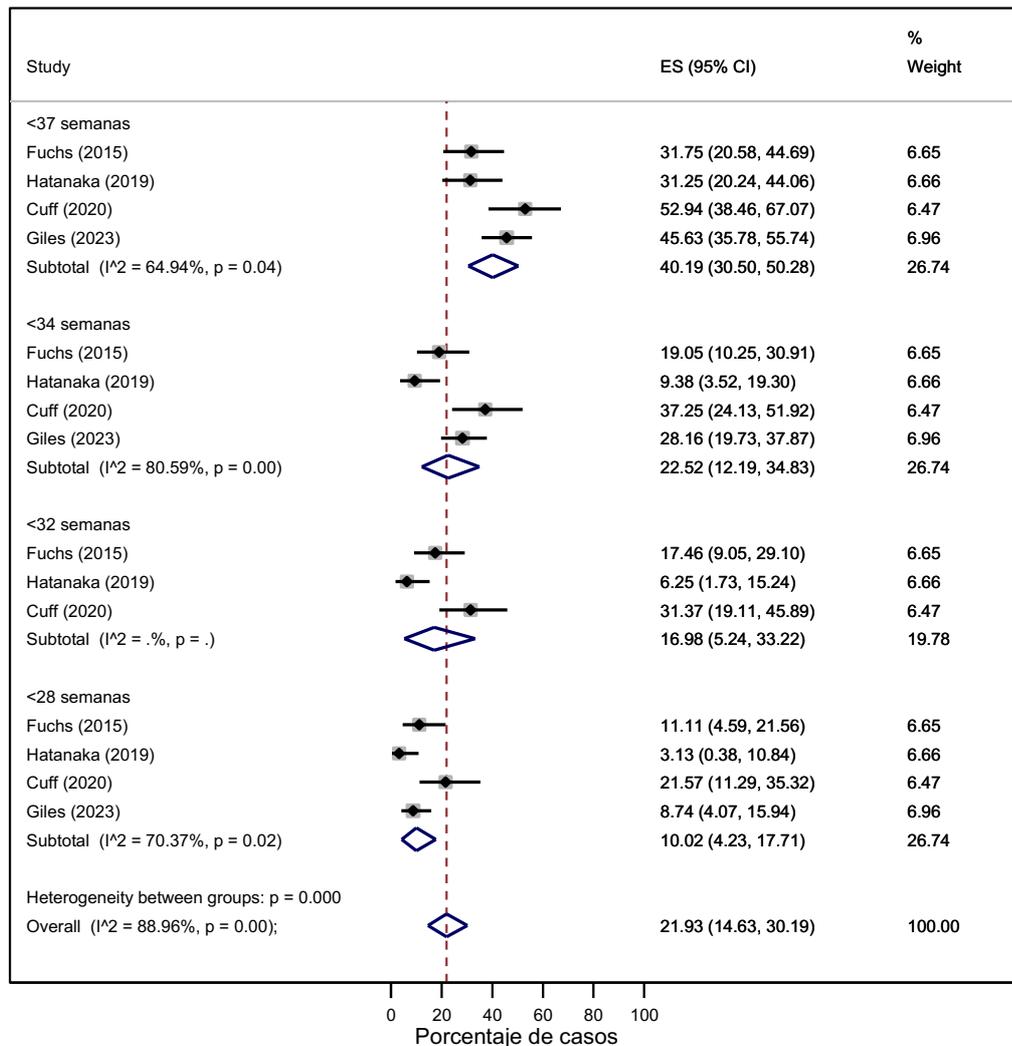
**Tabla 6.** Evaluación del riesgo de sesgo utilizando la herramienta NOS para estudio tipo casos y controles

<b>Autor (año)</b>	<b>SELECCIÓN</b>				<b>COMPARABILIDAD</b>		<b>RESULTADO</b>			<b>Puntaje</b>	<b>Juicio final</b>
	Definición adecuada del caso	Representatividad de los casos	Definición de los controles	Selección de los controles	Control del estudio por el factor más importante	Estudio controlado por otro(s) factor(es) adicional(es) importante(s)	Determinación de la exposición	Mismo método de determinación para casos y controles	Tasa de no respuesta		
Fuchs (2015)	*	*	*		*	*	*	*	*	8	Bajo riesgo

### 5.3 EFECTOS GLOBALES EN DESCENLACE

Al metanaanalizar las proporciones de parto pretérmino en el grupo que estuvo expuesto a la terapia antibiótica se encontró que la proporción total fue de 21% (IC 95%: 14.63 a 30.19), así mismo se observó que las proporciones según los puntos de corte para prematuridad fueron: 40.19% (IC 95%: 30.50 a 50.28) para aquellos nacidos antes de las 37 semanas, 22.52% (IC 95%: 12.19 a 34.83) para los nacidos antes de las 34 semanas, 16.98% (IC 95%: 5.24 a 33.22) si nacieron antes de la 32 semanas y 10.02% (IC 95%: 4.23 a 17.71) para los nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional.

