

## **La enfermedad perinatal y la prematuridad pertenecen a un síndrome clínico multifactorial: Participación de la herencia de enfermedad vascular, la flora microbiana vaginal y el estado nutricional**

LILIA HUIZA<sup>1</sup>, PERCY PACORA<sup>2</sup>, ALVARO SANTIVANEZ<sup>2</sup>, GLADYS CASTRO<sup>3</sup>, MÁXIMO AYALA<sup>2</sup>.

<sup>1,2</sup>Instituto de Patología UNMSM, <sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica y <sup>2</sup>Gineco-Obstetricia UNMSM.

<sup>1,2,3</sup>Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé".

### **RESUMEN**

**OBJETIVOS:** 1) Conocer las características maternas y la asociación de la flora microbiana vaginal (FMV) en gestantes con riesgo alto de prematuridad (GAP); y, 2) Determinar la asociación de la FMV y el resultado materno-perinatal en dichas gestantes. **DISEÑO:** Estudio caso-control, desde enero 1994 hasta diciembre 1995. **MATERIAL Y MÉTODOS:** El grupo de casos incluyó 238 madres con gestaciones simples, internadas por amenaza de parto pretérmino, fluido vaginal aumentado, pielonefritis aguda e hipertensión arterial, a quienes se realizó estudio directo en lámina de la FMV. El grupo control consistió en 3 850 gestantes con feto único que tuvieron parto a término en el mismo período. Las gestantes del grupo de casos fueron separadas en aquellas que presentaron vaginitis bacteriana (n= 136), vaginosis bacteriana (VB, n= 57) y *trichomonas vaginalis* (TV, n= 45). **RESULTADOS:** Las gestantes con TV y aquellas con VB tenían una pareja sexual. Los casos presentaron mayor riesgo de malnutrición materna, peso materno bajo, un familiar diabético/hipertenso crónico, prediabetes, anemia crónica, amenaza de aborto, cicatriz uterina, fiebre puerperal y endometritis. Los neonatos de los casos presentaron mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, sepsis neonatal, prematuridad, dificultad respiratoria, morbilidad neonatal, infante pequeño y grande para la edad de gestación. **CONCLUSIONES:** La herencia y el medio ambiente determinan el estado de nutrición, el tipo de flora microbiana vaginal y la respuesta inflamatoria del huésped (madre/feto). La respuesta del huésped a varios factores estresores sería la responsable del síndrome del parto pretérmino, la prematuridad y la morbilidad neonatal.

*Palabras clave:* Embarazo; atención prenatal; prematuro; vaginosis bacteriana; estado nutricional.

### **BOTH PERINATAL DISEASE AND PRETERM BIRTH CORRESPOND TO A MULTIFACTORIAL SYNDROME: PARTICIPATION OF VASCULAR DISEASE INHERITANCE, VAGINAL MICROBIAL FLORA AND NUTRITIONAL STATE**

#### **SUMMARY**

**OBJECTIVES:** 1) To determine the association between maternal characteristics and the microbial flora of the vagina in pregnancies with high risk of prematurity; and, 2) To determine the association between the microbial flora of the vagina and the maternal and perinatal outcome in pregnancies with high risk of prematurity. **DESIGN:** Case-control study, between January 1994 and December 1995. **MATERIAL AND METHODS:** Case group comprised 238 singleton-pregnant women who were admitted because of preterm premature contractions, preterm labor, increased vaginal fluid, acute pyelonephritis and arterial hypertension. All cases underwent a wet preparation to establish the microbial flora. The control group included 3 850 singleton pregnant women who delivered a term neonate at the same institution. Case group was further divided into women with bacterial vaginitis (n= 136), bacterial vaginosis (BV, n= 57) and *trichomonas vaginalis* (TV, n= 45). **RESULTS:** Women with TV and BV had a single sexual partner. Case group had increased risk of maternal malnutrition, low maternal weight, a diabetic/hypertensive direct relative, prediabetes, chronic anemia, threatened abortion, uterine scar, puerperal fever, and endometritis. Case-group neonates had increased risk of hyperbilirrubinemia, neonatal sepsis, prematurity, respiratory distress syndrome, neonatal morbidity, small and large-for-gestational age infant. **CONCLUSIONS:** Both inheritance and environment determine nutritional status, vaginal microbial flora and the inflammatory response of the maternal-fetal unit. The maternal-fetal response to various factors would establish the pathogenic pathway for preterm labor syndrome, prematurity and neonatal morbidity.

*Key words:* Pregnancy; prenatal care; infant, premature; vaginosis bacterial; nutritional status.

#### *Correspondencia:*

*Dra. Lilia Huiza Espinoza*

*Instituto de Patología, Facultad de Medicina - UNMSM.*

*Av Grau 755. Lima 1, Perú*

*E-mail: anales@sanfer.unmsm.edu.pe*

## INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino constituye el principal síndrome clínico responsable del 75% al 90% de las muertes neonatales no asociadas a anomalías congénitas y a 50% de las secuelas neurológicas en la infancia, tales como parálisis cerebral, ceguera y sordera (1).

Estudios de observación sugieren que las infecciones subclínicas participan en la génesis del parto pretérmino espontáneo. Esta evidencia proviene de: 1) estudios de inoculaciones transcervicales, intrauterinas y sistémicas en animales embarazados; 2) estudios caso-control y de cohortes de mujeres con colonización microbiana cervicovaginal con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, y 3) la alta tasa de corioamnionitis histológica encontrada en los nacimientos pretérminos (2,3).

La colonización anormal por gérmenes incrementados, tales como la *Gardnerella vaginalis*, micoplasmas, bacterias anerobias curvadas y *mobiluncus* desplazan a los bacilos de Doderlain de la vagina, produciendo una alteración en las propiedades del fluido vaginal. Esta entidad recibe el nombre de vaginosis bacteriana (VB) y tendría un importante efecto en el parto prematuro (4-9). Aunque se postula que la VB es una condición endógena, se ha encontrado que varios hábitos del comportamiento participan, tales como la anticoncepción hormonal, los lavados vaginales y el hábito de fumar (10).

Aún más, cultivos microbiológicos del líquido amniótico en gestantes con amenaza de parto pretérmino han demostrado microorganismos patógenos en cerca de 10% a 15% de los casos (3). Los microorganismos con más fuerte asociación con el parto pretérmino espontáneo han sido la *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. También han sido involucrados el estreptococo grupo B, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Trichomonas vaginalis* y *Mycoplasma hominis* (11-18).

Se postula, además, que existe una ligazón entre los hábitos del comportamiento personal,

el estado nutricional y la aparición de estos microorganismos anormales en la vagina.

