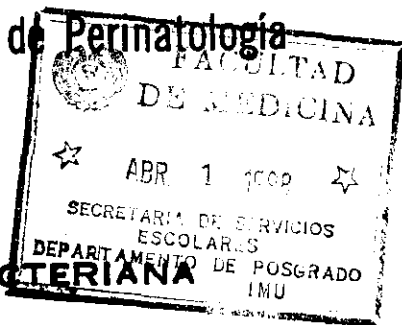


11217 2
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Instituto Nacional de Perinatología



INFECCION BACTERIANA

ASOCIADA A MUERTE FETAL

Castellano

DR. ERNESTO CASTELLAZO MORALES

DR. SAMUEL KARCHMER K.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

PROFESOR TITULAR

T E S I S

Para obtener el Título en la Especialidad de
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

p r e s e n t a:

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZALEZ



Tutora: Dra. María Hernández Trejo
Profesor: titular: Dr. Samuel Karchmer K.

México, D. F.

1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Handwritten signature and number 260775



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A DIOS, EL PADRE CELESTIAL;
AL ETERNO CONSOLADOR, POR
DARME LA FAMILIA QUE TENGO

A MIS PADRES POR TODO SU AMOR,
CARIÑO, PACIENCIA, ORIENTACIÓN
Y SACRIFICIOS PARA HACER DE MI LO
QUE SOY Y DARME FE Y FUERZA EN LA
VIDA Y HACERME UNA MUJER FELIZ.

A MIS HERMANOS POR SER MIS AMIGOS,
Y DARME LOS MEJORES MOMENTOS DE
MI VIDA EN MI HOGAR.

A SERGIO POR SU APOYO, AYUDA,
PACIENCIA Y DARME UN SITIO BAJO EL
CIELO LLENO DE AMOR.

A MIS SUEGROS, JUAN ALBERTO,
ERIKA, BERE Y JUAN CARLOS POR SU
AMISTAD Y CARIÑO SINCEROS.

A MIS MAESTROS POR ENSEÑARME QUE LA
VERDAD LO MISMO QUE LA LIBERTAD SON
LOS DOS PILARES FUNDAMENTALES EN LA
VIDA.

A LA DRA MARIA HERNANDEZ TREJO
POR SU ASESORIA, ENSEÑANZAS Y
AMISTAD. GRACIAS

A MIS COMPAÑEROS POR EL SANTO Y
VENERABLE NOMBRE DE LA AMISTAD

A MIS PACIENTES POR BRINDARME SU
AYUDA PARA MI FORMACION PROFESSIONAL
Y CREER EN MI.

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
POR LA OPORTUNIDAD QUE ME BRINDO

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	4
II. MARCO TEÓRICO.....	6
<i>INFECCIÓN POR Streptococcus DEL GRUPO B</i>	9
Diagnóstico.....	11
Prevención.....	11
Tratamiento.....	12
<i>SÍFILIS</i>	12
<i>INFECCION MATERNA</i>	14
<i>SÍFILIS CONGÉNITA</i>	15
<i>INFECCIÓN POR Mycoplasma - Ureaplasma</i>	17
Tratamiento.....	17
<i>INFECCIÓN POR Chlamydia trachomatis</i>	18
<i>LISTERIOSIS</i>	19
Tratamiento.....	20
<i>TOXOPLASMOSIS</i>	20
<i>MALARIA</i>	21
Tratamiento.....	22
<i>FIEBRE TIFOIDEA</i>	23
Tratamiento.....	24
<i>TUBERCULOSIS</i>	24
Definición.....	25
Etiología.....	25
<i>PRINCIPALES MANIFESTACIONES EN EL EMBARAZO</i>	25
<i>CONSIDERACIONES EN EL FETO Y NEONATO</i>	26
<i>INFECCIONES DE VIAS URINARIAS</i>	27
Efectos de la infección urinaria en el embarazo.....	28
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30

IV. SÍNTESIS DEL PROYECTO.....	31
V. OBJETIVOS.....	31
VI. HIPÓTESIS.....	31
VII. DEFINICIONES OPERATIVAS.....	32
VIII. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.....	34
A) CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	34
a.1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	34
a.2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	34
B) UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL.....	34
b.1) UNIVERSO.....	34
b.2) MUESTRA.....	34
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
X. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES.....	36
VARIABLE DEPENDIENTE.....	36
VARIABLE INDEPENDIENTE.....	36
CO - VARIABLES :.....	36
XI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
A) DEL MATERIAL:.....	37
B) DE LA TOMA DE LAS MUESTRAS:.....	37
XII. RESULTADOS.....	41
<i>Datos de la población estudiada</i>	41
<i>Antecedentes patológicos en las madres</i>	42
<i>Complicaciones obstétricas</i>	42
<i>Resolución del embarazo</i>	43
<i>Resultados bacteriológicos e histopatológicos</i>	43
<i>Resultados fetales</i>	44
XIII. DISCUSIÓN.....	46
XIV. CONCLUSIONES.....	49

Tabla 1. Antecedentes maternos.....	50
Tabla 2. Antecedentes patológicos maternos.....	50
Tabla 3. Diagnóstico histopatológico de placenta.....	51
Tabla 4. Diagnóstico histopatológico de cadáver.....	51
Tabla 5. Peso del cadáver fetal al nacer.....	52
Tabla 6. Edad gestacional al momento del diagnóstico de muerte fetal.....	52
Tabla 7. Diagnóstico final de muerte fetal.....	53
Tabla 8. Causas de muerte fetal.....	54
BIBLIOGRAFIA.....	60

I. INTRODUCCIÓN

La ocurrencia de una muerte fetal implica, ante todo, un importante impacto emocional que involucra a la mujer partícipe del evento, su pareja, el médico responsable y la Institución de atención. El enfoque del problema puede abarcar gamas de amplitud variable, pero las más de la veces, se concentra en el análisis, evaluación y conclusión de sus causas ya que, en razón de las mismas, puede generarse la posibilidad de su prevención.

En el Instituto Nacional de Perinatología, desde hace varios años funciona el comité de Mortalidad Perinatal, cuyo marco de referencia en cuanto a definición es, considerar como muerte perinatal a todo fallecimiento del producto de la concepción ocurrido entre la vigésima semana de gestación y el vigésimo octavo día posterior al nacimiento. Las primeras correspondientes a muertes fetales, se catalogan como muertes fetales intermedias, las ocurridas entre la vigésima y vigésima octava semana de edad gestacional y tardías a aquellas muertes intrauterinas que se presentan después de la semana 28. Aunque alguna literatura médica al respecto engloba al grupo denominado como muerte fetal temprana al que incluye los casos de edad gestacional menor a 20 semanas, para fines prácticos, estos casos no son catalogados como muerte fetal sino que corresponden al capítulo de aborto.

Clasificar las causa de muerte es relativamente simple cuando actúa una sola, sin embargo, en muchos casos contribuyen a la muerte dos o más procesos patológicos y entonces es menester escoger el principal y tabularlo como :“Causa básica de defunción”. Este proceso se encuentra plenamente justificado en el caso de la mortalidad general, sin embargo, en el caso de la mortalidad perinatal y muy en particular para el análisis de **Muerte Fetal** en donde se involucran los aspectos a veces indivisibles de madre e hijo, ambas circunstancias deben ser consideradas por separado (1).

II. MARCO TEÓRICO

Desde hace años se ha reconocido a diversos agentes infecciosos (virus, bacterias y parásitos), como *causantes de infecciones graves durante la gestación con consecuencias diversas, entre las que sobresalen el aborto y la pérdida fetal (óbito).*

Las series reportadas en la literatura internacional divergen ampliamente en las frecuencias de estas asociaciones causales.

En el INPer los óbitos (muertes fetales) sin un factor bien reconocido como causante de la misma, (causas maternas, fetales o placentarias), son incluidos en el rubro de "Idiopáticos", por lo que hasta hoy no se ha determinado completamente la interacción existente entre la infección y la muerte fetal.

Consideramos como causas maternas a las complicaciones metabólicas e inmunológicas bien reconocidas; y del feto como las malformaciones congénitas extremas o no compatibles con la vida y a las obstétricas, las de la placenta , los accidentes de cordón umbilical, la insuficiencia placentaria y el desprendimiento prematuro de la placenta.

Desafortunadamente la causa de muerte es desconocida en cerca del 50% de los óbitos. Los estudios en otros países indican que la infección intrauterina subclínica puede jugar un papel poco reconocido como causa de muerte fetal. Las infecciones son asociadas con signos morfológicos de corioamnioítis con infiltrado leucocitario del amnios o del corion, que pueden asociarse con parto pretérmino y muerte neonatal (2).

En países en desarrollo, la infección intrauterina juega un papel más predominante que en los países desarrollados en la etiología de la muerte fetal. La sífilis es un ejemplo

bien conocido de esas infecciones, pero es creciente la evidencia de otras infecciones que pueden ser importantes.

Hay pocos estudios en países en desarrollo acerca de la etiología de la muerte fetal, estudios previos como el de Maputo indican que la infección intrauterina juega un papel importante en los casos de muerte fetal, la corioamniotitis y la reducción de la actividad antibacteriana en el líquido amniótico (3).

La infección cervicovaginal por *Chlamydia trachomatis* ha sido asociada significativamente con óbito y muerte neonatal, comparativamente con grupos de mujeres no infectadas durante el embarazo (33 vs 3.4%, respectivamente) (4). Además se han reportado un riesgo de mortalidad perinatal incrementado 10 veces entre mujeres con infección por *Chlamydia trachomatis* durante el embarazo vs embarazadas sin esta infección (5). La infección genital por *Ch.trachomatis* significa también un factor de riesgo independiente para trabajo de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas (6).

Las infecciones genitales de la mujer durante el embarazo, principalmente por microorganismos como *Streptococcus agalactiae*, micoplasmas genitales y *Gardnerella vaginalis* también han sido asociados a trabajo de parto y nacimientos prematuros en proporciones elevadas, en estos casos la mortalidad perinatal parece depender principalmente de la edad gestacional, es decir, el síndrome de dificultad respiratoria como factor principal, (frecuencias que varían desde 29 al 70%), siguiendo la infección como causa número dos con porcentajes que varían entre 3 al 19%, según la serie consultada (7,8).