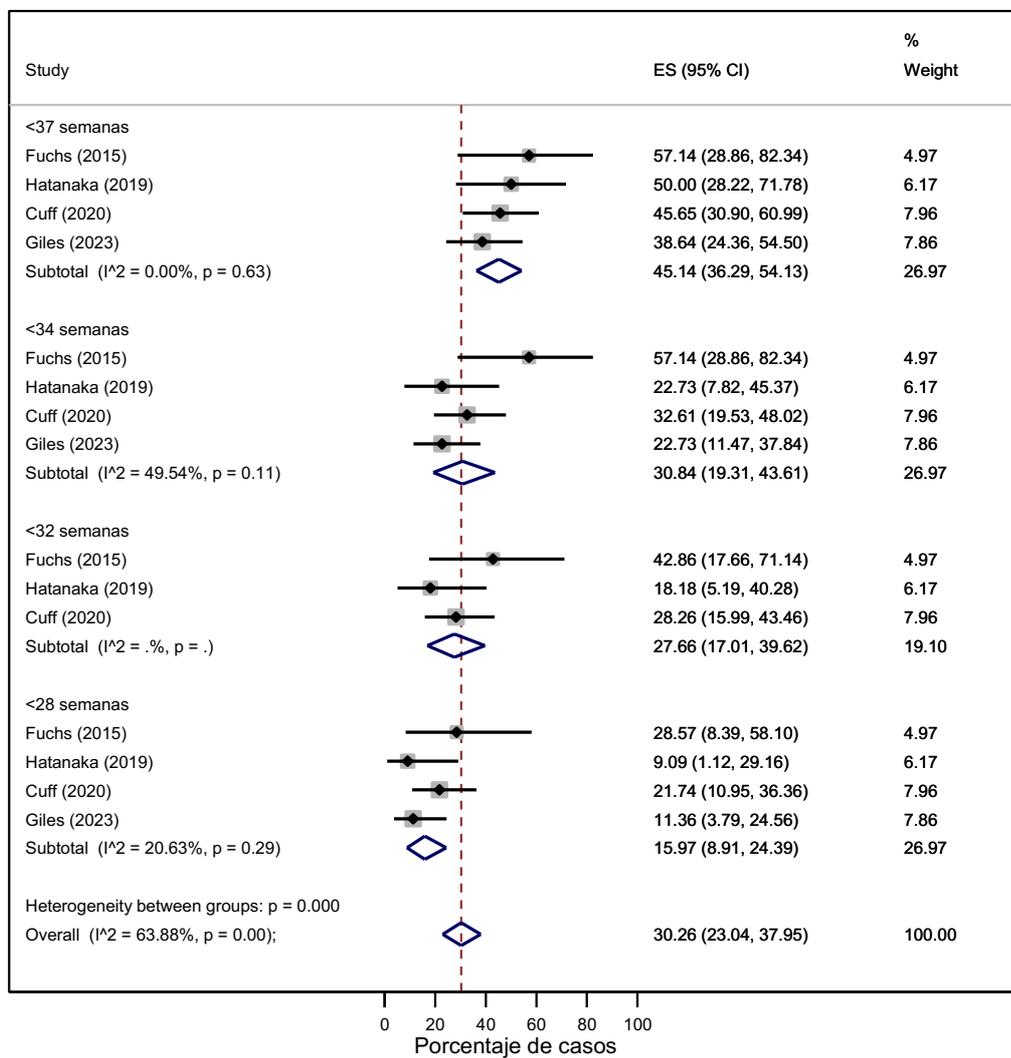
**Figura 2.** Metaanálisis de proporciones de parto pretérmino según EG en el grupo expuesto



\* (ES: effect size)

En el grupo control se encontró que la proporción total fue de 30.26% (IC 95%: 23.04 a 37.95), así mismo se observó que las proporciones según los puntos de corte para prematuridad fueron: 45.14% (IC 95%: 36.29 a 54.13) para aquellos nacidos antes de las 37 semanas, 30.84% (IC 95%: 19.31 a 43.61) para los nacidos antes de las 34 semanas, 27.66% (IC 95%: 17.01 a 39.62) si nacieron antes de la 32 semanas y 15.97% (IC 95%: 8.91 a 24.39) para los nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional.

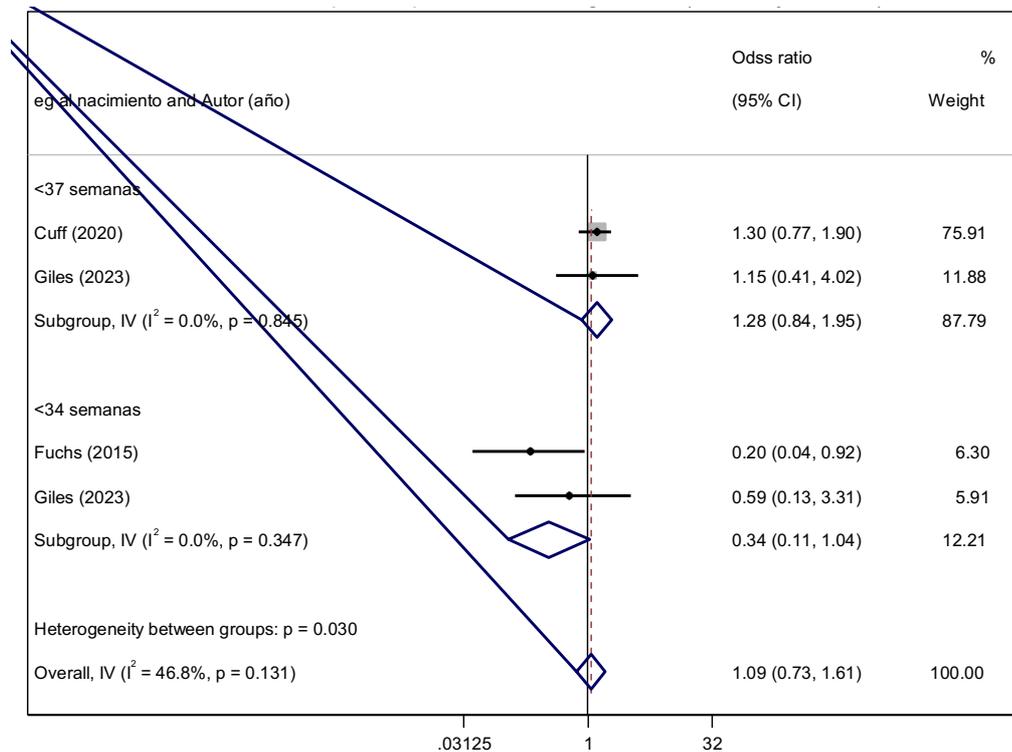
**Figura 3.** Metaanálisis de proporciones de parto pretérmino según EG en el grupo control



\* (ES: effect size)

Al agrupar los estudios e incluir solo los datos ajustados por edad, multiparidad, etnia, antecedente de parto pretérmino, etc. se observó que el uso de antibiótico aparentemente no muestra una efectividad en la prevención del parto pretérmino en el resultado ya que el Odds de tener un parto pretérmino es un 9% mayor de manera global siendo este resultado estadísticamente no significativo (OR= 1.09, IC 95%= 0.73 a 1.61, p=0.131), en los puntos de corte de prematuridad tampoco hubo efectividad en la prevención del desenlace en dichos puntos se obtuvieron los siguientes resultados: OR = 1.28 (IC 95% = 0.84 a 1.95), OR = 0.34 (IC 95% = 0.11 a 1.04), para los nacidos antes de las 37 y 34 semanas de edad gestacional respectivamente.

