AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT
WASHINGTON, D. C. 20523

BIBLIOGRAPHIC INPUT SHEET

FOR AID USE ONLY
Batch 43

1. SUBJECT CLASSIFICATION
A. PRIMARY: TEMPORARY
B. SECONDARY:

2. TITLE AND SUBTITLE
Infeccion en la mujer embarazada y su influencia en el producto de la concepcion

3. AUTHOR(S)
Urrutia,J.J.; Mata,L.J.

4. DOCUMENT DATE	5. NUMBER OF PAGES	6. ARC NUMBER
1975	36p.	ARC

7. REFERENCE ORGANIZATION NAME AND ADDRESS
PAHO

8. SUPPLEMENTARY NOTES *(Sponsoring Organization, Publishers, Availability)*

9. ABSTRACT

(HEALTH R & D)

10. CONTROL NUMBER	11. PRICE OF DOCUMENT
PN-AAC-785	
12. DESCRIPTORS	13. PROJECT NUMBER
	14. CONTRACT NUMBER: CSD-3357 Res.
	15. TYPE OF DOCUMENT

AID 590-1 (4-74)

CSD-3357 Res.
PN-AAC-785

INFECCION EN LA MUJER EMBARAZADA Y SU INFLUENCIA EN EL PRODUCTO DE LA CONCEPCION[1]

Dr. Juan José Urrutia[2]

Dr. Leonardo J. Mata[3]

[1] Trabajo financiado por el Grant CSD-3357 de la AID y por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala.

[2] Jefe, División de Biología Ambiental, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), Guatemala.

[3] Director, Instituto de Investigación en Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro, Costa Rica.

troducción

La mujer embarazada está sujeta a una serie de cambios de ɔo nutricional, bioquímico, metabólico y endocrinológico. Du- ıte el embarazo, estos procesos pueden permanecer sin alteración ɔien ser aumentados o suprimidos (5). Por otra parte, una in- :ción produce muchas respuestas específicas en el hospedero (4, 7,8,46,51,58). Cuando la infección se desarrolla en una mujer ɔarazada, los procesos maternos pueden no ser alterados o bien ɜtrar respuestas de tipo sinergístico o antagónico, como conse- ɜncia de la combinación de ambos estímulos (5). El resultado ıal, puede tener efectos perjudiciales para la madre, el feto o :a ambos.

Se conoce muy poco sobre los mecanismos que conllevan a la ɔducción del daño fetal, a consecuencia de los procesos infeccio- ı durante el embarazo. La mayoría de los estudios orientados a :udiar las causas del bajo peso al nacer como consecuencia de la ɔrivación fetal, han sido orientados a estudiar diferentes va- ıbles maternas, en especial el estado nutricional (43). Entre ı variables ambientales que afectan a la mujer embarazada, la :ección durante el embarazo ha sido poco estudiada y a la fecha cuenta únicamente con información aislada sobre la incidencia infecciones intrauterinas en países industrializados. Se acepta

que la infección en la mujer embarazada puede afectar al producto de la concepción por medio de tres mecanismos: 1) enfermedad materna; 2) infección severa de la placenta ocasionando defectos en el intercambio materno-fetal, interfiriendo de esta manera con el desarrollo fetal normal; 3) invasión directa del feto ocasionando malformaciones, anomalías, defecto en el crecimiento y muerte fetal (29).

El presente trabajo tiene por objeto, hacer una revisión de los mecanismos involucrados en la infección congénita así como su relación con el bajo peso al nacer.

Infección materna

Ciertas infecciones en la mujer embarazada, pueden causar daño fetal sin que haya infección en el feto. Los cambios bioquímicos, fisiológicos y hormonales que ocurren durante el embarazo, aumentan la susceptibilidad de la embarazada a las infecciones. La asociación de infección en un hospedero mal nutrido puede iniciar una serie de procesos que actúan sinergística o antagónicamente, los cuales pueden ser dañinos al feto (5). Se ha reportado que enfermedades tales como la viruela, hepatitis y poliomielitis, tienen más complicaciones y alta mortalidad en mujeres embarazadas (10, 19,33,55,62). La infección provoca en el hospedero una serie de respuestas metabólicas no específicas, las cuales tienen consecuencias nutricionales adversas. Estos cambios suceden aún en

el hospedero bien nutrido. Los daños producidos por la infección son: reducción en la ingesta de nutrimentos, disminución en la absorción intestinal, aumento en las pérdidas de nitrógeno, secuestración de nutrimentos y desviación de los productos biosintéticos normales (5,45,58). Estos daños pueden ser aún mayores en regiones en donde el hospedero es desnutrido o bien está sujeto a regímenes dietéticos marginales, observándose entonces un efecto sinergístico entre la infección y el mal estado nutricional (58).

Otro mecanismo por el cual la infección puede afectar al feto indirectamente, es a través de productos de bacterias, tales como las endo y exotoxinas. Se ha mostrado que las infecciones de las vías urinarias durante el embarazo, están asociadas a prematuridad y alta mortalidad perinatal (37). Las bacterias productoras de enterotoxinas, en la luz intestinal (diarreas toxigénicas), pueden disminuir la absorción intestinal de los nutrimentos, o bien disminuir el flujo sanguíneo a los tejidos viscerales y pélvicos (5). También las endotoxinas bacterianas tienen efectos vasculares al igual que otros efectos en el metabolismo intermediario del hospedero (71).