En varios estudios realizados en la década de los 80, se hizo ostensible la asociación estadísticamente significativa, existente entre hallazgos histológicos de corioamnioítis y el aislamiento microbiológico de *Ureaplasma urealyticum* y *M. hominis*, así como la frecuencia incrementada de nacimiento pretérmino; estas asociaciones han sido corroboradas en trabajos más recientes utilizando criterios más estrictos (9,10).

U. urealyticum por si solo ha jugado un papel causal en casos de corioamnioítis, pérdida fetal y nacimiento prematuro (11). En autopsias de neonatos fallecidos por neumonía, particularmente los nacidos prematuramente, ha habido aislamiento puro de *U. urealyticum* en líquido pleural, tejido pulmonar e incluso del sistema nervioso central. Además, actualmente ya no queda ninguna duda sobre la relación existente entre el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica e infección neonatal por *U. urealyticum* en niños con bajo peso al nacer (12,13,14).

La mujer embarazada es susceptible de padecer infecciones sistémicas o focalizadas como las respiratorias, gastrointestinales y urogenitales que pueden permanecer como tales y no alterar el desarrollo fetal y en ocasiones también pueden causar infección fetal por vía hematógica (vía transplacentaria) después de la infección materna e invasión sanguínea.

La infección fetal en ausencia de ruptura prematura de membranas, usualmente ocurre por la vía transplacentaria después de la invasión de la sangre materna por microorganismos y sus productos y tienen consecuencias que incluyen: infección placentaria sin infección del feto, infección fetal sin infección de la placenta, infección feto-placentaria o ausencia de ambos. Los resultados son diversos e incluyen: muerte y

resorción del embrión, muerte fetal, parto pretérmino con recién nacido infectado o muerte al nacer. Los microorganismos involucrados en la transmisión transplacentaria son múltiples, entre ellos encontramos virus como la rubéola, citomegalovirus, herpes, etc. Bacterias como *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus del grupo B*, entre otros y protozoarios siendo el más representativo *Toxoplasma gondii* (15,16).

Sabemos que las infecciones congénitas son una causa importante de mortalidad y morbilidad en el feto y en el neonato, pueden producirse en cualquier momento a lo largo de la gestación y su gravedad está en función de la virulencia del agente, de la susceptibilidad del hospedero y de la edad gestacional del feto, así como de la vía de infección (17).

Hasta hoy sólo se ha podido elucidar algunas causas infecciosas de muerte fetal, siendo algunas de las más frecuentes las siguientes:

INFECCIÓN POR *Streptococcus* DEL GRUPO B

El *Streptococcus del grupo B (agalactiae)*, produce infección congénita grave que en Estados Unidos afecta cada año entre 1 a 4 neonatos por cada 1000 nacidos vivos. También produce corioamnioítis, endometritis postparto, infección de la herida y sepsis en la madre.

La mortalidad de la infección precoz en los niños prematuros es de 70-80%, y en conjunto del 50%. La mortalidad de la infección tardía es de 15-30%, si bien la incidencia de secuelas neurológicas es elevada.

El *Streptococcus del grupo B* (SGB) es un organismo gram positivo con poder hemolítico sobre las placas de agar sangre. El SGB difiere del grupo A, o *Streptococcus pyogenes*, en que posee un antígeno específico con estructura de carbohidrato, en la pared celular. El SGB produce también polisacáridos específicos de cada tipo que encapsulan al organismo y permiten su clasificación en 5 serotipos : Ia, Ib, Ic, II y III. Todos los polisacáridos capsulares tienen una cadena lateral de ácido siálico terminal, que constituye su determinante antigénico principal (17).

Es común en la microflora de parturientas de países desarrollados y la prevalencia es similar en cada trimestre del embarazo, el cual no parece influenciar la tasa de colonización. La infección es asintomática en el área genital, está bien documentado que la presencia de microorganismos en los órganos genitales maternos es significativamente determinante en la infección en el neonato, pero aún no se ha documentado el riesgo de muerte fetal por este germen (18).

El SGB coloniza las vías genitourinarias del 10-35% de las mujeres en edad fértil, la colonización del canal del parto es secundaria a la colonización de la región anorrectal, que es el hábitat principal de la bacteria. La distribución de los serotipos de los SGB aislados a partir de cultivos de la vagina demuestran que aproximadamente un tercio son tipos IA, Ib o Ic, un tercio son tipo II, y otro tercio tipo III. Se puede afirmar que están colonizadas un promedio de 15% de todas las mujeres en el momento del parto.

La tasa global de infección precoz en los recién nacidos colonizados no llega al 1%, es sorprendente esta baja tasa de ataque, si se tiene en cuenta que el 81-86% de las portadoras vaginales presentan cultivos positivos de líquido amniótico para SGB en el

momento del parto. La enfermedad de comienzo precoz suele asociarse con factores de riesgo, sobre todo parto prematuro, rotura de membranas, precediendo en más de 12 hrs al momento del parto, y fiebre durante el parto.

Diagnóstico

La mejor forma de abordaje para efectuar el diagnóstico de colonización materna intraparto es la obtención de muertas procedentes del tercio inferior de la vagina y de la región anorrectal para su siembra en medio enriquecido de cultivo. Con ello se identifica aproximadamente al 60% de todas las mujeres que están colonizadas. Otra forma de efectuar la identificación es la tinción de Gram, en este caso, la sensibilidad es baja (del 25%) con un valor predictivo positivo de tan solo 44%.

Prevención

La inmunización activa contra el SGB mediante vacunación puede conseguir erradicar este problema perinatal. Una limitación pueden ser las mujeres que dan a luz niños que desarrollan una enfermedad precoz, que no parecen responder al reto inmunológico que representa la infección por SGB y que puede no responder a la vacunación. En la actualidad se investiga activamente en el diseño de vacunas que consigan despertar una respuesta de anticuerpos más intensa. El uso de ampicilina ú otros beta lactámicos antes del parto **NO** previene el parto prematuro, la ruptura de membranas ni la infección neonatal; así mismo, las mujeres colonizadas no gestantes no dejan de ser portadoras aunque se dé tratamiento reiteradamente.

Tratamiento

El SGB es un organismos sensible a los antibióticos betalactámicos, es decir, al tratamiento con penicilina. Sin embargo, la ampicilina es el fármaco de elección en el tratamiento de las embarazadas en situación de riesgo, ya que este fármaco cruza fácilmente la barrera placentaria, llegando hasta el feto y el líquido amniótico. Este hecho es importante dado que el 81% de las colonizadas sin signos de infección albergan SGB en el líquido amniótico, y dos tercios de estos niños serán colonizados, aunque solo unos pocos quedarán infectados. La dosis habitual es de 2 g por vía IV cada 4 a 6 hrs, la administración de ampicilina debe realizarse con un intervalo superior a 1 hora antes del parto, ya que tarda una hora en alcanzar los niveles adecuados en el líquido amniótico (17).

SÍFILIS

El número de casos registrados de sífilis primaria y secundaria en Estados Unidos se ha doblado entre 1984 y 1990, sobrepasando la cifra de 50,000 casos y siendo hoy en día las tasas de sífilis congénita superiores a las alcanzadas en ningún momento a partir de la segunda guerra mundial. El aumento en la incidencia de sífilis afecta la mayoría de las veces a sujetos menores de 25 años, solteros y que viven en grandes núcleos urbanos.

El organismo infectante, *Treponema pallidum*, es una espiroqueta que mide 6-15 micrómetros de longitud, y no es visible al microscopio óptico, pero que puede ser fácilmente identificada a través del microscopio de campo oscuro. El *T. Pallidum* puede

atravesar la placenta durante el embarazo y puede causar infección congénita, muerte intrauterina, parto pretérmino y muerte neonatal. La sífilis congénita causa muerte fetal o perinatal en un 40% de los casos de infección (17,18).

La infección del feto por una madre sífilítica no ocurre antes de la 4to mes de gestación puesto que los treponemas de la circulación materna son incapaces de pasar a través de la capa de células de Langerhans de la placenta, cuando esta capa de células desaparece hacia la semana 16, cuando el feto queda expuesto al riesgo de infección primaria, sin embargo la infección es más frecuente después del 6to mes del embarazo, cuando la atrofia completa de las células de Lagerhans ha ocurrido . Un feto sífilítico al nacer puede tener una apariencia macerada con colapso craneano y abdomen protuberante, hay diseminación de la infección prácticamente a todos los órganos con infiltración del endotelio vascular en todos los territorios, así como inflamación.

El embarazo en una mujer sífilítica o complicado por adquisición de sífilis puede tomar una de las siguientes rutas: aborto tardío, mortinato a término, neonato con infección congénita y neonato nacido prematuramente.

El 20% de hijos de madres luéticas no enferman por protección de la barrera placentaria., el 25% fallecen in útero, el 40% presentan sífilis neonatal y el 30% mueren en este periodo (19).

INFECCION MÀTERNA

La sífilis en las mujeres se adquiere casi siempre a través del contacto sexual. El riesgo de adquirir la enfermedad después de la exposición a un compañero sexual infectado es de aproximadamente un 30%. El *T. pallidum* penetra en el cuerpo a través de pequeñas abrasiones de la piel o de las mucosas genitales.

Serología

La sífilis da lugar a distintas reacciones serológicas, que se utilizan para confirmar la presencia de enfermedad. Algunas de estas reacciones son inespecíficas y están producidas por la presencia de anticuerpos anticardiolipina. Las pruebas más frecuentes que emplean anticuerpos inespecíficos son la reagina plasmática rápida (RPR) y el Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Estas pruebas son positivas en el 80% de los pacientes con sífilis primaria y en casi todos los pacientes con sífilis secundaria y sífilis latente precoz.

Alrededor del 1-5% de los resultados positivos de las pruebas de RPR y VDRL son realmente falsos positivos, como puede demostrarse por la negatividad en las pruebas de anticuerpos específicos con FTA-ABS (anticuerpos fluorescentes antitreponema). Los resultados falsos positivos lo son generalmente a un título bajo y sugieren la existencia de una enfermedad autoinmune, concretamente el síndrome antifosfolípidos (17-20).