La presente investigación se realizó con dos propósitos:

- 1) Conocer las características demográficas de la historia materna y su asociación con la flora microbiana vaginal en gestantes limeñas con riesgo alto de prematuridad; y
- 2) Determinar la asociación de la flora microbiana vaginal y el resultado materno-perinatal en embarazos con riesgo alto de prematuridad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio caso-control. El grupo de casos consistió en pacientes que fueron ingresadas al Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" desde enero de 1994 a diciembre de 1995, debido a que presentaban signos de riesgo de prematuridad, tales como contracciones uterinas prematuras/amenaza de parto pretérmino, fluido vaginal aumentado, pielonefritis aguda e hipertensión arterial. Se excluyó del estudio a gestantes con embarazos múltiples, anomalías fetales, placenta previa, hemorragia del tercer trimestre, aquellas que no consintieron voluntariamente a participar en el estudio y quienes no tuvieron parto en la institución.

### Procedimiento

Todas las gestantes del estudio fueron sometidas a la evaluación de la flora microbiana de la vagina, determinándose las características demográficas, peso pregestacional, ganancia ponderal, talla. Se les realizó análisis de sangre y orina, urocultivo, antibiograma y la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos (PTOG). Se practicó amniocentesis para estudio del líquido amniótico en las pacientes que presentaban signos clínicos de corioamnionitis (fiebre materna > 38°C, sensibilidad uterina, latidos cardiacos fetales > 160 por minuto o fluido vaginal con mal olor).

El estudio de la flora vaginal consistió en la toma de muestra de fondo de saco vaginal para determinación de pH, frotis en lámina para estudio por coloración Gram, estudio en fresco y la realización de la prueba de aminas con solución de hidróxido de potasio al 10%.

El grupo control consistió en 3 850 gestantes con feto único que asistieron a control prenatal y tuvieron parto en la misma institución durante el mismo periodo de estudio.

Luego de ocurrido el parto, se revisó la historia clínica materna y neonatal, evaluándose el número de internamientos antenatales, la modalidad del parto, ganancia ponderal en el embarazo, morbilidad en los primeros cinco días del puerperio. Se revisó además la historia del recién nacido para determinar la morbilidad neonatal.

Se consideró contracciones uterinas prematuras a la presencia de por lo menos 6 contracciones uterinas dolorosas en una hora de observación, sin cambios cervicales en una gestación de menos de 37 semanas. La amenaza de parto pretérmino consistió en la presencia de contracciones uterinas prematuras asociadas con cambios cervicales (borramiento y dilatación) en gestación de menos de 37 semanas.

Prediabetes se definió a la presencia de dos o más valores de glucosa mayor de 80 mg/dL, 130 mg/dL y 110 mg/dL, en ayunas, 1 hora y 2 horas, respectivamente, durante la PTOG (19)

Se consideró morbilidad neonatal compuesta a la presencia de más de una de las siguientes complicaciones neonatales: Apgar bajo en un minuto (< 7), tamaño pequeño para el tiempo de gestación, tamaño grande para la edad de gestación, síndrome de dificultad respiratoria, hiperbilirrubinemia, sepsis neonatal, prematuridad (< 37 semanas), traumatismo obstétrico, anomalía congénita e hipoglicemia.

Las complicaciones maternas y perinatales del grupo de casos fueron comparadas con un grupo control. Se empleó el *odds ratio* y el in-

tervalo de confianza al 95% (IC95%). Se usó la prueba de chi-cuadrado para la determinación de la diferencia en la frecuencia de las variables categóricas. Valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo

## RESULTADOS

Se obtuvo un total de 238 gestantes en el grupo de casos y se pudo recuperar 201 historias neonatales (61,8%) para su evaluación. El grupo de casos estuvo constituido por vaginitis bacteriana (n= 136), vaginosis bacteriana (n= 57) y tricomoniasis vaginal (n= 45).

### Características maternas

No hubo diferencia estadística significativa en los promedios de edades, estado civil, grado de instrucción, frecuencia de historia de natimuerto y frecuencia de pelvis estrecha entre el grupo de casos y el grupo control (Tabla 1). Los casos presentaron mayor frecuencia de desnutrición, obesidad y malnutrición materna (desnutrición y obesidad) y poca (< 5 kg) o mucha (> 15 kg) ganancia ponderal gestacional. Las gestantes del grupo de estudio presentaron ma-

**Tabla 1.-** Características maternas entre el grupo de casos y el grupo control.

Característica materna	Grupo de casos (n=238) n (%)	Grupo control (n=3850) n (%)	Valor de p
Edad, años (X±DE)	26,9±6,7	27±6,4	N.S.
Soltera	18 (13,0)	3 (15)	N.S.
Conviviente/casada	118 (86,8)	54 (85)	N.S.
Estudio >10 años	41 (17,2)	732 (19)	N.S.
Historia de natimuerto	9 (3,8)	239 (6,2)	N.S.
Pelvis estrecha	18 (7,6)	219 (5,7)	N.S.
IMC <20	82 (34,5)	31 (0,8)	<0,001
IMC >25	51 (21,4)	928 (24,1)	<0,05
Malnutrición	133 (55,9)	959 (24,9)	<0,001
Ganancia peso <5 kg	43 (18,1)	390 (10,0)	<0,001
Ganancia peso >15 kg	19 (8,0)	462 (12,0)	<0,001

IMC: Índice de masa corporal.

yor riesgo de malnutrición (OR 3,82 IC95% 2,90-5,03) y de peso bajo (OR 64,76 IC95% 40,71-103,42) comparado con el grupo control.

Las gestantes con vaginitis bacteriana fueron significativamente más jóvenes y solteras. Las gestantes con tricomoniasis vaginal y vaginosis bacteriana tuvieron mayor edad y pareja sexual estable (casada/conviviente). No hubo diferencia en el nivel de instrucción en los tres grupos (Tabla 2).

La desnutrición fue más frecuente en las gestantes con vaginitis bacteriana comparado con las gestantes con VB y TV ( $p < 0,01$ ). La obesidad (IMC  $> 25$ ) fue más frecuente en las gestantes con VB ( $p < 0,05$ ) y TV ( $p < 0,01$ ). La malnutrición materna fue más frecuente en la gestante con VB ( $p < 0,01$ ). Las gestantes con VB presentaron menor frecuencia de malnutrición materna (NS) (Tabla 2).

Las gestantes con TV presentaron menor ganancia de peso en todo el embarazo ( $p < 0,01$ ). La pelvis estrecha fue más frecuente en las gestantes con VB (NS) y TV ( $p < 0,05$ ) comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana.

**Tabla 2.-** Grupos materno demográficas de las gestantes limeñas con riesgo alto de prematuridad que ingresaron al estudio de flora vaginal.