**Figura 4.** Metaanálisis de la efectividad del uso de antibióticos según EG para la prevención del parto pretérmino



## 5.4 CERTEZA DE LA EVIDENCIA

A través de la metodología GRADE la cual nos permite evaluar la certeza de la evidencia. Se encontró que para los desenlaces listados (parto pretérmino antes de las 37 y 34 semanas de gestación) la certeza de evidencia era baja. Esto se debió principalmente al diseño de los estudios incluidos, el número de muestra pequeño riesgo de sesgo, inconsistencia e imprecisión de la evidencia.

**Tabla 7.** Resumen de resultados y evaluación de la certeza de evidencia, usando la metodología GRADE

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con No antibióticos	Riesgo con Antibióticos			
Parto pretérmino < 37ss evaluado con: Edad gestacional al nacer	422 por 1000	<b>483 por 1000</b> (380 a 588)	<b>OR 1.28</b> (0.84 a 1.95)	244 (2 estudios observacionales)	⊕⊕○○ Baja
Parto pretérmino < 34ss evaluado con: Edad gestacional al nacer	310 por 1000	<b>133 por 1000</b> (47 a 319)	<b>OR 0.34</b> (0.11 a 1.04)	224 (2 estudios observacionales)	⊕⊕○○ Baja

## 5.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El principal hallazgo de este trabajo fue que al analizar los estudios incluidos, el uso de antibióticos en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico no muestra aparentemente una efectividad en la prevención de parto pretérmino de manera global, siendo este un resultado estadísticamente no significativo, corroborando así los resultados encontrados por estudios individuales<sup>[20,21]</sup>; sin embargo, dichas investigaciones mostraron una alta heterogeneidad y tuvieron una cantidad baja de pacientes incluidos, así mismo si bien todos los reportes incluidos en el análisis fueron de tipo retrospectivo hubo diferencias en sus diseños metodológicos ya que sus criterios de inclusión, exposición y métodos de selección de las cohortes o de los casos y controles tuvieron variaciones entre un estudio y otro, si observamos los subtotales obtenidos en nuestro análisis basados en los puntos de corte de prematuridad ya sea en nacimientos antes de las 37 o 34 semanas de edad gestacional en todos los escenarios los resultados mostraron la misma tendencia así mismo estos fueron estadísticamente no significativos pues todos los intervalos de confianza cruzan el valor de no efecto (Figura 4).

Esto demuestra que los datos sobre la efectividad del uso de antibióticos aún son limitados imposibilitando poder llegar a una conclusión definitiva, por lo que es necesario el diseño de estudios de corte experimental con una muestra adecuada para evaluar eficazmente la intervención con terapia antibiótica.

En cuanto a los antibióticos usados en este caso se observó que el uso de un fármaco en específico no siempre está asociado a un protocolo existente<sup>[18,19,21,38]</sup>, es por ello que se observa heterogeneidad no solo en el fármaco a utilizar sino también en la vía de administración, dosis del medicamento y duración del tratamiento, en gran parte de los estudios que involucran el uso de antibióticos se observó que los macrólidos son los fármacos más usados, en nuestro estudio la azitromicina fue el fármaco utilizado en 3 de los 4 reportes incluidos<sup>[20,21,39]</sup>

El uso en particular de dicho fármaco se debe a su acción sobre organismos tales como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp* los cuales están relacionados con mayores tasas de parto pretérmino y ya han sido aislados en estudios anteriores<sup>[16,17]</sup>, a pesar de todo lo mencionado el número de investigaciones que

involucran el uso de antibióticos en gestantes con este diagnóstico en particular es pequeño, la mayoría de trabajos se limitan a reportes de caso<sup>[36-38]</sup>, series de casos<sup>[15]</sup> y los pocos reportes analizados en el presente trabajo.

Se observó que el metaanálisis de las proporciones de partos pretérmino en el grupo expuesto son mucho más elevadas que los porcentajes reportados de manera general<sup>[8,43,46]</sup>, esto se debe a las características de pacientes incluidas en este estudio pues todas ellas poseen el diagnóstico de “barro” en líquido amniótico el cual es un factor de riesgo de importancia pues ya se ha estudiado su efecto de manera independiente en el aumento del número de partos pretérmino<sup>[5]</sup>, teniendo esto en cuenta los porcentajes hallados en nuestra investigación se corroboran con otros estudios individuales los cuales tuvieron pacientes con características similares<sup>[4,33,92]</sup>

En cuanto al grupo control la proporción global fue de un 30.26% que al ser comparada con la proporción global del grupo expuesto que fue de un 21.93% se evidencia una aparente disminución a favor del grupo que recibió los antibióticos, esta situación a favor del grupo expuesto también es observada en los puntos de corte de prematuridad siendo las diferencias de 4.95%, 8.32%, 10.68% y 5.95% para los nacidos antes de las 37, 34, 32 y 28 semanas de gestación respectivamente; sin embargo, las diferencias porcentuales son relativamente bajas para ser consideradas como una disminución real más aun cuando las heterogeneidades observadas en los metaanálisis sobrepasan el 40% indicando una variabilidad moderada de los datos.

El segundo objetivo específico de este estudio fue analizar los datos correspondientes a la ruptura prematura de parto pretérmino; sin embargo al extraer los datos de los artículos incluidos solo el trabajo realizado por Cuff y colaboradores<sup>[20]</sup> reportó este desenlace por lo que no fue posible realizar el metaanálisis de este evento e incluirlo dentro del análisis final, así mismo se observó otros desenlaces reportados en los estudios incluidos fueron no solo desenlaces maternos como la medida de la longitud del cuello cervical, corioamnionitis clínica, endometritis clínica, etc., sino también algunos resultados neonatales siendo el peso al nacer el resultado incluido en 2 estudios<sup>[18,20]</sup>. Sin embargo, estos factores importantes en la elevación del número de partos pretérmino no son incluidos en la

totalidad de los estudios de manera consistente y al estar fuera del alcance de este trabajo se denota la necesidad de continuar la búsqueda constante de más y mejores investigaciones.