SÍFILIS CONGÉNITA

Para efectuar el diagnóstico de sífilis congénita suele ser útil el examen de la placenta, al ser examinada ésta, se puede apreciar que es grande, pálida y edematosa. La vellosidad suele ser inmadura, agrandada y con proyecciones bulosas, observándose proliferación endovascular y perivascular en los vasos.

Un principio vigente en la sífilis congénita es que, cuando más reciente es la infección materna, más grave es la enfermedad congénita. La gravedad de la sífilis congénita también se relaciona con la edad gestacional del feto en el momento de la infección. La mortalidad fetal es grave cuando la infección se produce en el primero o segundo trimestre. Harter y Benirschke han identificado claramente *T. pallidum* en abortos del primer trimestre procedentes de mujeres con infección sifilítica reciente.

Diagnóstico

La prueba de elección para efectuar el diagnóstico de infección primaria es el exámen en campo oscuro de las secreciones procedentes del chancro. Para confirmar el diagnóstico en las pacientes con sífilis secundaria y latente, son necesarias pruebas serológicas. Las de VDRL y RPR se utilizan para realizar una valoración rápida. Estas pruebas son confiables durante el embarazo.

Tratamiento

Para pacientes embarazadas no alérgicas a la penicilina:

Sífilis precoz: (menos de un años de duración). Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades por vía IM en dosis única.

Sífilis tardía: (más de un año de duración). Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades por vía IM cada semana durante tres semanas consecutivas.

Neurosífilis: Penicilina G sódica cristalina (acuosa) 2.4 millones de unidades por vía IM cada día, mas probenecid 500 mg por vía oral 4 veces al día. Ambos durante 10 días, o penicilina G acuosa, 2.4 millones de unidades IV cada 4 horas durante 10 días, seguido de penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM cada semana por tres semanas.

Para pacientes alérgicas a la penicilina.

Se realiza desensibilización y a continuación tratamiento con penicilina a las dosis adecuadas para el estado sifilítico de que se trate.

Tratamientos alternativos:

- 1) Eritromicina, 500 mg por vía oral 4 veces al día durante 15 días. (sífilis precoz).
- 2) Tetraciclina, 500 mg vía oral 4 veces al día durante 15 días (sífilis precoz).
- 3) No está recomendado utilizar ningún tratamiento que no sea a base de penicilina cuando la infección tiene una duración mayor a un año.

INFECCIÓN POR *Mycoplasma* - *Ureaplasma*

Cinco especies de *Mycoplasma* se han aislado del tracto urogenital, solo dos *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* juegan un papel importante en infecciones de la mujer embarazada, feto y recién nacido. La infección en la paciente embarazada ha sido asociada a un amplio rango de efectos adversos como abortos tempranos, muerte al nacer, prematuridad y morbilidad neonatal. *Ureaplasma urealyticum* puede inducir prematuridad secundaria a infección intraamniótica con inflamación de membranas fetales lo que sugiere que tenga un papel en resultados poco favorables del embarazo. En el feto se ha aislado de cerebro, corazón y vísceras, demostrándose diseminación hematológica del germen (16).

Se ha reportado que *U. urealyticum* puede estar presente en 40 a 80% de las mujeres maduras sexualmente asintomáticas y que *M. hominis* en 21 a 53%, esto se ha utilizado para culpar a *M. hominis* en la génesis del aborto espontáneo y la muerte fetal.

La frecuencia con la que este organismo es aislado de los genitales de mujeres embarazadas y no embarazadas puede asociarse con pérdida del embarazo. En un estudio prospectivo Castell y cols. Encontraron a *U. Urealyticum* como el organismo más comúnmente aislado con corioamnionitis histológica (20).

Tratamiento

El tratamiento de la infección por *Mycoplasmas* es poco satisfactoria, sin embargo se han utilizado las tetraciclinas en el pasado con buenos resultados; en los neonatos el tratamiento de elección es a base de eritromicina o vancomicina (20).

INFECCIÓN POR *Chlamydia trachomatis*

Forma parte de un grupo de bacterias intracelulares, cuya principal forma de transmisión es sexual y es probablemente la principal causa de infección transmitida sexualmente en la sociedad industrializada.

En la mujer un gran número de infecciones puede ser atribuida a este germen : cervicitis, síndrome uretral, salpingitis, entre otras, desafortunadamente no hay signos específicos asociados con la infección cervical y muchas veces son inaparentes, El niño nacido de madre con infección por *Ch. trachomatis*, tiene un riesgo de 60 a 70% de adquirir la infección por su paso por el canal del parto. In útero la infección aún no está bien reconocida al igual que la mortalidad fetal por dicha causa (18). Algunos estudios reportan que 8 a 9 % de mujeres embarazadas tienen *Ch. trachomatis* en el cérvix y en el canal vaginal, la frecuencia varía con la edad y el estado marital, es alto entre las adolescentes y las mujeres no casadas. Algunos estudios afirman que la cervicitis por *Ch. trachomatis* puede tener durante el embarazo resultados adversos para el producto que incluyen muerte fetal, parto pretérmino, conjuntivitis y neumonía.

Más temibles son los reportes de Martin y cols quienes encontraron un riesgo de muerte perinatal 10 veces mayor en mujeres infectadas que en las no infectadas (20).

LISTERIOSIS

Afecta a diversos grupos de población, incluyendo a la mujer embarazada, el feto y recién nacido, en quienes se ha demostrado un amplio espectro de enfermedades que *L. monocytogenes* puede producir. Su presentación clínica depende del tiempo y de la ruta de infección. La transmisión de la madre al feto es casi siempre directa, generalmente es hematológica ya que existe evidencia de infección placentaria (16),

En humanos la listeriosis ocurre primariamente en circunstancias que alteran la inmunidad, incluyendo el embarazo, con síntomas vagos e inespecíficos. La infección congénita ha sido reportada tan alta como el 17%, mas no se ha documentado la mortalidad fetal por dicha causa (15,16).

La listeriosis no es una enfermedad fácilmente diagnosticable ya que no es un padecimiento común. Lamont y cols encontraron que 2% de las mujeres embarazadas y 3.4 % de las no embarazadas son portadoras de *L. monocytogenes*. La infección sistémica debida a bacteremia semeja a una enfermedad parecida a la influenza, caracterizada por fiebre y algunas veces faringitis.

Poirer encontró que todos los fetos mueren si la infección ocurre antes de las 28 semanas de gestación, 90% mueren si ocurre durante las 28 a 30 semanas , 41% durante las 36 a 37 semanas de gestación y ninguno después de las 37 semanas de gestación.

Listeria monocytogenes produce enfermedad en el feto y recién nacido, inicialmente con invasión sanguínea, enfermedad hepática y al mismo tiempo pulmonar que son los dos sitios más frecuentes de infección fetal. Klatt y cols. reportaron que el

hígado siempre está involucrado, los pulmones usualmente, el bazo algunas veces y los riñones ocasionalmente, el cerebro es frecuentemente afectado; las glándulas adrenales, la mucosa intestinal, los testículos, los huesos el timo y la piel pueden estar infectados también. Las características patológicas son cambios granulomatosos, áreas de necrosis focal y abscesos micro y macroscópicos en los órganos involucrados. En la placenta se incluye villitis, corioamnioítis, necrosis decidual, micro y macroabscesos (20).

Tratamiento

La terapia antimicrobiana preferida o de elección es la ampicilina junto con un aminoglucósido.

TOXOPLASMOSIS

Ocasionada por el *Toxoplasma gondii* un parásito de felinos, aunque otros mamíferos y algunas especies de aves pueden ser infectadas también. La infección en humanos se puede adquirir por tres vías:

- A) La ingestión de oocitos de heces de gatos infectados.
- B) Ingestión de carne y productos lácteos contaminados
- C) Transmisión transplacentaria.

Usualmente la infección es asintomática en la madre, la transmisión de *T. Gondii* de la madre al feto ocurre cuando la madre adquiere la infección primaria durante el embarazo. Se estima que 1 de cada 1000 mujeres adquiere la infección por este parásito en países anglosajones. Durante el embarazo cerca de un 40% de casos de

infección es transmitida al feto; el tiempo de infección congénita depende de la etapa del embarazo en que se adquiere la primoinfección, la transmisión al feto ocurre de 15 a 25% de los casos, cuando la infección materna se adquiere durante el primer trimestre. La mortalidad in útero aún no se ha establecido con seguridad (21).

MALARIA

La Malaria es la más importante infección sistémica, de áreas tropicales, producida por parásitos intracelulares . Afecta a la mujer embarazada y a su feto. Es la infección más común en el trópico y subtropico, la malaria es encontrada en 107 países , en América central y Sudamérica, África y Asia. Sigue siendo un problema mayor de salud pública, hecho que empeora en las últimas dos décadas por la resistencia del parásito al medicamento y de los mosquitos al insecticida.

Cuatro especies de parásitos protozoarios del plasmodio causan malaria en el humano: *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *ovale* y *malariae*. El *P. falciparum* es el más peligroso porque es el causante de la mayoría de las muertes por malaria en los trópicos y particularmente en África. La malaria por *P. vivax* es común en Asia y Latinoamérica pero infrecuente en África. El *P. malariae* existe en África, Sudamérica y Asia pero es menos dominante que *P. falciparum* o *P. vivax* . *P. ovale* ha sido encontrado sólo en el este de África.

El embarazo es asociado con un aumento en la susceptibilidad a la malaria particularmente las mujeres primigestas. La parasitemia y la cantidad de parásitos es

mayor en primigestas que en multigestas y esto declina progresivamente con la paridad. El período más vulnerable es el segundo trimestre del embarazo. Las mujeres primigestas en África y Nueva Guinea, tienen un pico de prevalencia de la parasitemia entre las 9 y 16 semanas de gestación.

La respuesta de anticuerpos específicos para la malaria no está deprimida en mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas. La observación de la respuesta de anticuerpos a otras infecciones durante el embarazo muestra que la respuesta humoral específica es generalmente normal.