Característica materna	Vaginitis bacteriana (n=136) n (%)	Vaginosis bacteriana (n=57) n (%)	Tricomoniasis vaginal (n=45) n (%)
Edad, años (X±DE)	25,9±7,0	27,6±7,2*	29,3±7,1**
Soltera	18 (13,0)	3 (5,3)**	1 (2,2)**
Conviviente/casada	118 (86,8)	54 (95,0)*	44 (97,8)*
IMC $< 20$	53 (39,0)	16 (28,1)**	13 (28,9)**
IMC $> 25$	24 (17,6)	14 (24,6)*	13 (28,9)**
Malnutrición	77 (56,6)	30 (52,7)	26 (57,8)
Pelvis estrecha	7 (5,1)	5 (8,8)	6 (13,3)*
Ganancia ponderal <sup>1</sup>			
$< 5$ kg	22 (16,2)	8 (14,0)	13 (28,1)**
$> 15$ kg	10 (7,4)	6 (10,5)	3 (6,7)

IMC: Índice de masa corporal (peso pregestacional en kg/talla en m<sup>2</sup>).

<sup>1</sup> Ganancia ponderal hasta el momento del parto.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  comparado con el grupo de vaginitis bacteriana.

## Historia obstétrica

Las gestantes con vaginitis bacteriana fueron con mayor frecuencia nulíparas ( $p < 0,01$ ).

Comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana, las gestantes con VB y TV tuvieron mayor paridad ( $p < 0,01$ ) y mayor número de abortos espontáneos ( $p < 0,01$ ). Las gestantes con VB presentaron con mayor frecuencia historia de más de dos abortos espontáneos ( $p < 0,01$ ). La historia de prematuridad fue más frecuente en las gestantes con VB ( $p < 0,01$ ) comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana. Las gestantes con VB tuvieron mayor frecuencia de historia de natimortos y pretérminos que las gestantes con vaginitis bacteriana ( $p < 0,01$ ).

Comparado las gestantes con vaginitis bacteriana, las gestantes con VB y TV tuvieron mayor número de hospitalizaciones antenatales. Las gestantes con TV tuvieron la mayor frecuencia de internamientos antenatales comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana ( $p < 0,01$ ).

Comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana, las gestantes con VB y TV presentaban en forma significativa historia de cesárea previa ( $p < 0,001$ ). Las gestantes con TV presentaron mayor frecuencia de desprendimiento placentario y displasia cervical ( $p < 0,001$ ) comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana. Las gestantes con VB presentaron mayor frecuencia de parto pretérmino comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana ( $p < 0,01$ ).

## Historia familiar de enfermedad vascular

En 209 gestantes del grupo de estudio, se encontró que 82 (39,2%) presentaban familiar con enfermedad vascular: 43 (20,6%) presentaban un familiar con diabetes mellitus (madre, padre, tios, abuelos y hermanos) y 39 (18,6%), un familiar con hipertensión arterial. Comparado con el grupo control, el grupo de estudio presentó mayor riesgo de tener un familiar diabético (OR 2,33 IC5% 1,61-3,36) y/o un familiar hipertenso crónico (OR 2,06 IC95% 1,58-3,28). No hubo diferencia significativa en la

frecuencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, natimortos, muerte neonatal entre la familia de las pacientes con vaginitis bacteriana, VB y TV en el grupo de casos.

### Complicaciones antenatales

Las gestantes del grupo de estudio presentaron significativamente mayor riesgo de prediabetes, contracciones uterinas pretérmino, anemia ferropénica, infección urinaria, ruptura prematura de membranas, amenaza de aborto y preeclampsia frente al grupo control (Tabla 3).

**Tabla 3.-** Riesgo de chance (odds ratio) e intervalo de confianza al 95% (IC95%) de complicaciones ante-natales entre 238 gestantes del grupo de casos y 3850 gestantes del grupo control.

Complicaciones	Odds ratio	IC 95%
Prediabetes	9,81	6,95–13,83
Contracciones uterinas pretérmino	5,59	3,68–8,47
Anemia ferropénica	4,68	3,53–6,20
Infección urinaria	3,17	2,41–4,16
Ruptura prematura de membranas	2,89	2,11–3,95
Amenaza de aborto	1,77	1,10–2,84
Preeclampsia	1,42	1,02–1,97

Las gestantes con VB presentaron en forma significativa menor frecuencia de infección urinaria/ruptura prematura de membranas, y significativa mayor frecuencia de prediabetes, hemorragia en el primer trimestre (amenaza de aborto/aborto), condiloma perineal, hemorragia del tercer trimestre, desprendimiento placentario y parto por cesárea, comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana (Tabla 4).

Las gestantes con TV presentaron significativa menor frecuencia de ruptura prematura de membranas/preeclampsia, y significativa mayor frecuencia de prediabetes, amenaza de aborto, hemorragia del tercer trimestre, placenta previa, inducción fallida y parto por cesárea.

### Gestantes con vaginitis bacteriana

Las 136 gestantes con vaginitis bacteriana fueron internadas por pielonefritis aguda 59

**Tabla 4.-** Complicaciones antenatales en gestantes limeñas con riesgo alto de prematuridad, de acuerdo a la flora microbiana vaginal.

Característica ante-natal	Vaginitis bacteriana (n=136) n (%)	Vaginosis bacteriana (n=57) n (%)	Tricomoniiasis vaginal (n=45) n (%)
Infección orina	71 (52,2)	21 (36,8)*	19 (42,2)
Prediabetes	27 (19,9)	23 (40,3)**	15 (33,3)**
Aborto/amenaza	7 (5,2)	8 (14,0)**	8 (17,8)**
Rotura prem memb	44 (32,3)	12 (21,1)*	8 (17,8)*
Preeclampsia	33 (24,2)	16 (28,1)	4 (8,8)**
Condiloma perineal	2 (1,5)	3 (5,3)**	0 (0,0)
Hemorragia TT	2 (1,5)	3 (5,3)**	3 (6,7)**
Placenta previa	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,9)**
Abruptio placenta	2 (1,5)	2 (3,5)*	0 (0,0)
Inducción fallida	8 (6,0)	2 (3,5)	8 (17,8)**
Cesárea	34 (25,0)	29 (50,9)**	17 (37,7)*

Hemorragia TT: Hemorragia del tercer trimestre.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  comparado con el grupo de vaginitis bacteriana.