En todas estas enfermedades, se acepta que hay una disminución en el paso de nutrimentos de la madre al feto, como consecuencia de las alteraciones que afectan al flujo y la composición de la sangre materna a nivel de las vellosidades placentarias.

A la fecha se conoce muy poco sobre la patofisiología de este mecanismo. Además es probable que existan otros mecanismos mediados por quininas, prostglandinas, linfotoxinas y otras sustancias biológicamente activas, que son descargadas en los fluidos intracelulares, durante los estados de inflamación o infección (5). De esta manera podría esperarse que esta deprivación a nivel de la madre, afecte al producto de la concepción causando una deprivación fetal inespecífica cuya principal manifestación sería el retardo en el crecimiento.

Infección fetal

Hipotéticamente existen por lo menos cinco puntos a nivel de los cuales el feto puede ser infectado (52):

1. Huevo no fertilizado o epitelio germinal

Se sospecha que el virus de las paperas y los virus Coxsackie B pueden infectar los ovarios; sin embargo, a la fecha no se ha establecido que este mecanismo ocurra en humanos (52).

2. Huevo fertilizado o blastocisto

El huevo fertilizado es muy susceptible a la infección viral. Se han demostrado partículas de tipo C asociadas a leucemia en células de blastocistos de embriones de ratón (69) y en placentas humanas (35). También se ha encontrado infección del blastocisto por el virus Parainfluenza 1 (66). Será muy difícil demostrar

este tipo de infección, ya que la muerte del embrión afectado ocurre en una época en que es poco probable que se practique el diagnóstico del embarazo (52).

3. Endometrio intrauterino

Existe la posibilidad de que un absceso bacteriano o un quiste toxoplásmico pueda romperse a nivel de la placenta; sin embargo, esto no ha sido demostrado (52).

4. Infección a través de la placenta

Antes de que un agente logre alcanzar al feto deben ocurrir varios eventos. En primer lugar se necesita una efectiva exposición al agente, para que éste logre multiplicarse y establecer un estado de viremia, bacteremia o parasitemia. Se necesita además, que el agente infecte la placenta; sin embargo, no es necesario que haya placentitis, ya que se ha demostrado que puede haber infección intrauterina transplacentaria en presencia de membranas sanas (29). Después que el agente pasa la barrera placentaria, el feto puede ser infectado ya sea directamente por medio de la circulación fetal, o bien por una diseminación contigua a través de las membranas.

5. Infección ascendente

La infección fetal por medio de este mecanismo, puede ocurrir por contaminación del recién nacido durante su paso por el canal

del parto. Un segundo mecanismo es por invasión de la cavidad amniótica por los agentes infecciosos localizados en la vagina, cuando hay ruptura prematura de las membranas, o también a través de las membranas intactas cuando el parto es prolongado.

El evento crítico en el desarrollo de este síndrome, es la ruptura de membranas. Cuando sucede 24 horas antes del parto, el riesgo de infección aumenta del 6 al 24 por ciento (9). Sin embargo, en no todos los casos resulta una infección bacteriana. Se ha sugerido que el líquido amniótico contiene factores que previenen que las bacterias produzcan enfermedad (22). Es probable que estas sustancias sean lisozima, transferrina, inmunoglobulinas y Beta-lisinas. La neumonía es la resultante más común asociada a este síndrome, a consecuencia probablemente de la aspiración de líquido amniótico.

Agentes infecciosos que pueden infectar al feto

Los agentes que pueden infectar al feto son bastante numerosos. En el Cuadro I se muestran los microorganismos que causan infección fetal tanto por vía transplacentaria como por vía ascendente.

Patogenia de la infección fetal

1. Infección por bacterias

El mecanismo más común, por medio del cual las bacterias infectan al feto, es el paso del agente de la circulación materna a

las vellosidades placentarias. Las bacterias entéricas, en especial Escherichia coli al causar pielonefritis, son los agentes más comúnmente involucrados en la infección fetal por la vía hematógena. Aún no se ha demostrado el mecanismo por el cual estas bacterias dañan al feto. Se ha postulado, que el daño puede ser indirecto, mediado por endotoxinas, las cuales pueden alterar la permeabilidad placentaria (47) o bien producir contracciones uterinas que son capaces de iniciar un trabajo prematuro del parto (36,72). Además, se ha postulado que las bacterias que producen pielonefritis, pueden producir bacteremia y de esta manera alcanzan al feto (70).

Lysteria monocytogenes es más comúnmente transmitida al feto por vía ascendente; también sucede infección transplacentaria con placentitis. Si la infección ocurre durante la primera mitad del embarazo, la resultante es aborto, pero si ocurre durante la segunda mitad, puede haber muerte fetal, parto prematuro o enfermedad neonatal (52).

La infección congénita por Treponema pallidum, a través de la placenta, ocurre durante el estado secundario de la sífilis cuando se presenta espiroquetemia. A pesar de que los treponemas infectan al feto a cualquier edad del embarazo en que ocurra la enfermedad materna, la enfermedad fetal se presenta cuando la infección en la madre ocurre después del quinto mes de embarazo; esto es a consecuencia de que el cambio patológico de la sífilis congénita es el

de una respuesta inflamatoria, relacionada al desarrollo de células fetales productoras de anticuerpos (18,50,52,63).