Los rangos de prevalencia de malaria placentaria en África tropical son entre el 20% y 34%. El examen microscópico de placentas infectadas revelan largos acúmulos intervallosos de parásitos, eritrocitos y monocitos con pigmentos, estos cambios patológicos comprometen el aporte sanguíneo y nutricio al feto.

En regiones de malaria inestable la parasitemia intensa con pirexia y anemia que se desarrolla en la mujer embarazada conduce a una malaria grave y a altos índices de aborto en embarazos tempranos, muerte fetal y parto pretérmino y hasta la muerte materna, esto también es más frecuente que ocurra con malaria aguda en el tercer trimestre del embarazo.

Tratamiento

La cloroquina es el fármaco de elección sobre todo en las regiones de malaria estable, no se han reportado efectos teratogénos graves con el uso de este medicamento durante la gestación tanto para tratamiento como para profilaxis del embarazo en las

últimas dos décadas.

La dosis de cloroquina para la mujer embarazada son 600 mg inicialmente, seguida de 300 mg 6 horas después y 300 mg en el segundo y tercer día. Después de este régimen se asocia con primaquina a dosis de 0.5 mg / Kg / día por 14 días (20).

FIEBRE TIFOIDEA

El mejor desarrollo sanitario y el uso de una vacuna han disminuido la frecuencia de fiebre tifoidea en países desarrollados, sin embargo esta enfermedad aún ocurre con frecuencia en otras zonas subdesarrolladas. La fiebre tifoidea fue una enfermedad muy común en años pasados por lo que no era raro su ocurrencia durante el embarazo.

Basado en su experiencia de muchos años antes del descubrimiento de los antibióticos, Potter en su libro de 1952 reporta que la mitad de las mujeres embarazadas que contraen fiebre tifoidea abortan o tienen niños prematuramente o muertos. Diddle y Stephens revisaron la literatura de la era preantibiótica y encontraron 60 casos de f.tifoidea y embarazo, 29 de ellas contrajeron la enfermedad en el 1er. Y 2do. trimestre antes de la viabilidad fetal, sólo 5 de ellos continuaron a término y 24 fetos se perdieron, los 31 restantes desarrollaron F.tifoidea en el 3er. trimestre todos nacieron vivos pero 14 de ellos murieron 14 días después del nacimiento.

La infección intrauterina con *Salmonella typhi* es conocida por los estudios de abortos y muertes fetales de mujeres quienes contrajeron la enfermedad durante el embarazo. El desarrollo de antibiótico efectivos contra la tifoidea ha resultado en una marcada disminución en las complicaciones pero no la ha eliminado aún. La presencia de

infección entre el producto y la madre con tifoidea es basado en la presencia bacteriológica y la evidencia serológica de infección. Por otro lado, las pérdidas fetales durante la enfermedad son debidas no solo a la infección intrauterina sino a otros factores como fiebre alta y toxinas, ya que el estudio de ciertos abortos de mujeres infectadas no tenían evidencia de infección aún.

Por otra parte dos de tres mujeres embarazadas con tifoidea no tratadas terminan en aborto o muerte fetal y además se incrementa el riesgo de parto pretérmino. Si la infección es apropiadamente tratada los efectos en el embarazo serán grandemente reducidos. Es importante recordar que pacientes con Fiebre tifoidea tienen una tendencia peculiar a la hipotermia y choque seguido de la administración de dosis habituales de aspirina.

Tratamiento

Los fármacos de elección en el tratamiento de la Fiebre tifoidea son la ampicilina, el cloranfenicol y como fármaco de tercera línea la amoxicilina. (20).

TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) tiene una elevada prevalencia a nivel mundial, sobretodo en los países con bajo desarrollo, en donde el hacinamiento y la promiscuidad facilitan su transmisión.

Cuando la tuberculosis se asocia al embarazo, puede ocasionar grandes consecuencias para el binomio madre-hijo, sobre todo si ésta no es diagnosticada

oportunamente.

En México, en 1991 la distribución porcentual de los casos nuevos informado de tuberculosis del aparato respiratorio fue mayor en las entidades federativas de Veracruz, Oaxaca, Baja California, Chiapas y Nuevo León.

Definición

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica, caracterizada por formación de granulomas en los tejidos afectados.

Etiología

Se debe *M. tuberculosis*, un bacilo aerobio acidorresistente. La infección a veces es causada por micobacterias no tuberculosas, como *M. bovis*, *M. avium intracellulare* y *M. kansasii*, la infección producida por estas micobacterias se conoce como tuberculosis atípica.

PRINCIPALES MANIFESTACIONES EN EL EMBARAZO

Las mencionadas a continuación son las principales: tos (74%), pérdida ponderal (41%) , fiebre (30%) y hemoptisis (19%), también se encuentran casos de mujeres asintomáticas. En nuestro medio, el diagnóstico debe basarse sobre todo en los antecedentes de tuberculosis en familiares, ya que en un estudio realizado en la ciudad de México, en 70% de los casos no hubo manifestación clínica .

CONSIDERACIONES EN EL FETO Y NEONATO

Si una embarazada está recibiendo tratamiento antifímico, y se ha negativizado el esputo, el riesgo para el feto de contraer la enfermedad es mínimo. Las madres no tratadas con baciloscopias positivas pueden transmitir la enfermedad al neonato por el contacto físico que tiene con ellos en el puerperio. La tuberculosis congénita y adquirida en fase neonatal es rara, pero tiene una mortalidad del 50% si hay retraso en el diagnóstico. Los síntomas más comunes son insuficiencia respiratoria, fiebre y hepatomegalia. El diagnóstico de tuberculosis neonatal es difícil porque la prueba de tuberculina es negativa inicialmente, aunque se positiviza seis semanas a cuatro meses más tarde. La tuberculosis congénita se puede prevenir cuando el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis materna es rápido y oportuno (27).

El estudio y tratamiento de la tuberculosis en la mujer embarazadas son similares a los del resto de la población. Debe hacerse una radiografía de tórax (con protección adecuada) para valorar si existe TB pulmonar activa, si se sabe que el PPD era antes negativo, si no se conoce la fecha de la conversión o si en la historia o en la exploración física existen hallazgos sospechosos. En caso de TB pulmonar activa, la paciente debe recibir tratamiento con el protocolo inicial de isoniacida (con piridoxina) y rifampicina . Si se sospecha una resistencia a la isoniacida, se debe añadir etambutol, aunque se sabe que los tres fármacos cruzan la placenta, no parece que ejerzan efectos teratogénos. (28)

INFECCIONES DE VIAS URINARIAS

Las infecciones de las vías urinarias son de las complicaciones médicas más frecuentes del embarazo, *únicamente* superadas por la anemia; si no son bien manejadas, pueden llevar a una morbilidad significativa en la madre y en el feto.

Tres patrones de infección urinaria son generalmente conocidos: bacteriuria asintomática, cistitis aguda y pielonefritis aguda. Para definir la infección del tracto urinario nos basamos en los criterios de Kass, quien postuló que una cuenta mayor de 100,000 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro en una muestra de orina obtenida del chorro medio, corresponde a una infección verdadera y no a una contaminación de la muestra.

La bacteriuria asintomática está entre las entidades clínicas más frecuentemente observadas en el embarazo. Su prevalencia en mujeres embarazadas es de aproximadamente 6% con un rango del 2 al 11%, esta prevalencia es similar a la observada en mujeres no embarazadas sexualmente activas. La cistitis aguda complica del 1 al 2% de todos los embarazos y se presenta con mayor frecuencia durante el segundo trimestre, generalmente en pacientes con estudios iniciales negativos. La cistitis aguda se caracteriza por frecuencia, urgencia y disuria.

Se ha demostrado que la incidencia de infecciones de las vías urinarias aumenta conforme la edad, el número de partos y la actividad sexual, siendo más frecuente en grupos con nivel socioeconómico bajo.

Diversos factores predisponen a la mujeres embarazada a las infecciones urinarias entre ellos tenemos.

- 1) Uretra corta
- 2) Estasis urinaria
- 3) Hipotonía vesical y vaciamiento incompleto
- 4) Hidronefrosis fisiológica
- 5) Glucosuria , proteinuria y aumento del pH urinario .

Los microorganismos generalmente responsables de la infección de vías urinarias son bacterias gram negativas, que comúnmente colonizan el intestino. *E. Coli* es el agente causal en la mayoría de los casos de urosepsis en mujeres embarazadas y no embarazadas, siendo aislado entre el 60 y 90% de los casos de infección urinaria. Otros microorganismos como *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.* (especialmente en diabéticas), y *Streptococcus* del grupo B causan la mayoría de los casos restantes. Adicionalmente *Ch. Trachomatis* ha sido implicada como causante de infección urinaria baja, especialmente en pacientes sintomáticos pero con cultivos negativos, aunque el papel exacto que juega este microorganismos permanece poco claro.

Efectos de la infección urinaria en el embarazo

La controversia con respecto a la relación de bacteriuria y bajo peso al nacer del recién nacido ha sido motivo de múltiples debates. Kass, en 1978 , reportó que la bacteriuria no tratada se asociaba con un cuádruple aumento de recién nacidos con bajo

peso al nacer. Sin embargo muchos otros estudios soportan el hecho de que la bacteriuria asintomática no es un factor prominente en la génesis de recién nacidos con bajo peso o con parto prematuro. Esto no es el caso con infecciones altas del tracto urinario como la pielonefritis, en donde la mayoría está de acuerdo que existe una correlación con el parto pretérmino y en algunos casos con la muerte fetal (29).

Naeye encontró una mayor incidencia de retraso del crecimiento placentario en mujeres cuyos embarazos se complicaron por IVU. De acuerdo con investigaciones previas, se informa que las pacientes con bacteriuria sin respuesta al tratamiento tienen mayores posibilidades de disfunción renal subclínica y complicaciones fetales. Finalmente, existen riesgos fetales por la fiebre *per se* y por el uso de antibióticos. (28).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La morbilidad materno infantil y la mortalidad perinatal continúan siendo un grave problema de salud pública en los países en desarrollo, México inclusive, en algunas instituciones encargadas de la salud materno infantil, y en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en particular, los reportes de mortalidad perinatal incluyen a la infección como una de las causas más frecuentes, sin embargo este criterio se sustenta frecuentemente solo en la sospecha clínica, es decir, sin el uso de apoyos paramédicos que permitan reconocer dicha etiología, además existe un gran apartado (cerca al 20%) en los registros de mortalidad perinatal en el que se incluyen los casos de muerte fetal, pero sin causa aparente atribuible, por lo que planteamos el siguientes cuestionamiento, ¿Cuál es la asociación existente entre la infección y la muerte fetal?.