(43,3%), hipertensión arterial 33 (24,3%) y amenaza de parto pretérmino 44 (32,5%). Comparado con el grupo control, ellas presentaron mayor riesgo de oligohidramnios (OR 55,1 IC95% 21,2-146,5), incompetencia de orificio interno (OR 7,21 IC95% 1,6-27,82), amenaza de parto pretérmino (OR 11,36 IC95% 6,35-19,47), infección intraamniótica-corioamnionitis (OR 4,5 IC95% 2,27-8,76), infección urinaria (OR 4,37 IC95% 3,05-6,26), anemia ferropénica (OR 4,09, IC95% 2,85-5,87), mala presentación (OR 3,42 IC95% 1,49-7,56) y polihidramnios (OR 3,06 IC95% 1,34-6,73).

### Gestantes con vaginosis bacteriana (VB)

Las 57 gestantes con VB fueron internadas por amenaza de parto pretérmino 22 (38,6%), pielonefritis aguda 19 (33,3%) e hipertensión arterial 16 (28,1%). Comparado con el grupo control, ellas presentaron mayor riesgo de amenaza de parto pretérmino (OR 27,17 IC95% 10,59-67,81), oligohidramnios (OR 36,25 IC95% 8,87-138,14), leiomioma uterino (OR 8,72 IC95% 2,91-24,22), insuficiencia placentaria (OR 6,84 IC 95% 2,01-20,87), condiloma perineal (OR 6,06 IC95% 1,44-21,39), hemorragia del

tercer trimestre (OR 4,71 IC95% 1,61-12,73), anemia ferropénica (OR 3,55 IC95% 2,02-6,22), hiperglicemia (OR 3,3 IC95% 1,87-5,81), amenaza de aborto (OR 2,9 IC95% 1,26-6,50), ruptura prematura de membranas fetales (OR 2,51 IC95% 1,25-4,95) e infección urinaria (OR 2,33 IC95% 1,31-4,14).

### **Gestantes con tricomoniasis (TV)**

Las 45 pacientes con TV fueron internadas por amenaza de parto pretérminos 18 (40,0%), fluido vaginal aumentado 13 (29,1%), amenaza de aborto 7 (14,3%), hipertensión arterial 4 (9,5%) y hemorragia del tercer trimestre 3 (7,1%). Comparado con el grupo control, ellas presentaron mayor riesgo de infección intraamniótica (OR 44,51 IC95% 22,81-86,87), inducción fallida (OR 11,60 IC95% 4,39-24,68), leiomioma uterino (OR 6,48 IC95% 1,54-22,91), amenaza de parto pretérmino (OR 4,36 IC95% 1,05-15,18), infección urinaria (OR 2,92 IC95% 1,55-5,50), hiperglicemia (OR 2,52 IC95% 1,28-4,91) y anemia ferropénica (OR 2,44 IC95% 1,25-4,73).

### **Modalidad del parto**

Comparado con el grupo control, el parto por cesárea no estuvo significativamente incrementada en las gestantes de casos (NS). Sin embargo, sólo las gestantes con VB y TV presentaron mayor riesgo de parto por cesárea comparado con el grupo control en forma significativa (OR 3,39 IC95% 1,95-5,91 y OR 2,01 IC95% 1,03-3,92, respectivamente).

### **Causa de cesárea**

De los 75 partos por cesárea en el grupo de estudio, las principales indicaciones fueron inducción fallida 27 (36%), sufrimiento fetal 17 (22,7%), cicatriz uterina 10 (13,3%) y desproporción feto pélvica 9 (12%).

Comparado con el grupo control, las gestantes del grupo de casos presentaron mayor riesgo de parto por cesárea debido a falla en la inducción del parto (OR 14 IC95% 7,49-25,87) y a cica-

triz uterina (OR 3,0 IC95% 1,26-6,05). Ellas presentaron menor riesgo de parto por cesárea debido a desproporción cefalopélvica (OR 0,3 IC95% 0,13-0,62).

### **Complicaciones puerperales**

En el grupo control presentaron fiebre puerperal 193 pacientes (5%) y endometritis puerperal 112 (2,9%). Comparado con el grupo control, el grupo de casos presentó mayor riesgo de fiebre puerperal y de endometritis (Tabla 5).

Las gestantes con vaginitis bacteriana, VB y TV por separado presentaron mayor riesgo de fiebre puerperal y endometritis comparado con el grupo control (Tabla 5).

**Tabla 5.-** Riesgo de chance (odds ratio) e intervalo de confianza al 95% (IC95%) de complicaciones puerperales en 238 gestantes del grupo de casos comparado con 3850 gestantes del grupo control.

Complicaciones	Odds ratio	IC 95%
<b>Grupo de casos</b>		
Fiebre puerperal	3,72	2,48-5,56
Endometritis	3,35	1,98-5,64
<b>Grupo con vaginitis bacteriana</b>		
Fiebre puerperal	2,58	1,38-4,71
Endometritis	2,45	1,08-5,34
<b>Grupo con vaginosis bacteriana</b>		
Fiebre puerperal	5,05	2,49-10,07
Endometritis	4,67	1,89-11,01
<b>Grupo con <i>Trichomonas vaginalis</i></b>		
Fiebre puerperal	5,41	2,47-11,57
Endometritis	4,17	1,42-11,31

### **Hallazgos de laboratorio**

En 216 gestantes del grupo de estudio se encontró que 52 (24,1%) presentaban desviación izquierda, 34 (15,7%) leucocituria (> 5 leucocitos/campo), 18 (8,3%) leucocitosis (leucocitos > 12,000/mL), 12 (5,6%) presentaron glucosa elevada en líquido amniótico (> 50 mg/dL), 11 (5%) glucosa baja en líquido amniótico (< 15 mg/dL) y 9 (4,2%) neutrofilia (> 80% neutrófilo). Las gestantes con vaginitis bacteriana presentaron leucocitosis en 12%,

neutrofilia en 6,8% y desviación izquierda en 22,2% de los casos. El 14,5% de estas gestantes recibió corticoterapia.

Las gestantes con VB tuvieron significativa mayor frecuencia de desviación izquierda (31%,  $p < 0,05$ ), niveles de glucosa anormales ( $< 15$  y  $> 50$  mg/dL) 12% de los casos en líquido amniótico ( $p < 0,01$ ) e infección urinaria por bacterias poco comunes, como la *Klebsiella*, el Estafilococo y *Proteus*. El 25,7% de las gestantes con TV tuvieron leucocituria sin gérmenes bacterianos aislados en cultivos.

Comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana, las gestantes con VB presentaron en forma significativa mayor frecuencia de desviación izquierda en el hemograma (31% vs 22,2%,  $p < 0,01$ ), baja concentración de glucosa en líquido amniótico (9,5% vs 4,3%,  $p < 0,01$ ), elevada concentración de glucosa elevado en LA (2,4% vs 0,9%,  $p < 0,01$ ) y bacteriuria significativa (9,6% vs 2,7%,  $p < 0,01$ ) por gérmenes poco comunes, como *Klebsiella*, estafilococo y proteus.