Finalmente, la potencial variación de la etiología de la presencia de “barro” en líquido amniótico podría explicar en cierta forma que la diferencia entre ambos grupos no sea significativa independientemente del tratamiento antibiótico pues si bien en muchas muestras recolectadas se halló la presencia de microorganismos<sup>[14-16]</sup> o incluso casos de corioamnionitis en pacientes con la presencia de este factor<sup>[34]</sup>, también se han reportado que podría deberse a episodios de sangrado, restos de vermix caseoso u otras sustancias residuales<sup>[16,93]</sup> o incluso a mecanismos independientes de la presencia de microorganismos configurando una inflamación estéril que activa ciertas sustancias bioquímicas tales como la interleuquina 1 alfa (IL)-1 $\alpha$ , proteína ligadora del calcio S100 (S100B) entre otras que desencadenan respuestas inflamatorias basada en patrones moleculares asociados a daño (DAMPS)<sup>[87,60,61]</sup>.

Por todo lo mencionado anteriormente queda claro con los estudios realizados hasta la fecha no podemos concluir que el uso de antibióticos en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico disminuya la cantidad de partos pretérmino.

Las fortalezas de este estudio fueron que se siguió una metodología adecuada, no hubo restricciones de tiempo ni de idioma para la inclusión de los reportes, se dispuso de todos los artículos en su formato completo y todos los autores reportaron no tener conflictos de interés, por otro lado las limitaciones fueron la variabilidad de la prevalencia del “barro” en líquido amniótico en los estudios seleccionados pues no suele ser un evento muy frecuente durante la gestación<sup>[4]</sup>, los antecedentes muestran pocas participantes con ese diagnóstico, los datos obtenidos en su mayoría no fueron ajustados por variables confusoras, así mismo que en el análisis se incluyeron tanto estudios de tipo cohorte así como casos y controles lo que incrementaría la variabilidad y por ende existiría una mayor probabilidad de sesgo, adicionalmente estos diseños se encuentran en un nivel de evidencia menor pues a la fecha no hay ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los objetivos de este tema de investigación, finalmente no todos los autores reportaron su fuentes de financiamiento.

## CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 6.1 CONCLUSIONES

- El uso de antibióticos en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico aparentemente no muestra efectividad en la prevención del parto pretérmino
- Los estudios existentes hasta la fecha no reportan datos suficientes acerca de la ruptura prematura de membranas pretérmino por lo que no se pudo realizar el metaanálisis de este desenlace.
- El número de estudios que evalúan la efectividad del uso de antibióticos en la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico es reducido.

### 6.2 RECOMENDACIONES

- En base a los resultados obtenidos no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de antibióticos para la prevención de parto pretérmino en este tipo de pacientes
- Se debe diseñar estudios de tipo ensayo clínico aleatorizado, con adecuada metodología y bajo riesgo de sesgo para evaluar eficazmente la intervención con antibióticos y el desenlace de parto pretérmino en este tipo de pacientes.
- Se recomienda reforzar las medidas preventivas en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico hasta que exista mayor evidencia al respecto.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. March of Dimes, pmNch, Save the children, Who. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. eds cp howson, mV Kinney, Je lawn. World health organization. Geneva, 2012.
2. MINSAL. MINSAL. Guías técnicas para la atención, diagnóstico y tratamiento de 10 condiciones obstétricas. Ministerio de Salud; 2011.
3. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2020;150(1):31-3.
4. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(4):346-52.
5. Hatanaka AR, Mattar R, Kawanami TEN, França MS, Rolo LC, Nomura RMY, et al. Amniotic fluid «sludge» is an independent risk factor for preterm delivery. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2016;29(1):120-5.
6. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;52:3-12.
7. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(2):106-15.
8. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(2):68-73.
9. Souza RT, Cecatti JG, Jr RP, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, et al. The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and Associated Factors: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *PLOS ONE* 2016;11(2):e0148244.
10. Simhan HNBV, Iams JD. Preterm labor and birth. In: Creasy RK Resnick R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, editors. *Creasy & Resnick's Maternalefetal medicine: principles and practice*. Philadelphia, PA: Elsevier/ Saunders; 2014. p. 624e53.
11. Lucaroni F, Morciano L, Rizzo G, D' Antonio F, Buonomo E, Palombi L, et al. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2018;31(6):726-34.
12. Daskalakis G, Theodora M, Antsaklis P, Sindos M, Grigoriadis T, Antsaklis A, et al. Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature. *BioMed Res Int* 2018;2018:1837478.

13. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy* 2018;2018:8367571.
14. Romero R, Kusanovic JP, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang CL, Erez O, et al. What is amniotic fluid «sludge»? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(5):793-8.
15. Paules C, Moreno E, Gonzales A, Fabre E, González de Agüero R, Oros D. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2016;29(16):2681-4.
16. Kusanovic JP, Jung E, Romero R, Mittal Green P, Nhan-Chang CL, Vaisbuch E, et al. Characterization of amniotic fluid sludge in preterm and term gestations. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2022;35(25):9770-9.
17. Jin WH, Ha Kim Y, Kim JW, Kim TY, Kim A, Yang Y. Antibiotic treatment of amniotic fluid «sludge» in patients during the second or third trimester with uterine contraction. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2021;153(1):119-24.
18. Hatanaka AR, Franca MS, Hamamoto TENK, Rolo LC, Mattar R, Moron AF. Antibiotic treatment for patients with amniotic fluid «sludge» to prevent spontaneous preterm birth: A historically controlled observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(9):1157-63.
19. Pustotina O. Effects of antibiotic therapy in women with the amniotic fluid «sludge» at 15-24 weeks of gestation on pregnancy outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2020;33(17):3016-27.
20. Cuff RD, Carter E, Taam R, Bruner E, Patwardhan S, Newman RB, et al. Effect of Antibiotic Treatment of Amniotic Fluid Sludge. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2(1):100073.
21. Giles ML, Krishnaswamy S, Metlapalli M, Roman A, Jin W, Li W, et al. Azithromycin treatment for short cervix with or without amniotic fluid sludge: A matched cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023;
22. Perú. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: Prioridades nacionales de investigación en salud en Perú 2019-2023. Resolución Ministerial N°658-2019/MINSA.
23. Perú. Universidad Ricardo Palma. Lineas de investigación 2021-2025. Acuerdo del Consejo Universitario N°0510-2021-virtual.
24. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7(1):e37-46.
25. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2020. Desarrollo Infantil Temprano en niñas y niños menores de 6 años de edad. Lima: INEI; 2020.

26. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2020;40(6):833-43.
27. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol* 2017;44(2):305-14.
28. Khan KA, Petrou S, Dritsaki M, Johnson SJ, Manktelow B, Draper ES, et al. Economic costs associated with moderate and late preterm birth: a prospective population-based study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2015;122(11):1495-505.
29. Naciones Unidas. La Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible: una oportunidad para América Latina y el Caribe. 2018. LC/G.2681-P/Rev.3. Santiago de Chile.
30. Huertas Tacchino E. Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. *Rev Peru Ginecol Obstet* 2018;64(3):399-404.
31. Pergialiotis V, Bellos I, Antsaklis A, Loutradis D, Daskalakis G. Presence of amniotic fluid sludge and pregnancy outcomes: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(11):1434-43.
32. Himaya E, Rhalmi N, Girard M, Tétu A, Desgagné J, Abdous B, et al. Midtrimester intra-amniotic sludge and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol* 2011;28(10):815-20.
33. Adanir I, Ozyuncu O, Gokmen Karasu AF, Onderoglu LS. Amniotic fluid «sludge»; prevalence and clinical significance of it in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2018;31(2):135-40.
34. Yasuda S, Tanaka M, Kyojuka H, Suzuki S, Yamaguchi A, Nomura Y, et al. Association of amniotic fluid sludge with preterm labor and histologic chorioamnionitis in pregnant Japanese women with intact membranes: A retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46(1):87-92.
35. Best KA, McKinney J, Alkhasawneh A, McCullough DC, Sanchez-Ramos L. Amniotic fluid «sludge» due to intra-amniotic infection/inflammation with *Candida albicans*. *Am J Obstet Gynecol* 2022;227(2):329-30.
36. Kusanovic JP, Romero R, Martinovic C, Silva K, Erez O, Maymon E, et al. Transabdominal collection of amniotic fluid «sludge» and identification of *Candida albicans* intra-amniotic infection. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2018;31(10):1279-84.
37. 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. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2022;35(25):5416-26.
38. Dinglas C, Chavez M, Vintzileos A. Resolution of intra-amniotic sludge after antibiotic administration in a patient with short cervix and recurrent mid-trimester loss. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(2):159.

39. 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. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2015;28(10):1176-80.
40. WHO. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56(3):247e53.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):e155-164.
42. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):108-12.
43. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012;379(9832):2162-72.
44. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, et al. Births: Final data for 2016. *Nati Vital Stat Rep.* 2018;67:1–55.
45. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2021. Desarrollo Infantil Temprano en niñas y niños menores de 6 años de edad. Lima: INEI; 2021.
46. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010;362(6):529.
47. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Renzo GCD, Norman JE, Jr JNM, et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLOS ONE* 2016;11(9):e0162506.
48. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13(3):S2.
49. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy AKE, Persson M, Wikström AK, et al. Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. *JAMA* 2013;309(22):2362-70.
50. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1):109.e1-6.
51. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open* 2019;2(4):e192514.
52. Männistö J, Bloigu A, Mentula M, Gissler M, Heikinheimo O, Niinimäki M. Interpregnancy Interval After Termination of Pregnancy and the Risks of Adverse Outcomes in Subsequent Birth. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):347-54.

53. Marinovich ML, Regan AK, Gissler M, Magnus MC, Håberg SE, Mayo JA, et al. Associations between interpregnancy interval and preterm birth by previous preterm birth status in four high-income countries: a cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2021;128(7):1134-43.
54. Drassinower D, Običan SG, Siddiq Z, Heller D, Gyamfi-Bannerman C, Friedman AM. Does the clinical presentation of a prior preterm birth predict risk in a subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5):686.e1-7.
55. Kazemier B, Buijs P, Mignini L, Limpens J, de Groot C, Mol B, et al. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2014;121(10):1197-208.
56. Barros-Silva J, Pedrosa AC, Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review. *J Perinat Med* 2014;42(3):281-93.
57. Balachandran L, Jacob L, Al Awadhi R, Yahya LO, Catroon KM, Soundararajan LP, et al. Urinary Tract Infection in Pregnancy and Its Effects on Maternal and Perinatal Outcome: A Retrospective Study. *Cureus* 2022;14(1):e21500.
58. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Sobel JD, Workowski K, Conde-Agudelo A, Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3):177-90.
59. Rodríguez-Trujillo A, Cobo T, Vives I, Bosch J, Kacerovsky M, Posadas DE, et al. Gestational age is more important for short-term neonatal outcome than microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(8):926-33.
60. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P, Gotsch F, et al. Prevalence and Clinical Significance of Sterile Intra-amniotic Inflammation in Patients with Preterm Labor and Intact Membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014;72(5):458-74.
61. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and Microbial-associated Intra-amniotic Inflammation in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2015;28(12):1394-409.
62. Cobo T, Vives I, Rodríguez-Trujillo A, Murillo C, Ángeles MA, Bosch J, et al. Impact of microbial invasion of amniotic cavity and the type of microorganisms on short-term neonatal outcome in women with preterm labor and intact membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(5):570-9.
63. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci* 2021;22(22):12504.
64. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung* 2018;196(2):129-38.
65. Datta-Nemdharry P, Dattani N, Macfarlane AJ. Birth outcomes for African and Caribbean babies in England and Wales: retrospective analysis of routinely collected data. *BMJ Open* 2012;2(3):e001088.

66. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* 2017;17(1):105.
67. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* 2014;128(5):399-403.
68. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: A systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(11):957-70.
69. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice: phototherapy. *BMJ Clin Evid* 2015;2015:0319.
70. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005 2017;78(12):699-704.
71. Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *Pril Makedon Akad Na Nauk Umet Oddelenie Za Med Nauki* 2022;43(1):77-84.
72. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The Lancet* 2008;371(9607):164-75.
73. Committee Opinion No. 721 Summary: Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;130:929-30.
74. Hamadneh S, Hamadneh J. Active and Passive Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Outcomes: A Study From a Developing Country. *Ann Glob Health* 87(1):122.
75. Rahmati S, Azami M, Badfar G, Parizad N, Sayehmiri K. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(15):2679-89.
76. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]* 2019 [citado 2023 abr 12];(3).
77. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:40-6.
78. O'Brien JM. The Safety of Progesterone and 17-Hydroxyprogesterone Caproate Administration for the Prevention of Preterm Birth: An Evidence-Based Assessment. *Am J Perinatol* 2012;29(9):665-72.
79. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Jr JRB, Chauhan SP, Hughes BL, Louis JM, et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol* 2020;37(2):127-36.
80. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent

neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLOS Med* 2017;14(9):e1002390.

81. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):235-42.
82. Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan MTN, et al. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019;133(3):459-67.
83. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography: Meta-Analysis of Trials Using Individual Patient-Level Data. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):181.
84. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*;(7).
85. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery | NEJM.
86. Rhalmi N, Himaya E, Girard M, Bujold E. Intra-amniotic sludge in a woman with asymptomatic cervical dilatation. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC* 2011;33(12):1201.
87. 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 N Y N* 1989 2018;79(2).
88. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
89. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* 2021;74(9):790-9.
90. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [Internet]. [citado 2023 abr 10]; Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
91. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1. 0 (updated March 2011). Chapter 10.4.5.4. The Cochrane Collaboration. 2011.
92. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Gonçalves LF, Nien JK, Soto E, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid «sludge» in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(5):706-14.
93. Chaemsaitong P, Romero R, Lertrut W, Singsaneh A, Pongchaikul P. Amniotic fluid sludge caused by intraamniotic bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228(1):87-91.

## ANEXOS

### ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
**Manuel Huamán Guerrero**  
Oficina de Grados y Títulos

#### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis “EFECTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE “BARRO” EN LIQUIDO AMNIÓTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS”, que presenta el SR FEEDER JASON ROJAS VILAR, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas  
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas  
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, abril de 2023

## ANEXO 2: CARTAS DE COMPROMISO DE ASESORES DE TESIS



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
Manuel Huamán Guerrero

---

**Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas**  
**Oficina de Grados y Títulos**  
Formamos seres para una cultura de paz

### Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Feeder Jason Rojas Vilar, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

---

Jhony Alberto De La Cruz Vargas PHD, MCR, MD

Lima, 01 diciembre del 2022



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
Manuel Huamán Guerrero

---

**Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas**  
**Oficina de Grados y Títulos**  
Formamos seres para una cultura de paz

### **Carta de Compromiso del Asesor de Tesis**

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Feeder Jason Rojas Vilar, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

---

Niels Víctor Pacheco Barrios MC

Lima, 12 de abril del 2023

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR  
LA SECRETARÍA ACADÉMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDUCO

53 años  
1960-2013

Facultad de Medicina Humana  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio electrónico N°1601-2023-FMH-D

Lima, 23 de mayo de 2023.

Señor  
FEEDER JASON ROJAS VILAR  
Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis**

De mi mayor consideración:

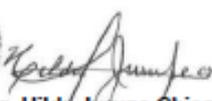
Me dirijo a usted para saludarle cordialmente, y hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "EFECTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE "BARRO" EN LIQUIDO AMNIÓTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS", desarrollado en el contexto del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis Modalidad Virtual para Internos y Pre Internos 2021, Grupo N° 13, presentado ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, ha sido aprobado por Acuerdo de Consejo de Facultad N°078-2023-FMH-D, de fecha viernes 14 de abril de 2023.

Por lo tanto, queda usted expedito con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular.

Atentamente,



  
Mg. Hilda Jurupe Chico  
Secretaría Académica

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

ANEXO 4: CONSTANCIA DE APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA URP

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA "MANUEL HUAMAN GUERRERO"  
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA



**CONSTANCIA**

La Presidenta del Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

Título: EFECTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE "BARRO" EN LIQUIDO AMNIÓTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Investigador: **FEEDER JASON ROJAS VILAR**

Código del Comité: **PG 038 2023**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría de exento de revisión por el período de 1 año.

Exhortamos al investigador a la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con el desarrollo científico del país.

Lima, 20 de abril 2023

---

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz  
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

## ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Unidad de Grados y Títulos  
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "EFECTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO EN GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE "BARRO" EN LÍQUIDO AMNIÓTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS", que presenta el Señor FEEDER JASON ROJAS VILAR para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Mg. Victor Juan Vera Ponce  
**PRESIDENTE**

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz  
**MIEMBRO**

MC. Pedro Mariano Arango Ochante  
**MIEMBRO**

PhD, MCR, MD. Jhony De La Cruz Vargas  
**Director de Tesis**

PhD, MCR, MD. Jhony De La Cruz Vargas  
**Asesor de Tesis**

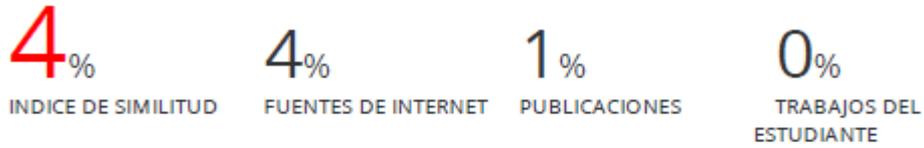
MC. Niels Victor Pacheco Barrios  
**Asesor de Tesis**

Lima, 02 de mayo del 2023

## ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

Efecto del uso de antibióticos para la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico: Revisión sistemática y metaanálisis

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>3%</b>
<b>2</b>	<b>idoc.pub</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>

Excluir citas      Activo      Excluir coincidencias < 1%  
Excluir bibliografía      Activo

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER DE  
TITULACIÓN POR TESIS.



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

**VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS  
MODALIDAD VIRTUAL**

**CERTIFICADO**

Por el presente se deja constancia que el Sr.

