



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

NeoReviews™
AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Evidence for Role of Genital Mycoplasmas in Preterm Birth and Neonatal Lung Injury

Rose M. Viscardi, MD*

**Department of Pediatrics, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD*

Vol. 19 No. 2 FEBRUARY 2018

Int. Ignacio Ramirez

01 DE JUNIO 2018

NeoReviews 2018;19:e69
DOI: 10.1542/neo.19-2-e69

Introducción

- *Mycoplasma* y *Ureaplasma* son bacterias de la clase *Mollicutes*
- Caracterizados por su pequeño tamaño, genoma, ausencia de pared celular, y requerimientos especiales para su crecimiento.
- 16 especies de *Mollicutes* han sido aisladas en humanos. 6 son patógenas.
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Mycoplasma fermentans*
 - *Mycoplasma hominis*
 - *Mycoplasma genitalium*
 - *Ureaplasma parvum*
 - *Ureaplasma urealyticum*
- Enfoque en especies ligadas a complicaciones durante el embarazo y resultados adversos neonatales.

Patogénesis

- *M hominis*

- Puede ser detectado en vagina o cérvix de 20 a 50% de mujeres sexualmente activas.
- Su número puede estar aumentado en contexto de vaginosis bacteriana
 - Patología materna pielonefritis, PIP, Corioamnionitis, aborto espontaneo, endometritis post parto.
- Neonatales: Neumonía congénita, meningitis y bacteremia.
- Genoma de 665 Kb → codifica 527 proteínas, siendo el segundo organismo libre autoreplicable más pequeño conocido.
- Aunque transmisión vertical de *M hominis* ocurre, la colonización respiratoria neonatal varía entre 5 a 10% y su asociación con displasia broncopulmonar es menor en comparación a especies de *Ureaplasma*.

Patogénesis

Mycoplasma genitalum:

- Común causante de uretritis en hombres y en mujeres de cervicitis y PIP.
- Su infección es menos común que *M hominis* u otro *ureaplasma*. (5% de mujeres)
- Genoma de 580 Kb → codifica 485 proteínas, haciéndolo el organismo viviente más pequeño.
- Debido a la dificultad en su aislamiento, métodos moleculares son los más idóneos para su detección.

Patogénesis

Ureaplasma sp:

- ***U parvum*** y ***U urealyticum*** son los organismos mas comúnmente aislados en liquido amniótico y placenta de corioamnionitis en prematuros extremos, prematuros o recién nacidos de término.
- Estas especies están asociadas a parto prematuro espontáneo.
- *U parvum* es la especie que predomina en liquido amniótico, sangre de cordón, secreciones respiratorias neonatales, y fluido cerebroespinal.
- Se ha demostrado contribución en complicaciones neonatales como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante e inflamación en SNC (meningitis, HIV).

Ureaplasma sp y corioamnionitis

- La infección intrauterina y la inflamación son los precursores del trabajo de parto prematuro.
- Ureaplasma sp* pueden ser detectados en amniocentesis desde las 15-17 semanas de gestación hasta en 11% de los embarazos.
- Tiempo entre amniocentesis al parto era menor si estaba presente.
- Mycoplasma* y/o *Ureaplasma* en vagina fueron detectados en 81% de mujeres con RPM usando PCR*, y su presencia se relacionó a un parto a menor edad gestacional.
- Inducción de metaloproteinasas de la matriz 9 → estimulan la fragmentación de membranas colágenas fetales → activación de neutrófilos. → RPM, parto prematuro.
- Esta evidencia demostraría el porqué de la dificultad para evitar complicaciones en RN con tratamiento post natal.

*Reacción de polimerasa en cadena

Infecciones respiratorias en recién nacidos pre término

Ureaplasma sp puede contagiarse mediante:

- Transmisión vertical
- Infección ascendente
- Contacto directo con fluido amniótico contaminado
- Vía hematológica

Detección de *ureaplasma sp* con cultivo o PCR de secreciones nasofaríngeas o aspirado traqueal es inversamente relacionado a la edad gestacional.

Incidencia general en RN <1500gr → 35%

Infecciones respiratorias en RN pre término

Estudios han demostrado que la vía aérea baja no es estéril.

Se ha confirmado la presencia de *ureaplasma sp* en el microbioma pulmonar y su relación con DPB.

Infantes que desarrollaron DBP severa tenían un cambio en su flora con menos *staphylococcus* en la primera semana y más *ureaplasmas*.

Factores del huésped y microbiológicos determinan la susceptibilidad a la colonización por *ureaplasma*

- Ej: mutaciones en genes de respuesta inmune innata,
- Deficiencia de proteína de surfactante tipo A necesaria para la fagocitosis y clearance *in vitro*. Y modular la respuesta inflamatoria *in vivo*.