Se administró corticoides en la madre para maduración pulmonar fetal con mayor frecuencia en gestantes con vaginitis bacteriana (14,5%), vaginosis bacteriana (28,6%) y con menor frecuencia con tricomoniasis (8,6%).

### Resultado neonatal

El peso promedio de los recién nacidos del grupo de casos fue menor en forma significativa comparado con el grupo control (3114,5 ± 563,1 g vs 3270 ± 563,1  $p < 0,05$ ).

Los neonatos del grupo de casos presentaron mayor riesgo de hiperbilirrubinemia (OR 5,20 IC95% 3,77-7,16), sepsis neonatal (OR 4,43 IC95% 3,16-6,21), prematuridad (OR 4,21 IC95% 2,70-6,53), síndrome de dificultad respiratoria (OR 3,83 IC95% 2,11-6,85), morbilidad neonatal (OR 3,52 IC95% 2,54-4,87), pequeño para la edad de gestación (OR 2,50 IC95% 1,54-4,04) y grande para la edad de gestación (OR 2,21 IC95% 1,46-3,33).

Los tres grupos de casos no presentaron diferencia significativa en los pesos promedio de los neonatos, ni en la frecuencia de neonato pretérmino. Las gestantes con VB tuvieron una mayor frecuencia de fetos grandes comparado con las gestantes con vaginitis bacteriana (26,5% [11/42] vs. 0,9% [1/117]  $p < 0,01$ ) y menor frecuencia de neonatos de tamaño adecuado (58,8% [25/42] vs. 87,1% [102/117]  $p < 0,05$ ).

La talla y el perímetro cefálico promedio de los neonatos de gestantes con vaginosis bacteriana fue menor que la de los neonatos de los otros tres grupos de gestantes. Los neonatos de gestantes con tricomoniasis tuvieron mayor talla y perímetro cefálico promedio (NS).

El 56,2% (113/201) de recién nacidos del grupo de estudio fueron de sexo masculino y no hubo diferencia significativa en la frecuencia de neonatos varones con el grupo control (52,5%, 2021/3850). No se encontró diferencia significativa en la mortalidad perinatal entre el grupo de estudio y el grupo control.

### Morbilidad perinatal según flora vaginal

Los neonatos de madres con vaginitis bacteriana presentaron mayor riesgo de hiperbilirrubinemia

(OR 7,10 IC95% 4,77-10,58), 4,6 veces mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (OR 4,60 IC95% 2,25-9,18), 4 veces mayor riesgo de prematuridad (OR 4,36 IC95% 2,48-7,59), 4 veces mayor riesgo de sepsis neonatal (OR 3,94 IC95% 2,51-6,14) y 3 veces mayor riesgo de morbilidad neonatal (OR 2,9 IC95% 1,92-4,37) comparado con los recién nacidos del grupo control.

Los neonatos de madres con VB presentaron 6 veces mayor riesgo de traumatismo obstétrico (OR 1,51-22,49), 5,6 veces mayor riesgo de prematuridad (OR 5,6 IC95% 2,37-12,98), 3,8 veces mayor riesgo de hiperbilirrubinemia (OR 3,81 IC95% 1,83-7,81), 3,5 veces mayor riesgo de morbilidad neonatal (OR 3,48 IC95% 1,71-7,21) y 3 veces mayor riesgo de sepsis

neonatal (OR 2,98 IC95% 1,31-6,55) comparado con los recién nacidos del grupo control.

Los neonatos de madres con TV presentaron 8 veces mayor riesgo de sepsis neonatal (OR 8,19 IC95% 4,21-15,86), 7 veces mayor riesgo de morbilidad neonatal (OR 6,96 IC95% 2,96-17,21) y 2,6 veces mayor riesgo de hiperbilirrubinemia (OR 2,60 IC95% 1,15-5,70) comparado con los neonatos del grupo control.

## DISCUSIÓN

Esta investigación demuestra que en los embarazos de un solo feto con alto riesgo de prematuridad existe una significativa asociación entre la historia familiar de enfermedad vascular, el estado marital, el estado nutricional materno y la alteración de la flora bacteriana vaginal. Estos embarazos presentaron significativo mayor riesgo de complicaciones obstétricas antenatales y puerperales, mayor número de internamientos antenatales, parto pretérmino y morbilidad neonatal.

La mayor frecuencia de enfermedad vascular hereditaria (hipertensión arterial/diabetes mellitus) en las pacientes con riesgo de prematuridad en nuestro estudio coincide con la hipótesis que la prematuridad es el resultado de factores genéticos y medio ambientales, los cuales estarían ligados al desarrollo de enfermedades vasculares en la progenie antes del nacimiento y en la vida adulta. Así, estudios epidemiológicos en Inglaterra han demostrado que la muerte por enfermedad coronaria en la edad adulta está asociada a la historia de muerte perinatal en los niños que nacieron en la misma localidad geográfica<sup>(20,21)</sup>. Nuestro grupo ha encontrado que la historia de enfermedad vascular en la familia se asocia a mayor riesgo de enfermedad perinatal. Así, los familiares de diabéticos tienen mayor riesgo de ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas (OR 1,66 IC95% 1,01-2,70) y los familiares de hipertensos arteriales se asocian a mayor riesgo de parto pretérmino y nacimiento pretérmino (OR 1,37 IC95% 1,37-2,28 y

OR 1,73 IC95% 1,34-2,22, respectivamente) en comparación con las gestantes sin historia familiar de enfermedad vascular<sup>(22)</sup>. Además, Arias y col<sup>(23)</sup> han encontrado lesiones vasculares en las placentas de 40% (96/235) de un grupo de recién nacidos pretérmino<sup>(23)</sup>. Estos hallazgos clínicos y epidemiológicos señalan que factores hereditarios (medio-ambientales y/o genéticos) favorecen el desarrollo de la morbilidad y mortalidad del ser humano en la vida intrauterina y posnatal. La traducción histológica de estos procesos se manifestaría por lesiones vasculares y/o inflamatorias.

De acuerdo al tipo de flora microbiana vaginal, hemos podido diferenciar dos tipos de pacientes: 1) mujeres jóvenes, solteras con gérmenes en la vagina indistinguibles de la flora microbiana normal de la vagina, los que denominamos vaginitis bacteriana; y, 2) mujeres de mayor edad, que han tenido gestaciones anteriores con mala historia reproductiva (abortos, muertes fetales/neonatales, cesáreas previas), multiparidad, pareja sexual estable, con aumento del flujo vaginal e internamiento prenatal en varias oportunidades por sangrado vaginal, amenaza de parto pretérmino y en quienes se descubrió la presencia de vaginosis bacteriana o *trichomonas vaginalis*.