La infección fetal por Vibrio fetus, se ha reportado en pocos casos. Se supone que el hombre adquiere la infección de material animal infectado y que la transmite a la mujer por vía venérea (20); hay evidencia de infección de la placenta por vía hematógena, siendo ésta la manera en que se infecta el feto (32).

Rara vez se infecta el feto con Mycobacterium tuberculosis, aún en los casos de tuberculosis materna en que la placenta contiene áreas caseosas. Se asume que esta resistencia relativa es a consecuencia de la baja tensión del oxígeno de la sangre fetal.

Mycoplasma hominis y las cepas T. de Mycoplasma se han asociado causalmente con abortos (40) y con prematuridad (11,38). Se ha especulado que la infección fetal sucede por vía hematógena (40). Además se ha encontrado una correlación negativa entre la presencia de Mycoplasma en las madres y el peso del recién nacido (11,38).

2. Infección por protozoos

La infección fetal por Toxoplasma gondii, solamente puede ocurrir en mujeres que son infectadas por primera vez por este protozoo durante el embarazo (1,54). La mayoría de los casos de toxoplasmosis en la mujer embarazada son asintomáticos (21). Cuando la infección primaria en la madre ocurre durante el primero y segundo trimestre, el 25 por ciento de los fetos son infectados;

el porcentaje de infección fetal aumenta a 40 por ciento durante el tercer trimestre. Sin embargo, el daño fetal se observa más frecuentemente durante los primeros 6 meses de embarazo, cuando la infección del producto tiene mayor oportunidad de dañar el sistema nervioso central (52). El daño fetal por toxoplasmosis puede explicarse en relación a la respuesta inflamatoria por la presencia del Toxoplasma en el cerebro; incluso se sugiere que este proceso continúa después del nacimiento (52,56).

El daño fetal por los parásitos de la malaria en especial P. falciparum es mediado principalmente por daño en la placenta (34,44). A pesar de la alta frecuencia de la malaria placentaria en las áreas palúdicas, la infección congénita por malaria es únicamente de 0.3 por ciento (3,16).

3. Infección por virus

Para que los agentes virales infecten al feto es necesario que exista una prolongada viremia en la madre. Por consiguiente el riesgo de infección fetal existe principalmente en los casos de infección primaria materna.

El 90 por ciento de los fetos expuestos a viremia materna por el virus de la rubeola resultan infectados (53,65). Sin embargo, la presencia del síndrome de rubeola congénita depende de la edad del feto, el nivel de la viremia y la respuesta celular a la infección. Basado en lo anterior puede concluirse que la rubeola

congénita es el resultado de la viremia materna que sucede en la ausencia de anticuerpos humorales. Además se ha sugerido que la inmunidad celular a la rubeola está disminuída durante el embarazo y que esto puede contribuir a la diseminación del virus al feto, precedida por infección de la placenta (52). Después que el virus ha infectado al feto, se establece una infección crónica no lítica. El mecanismo de la teratogenia del virus de la rubeola es principalmente el resultado de una infección directa con destrucción de células durante un período crítico de la organogénesis.

Existe evidencia para asumir que la infección fetal por citomegalovirus sucede únicamente durante la infección primaria en la madre, la cual está asociada con una tasa de infección fetal de aproximadamente 50 por ciento (17,27,39,48). Al igual que en el caso de la rubeola, se necesita que previo a la infección fetal, haya infección placentaria (49). El mecanismo de daño fetal aún no está claramente definido. Ya que el citomegalovirus es lítico, el daño fetal puede ser por destrucción de células. Se ha demostrado que los niños con infección congénita por CMV tienen menos células que los niños normales (59).

La mayoría de las infecciones neonatales por <u>Herpes virus hominis</u> Tipo 2 son adquiridas, ya sea como una infección ascendente después de la ruptura de las membranas, o durante el paso del feto por el canal del parto. Recientemente se ha reportado la

transmisión transplacentaria de este agente causando malformaciones fetales tales como microcefalia, calcificaciones cerebrales, microftalmia, y displasia retiniana (59).

La poliomielitis durante el primer trimestre del embarazo puede resultar en aborto o muerte fetal (62). La infección por este virus en la fase final del embarazo puede ocasionar parto prematuro, o bien enfermedad clínica manifiesta en el recién nacido. Además, se ha encontrado una alta incidencia de niños con bajo peso al nacer en madres que tuvieron poliomielitis durante los primeros meses del embarazo. La mortalidad fetal por poliomielitis se ha reportado entre 19 a 22 por ciento (55,62).

La infección congénita por los virus Coxsackie B se manifiesta por meningoencefalitis, miocarditis y hepatitis (12,14); se cree que hay una patogenicidad mayor por estos virus especialmente en los últimos meses del embarazo. Los tipos 3 y 4 de los virus Coxsackie B son los que se han asociado más frecuentemente con anomalías congénitas.

Se ha demostrado que hay transmisión placentaria del virus de la influenza (73). La infección severa durante el principio del embarazo puede resultar en aborto; además, hay evidencia de que este agente puede producir anomalías del sistema nervioso central (25,41). Recientemente, se ha reportado una asociación entre el

virus de la influenza del tipo asiático de la epidemia de 1957 y desarrollo subsecuente de leucemia en niños que nacieron de madres que sufrieron la influenza durante el embarazo (26). Sin embargo, no se ha aclarado si ésta es una relación directa con el virus de la influenza o bien es a consecuencia de las drogas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad (15).