Infecciones respiratorias en RN pre término

Ureaplasma sp posee múltiples mecanismos para evitar la respuesta inmune del huésped:

- 1) variación de su antígeno
- 2) habilidad de formar biofilms
- 3) presencia de nucleasas que degradan extracelular “traps” de neutrófilos activados.
- 4) regulación a la baja de péptidos antimicrobianos endógenos.

Respuesta inflamatoria en el pulmón es exacerbada por volutrauma y la exposición al O₂

*modelo experimental en babuinos:

Babuinos prematuros expuestos a *ureaplasma* con persistencia de la infección post natal, tenían citoquinas inflamatorias más elevadas al nacimiento y 14 días después y además DBP más severas.

Colonización por *ureaplasma* factor independiente de DBP

La DBP es resultado de la interrupción del desarrollo pulmonar durante la etapa sacular del desarrollo.

Este daño es usualmente iniciado in útero por la infección intrauterina además de una respuesta inflamatoria desregulada.

*Colonización del tracto respiratorio por *ureaplasma* lleva a un triple de riesgo de DBP a los 28 días y al doble a las 36 semanas de edad corregida.

* Asociación se ha mantenido estable durante 30 años a pesar de los avances en cuidados neonatales.

Manifestaciones clínicas en infantes.

RN con colonización respiratoria con *ureaplasma* son mas propensos a:

- Nacer prematuros extremos
- Madres tienen embarazos complicados por corioamnionitis, trabajo de parto prematuro, o RPM.
- *Partos prematuros por indicación materna tienen las menores tasas de colonización.
- RN con colonización respiratoria por ureaplasma pueden presentarse con leucocitosis, y tener un Sd de distress respiratorio moderado, con rápida progresión a un DBP temprana.

TABLE 2. **Characteristic Clinical and Laboratory Findings in *Ureaplasma*-Positive Preterm Infants***

CLINICAL PRESENTATION	LABORATORY/RADIOGRAPHIC FINDINGS
POL or pPROM	Bistratified inflammatory pattern chorioamnionitis
GA<28 weeks	Leukocytosis at birth
Mild RDS, but worsening gas exchange requiring increased respiratory support in 2nd week after birth	Early radiographic emphysematous changes

Diagnostico:

- Detección por laboratorio de *ureaplasma sp* en neonatos puede hacerse mediante cultivo, o técnicas moleculares como PCR de aspirado nasofaríngeo y traqueal.
- Ureaplasmas* son muy sensibles a condiciones ambientales adversas.
- Crecimiento in vitro requiere complejos medios de cultivo, con factores de crecimiento y urea como sustrato metabólico
- Identificación de la especie de *ureaplasma* no es necesario para propósitos clínicos.

Tratamiento

Recomendaciones actuales

- Eritromicina suele fallar en erradicar la colonización respiratoria, y no tiene impacto en el desarrollo posterior de DBP.

Azitromicina en RN de pretermino:

- Propiedades inmunomoduladoras de azitromicina lo hacen el candidato ideal para la terapia y así prevenir el daño pulmonar mediado por *ureaplasma*.
- Estudios previos fallaron en probar la eficacia microbiológica de eritromicina y azitromicina en parte por falta de conocimiento de la farmacocinética / farmacodinamia en RN pretermino.
- Comparado a esquema de dosis única, 20mg /kg c/24hrs por 3 días fue efectivo erradicando *ureaplasma* en todos los sujetos.
- No puede ser recomendado para uso de rutina por falta de más estudios randomizados que demuestren seguridad y eficacia, especialmente por efecto proarritmogénico atribuido a macrólidos.

Conclusiones

- Evidencia se ha acumulado apoyando el rol causal de mycoplasma/ureaplasma como causantes de infecciones intrauterinas sub clínicas, con posterior desarrollo de corioamnionitis, RPM, parto prematuro y morbilidades neonatales.
- Futura investigación con enfoque “ómico” debiera realizarse para identificar factores tanto microbiológicos como del huésped para detectar riesgo de parto prematuro
- Son necesarios mayores estudios para probar si el tratamiento materno y/o neonatal es efectivo en erradicar la infección y evitar consecuencias adversas.

Bibliografía

Viscardi R, (Febrero 2018). Evidence for Role of Genital Mycoplasmas in Preterm Birth and Neonatal Lung Injury. neoreviews .

Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE, et al. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57 (5):2127–2133

Nair V, Loganathan P, Soraisham A, S, Azithromycin and Other Macrolides for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology 2014;106:337-347