IV. SÍNTESIS DEL PROYECTO.

Se efectuaron cultivos rutinarios y especiales de muestras de sangre, de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de fragmentos de tejido pulmonar, intestinal y hepático de óbitos autorizados para estudio de necropsia en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), en el periodo del estudio (enero de 1996 a septiembre de 1997).

Los resultados se analizaron en el departamento de infectología e inmunología del INPer, para reconocer las principales causas infecciosas probablemente responsables de muerte fetal en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

V. OBJETIVOS

1. Reconocer en nuestro medio la asociación existente entre infección materna y muerte fetal.
2. Establecer la frecuencia de participación de la infección en la mortalidad antenatal.
3. Reconocer en que proporción contribuyen otras causas no infecciosas en el fallecimiento de fetos humanos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

VI. HIPÓTESIS

- A) En nuestro medio la muerte fetal se asocia a la infección bacteriana.
- B) Hay una frecuencia de asociación mayor del 30% entre los casos de muerte fetal e infección bacteriana.

VII. DEFINICIONES OPERATIVAS

CORIOAMNIOITIS. Se clasifica así a la placenta que cumple los criterios histopatológicos de presencia de cúmulos de leucocitos polimorfonucleares en amnios y corión de la superficie fetal de las membranas libres.

NEUMONITIS: Será determinada por la inflamación aguda de los pulmones caracterizada por leucocitos polimorfonucleares presentes en los espacios alveolares

INFECCIÓN BACTERIANA : Cuando los cultivos del cadáver muestren el mismo germen en dos o más sitios diferentes, en hemocultivo y/o en cultivo de líquido cefalorraquídeo, siempre y cuando existan datos histopatológicos de infección en el cadáver y/o en la placenta.

FETO: Nombre que recibe el producto de la concepción a partir de las 12 semanas de embarazo y durante el tiempo que permanece en el interior del organismo materno.

MUERTE FETAL: Es el fallecimiento del producto de la concepción, en cualquier momento, una vez que se han cumplido 20 semanas de edad gestacional o bien cuando el feto pesa 499 gramos o más. De acuerdo al momento en que ocurre la muerte del feto, ésta puede ser: antes del inicio del trabajo de parto ó bien durante el mismo.

ÓBITO : producto de la concepción mayor de 20 semanas de gestación con peso mayor de 499 gramos que nace muerto o muere in útero.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS: Salida de líquido amniótico por una solución de continuidad de las membranas, en embarazos mayores de 20 semanas y antes de que inicie el trabajo de parto.

CONTAMINACIÓN : Consideramos como tal al cadáver con cultivos positivos mostrando dos o más géneros de bacterias u hongos o cuando haya recuperación bacteriana en cualquier sitio pero causa de muerte diferente evidenciada por el estudio histopatológico (placenta y cadáver) , la historia obstétrica o el estudio genético.

VIII. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

A) CARACTERÍSTICAS GENERALES

a.1) **CRITERIOS DE INCLUSIÓN** : Serán incluidos todos los casos del INPer de fetos muertos in útero (óbitos), autorizados para necropsia ocurridos después de las 20 semanas de gestación y con un peso mayor de 499 gramos.

a.2) **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**: Óbitos en el departamento de patología sin autorización escrita para la realización de la necropsia.

B) UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Todos los óbitos ingresados al departamento de patología del Instituto Nacional de Perinatología con autorización de necropsia durante el periodo del 1 de Enero de 1996 al 30 de Septiembre de 1997.

b.1) **UNIVERSO** : Todos los óbitos ingresados al departamento de patología del Instituto Nacional de Perinatología

b.2) **MUESTRA**: Todos los embarazos de óbitos resueltos en el Instituto Nacional de Perinatología, con consentimiento firmado para la necropsia por parte de los padre o familiar responsable, susceptibles de ser captados durante el periodo de estudio .

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por tratarse de un estudio TRANSVERSAL, OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO Y DESCRIPTIVO sólo se analizarán los datos con medidas de tendencia central y de dispersión.

Se programarán 22 meses de captación de pacientes y se calcula el tamaño de la muestra, estimando la razón de momios en 6, con un intervalo de confianza de 95.5%, poder I-B de 80% resultando un mínimo de 24 casos.

X. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE: " La muerte fetal".

VARIABLE INDEPENDIENTE: Infección fetal y muerte antes del parto o la expulsión, caracterizados por datos histopatológicos de neumonitis, y / o coriocamnioítis en el estudio post-mortem junto con cultivos positivos del cadáver.

CO - VARIABLES :

1. Edad Gestacional mayor a 20 semanas de gestación y hasta el término de la misma.
2. Tiempo de Ruptura de membranas : (periodo de latencia) no mayor de 4 hrs.
3. Antecedente de pérdidas fetales previas sin causa conocida.
4. Los casos en los que exista una causa obvia de muerte fetal.
5. Causas Gineco-obstétricas: traumatismos directos, accidentes del cordón, desprendimiento prematuro de la placenta, placenta previa sangrante etc.
6. Causas genéticas : cuando haya deformidades o malformaciones mayores clínicamente evidentes, cuando se conozcan antecedentes maternos de genopatías y cromosopatías en ellas, otros familiares cercanos o hijos previos, o alteraciones paternas de tipo genético.
7. Patologías graves no infecciosas en la madre como : isoimmunización, endocrinopatías (hipo e hipertiroidismo , diabetes e hiperprolactinemia etc.), cardiopatías graves, enfermedades de la colágena padecimientos proliferativos etc.

XI. MATERIAL Y MÉTODOS.

A) DEL MATERIAL:

Los medios de transporte y de cultivo se proporcionaron por el laboratorio de investigación de Microbiología, así como las cajas de Petri estériles y las jeringas con aguja para la toma de las muestras.

Otro tipo de material (espátulas, hojas de bisturí, torundas, soluciones antisépticas mecheros o lámparas de alcohol, cubrebocas, batas etc.) son de uso rutinario y se perciben comúnmente en el propio departamento de patología. Como es bien sabido, el material y las técnicas usadas para la toma de productos bacteriológicos se realizan en condiciones de estricta esterilidad.

B) DE LA TOMA DE LAS MUESTRAS:

Líquido cefalorraquídeo : Se tomó una muestra aproximada de 5 ml mediante punción de cisterna magna en el cadáver (óbito), con la siguiente técnica: con el cadáver en decúbito prono (boca abajo) , se flexiona la cabeza hasta que el mentón toque la porción superior del esternón. Se localiza el occipucio y en su piso (base del cráneo) en la línea media, se realiza antisepsia con una torunda estéril, empapada en alcohol yodado o isodine, se introduce una aguja amarilla conectada a jeringa de 10 ml dirigiéndola hacia arriba en un ángulo de 30 grados en toda su longitud, posteriormente se saca paulatinamente y lentamente hasta obtener el líquido cefalorraquídeo (LCR) extrayendo todo el líquido posible.

Se cambia la aguja de la jeringa que tiene la muestra y con la aguja nueva y estéril se introduce el LCR en un frasco con tapón de rosca y un medio semisólido verde amarillento (tioglicolato), colocando la tapa enseguida cerca del mechero sin agitar. Se envía con requisición y datos de inmediato al departamento de microbiología del INPer.

Sangre: Se obtuvo sangre para el hemocultivo para lo que se requieren menos de 5 ml de muestra, obteniéndola de cualquiera de las siguientes dos formas:

a) Punción Cardíaca: Con el cadáver en decúbito dorsal se efectúa antisepsia torácica con torunda estéril con iodine a nivel del 4to espacio intercostal izquierdo, paraesternalmente, posteriormente se introduce una aguja amarilla, nueva, estéril y conectada a una jeringa de 10 ml en posición perpendicular al tórax hasta obtener sangre, se llenó la jeringa cuando fue posible.

b) Punción de cava superior : Se efectuó con el cadáver abierto, antes de realizar cualquier otra cosa, con una pinza esterilizada al rojo vivo en un mechero o lámpara de alcohol encendida, se toma cuidadosamente la pared anterior de la vena superior y se punciona con aguja amarilla nueva y jeringa de 10 ml, se aspira toda la muestra posible.

Hemocultivo: Cambiamos la aguja de la jeringa que contiene la muestra tomada, por una aguja nueva estéril, posteriormente se inoculó de 3 a 5 ml de sangre en un frasco de

hemocultivo de tapa rosa (quitando la tapa) . Se agitó y se envió al departamento de microbiología del INPer con su requisición debidamente llenada.

Cultivo biopsia : Una vez abierto el cadáver y tomadas las muestras de LCR y sangre como se ha referido y antes de cualquier otro procedimiento se tomó muestra de tejidos para cultivo. TODAS SE REALIZARON EN CONDICIONES DE ESTERILIDAD ESTRICTA Y ANTES DE TOCAR LOS ÓRGANOS, se incluyeron los siguientes órganos: Pulmón derecho e izquierdo, hígado e intestino delgado.

Con una espátula o con hoja de bisturí se procedió a esterilizarla colocándola en una pinza y llevándola al fuego directo (mechero o lámpara de alcohol) hasta que alcance el rojo vivo, en estas condiciones se "quemó" la superficie del órgano, en el área seleccionada por contar con datos macroscópicos de interés o por ser mas accesible. Posteriormente se hizo un corte en cuña dentro de la zona marcada con la quemadura (esterilizada) , para tal efecto se usó una hoja de bisturí estéril con fuego directo así como pinzas de disección. Cada biopsia se colocó individualmente en una caja de Petri, nueva y estéril, rotulándola con el nombre del órgano del que procedió así como de la paciente (madre) y su registro, se enviaron de inmediato al departamento de microbiología del INPer.