Aunque las paperas durante el embarazo se han relacionado causalmente con abortos y con fibroelastosis endocárdica (23), su teratogenicidad no ha sido comprobada totalmente (28).

Se ha reportado que la varicela durante las primeras semanas del embarazo puede producir abortos. Sin embargo, la muerte fetal puede ser secundaria a la morbilidad materna (30). No hay evidencia que la varicela durante el embarazo produzca daños congénitos.

La infección transplacentaria por el virus de la viruela ocurre con frecuencia y resulta en abortos y enfermedad congénita (19).

Aún no se ha dilucidado si el antígeno asociado a la hepatitis pasa la barrera placentaria, a pesar de que se han reportado lesiones placentarias, compuestas de depósitos de pigmentos de bilirrubina (2,57).

Dentro de la patogenia de las infecciones intrauterinas aún no se ha dilucidado su efecto en el crecimiento intrauterino. Reportes previos, han mostrado una asociación entre bajo peso al

nacer e infección congénita por rubeola, toxoplasmosis y citomegalovirus (61). Sin embargo, en un estudio reciente, Sever analizó la relación entre bajo peso al nacimiento de niños de una sociedad industrializada y 11 agentes infecciosos (Coxsackie virus B_3 y B_4, Influenza A, Paperas, Rubeola, Sarampión, Varicela, Citomegalovirus, Herpes virus hominis Tipo 1 y 2, y Toxoplasma gondii), sin encontrar ninguna relación causal (60). En la actualidad únicamente se ha aceptado una asociación causal entre infección durante el embarazo y bajo peso al nacer, con infecciones urinarias de la madre y con infección fetal por las cepas T de mycoplasma (11,37).

Incidencia de enfermedades infecciosas en la embarazada en países subdesarrollados y su influencia en el crecimiento fetal

A la fecha se conoce muy poco sobre la frecuencia de infección en la mujer embarazada, tanto en países desarrollados como en los subdesarrollados. A continuación se presenta la incidencia de enfermedades infecciosas en 209 embarazadas y su influencia en el crecimiento intrauterino. El estudio se realizó en Santa María Cauqué, comunidad indígena de 1500 habitantes, localizada en el altiplano de Guatemala a 1960 metros de altitud (45). La información se obtuvo prospectivamente en mujeres embarazadas, estudiadas desde el inicio al final del embarazo. La morbilidad fue recopilada por un médico, quien visitó semanalmente a las mujeres para

determinar su estado de salud. Las visitas a las mujeres enfermas se repitieron cada dos o tres días para determinar la duración y la severidad de los episodios de enfermedad. Las visitas se iniciaron alrededor de la octava semana de gestación, tan pronto se diagnosticó el embarazo; la información sobre las enfermedades que ocurrieron entre la fecha del último período menstrual y la de la identificación del embarazo, se obtuvo en forma retrospectiva. Además se practicó una vigilancia especial para determinar la incidencia real de las infecciones urinarias, por medio de la identificación de las bacteriurias significativas. Con este propósito se cultivó orina de las mujeres, obtenida por el método del especimen limpio, siguiendo métodos estándares (36); los cultivos se practicaron cada 4 semanas, considerándose positivos únicamente aquellos casos que demostraron tener 100,000 ó más bacterias gram negativo por mililitro de orina. Todos los casos positivos fueron confirmados con un segundo cultivo de orina practicado 24 horas después del primero. Para el análisis de los datos que se presentan se incluyeron únicamente mujeres que fueron estudiadas desde la concepción hasta el final del embarazo.

El Cuadro II, muestra la incidencia de enfermedad durante el embarazo. Llama la atención la alta incidencia de los procesos infecciosos. Las infecciones respiratorias fueron las más frecuentes estando afectado el tracto respiratorio superior tres veces

más que el inferior. La enfermedad diarreica fue la segunda en frecuencia. Los síntomas de infección urinaria se encontraron en la cuarta parte de las embarazadas, mientras que las bacteriurias significativas se identificaron en el 21 por ciento de los embarazos. Es interesante observar que la incidencia de las enfermedades fue mayor durante el segundo y tercer trimestre, indicando una mayor susceptibilidad durante los últimos meses de la gestación.

La duración de las enfermedades se presentan en el Cuadro III. La duración mayor correspondió a las infecciones del tracto respiratorio. Aunque las diarreas fueron frecuentes, su duración fue corta. La duración de las infecciones urinarias fue determinada clínicamente por la duración de los síntomas; la duración de las bacteriurias fue mucho mayor; los datos preliminares han mostrado que la duración promedio de ellas fue de alrededor de 8 semanas (67). Al igual que en la incidencia, se encontró que la duración fue mayor conforme aumentó el tiempo de gestación. En promedio, las mujeres mostraron un total de 21 días de enfermedad infecciosa durante el embarazo.

Se determinó el porcentaje de mujeres que estuvieron libres de enfermedad durante el embarazo, el cual fue del 17 por ciento. Por el otro lado, el 52 por ciento tuvieron entre 1 y 2 episodios de enfermedad; el 22 por ciento entre 3 y 4 y el 9 por ciento entre 5 y 6 episodios de enfermedad.