Además, las gestantes con riesgo alto de prematuridad presentaron 4 veces mayor riesgo de malnutrición y 60 veces mayor riesgo de peso bajo comparado con el grupo control. Estos hallazgos revelan la importancia de considerar el factor nutricional en los embarazos de riesgo perinatal alto.

Las gestantes más jóvenes presentaron con mayor frecuencia desnutrición (IMC < 20). La obesidad (IMC > 25) fue más frecuente en las gestantes con mayor edad y las multíparas, quienes presentaron TV y VB con mayor frecuencia ( $p < 0,01$ ). La obesidad en estas pacientes probablemente es consecuencia de la falta de una correcta orientación nutricional durante la gestación que pueda evitar la obesidad gestacional. La pelvis contraída o estrecha está asociada a la



talla baja en el adulto y ésta es una consecuencia de la desnutrición infantil crónica (24,25).

Un hecho interesante fue observar que las gestantes con TV durante el embarazo presentaron desnutrición gestacional (poca ganancia ponderal en el embarazo) y el feto desarrolló con mayor frecuencia infección congénita. Los neonatos de estas pacientes presentaron, con mayor frecuencia, Apgar bajo en el primer minuto (< 7), síndrome de aspiración meconial y sepsis neonatal.

¿Cuál es la relación entre el estado nutricional y las infecciones perinatales? Los neutrófilos polimorfonucleares (NPNs) representan la primera línea de defensa del huésped, actuando para eliminar al microorganismo invasor en el lugar de la infección (26). En respuesta al estímulo inflamatorio, los NPNs activados son reclutados, se adhieren al endotelio, y migran al lugar de la inflamación durante el estadio temprano de la inflamación. Más que los neutrófilos circulantes, los exudados de los NPNs juegan el rol más importante en la defensa del huésped en el lugar de la inflamación. Estudios recientes han revelado que, para el reclutamiento de los NPNs, se requiere de las moléculas de adhesión en los NPNs y en el endotelio, al igual que las quimoquinas en el sitio de la inflamación (27).

La restricción de proteínas durante el embarazo, manifestado por la poca ganancia ponderal, condicionaría mayores complicaciones infecciosas por una falla en la exudación de los NPNs en los lugares de inflamación, debido a la expresión inhibida de las moléculas de adhesión sobre los NPNs circulantes y por la disminución en la producción de quimoquinas en el lugar de la inflamación. Se ha demostrado que la recuperación nutricional, aún en cortos periodos de tiempo, en individuos privados de alimentación puede mejorar la función de los NPNs y la producción de quimoquinas en los lugares de inflamación (28).

Por otro lado, varios estudios en animales han sugerido que la obesidad está asociada a fallas en la inmunidad (29,30). Así, Tanaka y co-

laboradores (30) han reportado falla en la función de las células T y B en personas obesas comparado con sujetos controles no obesos. Nieman y colaboradores encontraron que la obesidad está relacionada con elevaciones de la concentración de leucocitos, neutrófilos y monocitos totales (31), los que han sido identificados como factores independientes de riesgo cardiovascular y riesgo de trombosis (32-35). Además, la obesidad está asociada con función disminuida de las células B y T, fagocitosis aumentada de granulocitos y monocitos y aumentada actividad oxidativa y actividad normal de las células asesinas (36).

Aunque se desconoce el mecanismo responsable del mayor riesgo de la infección y la alteración de la inmunidad de personas obesas, este fenómeno parece estar ligado a los efectos negativos de la hiperglicemia, hiperinsulinemia, e hiperlipidemia en la función de ciertas células inmunes (29). En el presente estudio, las pacientes con riesgo alto de prematuridad presentaron 10 veces mayor riesgo de hiperglicemia en el embarazo (prediabetes) comparado con el grupo control.

La malnutrición materna (desnutrición y/u obesidad) es una condición que permitiría la colonización de la vagina por gérmenes polimicrobianos que pueden alterar el pH vaginal, favoreciendo el desarrollo de flora aneróbica y aumentando la virulencia de los gérmenes que se encuentran en la vagina.

Se ha encontrado que 90% de los líquidos amnióticos de gestantes malnutridas carecen de actividad antimicrobiana, permitiendo la infección fetal (37,38). El feto es más vulnerable al inhalar el líquido amniótico infectado antes de la semana 32 de gestación. Después de la semana 32, los anticuerpos maternos IgG atraviesan la placenta en cantidades importantes y pueden proteger al feto (39).

La respuesta inflamatoria del huésped (madre/feto) explicaría el hecho de que, independiente del tipo de flora microbiana vaginal, todas las gestantes con riesgo de prematuridad

tuvieron mayores tasas de morbilidad neonatal compuesta (71,6% [144/201]), comparado con el grupo control, siendo los más importantes los problemas metabólicos (hiperbilirrubinemia), las infecciones congénitas que llevó a la sepsis neonatal (28,9% [58/201]), la prematuridad (14,9% [20/201]) y el síndrome de dificultad respiratoria (7,9% [16/201]). La mayor frecuencia de traumatismo obstétrico en mujeres con vaginosis bacteriana estuvo asociada al mayor tamaño del recién nacido. Es necesario enfatizar que la historia clínica materna constituye la más poderosa herramienta con que cuenta el clínico para identificar al feto y al recién nacido con grave morbilidad perinatal. Así, el 71,6% (144/201) de los recién nacidos de gestantes con alto riesgo de prematuridad en nuestro estudio presentó morbilidad neonatal. Este hecho nos debe recordar que cuando se identifica a una gestación con riesgo alto de prematuridad, no sólo se debe tener en cuenta el riesgo de la prematuridad, sino también se debe considerar el mayor riesgo del feto en presentar enfermedades metabólicas e infecciosas en el periodo neonatal. El estudio morfológico de la placenta nos permite identificar y comprobar los factores etiopatogénicos que intervienen en el estado de salud/enfermedad del recién nacido (40).

En resumen, hemos encontrado que enfermedades genéticas y/o hereditarias, datos obtenidos mediante la historia familiar y el estilo de vida de la madre, determinan el estado nutricional y el tipo de flora microbiana vaginal. Estos factores (genes y medio ambiente) determinarían la respuesta inflamatoria del huésped (unidad madre/feto) normal o anormal. La alteración de la flora microbiana vaginal normal constituiría uno de los mecanismos patogénicos para el desarrollo de una respuesta inflamatoria del huésped. Esta respuesta inflamatoria sería la responsable del parto pretérmino y del mayor riesgo de morbilidad neonatal (41) (Figura 1).