Las muestras tomadas (biopsias, sangre y LCR) , se procesaron de acuerdo a los estándares rutinarios del laboratorio de microbiología basados en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Microbiología. Los cultivos para *Listeria monocytogenes* , *Ureaplasma urealyticum*, *M. hominis*, *Streptococcus agalactiae* y *Candida albicans* se

montaron con técnicas específicas comparando con controles positivos.

Las muestras de tejidos y líquidos corporales postmortem fueron inoculados en caldo BHI y Tioglicolato, al marcarse como positivos por turbidez o detección del sistema automatizado Bact-Alert (organon Técnica. MR), se efectuó tinción de Gram . Los cocos Gram positivos se sometieron a la prueba de catalasa y coagulasa, para después hacer pruebas de fermentación de carbohidratos o de hemólisis e hidrólisis de hipurato diferenciando género *Staphylococcus* y *Streptococcus* y especie. Los bacilos Gram negativos se sembraron en Agar sangre de carnero, Cetrimida y McConkey , la identificación se confirmó mediante pruebas bioquímicas. Las levaduras se resembraron en Agar PDA o Sabouraud, el crecimiento se sometió a prueba de tubo germinativo, formación de clamidosporas y fermentación de carbohidratos. Para identificar género *Ureaplasma* se usó caldo urea , y después viraje de color se resembró en Agar urea para identificar microcolonias características. *Listeria monocytogenes* se inoculó en medio CNA, tinción de Gram, prueba de catalasa y oxidasa y finalmente fermentación de carbohidratos, CAMP, hidrólisis de hipurato de Na y bilis esculina.

Chlamydia trachomatis se reconoció mediante tinción de Acs. Monoclonales fluorescentes después de cultivo en línea celular McCoy . Para estudios serológicos se usaron pruebas estandarizadas de ELISA de marcas comerciales reconocidas, el procesamiento se efectuó tanto con controles positivos como negativos y un calibrador que permite realizar una curva de regresión lineal como control de calidad.

XII. RESULTADOS

Datos de la población estudiada

La edad materna promedio al momento del diagnóstico de muerte fetal resultó en 26.1 años, con una desviación estándar (D.E. de ± 7); una edad mínima de 16 años (2 mujeres=12.5%) y máxima de 41 años (1=4.2%). Cinco casos fueron de adolescentes primigestas (21%), tres casos de 17 y dos casos de 16 años, mientras que sólo el 8.3% (2) fueron madres afeas, de 38 y 41 años de edad, respectivamente.

En el 45.8% de los casos (n=11) se trató de la primera gestación, en 33.3% (n=8), la segunda gestación; sólo dos mujeres fueron trigestas (8.3%) y un número igual se encontraba en la quinta gestación. Finalmente, una madre de 29 años cursaba su séptimo embarazo. El promedio de gestaciones fue de 2, con una D.E. ± 1.6 .

En dos oportunidades encontramos el antecedente de dos abortos previos y en tres, de uno solamente (8.3 y 12.5%, respectivamente). En dos pacientes hubo el antecedente previo de muerte fetal (óbito); en un caso, tres óbito, y el otro, uno.

En nuestro estudio encontramos un embarazo gemelar doble en el cual ambos fetos fallecieron *in utero*.

29.6 semanas obtuvimos, en promedio, de edad gestacional al momento del diagnóstico de muerte fetal (D.E. ± 5.6), con mínima de 23 y máxima de 42 semanas (ver tabla1).

Antecedentes patológicos en las madres

Durante el embarazo y antes del fallecimiento del feto en los casos en los que se aportaron datos suficientes, se efectuó el diagnóstico de infección de vías urinarias en 13 de las 23 mujeres (54.2%), quienes tuvieron 24 muertes fetales. En 8 casos (33%) hubo el diagnóstico de cervicovaginitis durante el embarazo. De ambos diagnósticos, sólo 8 de las participantes con infección de vías urinarias y 4 con cervicovaginitis recibieron el tratamiento específico, el resto no lo recibió.

El 50% de los casos no tuvieron control prenatal, esto incluye a la mujer con siete embarazos , tres óbitos, dos abortos y un mortinato y una mujer con tres gestaciones y Rh negativo.

En nuestro estudio encontramos dos fetos cuya causa de muerte asociamos a eritroblastosis fetal, sus madres Rh negativo con 3 y 5 gestaciones respectivamente, no fueron diagnosticadas durante su evento reproductivo, una por carecer de control prenatal y la otra, a pesar de haber tenido control prenatal, el diagnóstico no fue efectuado sino hasta la realización de la autopsia fetal (ver tabla 2).

Complicaciones obstétricas

En las pacientes que nos ocupan obtuvimos dos (8.3%) con antecedente de amenaza de parto prematuro y una con diagnóstico de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) que produjo la muerte fetal, en el resto de los casos (18=75%) no hubo ninguna complicación obstétrica previa al evento del estudio.

De estas pacientes, sólo se obtuvo el diagnóstico de corioamnionitis previo a la resolución del embarazo en 1 (4.2%), enfermedad hipertensiva aguda del embarazo (EHAE) en cuatro (16.7%), trombosis de miembro pélvico, hipotiroidismo en una paciente (4.2%), respectivamente.

Resolución del embarazo

El embarazo en nuestro estudio, fue resuelto por eutocia en 18 oportunidades (75%), por parto distócico en cuatro (17%), y por cesárea en dos (8.3%), habiendo, en todos ellos, efectuado el diagnóstico de muerte fetal previamente.

Resultados bacteriológicos e histopatológicos

Durante el estudio se efectuaron cultivos rutinarios y específicos de líquidos corporales y de órganos de los óbitos, encontrando que en cerca de la mitad de los casos los cultivos no presentaron desarrollo bacteriano, esto es, en 13 hemocultivos y/o cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) (41.7%).

Encontramos como relevantes los casos de fetos con cultivos de órganos y hemocultivos y/o cultivo de LCR positivos a *E.coli* con datos histopatológicos de corioamnionitis, subcorionitis o villitis en la placenta y/o estudio de autopsia con neumonía (exudado polimorfonuclear intraalveolar), que correspondieron al 25% (6) de nuestras pacientes, 4 de las cuales cursaron con urosepsis clínica (lamentablemente sin corroboración bacteriológica), una que desconocía su diagnóstico y otra en la que no se obtuvieron datos suficientes para el mismo. En dos óbitos (8.3%) se recuperó

Streptococcus agalactiae (del grupo B) de cultivo de órganos, pero sólo en uno se aisló en cultivo de LCR y sangre, ambos presentaron histopatología de corioamnioítis y de infección fetal transamniótica "ascendente", lo que significa presencia de polimorfonucleares abundantes en alveolos pulmonares y luz del tubo digestivo.

Los cultivos restantes se consideraron como contaminados de acuerdo a las definiciones operativas ya descritas.

El resto de diagnósticos no infecciosos del estudio histopatológico (placenta y cadáver), se describen en la tabla 3 y 4 (ver gráficas 1 y 2).

Resultados fetales

El peso promedio del feto muerto al nacer fue de 1336 gramos (D.E: ± 990 g), máximo de 4625 g y mínimo de 499 g., con una edad gestacional promedio de 29.6 semanas (D.E. ± 5.6 semanas), máxima 42 y mínima 23 semanas. De término, sólo hubieron cuatro muertes fetales, dos catalogados como hipotróficos y dos eutróficos, de los fetos muertos antes de término, sólo cinco (25%) fueron considerados de peso adecuado para la edad gestacional, mientras que el restante (15=75%), tuvieron peso menor al esperado para la edad gestacional, no obstante en nuestro estudio consideramos la edad gestacional al momento del diagnóstico y no al de la muerte fetal, que en estos casos es incierta. La relación del sexo femenino y el masculino en esta casuística fue de 1:1 (12 mujeres y 12 hombres).

Considerando las definiciones operativas, con criterios estrictos, los diagnósticos finales de muerte fetal se describen en la tabla 7, de los que sobresalen el rubro

denominado como "idiopático" (n=5, 20.8%), que corresponden a los casos en los que no hubo elementos suficientes para un diagnóstico preciso por falta de asociaciones con los hallazgos bacteriológicos, histopatológicos y clínicos, sin embargo esta apreciación es relativa ya que en la mencionada tabla se han desglosado las causas infecciosas asociadas a muerte fetal por el agente etiológico encontrado, esto es cuatro por *E.coli* (16.7%) mas dos por *S. agalactiae* (8.3%), por lo que la tabla 8 muestra con mayor pulcritud a la infección bacteriana como el diagnostico mas frecuentemente encontrado de muerte fetal en este estudio, es relevante hacer mención que en la presente muestra ninguna mujer cursó con ruptura de membranas prolongada (no mayor de 4 horas), e incluso solo una de los 23 casos maternos tuvo diagnostico de corioamnioítis durante el trabajo de parto.

Otro resultado que encontramos, con frecuencia elevada, igual a la de "idiopático" son las alteraciones congénitas de las que encontramos cinco casos (20.8%), una cardiopatía congénita mayor, un caso de craneorraquisquisis, una asociación Potter, un síndrome XO y una trisomía 18.

La frecuencia que ocupó el cuarto lugar en nuestro estudio fue la preeclampsia con cuatro de 24 casos.

XIII. DISCUSIÓN

La propuesta inicial de este trabajo presentado en forma de hipótesis, era saber, en cuanto se asociaba la infección bacteriana al óbito, nuestro cálculo inicial fue de 30% y encontramos sólo el 25%, por otro lado, en nuestra muestra fue posible determinar a la infección bacteriana como diagnostico número uno, arriba incluso, de las causas "idiopáticas" , genéticas y complicaciones obstétricas. Llama la atención que en nuestra casuística no hubo antecedente de ruptura de membranas ovulares mayor de 4 hrs y sólo un caso de corioamniótitis clínica, por lo que diferimos sustancialmente de los reportes de los últimos 5 años del Comité de Mortalidad Perinatal (INPer), en donde se determina a la infección materno fetal basándose, exclusivamente, en los datos histopatológicos de la placenta, al respecto es obligatorio comentar que en nuestro trabajo de los 6 casos de infección bacteriana que asociamos a la muerte fetal, con suficientes elementos bacteriológicos, clínicos y de autopsia el resultado del estudio de placenta fue normal para 4 de ellos, (tres con infección por *E.coli* y uno por *S.agalactiae*), solo en dos obtuvimos el reporte de corioamniótitis.