Lo anterior muestra que la mujer embarazada en el área rural está sujeta a una fuerza de infección muy grande y que en promedio la mujer embarazada está enferma durante 8 por ciento de la duración del embarazo. Además se ha encontrado que la frecuencia de infección vaginal y de infección intestinal es muy alta; también se ha encontrado que la seroconversión a citomegalovirus, herpes virus hominis y Toxoplasma gondii durante el embarazo es más alta que lo reportado para países industrializados (68).

Con el objeto de estudiar la relación entre la fuerza de infección y su efecto sobre el producto de la concepción, se estudió la incidencia de enfermedades infecciosas en relación al peso de los recién nacidos, los cuales se agruparon arbitrariamente en tres categorías. Estos resultados se muestran en el Cuadro IV. Unicamente se encontraron diferencias significativas en la incidencia de bacteriurias, encontrándose que el 27 por ciento de las embarazadas que produjeron niños con un peso menor de 2300 g tuvieron bacteriuria significativa en el curso del embarazo. En el Cuadro V se presenta la frecuencia de madres sanas y enfermas que se observaron para cada categoría de recién nacidos. De nuevo, únicamente, se encontraron diferencias significativas para bacteriurias, encontrándose que el 29 por ciento de las mujeres tuvieron por lo menos una infección urinaria durante el embarazo.

Lo anterior demuestra que las infecciones urinarias son las únicas enfermedades infecciosas que pueden incriminarse directamente como responsables en la causalidad del retardo del crecimiento intrauterino. Sin embargo, la importancia de las otras infecciones no puede descartarse. Es probable que la alta carga de infecciones que soportan las embarazadas, tenga efectos negativos sobre su estado nutricional. Como se explicó al principio de este capítulo, en la sección de infección materna, la infección produce daños específicos. El hecho de que la incidencia y duración de las enfermedades sea mayor durante el tercer trimestre de la gestación, período que coincide con la época del mayor incremento en el peso del producto de la concepción, indica que la enfermedad puede tener un efecto negativo sobre el crecimiento y desarrollo del feto. En el área del estudio, se ha encontrado que el 30 por ciento de los recién nacidos a término tienen un peso al nacer por debajo de 2500 g, y que el 42 por ciento de los niños nacen con niveles elevados de IgM, como resultado de la estimulación antigénica <u>in utero</u> (45,67). Además debe considerarse que las embarazadas tienen una ingesta dietética deficiente. La asociación sinergística de ambos factores, debe producir un daño aún mayor. Es indudable que la contribución de las infecciones en el desarrollo fetal no puede estudiarse independientemente de otros factores ambientales en especial la nutrición. Sin embargo, la información que se presenta,

debe ser motivo suficiente, para permitir que la planificación de la atención prenatal en los países subdesarrollados se haga en base a la patología prevalente en el área y que se considere a las enfermedades infecciosas como uno de los factores que interfieren negativamente con la reproducción.

BIBLIOGRAFIA

1. Alford, C.A. Jr, Foft, J.W., Blankenship, W.J., et al: Subclinical central nervous system disease of neonates: A prospective study of infants born with increased levels of IgM. J. Pediatr., 75:1167-1178, 1969.

2. Aziz, M.A., Khan, G., Khanum, T., et al: Transplacental and postnatal transmission of the hepatitis associated antigen. J. Infect. Dis., 127:110-112, 1973.

3. Baroff, L.: Congenital malaria. Morbidity and Mortality, 24:322, 1975.

4. Beisel, W.R.: Nutrient wastage during infection. En: Proceedings of the IX International Congress of Nutrition, México 1972, 153-160, 1975.

5. Beisel, W.R.: Synergistic effects of maternal malnutrition and infection on the infant. Recommendations for prospective studies in man. Am. J. Dis. Child., 128:571-574, 1975.

6. Beisel, W.R., Goldman, R.F., Joy, R.J.T.: Metabolic balance studies during induced hyperthermia in man. J. Appl. Physiol., 24:1, 1968.

7. Beisel, W.R., Rapoport, M.I. Interrelationships between adrenocortical functions and infectious illness. New Engl. J. Med., 280:541, 1969.

8. Beisel, W.R., Sawyer, W.D., Ryll, E.D., et al: Metabolic effects of intracellular infections in man. Ann. Intern. Med. 67:744, 1967.

9. Blanc, W.A.: Pathways of fetal and early neonatal infections. J. Pediatr. 59:473-496, 1961.

10. Borhanmanesh, F., Haghighi, P., Hekmat, K., et al: Viral hepatitis during pregnancy: Severity and effect of gestation. Gastroenterology, 64:304-312, 1973.

11. Braun, P., Lee, Y.-H., Klein, J.O., et al: Birth weight and genital mycoplasmas in pregnancy. New Engl. J. Med., 284: 167-171, 1971.

12. Brightman, V.J., Scott, T.F., Westphal, M., et al: An outbreak of Coxsackie B-5 virus infection in a newborn nursery. J. Pediatr., 69:179-192, 1966.

13. Brunell, P.A.: Placental transfer of varicella-zoster antibody. Pediatrics, 38:1034-1038, 1966.

14. Burch, G.E., Sun, S.C., Chu, K.C., et al: Interstitial and Coxsackie B myocarditis in infants and children. A comparative histologic and immunofluorescent study of 50 autopsied hearts. JAMA, 203:1-8, 1968.

15. Butler, N.R.: The epidemiological approach to intrauterine infection. Intrauterine infections, Ciba Foundation Symposium 10, (new series), Associated Scientific Publishers, 1973, pp. 151-163.