Varios estudios han señalado que por historia clínica sólo podemos identificar a 30% de los partos que van a ocurrir prematuramente (42-44). Por lo tanto, es importante diseñar una nue-

va estrategia para disminuir la morbimortalidad perinatal en nuestro medio.

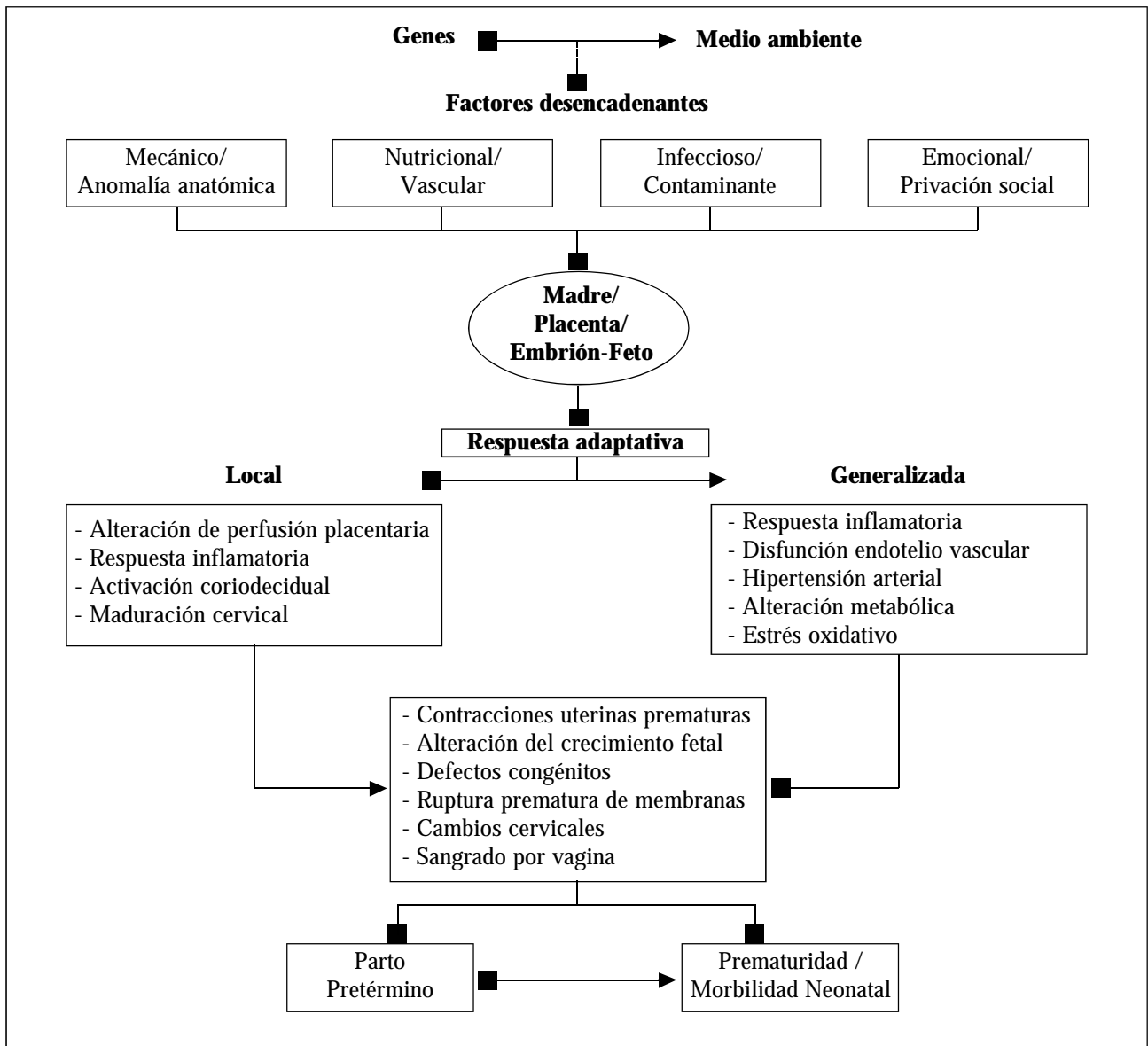
Nosotros proponemos que toda gestante joven primigrávida o nulípara, con aparente riesgo obstétrico bajo debe ser manejada adecuadamente desde el punto de vista nutricional, mejorando el estado de ánimo y el desarrollo físico gestacional con adecuado aporte nutritivo y apoyo social/ familiar. Se debe investigar en estas pacientes la presencia de flora microbiana vaginal anormal, particularmente, la presencia de gérmenes de transmisión sexual.

En las gestantes con pareja sexual estable se hace necesario incorporar al esposo dentro del cuidado prenatal, a fin de identificar situaciones de riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual (ITS). En estas pacientes se debe tratar oportunamente las ITS y evitar nuevas recurrencias de las infecciones que pueden ocasionar el parto pretérmino y grave morbilidad neonatal.

Naeye encontró, por ejemplo, que el empleo del condón durante el coito en el embarazo disminuía la frecuencia de inflamación de la placenta y las membranas fetales en el momento del nacimiento (45).

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Berkovitz GS, Papiernik E.** Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 414-43.
2. **Heddlestone L, McDuffie RS, Gibbs RS.** A rabbit model for pregnancy: intervention with indomethacin and delayed ampicillinsulbactam therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 708-12.
3. **Gomez R, Romero R, Mazor M, Ghezzi F, David C, Yoon BH.** The role of infection in preterm labour and delivery. En: Elder MG, Romero R, Lamont RF, eds. *Preterm labour*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997: 85-126.
4. **Romero R, Mazor M.** Infection and Preterm Labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31(3): 553-83.
5. **Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KC, Hoyme UB, Holmes KK.** Bacterial vaginosis during pregnancy: An association with prematurity and postpartum complications. En: Mardh PA, Taylor Robinson D, eds. *Bacterial Vaginosis*. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1984: 214.