**FEEDER JASON ROJAS VILAR**

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**EFFECTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DEL PARTO  
PRETÉRMINO EN GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE "BARRO" EN  
LIQUIDO AMNIÓTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS.**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 23 de mayo de 2023



Dr. Jhonny Elie La Cruz Vargas  
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alatriza-Gutiérrez Vda. de Bambarén  
Decana

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

<b>PROBLEMA</b>	<b>OBJETIVO PRINCIPAL</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>VARIABLES</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>POBLACION Y MUESTRA</b>	<b>TECNICA E INSTRUMENTOS</b>
¿Cuál es la efectividad del uso de antibióticos para la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico?	Determinar la efectividad del uso de antibióticos en la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico evaluados por estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>•H1: El uso de antibióticos es efectivo en la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Variable independiente:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de antibióticos</li> </ul> </li> <li>•Variables dependientes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Parto pretérmino</li> <li>Rotura prematura de membranas</li> </ul> </li> </ul>	Revisión sistemática de estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>•La población del presente estudio está compuesta por todos los estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles que evalúen el uso de antibióticos en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico</li> <li>•La muestra del estudio estará representada por todos aquellos estudios de la población que cumplan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Estrategia de búsqueda sistemática en motores de búsqueda.</li> <li>•Selección, análisis y extracción de datos de los estudios por duplicado</li> <li>•Evaluación de riesgos de sesgo y grado de certeza.</li> </ul>
	<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•H2: El uso de antibióticos disminuye la ocurrencia de rotura prematura de membranas en</li> </ul>				<b>PLAN DE ANALISIS DE DATOS</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Identificar el número de estudios con diseño de cohortes, así como casos y controles que evalúan la</li> </ul>					Meta-análisis de efectos aleatorios de los estudios incluidos cálculo del Odds ratio con un

	<p>efectividad del uso de antibióticos en la prevención del parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Determinar la efectividad del uso de antibióticos y la ocurrencia de rotura prematura de membranas pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico.</li> <li>•Determinar la efectividad del uso de antibióticos y la ocurrencia de parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de barro en el líquido amniótico.</li> </ul>	<p>gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico</p> <p>•H2: El uso de antibióticos disminuye la ocurrencia parto pretérmino en gestantes con diagnóstico de “barro” en líquido amniótico</p>			<p>los criterios de inclusión y exclusión.</p>	<p>intervalo de confianza al 95%. Evaluación de la heterogeneidad a través del estadístico I<sup>2</sup></p>
--	--	---	--	--	--	--



## Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems<sup>1</sup>



### Data collection form for intervention reviews: RCTs and non-RCTs

Version 3, April 2014

This form can be used as a guide for developing your own data extraction form. Sections can be expanded and added, and irrelevant sections can be removed. It is difficult to design a single form that meets the needs of all reviews, so it is important to consider carefully the information you need to collect, and design your form accordingly. Information included on this form should be comprehensive, and may be used in the text of your review, 'Characteristics of included studies' table, risk of bias assessment, and statistical analysis.

Using this form, or an adaptation of it, will help you to meet [MECIR standards](#) for collecting and reporting information about studies for your review, and analysing their results (see MECIR standards C43 to C55; R41 to R45).

Notes on using data extraction form:

- Be consistent in the order and style you use to describe the information for each report.
- Record any missing information as unclear or not described, to make it clear that the information was not found in the study report(s), not that you forgot to extract it.
- Include any instructions and decision rules on the data collection form, or in an accompanying document. It is important to practice using the form and give training to any other authors using the form.

Review title or ID	
Study ID ( <i>surname of first author and year first full report of study was published e.g. Smith 2001</i> )	
Report ID	
Report ID of other reports of this study including errata or retractions	

<sup>1</sup> The Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Review Group is jointly registered with the Campbell Collaboration.

Notes

General Information

Date form completed ( <i>dd/mm/yyyy</i> )	
Name/ID of person extracting data	
Reference citation	
Study author contact details	
Publication type ( <i>e.g. full report, abstract, letter</i> )	
Notes:	

Study eligibility

Study Characteristics	Eligibility criteria <i>(Insert inclusion criteria for each characteristic as defined in the Protocol)</i>	Eligibility criteria met?			Location in text or source ( <i>pg &amp; ¶/fig/table/other</i> )
		Yes	No	Unclear	
Type of study	Randomised Controlled Trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Quasi-randomised Controlled Trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Controlled Before and After Study				
	Contemporaneous data collection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Comparable control sites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	At least 2 x intervention and 2 x control clusters	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Interrupted Time Series	At least 3 time points before and 3 after the intervention	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Clearly defined intervention point	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Other design (specify):		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Participants		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Types of intervention		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Types of comparison		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Types of outcome measures		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INCLUDE <input type="checkbox"/>		EXCLUDE <input type="checkbox"/>			
Reason for exclusion					
Notes:					

**DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW**

Characteristics of included studies

Methods

	Descriptions as stated in report/paper	Location in text or source ( <i>pg &amp; ¶/fig/table/other</i> )
<b>Aim of study</b> ( <i>e.g. efficacy, equivalence, pragmatic</i> )		
<b>Design</b> ( <i>e.g. parallel, crossover, non-RCT</i> )		
<b>Unit of allocation</b> ( <i>by individuals, cluster/groups or body parts</i> )		
<b>Start date</b>		
<b>End date</b>		
<b>Duration of participation</b> ( <i>from recruitment to last follow-up</i> )		

<b>Ethical approval needed/ obtained for study</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear		
<b>Notes:</b>			

Participants

	<b>Description</b> <i>Include comparative information for each intervention or comparison group if available</i>	<b>Location in text or source</b> (pg & ¶/fig/table/other)
<b>Population description</b> <i>(from which study participants are drawn)</i>		
<b>Setting</b> (including location and social context)		
<b>Inclusion criteria</b>		
<b>Exclusion criteria</b>		
<b>Method of recruitment of participants</b> (e.g. phone, mail, clinic patients)		
<b>Informed consent obtained</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	

Total no. randomised <i>(or total pop. at start of study for NRCTs)</i>		
Clusters <i>(if applicable, no., type, no. people per cluster)</i>		
Baseline imbalances		
Withdrawals and exclusions <i>(if not provided below by outcome)</i>		
Age		
Sex		
Race/Ethnicity		
Severity of illness		
Co-morbidities		
Other relevant sociodemographics		
Subgroups measure		
Subgroups reported		
Notes:		

Intervention groups

*Copy and paste table for each intervention and comparison group*

**Intervention Group 1**

	Description as stated in report/paper	Location in text or source ( <i>pg &amp; ¶/fig/table/other</i> )
Group name		
No. randomised to group <i>(specify whether no. people or clusters)</i>		
Theoretical basis <i>(include key references)</i>		
Description <i>(include sufficient detail for replication, e.g. content, dose, components)</i>		
Duration of treatment period		
Timing <i>(e.g. frequency, duration of each episode)</i>		
Delivery <i>(e.g. mechanism, medium, intensity, fidelity)</i>		
Providers <i>(e.g. no., profession, training, ethnicity etc. if relevant)</i>		
Co-interventions		
Economic information <i>(i.e. intervention cost, changes in other costs as result of intervention)</i>		
Resource requirements <i>(e.g. staff numbers, cold chain, equipment)</i>		
Integrity of delivery		
Compliance		

Notes:

Outcomes

Copy and paste table for each outcome.