16. Covell, Sir G.: Congenital malaria. Trop. Dis. Bull., 47: 1147-1167, 1950.

17. Cytomegalovirus infection in the northwest of England: A report on a two-year study, collaborative study. Arch. Dis. Child., 45:513-522, 1970.

18. Dippel, A.L.: The relationship of congenital syphilis to abortion and miscarriage and the mechanism of intrauterine protection. Am. J. Obstet. Gynecol., 47:369-379, 1944.

19. Dixon, C.W.: Smallpox in Tripolitania, 1946; epidemiological and clinical study of 500 cases, including trials of penicillin treatment. J. Hyg., 46:351-377, 1948.

20. Eden, A.N.: Perinatal mortality caused by Vibrio fetus. J. Pediatr., 68:297-301, 1966.

21. Frenkel, J.K., Ruiz, A.: Toxoplasmosis humana. Una revisión. Acta Médica Cost., 16:5-73, 1973.

22. Galask, R.P., Snyder, I.S.: Antimicrobial factors in amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gynecol., 106:59-65, 1970.

23. Greenberg, M.W., Beilly, J.S.: Congenital defects in the infant following mumps during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 57:805-806, 1949.

24. Gruenwald, P.: Pathology of the deprived fetus and its supply line, en "Size at Birth", Elsevier-Excerpta Medica, North Holland. Associated Scientific Publishers, Amsterdam, Oxford, New York, 1974, pp. 3-19 (Ciba Foundation Symposium 27, new series).

25. Hakosalo, J., Saxen, L.: Influenza epidemic and congenital defects. Lancet, 2:1346-1347, 1971.

26. Hakulinen, T., Hovi, L., Karkinen-Jääskeläinen, M.: Association between influenza during pregnancy and childhood leukaemia. Br. Med. J., 4:265-267, 1973.

27. Hanshaw, J.B., Schultz, F.W., Melish, M.M., et al: Congenital cytomegalovirus infection: Ciba Foundation Symposium, No. 10 (new series), Amsterdam, Elsevier Publishing Co., 1973.

28. Hardy, J.B.: Viral infection in pregnancy: a review. Am. J. Obstet. Gynecol., 93:1052-1065, 1965.

29. Harris, R.E.: Viral teratogenesis: A review with experimental and clinical perspectives. Am. J. Obstet. Gynecol., 119:996-1008, 1975.

30. Harris, R.E., Rhoades, E.R.: Varicella pneumonia complicating pregnancy. Report of a case and review of literature. Obstet. Gynecol., 25:734-740, 1965.

31. Hashimi, A., Carruthers, M.M., Wolf, P., et al: Congenital infections with reovirus. J. Exp. Med., 124:33-46, 1966.

32. Hood, M., Todd, J.M.: Vibrio fetus: A cause of human abortion. Am. J. Obstet. Gynecol., 80:506-508, 1960.

33. Horne, P.: Poliomyelitis in pregnancy; 20-year report from Los Angeles County, California. Obstet Gynecol., 6:121-137, 1955.

34. Jellife, E.F.P.: Placental malaria and foetal growth failure, en "Nutrition and Infection", edited by Wolstenholme, G.E.W. & O'Connor M., London, Great Britain, J.C.A. Churchill, Ltd., 1967, pp. 18-35.

35. Kalter, S.S., Helmke, R.J., Heberling, R.L., et al: C-type particles in normal human placentas. J. Natl. Cancer Inst. 50:1081-1083, 1973.

36. Kass, E.H.: Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. Ann. Intern. Med., 56:46-53, 1962.

37. Kass, E.H., Zinner, S.H.: Bacteriuria and pyelonephritis in pregnancy, en "Obstetric and Perinatal Infection", edited by Charles, D., Finland, M., Philadelphia, Lea & Febiger, 1973, Capítulo 21.

38. Klein, J.O., Buckland, D., Finland, M.: Colonization of new-born infants by mycoplasmas. New Engl. J. Med., 280:1025-1030, 1969.

39. Kriel, R.L., Gates, G.A., Wulff, H., et al: Cytomegalovirus isolations associated with pregnancy wastage. Am. J. Obstet. Gynecol., 106:885-892, 1970.

40. Kundsin, R.B., Driscoll, S.G., Minc, P.M.L.: Strain of Mycoplasma associated with human reproductive failure. Science, 157:1573-1574, 1967.

41. Lapinleimu, K., Koskimies, O., Cantrell, K., et al: Viral antibodies in mothers of defective children. Teratology, 5: 345-351, 1972.

42. Larsen, B., Snyder, I.S., Balask, R.P.: Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. I. In vitro evidence for bacterial growth inhibiting activity. Am. J. Obstet. Gynecol., 119:492-496, 1974.

43. Lechtig, A., Delgado, H., Lasky, R., et al: Maternal nutrition and fetal growth in developing countries. Am. J. Dis. Child., 129:571-574, 1975.

44. Maegraith, B.G.: Pathological process in malaria and Black-Water fever. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1948.

45. Mata, L.J., Urrutia, J.J., Cáceres, A., et al: The biological environment in a Guatemalan rural community. En: "Proceedings of the Western Hemisphere Nutrition Congress III", Miami, Florida, August-September, 1971, pp. 257-264, 1972.

46. Mata, L.J., Urrutia, J.J., García, B.: Malnutrition and infection in a rural village of Guatemala. En: Proceedings of the IX International Congress of Nutrition, México, 1972, 2:175-192, 1975.