**Figura 1.** Interacción materno-fetal en la enfermedad perinatal y la prematuridad.-

Los genes y el medio ambiental interactúan recíprocamente, determinando los factores que desencadenan e intervienen en el proceso de salud/enfermedad. Los factores desencadenantes mecánicos (defectos anatómicos), nutricionales (vasculares), infecciosos (contaminantes) y emocionales (privación social y afectiva) interactúan sobre el organismo vivo materno/placenta-embrión-feto. Debido a la predisposición genética y medio ambiental, la unidad materno-fetal responde en: 1) forma local, con alteración de la perfusión placentaria/respuesta inflamatoria intrauterina/activación corion-decidual y maduración cervical; y, 2) en forma generalizada con el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica/disfunción del endotelio vascular materno y fetal/síndrome metabólico/ hipertensión arterial y estrés oxidativo. La respuesta del organismo vivo se expresa clínicamente como síndromes clínicos de restricción del crecimiento fetal, defectos congénitos, alteración del crecimiento fetal, ruptura prematura de membranas fetales, cambios cervicales y sangrado por vía vaginal, con el consecuente trabajo de parto pretérmino, prematuridad y morbilidad neonatal. El parto pretérmino y la prematuridad son consecuencia de varios factores que intervienen secuencial o simultáneamente.

6. **Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK.** Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis in infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA* 1986; 256: 1899.
7. **Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK.** Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 229.
8. **Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA.** Relationships of vaginal lactobacillus species, cervical chlamydia trachomatis, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 89.
9. **Mardh PA.** Bacterial vaginosis: a threat to reproductive health? Historical perspectives, current knowledge, controversies and research demands. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(3): 208-19.
10. **Holzman C, Leventhal JM, Qiu H, Jones NM, Wang J, iveName\_BV Study.** Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Am J Public Health* 2001; 91(10): 1664-70.
11. **Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Alexander ER, Benedetti JK, et al.** Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. *JAMA* 1982; 247: 1585.
12. **Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, et al.** The Preterm Prediction Study: Association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 662-8.
13. **Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L, Lewis M, Nash M, Sim DA.** Cervical Chlamydia trachomatis and mycoplasmal infections in pregnancy: Epidemiology and outcomes. *JAMA* 1983; 250: 1721.
14. **Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W.** Broad - spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: The ORACLE II randomised trial- The Lancet 2001; 357:9261; 989-94.
15. **Ross SM, Windsor IM, Robins-Browne RM, Ballard RC, Adhikari M, Fenn DB.** Microbiological studies during the perinatal period: An attempt to correlate selected bacterial and viral infections with intrauterine deaths and preterm labour. *S Afr Med J* 1984; 86: 596.
16. **Lamont RF, Taylor-Robinson D, Newman M, Wigglesworth J, Elder MG.** Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 804.
17. **Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK.** Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA* 1986; 256: 1899.
18. **Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J.** Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 824.
18. **Pacora P, Huiza L, Santivañez A, Bautista F, Valencia A, Leiva M.** Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(6): S77:Abst. 59.
19. **Baker DJ, Osmond C.** Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 10;1(8489): 1077-81.
20. **Barker DJ, Osmond C, Law CM.** The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43(3): 237-40.
21. **Buzzio Y, Pacora P, Santivañez A, Huiza L, Ingar W, Capcha.** El síndrome prediabético: La historia de diabetes mellitus y/o hipertensión en la familia identifica a la gestación con incrementado riesgo materno y perinatal. *Anal Fac Med UNMSM* 2002; 63 (Suppl): 46.
22. **Arias F, Victoria A, Cho K, Kraus F.** Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 89(2): 265-71.
23. **Guzmán V, Garcia P, Liu H.** Talla materna baja como factor de riesgo de cesárea. *Ginecol Obstet (Peru)* 2001; 47: 117-20.
24. **Pacora P, Huiza L, Capcha E, Torres R, Bautista F.** La talla menor de 156 cm es un factor de riesgo materno y perinatal. *Anal Fac Med UNMSM* 2002; 63 (Suppl): 46.
25. **Dunn DL, Barke RA, Knight NB, Humphrey EW, Simmons RL.** Role of resident macrophages, peripheral neutrophils, and translymphatic absorption in bacterial clearance from the peritoneal cavity. *Infect Immun* 1985; 49: 257-64.
26. **Mercer-Jones MA, Shrotri MS, Heinzelmann M, PeytonJC, Cheadle WG.** Regulation of early peritoneal neutrophil migration by macrophage inflammatory protein-2 and mast cells in experimental peritonitis. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 249-55.
27. **Ikeda S, Saito H, Fukatsu K, Inoue T, Han I, Furukawa S, et al.** Dietary restriction impairs neutrophil exudation by reducing CD11b/CD18 expression and chemokine production. *Arch Surgery* 2001; 136(3): 297.
28. **Plotkin BJ, Paulson D, Chelich A, Jurak D, Cole J, Kasimos J, et al.** Immune responsiveness in a rat model for type II diabetes (Zucker rat, fa/fa): susceptibility to Candida albicans infection and leucocyte function. *J Med Microbiol* 1996; 44: 277-83.
29. **Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, et al.** Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes* 1993; 17: 631-6.
30. **Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Henson DA, Butterworth DE, Fagoaga OR, Warren BJ, et al.** Immune response to obesity and moderate weight loss. *Int J Obes* 1996; 29: 353-60.

31. **Bovill EG, Build DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R, et al.** White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study: correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1107-15.
32. **Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JWG, Baker IA, Elwood PC.** Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 416-21.
33. **Olivares R, Ducimetiere P, Claude JR.** Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? *Am J Epidemiol* 1993; 137: 49-53.
34. **Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA.** Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257: 2318-24.
35. **Nieman DC, Henson DA, Nehlsen Cannarella SL, Ekkens M, Utter AC, Butterworth DE, et al.** Influence of obesity on immune function. *Am Dietetic Assoc* 1999; 99(3): 294-9.
36. **Appelbaum PC, Holloway Y, Ross SM, Dhupelia I.** The effect of amniotic fluid on bacterial growth in three population groups. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 868-71.
37. **Naeye RL, Ross SM.** Amniotic fluid infection syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 9: 593-607.
38. **Sidiropoulos D, Herrmann U, Morell A, von Muralt G, Barandum S.** Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy. *J Pediatr* 1986; 109: 505-8.
39. **Huiza L, Pacora P, Ayala M, Villanueva M.** La muerte fetal y neonatal es de origen multifactorial. IV Jornadas de Investigación en Salud. UNMSM, 2002.
40. **Romero R, Maymon E, Pacora P, Gomez R, Mazor M, Yoon BH, et al.** Further observations on the fetal inflammatory response syndrome: a potential homeostatic role for the soluble receptors of tumor necrosis factor alpha. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1070-7.
41. **Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC.** System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 692-5.
42. **Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Corliss DK, Andrews JB, Carpenter AH.** The Alabama Preterm Birth Prevention Project. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 933-9.
43. **Guinn DA, Wigton TR, Owen J, Socol ML, Frederiksen MC.** Prediction of preterm birth in nulliparous patients. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1111-5.
44. **Naeye RL.** Disorders of the Placenta, Fetus and Neonate. Diagnosis and Clinical Significance. USA: Mosby Year Book, 1992: 199.