Cuando se denominó, arbitrariamente, al diagnostico de muerte fetal como "idiopático" se pensó en términos exclusivamente asociados a infección bacteriana, no obstante es honesto decir que las posibilidades infecciosas por virus y algunos otros agentes no estudiados se incluyeron en estos casos, por lo que se necesitará en el futuro incluir pesquisas serológicas y apoyos de laboratorio con mayor sensibilidad para poder reducir este grupo de pacientes fallecidos por causa " desconocida ".

Si comparamos los resultados del presente trabajo con las casuísticas del Comité de Mortalidad Perinatal (INPer) de los últimos 5 años encontramos en causas de muerte fetal desconocidas ("idiopáticas"): a un 13.9% contra 20.8% de nuestra muestra.

Grave problema de salud reproductiva continua siendo, a pesar de los grandes avances médicos la preeclampsia, denominada EHAE, la asociación encontrada en este estudio con muerte fetal fue de 16.7%, siendo la frecuencia promedio reportada por el Comité de Mortalidad Perinatal (INPer) de 13,4%. En la mitad de los casos de este estudio las mujeres carecieron de control prenatal, entre ellas todas las adolescentes primigestas y una mujer con isoimmunización materno-fetal en su tercera gestación, poniendo de relieve este grave problema médico social en nuestra población. ¿Se trata de carencia de servicios? o es la falta de cultura médica la que impide a estos grupos de mujeres –con elevado riesgos reproductivo– a buscar apoyo médico.

De nuestros resultados podemos destacar a todas la infecciones bacterianas (6=25%) a la isoimmunización materno-fetal (2=8.3%) y las toxemias (4=16.7%) como PREVENIBLES, es decir, que la mitad de nuestros casos (12=50%) eran tratables y por tal evitables, de ellos solamente cinco (41.2%) recibieron control prenatal, con todo ello podemos afirmar que no basta el tener acceso a servicios de salud de cualquier tipo sino que es necesario trabajar en la calidad de la atención en servicios de salud reproductiva.

En las situaciones en las que asociamos al óbito a infección materno-fetal por *E.coli* encontramos el antecedente de infección de vías urinarias en tres de cuatro mujeres, pero el diagnóstico de infección urinaria se sustentó exclusivamente en referencias clínicas y examen general de orina, los urocultivos no son frecuentemente

utilizados como apoyo para el diagnóstico en nuestro medio, deducimos con ello que no son diagnosticadas las mujeres con bacteriuria asintomática, que es un factor más de alto riesgo reproductivo. La infección urinaria, especialmente la producida por *E. coli* debe ser considerada como un factor que eleva el riesgo reproductivo en las mujeres independientemente de su edad, número de gestaciones previas o paridad, deben ser especialmente estudiadas y tratadas para prevenir el desenlace fatal del embarazo.

XIV. CONCLUSIONES

1. La infección bacteriana es causa de muerte fetal.
2. La *E.coli* ,casi siempre asociada a urosepsis en el embarazo, es capaz de asociarse a infección corioamniótica y muerte fetal, como observamos en cuatro casos en nuestro estudio.
3. La enfermedad hipertensiva aguda del embarazo, problema de salud pública mundial, la encontramos en nuestro estudio como causante de muerte fetal con una frecuencia mayor de 16%.
4. Poco reconocida en nuestro país la infección por el *Streptococcus del grupo B* , causó en el presente trabajo dos muertes fetales.
5. Las alteraciones congénitas continúan jugando un papel importante en la mortalidad perinatal, en este caso alcanzó el 20.8%
6. El primer lugar de asociación de muerte fetal en este estudio con 25% de los casos fue la infección, seguida por las causas " idiopáticas " o desconocidas junto con las alteraciones congénitas 20.8% y en cuarto lugar las complicaciones del embarazo.

Tabla 1. Antecedentes maternos

Edad (años)	26.1	± 7.0	41	16
Gestaciones	2	± 1.6	7	1
Partos	1.3	± 0.9	4	0
Abortos	0.3	± 0.6	2	0
Cesáreas	0.4	± 0.9	4	0

* Desviación estándar

Tabla 2. Antecedentes patológicos maternos

I.V.U. *	si	13	54.2	2	ampicilina
				6	nitrofurantoina
	no	9	37.5	0	-
	desconoce	2	8.3	?	?
C.V.**	si	8	33.3	4	clotrimazol
	no	16	66.6	-	-
Isoinmunización	si	2	8.3	-	-
	no	22	91.7	-	-

* Infección de vías urinarias

** Cervicovaginitis

Tabla 3. Diagnóstico histopatológico de placenta

Normal	11	45.8
Hipoxia	5	20.8
Corioamnioitis	3	12.4
Subcorionitis	2	8.4
Villitis	1	4.2
Eritroblastosis	1	4.2
Arteria única	1	4.2

Tabla 4. Diagnóstico histopatológico de cadáver

Hipoxia	7	29.2
Autólisis avanzada	4	16.7
Infección "ascendente"	3	12.5
<i>Hidrops fetalis</i>	2	8.4
Hipotroficidad	2	8.4
Síndrome disrráfico completo (sec.bandas amnióticas)	1	4.2
Cardiopatía congénita mayor (incompatible con la vida)	1	4.2
Cráneorraquisquisis	1	4.2
Higroma	1	4.2
Malformación congénita mayor (incompatibles con la vida)	1	4.2
Trisomía 18 (Sx de Edwards)	1	4.2

Tabla 5. Peso del cadáver fetal al nacer

Peso en Gramos	N	%
499 - 1000	12	50
1001 - 1500	5	21
1501 - 2500	5	21
2501 - 3500	1	4
3501 - 4500	0	0
4501 ó más	1	4

Tabla 6. Edad gestacional al momento del diagnóstico de muerte fetal

20 - 25	7	29.1
25.1 - 30	9	37.5
30.1 - 35	4	16.6
35.1 - 40	3	12.5
40.1 ó más	1	4.2

Tabla 7. Diagnóstico final de muerte fetal

Idiopático *	5	20.8
Infección materno-fetal <i>E.coli</i>	4	16.7
Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo (EHAE)	4	16.7
Malformaciones congénitas mayores (cardiopatía, Asoc. Potter y craneoraquisquisis)	3	12.6
Infección materno-fetal por <i>S.agalactiae</i>	2	8.3
Isoinmunización materno-fetal	2	8.3
Cromosomopatía (Sind.Turner-Sind. Edwards)	2	8.3
Accidentes obstétricos (Sx disrráfico por bandas amnióticas y DPPNI)	2	8.3

* Se consideran muertes idiopáticas aquellas que no cumplieron con criterios para diagnóstico, esto es, que carecieron de elementos en la historia clínica, estudio bacteriológico, estudio histopatológico de la placenta y del cadáver.

Tabla 8. Causas de muerte fetal

CAUSAS	N	%
Infección	6	25.0
Idiopático	5	20.8
Alteraciones congénitas	5	20.8
EHA*	4	16.7
Isoinmunización materno-fetal	2	8.3
Accidentes obstétricos	2	8.3

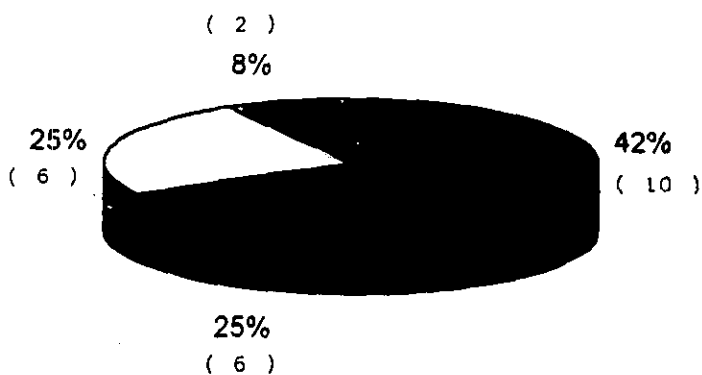
*Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo

N	Edad materna	Gestación	Edad gestación al óbito (sem)	Peso óbito (g)	Sexo óbito	Cultivos óbito	Estudio histopat. Placenta o cadáver	Otros
1	22	2	24.6	500	F	SGB	Inf. ascendente	CV+IVU
2	24	2	35	1860	F	Contam.	Higroma	IVU
3	28	3	29.6	795	F	Negativo	Hipoxia	EHAE+trombosis mesentérica
4	16	1	40	2135	F	Contam.	Villitis leve datos compatibles con trisomía 18	CV + IVU
5	17	1	24.1	1220	M	Contam.	Subcorionitis hipoxia grave	CV + IVU
6	29	7	25.4	630	F	SGD	Hipoxia	Se ignora por falta de control
7	20	1	26	800	M	Negativo	Sind. dismórfico por bandas amnióticas	-
8	35	1	42	1850	F	Negativo	Múltiples malf. cong. incomp. con la vida	RCIU
9	24	1	38.5	4625	M	E. coli	Corioamniotitis	IVU
10	26	2	24.6	585	F	SGB	Corioamniotitis	-
11	17	1	30	1700	M	Negativo	Inf. ascendente	-
12	16	1	28.5	690	M	Negativo	Autólisis	IVU
13	33	2	26	690	M	Negativo	Craneorraquisquisis	EHAE
14	21	1	23	620	M	Negativo	Hipoxia	CV
15	23	1	24	550	M	E. coli	Subcorionitis	-
16	31	2	24.4	600	F	Contam.	Corioamniotitis	CV-gemelar doble
17	31	2	24.4	495	F	Contam.	Inf. ascendente	CV-gemelar doble
18	33	2	31.3	1300	F	E. coli	Hipoxia	EHAE
19	17	1	30.6	1270	M	E. coli	Hipoxia	IVU+CV
20	25	1	28	1240	F	Negativo	Cardiopatía compleja	IVU
21	27	3	39.5	3300	F	E. coli	Eritroblastosis	Rh neg isoinmunizada
22	27	2	33.5	1400	M	Negativo	Hidrops	CV+IVU
23	38	5	29.2	2230	M	Negativo	Hipoxia	EHAE
							Eritroblastosis	Rh neg isoinmunizada
							Hidrops	IVU
24	41	5	33.5	1400	M	E. coli	Autólisis	IVU