47. McKell, W.M., Helseth, H.K., Brunson, J.G.: Influence of endotoxin on the placental-fetal barrier, abstracted. Fed. Proc., 19:246, 1960.

48. Monif, G.R.G., Egan, E.A. II, Held, B., et al: The correlation of maternal cytomegalovirus infection during varying stages in gestations with neonatal involvement. J. Pediatr., 80: 17-20, 1972.

49. Naeye, R.L.: Cytomegalic inclusion disease. Am. J. Clin. Pathol., 47:738-744, 1967.

50. Oppenheimer, E.H., Hardy, J.B.: Congenital syphilis in the newborn infant: Clinical and Pathological observations in recent cases. Johns Hopkins Med. J., 129:63-82, 1971.

51. Pekarek, R.S., Beisel, W.R.: Redistribution and sequestering of essential trace elements during acute infection. En: Proceedings of the IX International Congress of Nutrition, México, 1972, pp. 183-188, 1975.

52. Plotkin, S.A.: Routes of fetal infection and mechanisms of fetal damage. Am. J. Dis. Child., 129:444-449, 1975.

53. Rawls, W.E., Desmyter, J., Melnick, J.L.: Serologic diagnosis and fetal involvement in maternal rubella: Criteria for abortion. JAMA, 203:627-631, 1968.

54. Remington, J.A.: Toxoplasmosis, en "Obstetric and Perinatal Infections", editado por Charles, D., Finland, M., Philadelphia, Lea & Febiger, 1973, Capítulo 3.

55. Rindge, M.E.: Poliomyelitis in pregnancy. A report of 79 cases in Connecticut. New Engl. J. Med., 256:281-285, 1957.

56. Saxon, S.A., Knight, W., Reynolds, W., et al: Intellectual deficits in children born with subclinical congenital toxoplasmosis: A preliminary report. J. Pediatr. 82:792-797, 1973.

57. Schweitzer, J.L., Wing, A., McPeak, C., et al: Hepatitis and hepatitis associated antigen in 56 mother-infant pairs. JAMA, 220:1092-1095, 1972.

58. Scrimshaw, N.S., Taylor, C.E., Gordon, J.E.: Interactions of nutrition and infection. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1968, 329 p. (WHO Monograph Series No. 57).

59. Sever, J.L.: Virus infections and malformations. Fed. Proc., 30:114-117, 1971.

60. Sever, J.L., Fuccillo, D.A., Ellenberg, J., et al: Infection and low birth weight in an industrialized society. Am. J. Dis. Child., 129:557-558, 1975.

61. Sever, J.L., Hardy, J.B., Nelson, K.B., et al: Rubella in the collaborative perinatal research study: II. Clinical and laboratory findings in children through 3 years of age. Am. J. Dis. Child., 118:123-132, 1969.

62. Siegel, M., Greenberg, M.: Incidence of poliomyelitis in pregnancy. New Engl. J. Med., 253:841-847, 1955.

63. Silverstein, A.M.: Immunological maturation in the foetus, in ontogeny of acquired immunity. A Ciba Foundation Symposium. Amsterdam, Elsevier Publishing, Co., 1972, pp. 17-34.

64. Stern, H., Tucker, S.M.: Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy. Br. Med. J., 2:268-270, 1973.

65. Thompson, K.M., Tobin, J.O.: Isolation of rubella virus from abortion material. Br. Med. J., 1:264-266, 1970.

56. Tuffrey, M., Zisman, B., Barnes, R.D.: Sendai (parainfluenza 1) infection of mouse eggs. Br. J. Exp. Pathol., 53:638-640, 1972.

57. Urrutia, J.J.: Infecciones urinarias en mujeres embarazadas de un área rural de Guatemala. (Manuscrito en preparación).

8. Urrutia, J.J., Mata, L.J., Trent, F., et al.: Infection and low birth weight in a developing country. A study in an Indian village of Guatemala. Am. J. Dis. Child., 129:558-561, 1975.

9. Vernon, M.L., Lance, W.T., Huebner, R.J.: Prevalence of type C particles in visceral tissues of embryonic and newborn mice. J. Natl. Cancer Inst., 51:1171-1174, 1973.

). Wallach, E.E., Brody, J.I., Oski, F.A.: Fetal immunization as a consequence of bacilluria during pregnancy. Obstet. Gynecol., 33:100-105, 1969.

.. Wannemacher, R.W., Jr., DuPont, H.L., Pekarek, R.S., et al.: An endogenous mediator of depression of amino acids and trace metals in serum during typhoid fever. J. Infect. Dis., 126: 77-86, 1972.

Wren, B.G.: Subclinical urinary infection in pregnancy. Med. J. Australia, 1:1220-1226, 1969.

73. Yawn, D.H., Pyeatte, J.C. Joseph, J.M., et al.: Transplacental transfer of influenza virus. JAMA, 216:1022-1023, 1971.