Outcome 1

	Description as stated in report/paper	Location in text or source ( <i>pg &amp; ¶/fig/table/other</i> )
Outcome name		
Time points measured <i>(specify whether from start or end of intervention)</i>		
Time points reported		
Outcome definition <i>(with diagnostic criteria if relevant)</i>		
Person measuring/ reporting		
Unit of measurement <i>(if relevant)</i>		
Scales: upper and lower limits <i>(indicate whether high or low score is good)</i>		
Is outcome/tool validated?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Yes   No   Unclear	
Imputation of missing data <i>(e.g. assumptions made for ITT analysis)</i>		

Assumed risk estimate <i>(e.g. baseline or population risk noted in Background)</i>		
Power <i>(e.g. power &amp; sample size calculation, level of power achieved)</i>		
Notes:		

Other

<b>Study funding sources</b> <i>(including role of funders)</i>		
<b>Possible conflicts of interest</b> <i>(for study authors)</i>		
<b>Notes:</b>		

## ANEXO 10: ESCALAS DE NEWCASTLE OTAWA

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

#### COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### **Selection**

##### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

##### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

##### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

##### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

#### **Comparability**

##### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor)

b) study controls for any additional factor  (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

## **Outcome**

### 1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment

b) record linkage

c) self report

d) no description

### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)

b) no

### 3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_\_ %  
(select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)

c) follow up rate < \_\_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

### CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint)
- b) no description of source

#### Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.)
- b) study controls for any additional factor  (This criteria could be modified to indicate specific \_\_\_\_\_ control for a second important factor.)

#### Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview where blind to case/control status
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

ANEXO 11: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN BASES DE DATOS

Pubmed =45	
#1	"amniotic fluid"[MeSH Terms] OR "amniotic fluid"[Title/Abstract] OR "Amniotic Fluids"[Title/Abstract] OR "fluid amniotic"[Title/Abstract] OR "fluids amniotic"[Title/Abstract] OR "Amniotic Fluid Index"[Title/Abstract] OR "Amniotic Fluid Indices"[Title/Abstract] OR "fluid index amniotic"[Title/Abstract] OR "index amniotic fluid"[Title/Abstract] OR "indices amniotic fluid"[Title/Abstract]
#2	"sludge"[Title/Abstract]
#3	#1 AND #2

EMBASE =65	
#1	'amniotic fluid'/exp OR 'amniotic fluid' OR 'amniotic fluid':ti,ab OR 'amniotic fluids':ti,ab OR 'fluid amniotic':ti,ab OR 'fluids amniotic':ti,ab OR 'amniotic fluid index':ti,ab OR 'amniotic fluid indices':ti,ab OR 'fluid index amniotic':ti,ab OR 'index amniotic fluid':ti,ab OR 'indices amniotic fluid':ti,ab
#2	sludge:ti,ab
#3	#1 AND #2

SCOPUS =50	
#1	INDEXTERMS("amniotic fluid") OR TITLE-ABS("amniotic fluid") OR TITLE-ABS("Amniotic Fluids") OR TITLE-ABS("fluid amniotic") OR TITLE-ABS("fluids amniotic") OR TITLE-ABS("Amniotic Fluid Index") OR TITLE-ABS("Amniotic Fluid Indices") OR TITLE-ABS("fluid index amniotic") OR TITLE-ABS("index amniotic fluid") OR TITLE-ABS("indices amniotic fluid")
#2	TITLE-ABS(sludge)
#3	#1 AND #2

WoS =51	
#1	ALL="amniotic fluid" OR (TI="amniotic fluid" OR AB="amniotic fluid") OR (TI="Amniotic Fluids" OR AB="Amniotic Fluids") OR (TI="fluid amniotic" OR AB="fluid amniotic") OR (TI="fluids amniotic" OR AB="fluids amniotic") OR (TI="Amniotic Fluid Index" OR AB="Amniotic Fluid Index") OR (TI="Amniotic Fluid Indices" OR AB="Amniotic Fluid Indices") OR (TI="fluid index amniotic" OR AB="fluid index amniotic") OR (TI="index amniotic fluid" OR AB="index amniotic fluid") OR (TI="indices amniotic fluid" OR AB="indices amniotic fluid")
#2	(TI=sludge OR AB=sludge)
#3	#1 AND #2

Google Scholar =58	
#1	allintitle: "Amniotic fluid sludge"

ANEXO 12: LISTA DE REPORTE EXCLUIDOS CON JUSTIFICACIÓN

<b>Artículos excluidos después de la revisión a texto completo</b>		
<b>Autor (año)</b>	<b>Título</b>	<b>Razón de exclusión</b>
Wan Hu Jin (2021)	Antibiotic treatment of amniotic fluid “sludge” in patients during the second or third trimester with uterine contraction	No posee grupo control adecuado
Olga Pustotina (2019)	Effects of antibiotic therapy in women with the amniotic fluid “sludge” at 15–24 weeks of gestation on pregnancy outcomes	No posee grupo control adecuado

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Factores de riesgo para parto pretérmino

Tabla 2. Operacionalización de variables.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

Tabla 4. Descripción de los esquemas de antibióticos utilizados en cada estudio.

Tabla 5. Evaluación del riesgo de sesgo utilizando la herramienta NOS para estudio tipo cohorte.

Tabla 6. Evaluación del riesgo de sesgo utilizando la herramienta NOS para estudio tipo casos y controles.

Tabla 7. Resumen de resultados y evaluación de la certeza de evidencia, usando la metodología GRADE

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Figura 1. Flujograma PRISMA de selección de estudio.

Figura 2. Metaanálisis de proporciones de parto pretérmino según EG en el grupo expuesto

Figura 3. Metaanálisis de proporciones de parto pretérmino según EG en el grupo control

Figura 4. Metaanálisis de la efectividad de uso de antibióticos según EG para la prevención del parto pretérmino.