SGB Streptococcus grupo B
 IVU Infección vías urinarias
 EHAE Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo
 Contam Contaminado

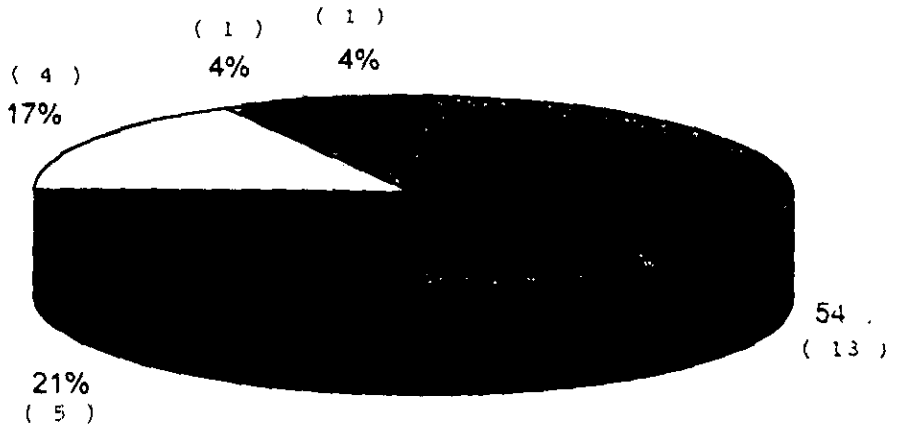
CV Cervicovaginitis
 SGD *Streptococcus grupo D*
 RCIU Retardo en el crecimiento intrauterino

Gráfica 1. Bacteriología de cultivos de órganos durante la autopsia



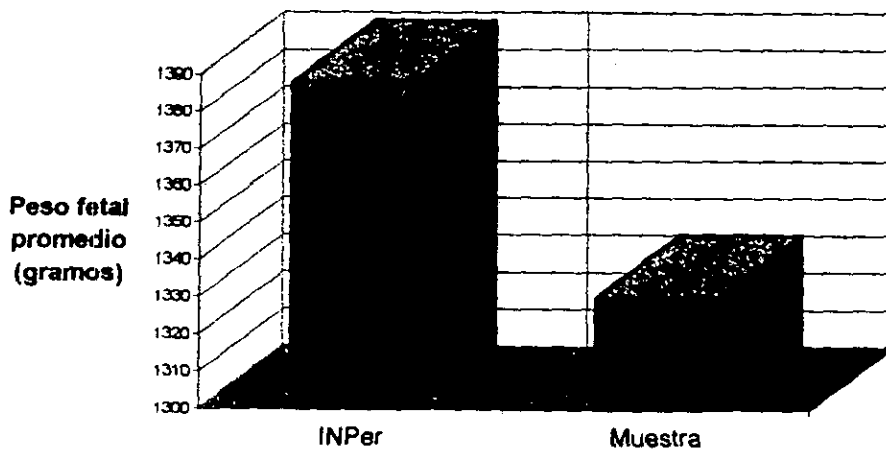
■ Negativo ■ Contaminado □ *E.coli* ■ *S.agalactiae*

Gráfica 2. Bacteriología en hemocultivo y/o líquido cefalorraquídeo



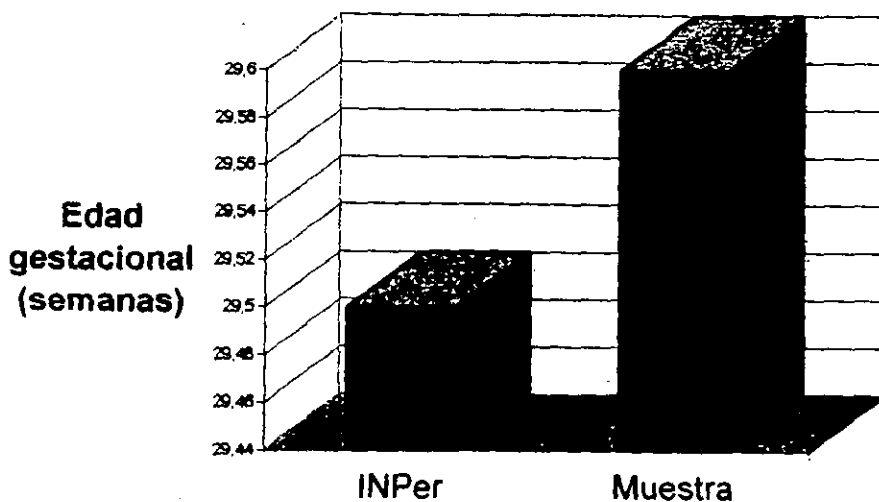
■ Negativo ■ Contaminado □ *E. coli* ■ *S. agalactiae* ■ *S. grupo D*

Gráfica 3. Promedio de peso al nacer de óbitos. Muestra vs COMOPER* (1991-1995)



* COMOPER Comité de Mortalidad Perinatal (INPer).

**Gráfica 4. Promedio de edad gestacional al diagnóstico de muerte fetal.
Muestra vs COMOPER* (1991-1995)**



* COMOPER Comité de Mortalidad Perinatal (INPer).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Karchmer KS, Fernández -Alba. Factores relacionados con el óbito fetal . En: Temas selectos en reproducción humana. Instituto Nacional de Perinatología. México 1989. Pag 451-152.
2. Moyo SR, Tswana SA, Nystrom L, Bergstrom S, Blomberg J. Intrauterine death and infections during pregnancy . Internat J Gynecol Obstet 1995; 51: 211-218.
3. Bique NO, Folgosa E, González C, et al: Genital infections in the aetiology of late fetal death: an Incident case-referent study . J Tropic pediat 1995; 41: 258-266.
4. Martin DH, Koustky L, Eschenbach DA. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal *Chlamydia trachomatis* infections. JAMA 1982; 247:1585 .
5. Harrison RM, Alexander R, Weinstein L. Cervical *Chlamydia trachomatis* and mycoplasma infections in pregnancy. JAMA 1983; 250:1721.
6. Gravet MG, Preston NPH. DeRouen T. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection adverse pregnancy outcome. JAMA 1986; 256: 1899.

7. Badas HS, Alijipan LC, Andrews BF. Premature rupture of membranes and its effects on the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 1977; 29: 491.
8. Daikoku NH, Kaltreider F, Khouzami VA. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labor. Maternal endometritis Risks. *Obstet Gynecol* 1982; 59:13.
9. Embree JE, Krause VW, Embil JA. Placental infection with *Mycoplasma* . *Obstet Gynecol* 1980; 56:475.
10. Casell GH, Waites KB, Watson HL. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:69.
11. Quiin PA, Butany J, Chipman MA. A prospective study of microbial infection in stillbirths and early neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:238.
12. Wang EL, Casell GH, Sanchez P. *Ureaplasma urealyticum* and chronic lung disease of prematurity : critical appraisal of the literature on causation. *Clin Infect Dis* 1993;17:Supl 1: 112.
13. Gray DJ, Robinson HB, Malone J. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *U. Urealyticum*. *Prenat Diag* 1992;12:111.

14. Gibs RS, Obstetric factors associated with infections of the fetus and newborn infant. 4a. ed. Philadelphia, Penn. Saunders Company. 1995:1241.
15. Stagno S. Citomegalovirus. En Remington JS, Klein JO; Infectious diseases of the fetus and Newborn infant. 3rd Ed. Philadelphia. WB Saunders Company, 1990: 11.
16. Arredondo JL, Calderon E, Orrantia R. Infecciones misceláneas durante el embarazo. En: Calderon E, Arredondo JL, Karchmer S. Conceptos actuales en infectología perinatal. 2a ed. México. Ed. Trillas 1991: 251-258
17. Arias F. Infección congénita, Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo, 2a Ed. Mosby/Doyma México 1994: 361-392
18. Klein JO, Current concepts of infectious of the fetus and newborn infant. Remington JS; Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:11.
19. Musher D. Biology of *Treponema pallidum*. En: Holmes K, Sparling PF, Weiner PJ, eds. Sexually transmitted disease. 3rd Ed. New York, McGraw-Hill, 1984: 291.
20. Auron Y, Sweet, Edwin G, Brown. Fetal and neonatal effects fo maternal disease. Cap 2 Bacterial infections. Ed Mosby, 1991: 84-167

21. Nankervis TA, Kumar L, Cox F, Golo E. Prospective study of maternal citomegalovirus infection and its effects on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 435-37.
22. Wilcox AJ, Weiberg OR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy *N Engl J Med* 1988; 319: 189.
23. Karchner S, Delgado J, Fernández J, Cabral F. Normas y procedimientos en Gineco-Obstetricia INPer 1990.
24. Miller E, Craddock- Watson JE, Pollack TM. Consequences of confirmed material rubeolla a succesive stage of pregnancy. *Lancet* 1984; 1: 874.
25. Balows A, Hauler WJ, Isenberg HD, Shadomy HJ. *Manual of clinical miocrobiology*. 5a Ed. Washington DC American Society for microbiology 1991.
26. Rose NR, Conway de Macario E, Fabey JL, Friedman H, Penn GM. *Manual of Clinical Laboratory Inmunology* .4a Ed. Washington DC. American Society of Microbiology 1992.
27. Fiorelli, Alfaro. Enfermedades pulmonares en el embarazo e infecciones urinarias en el embarazo. En : *Complicaciones médicas en el embarazo*. Ed. McGraw-Hill Interamericana México 1996. Pag 245-260.

28. Helen L, Frederickson MD, Wilkins-Haug. Enfermedades pulmonares durante el embarazo En: Claves en ginecología y obstetricia. Ed. Mosby .México 1993. Pag182-185.

29. Bruce Meyer, Gorik Bernard , Arredondo Jose L. Infección de las vías urinarias durante el embarazo En : Taller internacional de infecciones urinarias en la etapa reproductiva. INPer. 1990 p.p. 33-42.