Cuadro I

Microorganismos que producen infección intrauterina

Agentes	Infección trasplacentaria		Infección por vía ascendente
	Comprobada	Probable	
Bacterias	*Escherichia coli* y otras Enterobacterias *Listeria monocytogenes* *Treponema pallidum* *Vibrio fetus* *Mycobacterium tuberculosis* *Brucella melitensis*	*Vibrio cholerae* *Mycobacterium leprae* *Borrelia recurrentis* Leptospira, Estafilococo Estreptococo, Neumococo	Enterobacterias *Staphylococcus aureus* *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus faecalis* Estreptococo del grupo A y B *Listeria monocytogenes* *Neisseria gonorrhoeae* *Mycobacterium tuberculosis*
Hongos	*Candida albicans* *Coccidioides immitis*		*Candida albicans*
Protozoos	*Plasmodium spp.* *Toxoplasma gondii* *Trypanosoma cruzi*		*Pneumocystis carinii* *Schistosoma spp.*
Mycoplasmas	*Mycoplasma hominis* Cepas T de Mycoplasma		Cepas T de Mycoplasma
Virus	*Citomegalovirus* Rubeola *Herpes virus hominis* tipo 2 Varicela Viruela Vaccinia Poliovirus Encefalomielitis equina del oeste	*Virus coxsackie B* Hepatitis B Paperas Sarampión Influenza Coriomeningitis linfocítica Encefalomielitis equina venezolana	*Citomegalovirus* *Herpes virus hominis* tipo 2

Cuadro II

Incidencia de enfermedades infecciosas durante el embarazo[1]

Santa María Cauqué, enero 1972-octubre 1975

Trimestre del embarazo	Infección respiratoria Superior	Infección respiratoria Inferior	Enfermedad diarreica	Otras enfermedades[2]	Infección urinaria Clínica	Infección urinaria Bacteriuria[3]
1	58(28)[4]	11(5)	12(6)	9(4)	7(3)	12(~~5.8~~ 6)
2	78(38)	21(10)	20(10)	9(4)	16(8)	15(7.2)
3	83(40)	30(15)	41(20)	18(9)	28(14)	17(8.2)
Incidencia por 100 embarazos	219(106)	62(30)	73(36)	36(17)	51(25)	44(21.2)

1 Información obtenida de 209 mujeres estudiadas longitudinalmente desde la concepción hasta el nacimiento.

2 Conjuntivitis, otitis media, estomatitis, infecciones cutáneas.

3 ≥ 100,000 bacterias por mililitro de orina.

4 Número de episodios (porcentaje redondeado).

Cuadro III

Duración de las enfermedades infecciosas durante el embarazo[1]

Santa María Cauqué, enero 1972-octubre 1975

Trimestre del embarazo	Infección respiratoria		Enfermedad diarreica			Otras enfermedades[2]	Infección urinaria[3]
	Superior	Inferior	Sin moco	Con moco y/o sangre	Total		
1	2.8[4]	.9	.2	.0	.2	.4	.4
2	3.5	1.3	.5	.0	.5	.4	.8
3	4.0	2.3	.9	.3	1.2	1.1	1.5
Promedio	3.2	1.5	.6	.1	.7	.6	.9

1 Información obtenida de 209 mujeres estudiadas longitudinalmente desde la concepción hasta el nacimiento.

2 Conjuntivitis, otitis media, estomatitis, infecciones cutáneas.

3 Duración de sintomatología.

4 Días promedio de enfermedad por 100 días de embarazo.

Cuadro IV

Incidencia de enfermedades infecciosas durante el embarazo[1] en relación al peso de los recién nacidos
Santa María Cauqué, enero 1972-octubre 1975

Peso de los recién nacidos (gramos)	No. de madres	Infección respiratoria Superior	Infección respiratoria Inferior	Enfermedad diarreica	Otras enfermedades[2]	Bacteriurias[3]
≤ 2300	44	36(82)[4]	14(32)	11(25)	9(21)	12(27)[5]
2301-2700	78	89(114)	20(26)	26(33)	12(15)	10(13)
≥ 2701	75	86(115)	23(31)	28(37)	15(20)	9(12)
Total	197	211(107)	57(29)	65(33)	36(18)	31(16)

1 Información obtenida de 197 mujeres estudiadas longitudinalmente desde la concepción hasta el nacimiento.

2 Conjuntivitis, otitis media, estomatitis, infecciones cutáneas.

3 ≥100,000 bacterias por mililitro de orina.

4 Número de episodios (porcentaje redondeado).

5 Diferencias estadísticamente significativas (Ji cuadrado = 3.89 $P < 0.05$).

Cuadro V

Frecuencia de madres sanas y enfermas durante el embarazo[1] en relación al peso de los recién nacidos
Santa María Cauqué, enero 1972-octubre 1975

Peso de los recién nacidos (gramos)	Número de madres	Infección respiratoria superior		Infección respiratoria inferior		Enfermedad diarreica		Otras enfermedades[2]		Bacteriurias[3]		Total	
		Sanas	Enfermas	Sanas	Enfermas	Sanas	Enfermas	Sanas	Enfermas	Sanas	Enfermas	Sanas	Enfermas
≤ 2300	44	41[4]	59	77	23	80	20	82	18	71	29	16	84
2301-2700	78	36	64	79	21	74	26	86	14	87	13	21	79
≥ 2701	75	31	69	76	24	73	27	83	17	88	12	14	86
Ji cuadrado		1.32		0.27		1.11		0.31		6.25[5]		1.03	

1 Información obtenida de 197 mujeres estudiadas longitudinalmente dese la concepción hasta el nacimiento.

2 Conjuntivitis, otitis media, estomatitis, infecciones cutáneas.

3 ≥100,000 bacterias por mililitro de orina.

4 Porcentaje redondeado.

5 $P < 0.05$.