

Infección en la mujer embarazada y en los productos de la concepción¹

LEONARDO J. MATA², JUAN J. URRUTIA³ y MOISÉS BÉHAR⁴

Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), Guatemala, C. A.

RESUMEN

1. Se señala que existe una alta frecuencia de déficit de crecimiento fetal en varias regiones de Latino América y que este déficit está directamente relacionado con una alta mortalidad infantil y anomalías en el crecimiento.
2. Se indica que sólo existe información limitada sobre la frecuencia, naturaleza y significación de las infecciones durante la gestación, y sobre su importancia en el crecimiento fetal.
3. Se discute el problema de la Infección y morbilidad en la mujer embarazada, haciendo notar la vasta gama de agentes infecciosos que pueden afectar, directa o indirectamente, el crecimiento y desarrollo del feto y del niño.
4. Se revisa el problema de infección y estimulación antigénica fetal.
5. Se comentan algunos conceptos sobre la patogenia de la infección materna y fetal sobre los posibles mecanismos que intervienen en el daño fetal.

1 Presentado en el Simposio "Ambiente Biológico y Desnutrición", celebrado como parte del programa de actividades de la III Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición (SLAN) que tuvo lugar en la sede del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, ciudad de Guatemala, del 11 al 12 de septiembre de 1972.

Esta investigación fue financiada, en parte, por subvenciones del Comando de Investigaciones Médicas y Desarrollo de las Fuerzas Armadas de los E.U.A., de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América y de la Oficina Sanitaria Panamericana. Gran parte del trabajo de campo ha sido posible por la labor esmerada de Bertha García, Olga Román, Enma Blanco, Palmira Dardón y Catalina Monzón.

2 Jefe de la División de Microbiología del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.

3 Jefe Asociado de la citada División.

4 Director del INCAP.

Publicación INCAP E-715.

Recibido: 28-3-73.

6. Se describe la frecuencia de ciertas infecciones maternas y fetales, tanto en países industrializados como en naciones en vías de desarrollo, particularmente en el área rural donde la incidencia de retardo del crecimiento fetal es mayor.
7. Por último, se discute la ausencia de una orientación adecuada en los programas de salud materno-infantil operantes en muchos países latinoamericanos, hacia las realidades y prioridades prevalentes en cada uno de ellos.

INTRODUCCION

En muchas naciones latinoamericanas preindustrializadas se observa un notorio déficit del crecimiento fetal que se manifiesta en una alta incidencia de niños con bajo peso al nacer (1-5). La significación del retardo del crecimiento fetal en términos del estado nutricional, de la capacidad inmunitaria y otras características durante la vida postnatal es relativamente desconocida. Sin embargo, desde hace mucho se reconoce la estrecha correlación existente entre el grado de crecimiento fetal y la mortalidad perinatal e infantil (6). La relación con otras características como muerte fetal, malformaciones congénitas y secuelas demostrables en la etapa postnatal ha sido poco explorada.

Se ha demostrado que el neonato de bajo peso tiene una supervivencia mucho menor y que es particularmente susceptible a las infecciones (6-9). Así, en una comunidad rural del altiplano de Guatemala (Santa María Cauqué) se ha observado que la mortalidad infantil aumenta en relación inversa con el peso del niño al nacer (7, 9, 10). Tal hallazgo pudo lograrse mediante el estudio del 91 por ciento de los recién nacidos durante un período de 8 años consecutivos (1964-1971), observándose que el 9% de los nacidos vivos fueron prematuros por peso (menos de 2,500 g) y por edad gestacional (menos de 37 semanas), mientras que un 31% adicional nacieron a término, pero con bajo peso (Cuadro 1). La mitad de los niños cuyo peso al nacer era menor de 2,100 g no logró sobrevivir el primer año de vida, no obstante que la comunidad contaba con los servicios de un pediatra capacitado y de enfermeras auxiliares de salud (Cuadro 1). Por el contrario, aquellos neonatos cuyo peso era de 2,900 g o más, sobrevivieron la etapa

infantil, a pesar de estar en un ambiente desfavorable desde el punto de vista infeccioso y nutricional (3, 11). No se conocen los mecanismos que operan en la relación "bajo peso-alta mortalidad". Factores sociales en el ambiente del neonato no parecen explicar el fenómeno en vista de la similitud de nivel socioeconómico en hogares con niños de alto y de bajo peso al nacer. A juicio de otros investigadores, la menor supervivencia del neonato de bajo peso parece ser independiente de la clase social y de factores genéticos (12). También el ambiente altamente infeccioso en la comunidad bajo estudio es bastante homogéneo a través de la comunidad y la tasa de infección es alta para todos los niños (3, 7, 11). Es posible, pues, que la menor supervivencia se deba a alguna deficiencia inmunológica en neonatos de bajo peso.

CUADRO N° 1
PESO AL NACER Y MORTALIDAD INFANTIL
(Santa María Cauqué, Guatemala, 1964 - 1970)*

Grupo por peso al nacer		Muerte		
Límites g	Casos	Neonatal	Post-natal	Total
< 2,131	42(13.0)**	8(19.0)**	13(30.9)	21(50.0)
2,131-2,499	89(27.6)	3(3.4)	3(3.4)	6(6.7)
2,500-2,949	152(47.0)	2(1.3)	7(4.6)	9(5.9)
> 2,949	40(12.4)	0	0	
Total	323(100.0)	13(4.0)	23(7.1)	36(11.1)

* Adaptado de Mata et al., 1972 (7).

** Número de casos. Las cifras entre paréntesis denotan el porcentaje redondeado.

Se dispone de muy poca información sobre la incidencia de retardo de crecimiento fetal en las áreas rurales de la mayoría de los países, y los pocos estudios disponibles se han llevado a cabo principalmente en hospitales (1, 2, 4, 5, 13-15). Sin embargo, existen razones para sospechar que la situación en áreas rurales de Latino América es similar a la descrita para la comunidad indígena de Guatemala. Basta indicar que

la tasa de prematuridad observada en hospitales de ciudades importantes de la Región es hasta de 16% (4, 5, 13, 14, 16).

La comprobación de una alta incidencia de niños que experimentaron retardo del crecimiento fetal debe considerarse, por lo tanto, como un problema serio de salud, ya que a pesar de los avances de la medicina moderna, una alta proporción no logra sobrevivir. En todo caso, la atención médica requerida no está al alcance de la población rural que es donde se observa la más alta tasa de prematuros.

En consecuencia, el conocimiento de la incidencia de retardo del crecimiento y desarrollo fetal, y de los mecanismos determinantes, es de fundamental importancia para poder establecer o modificar programas de salud encaminados a reducir el problema, sobre todo en los países en vías de desarrollo.

A. DETERMINANTES DEL CRECIMIENTO FETAL

Se acepta que la expresión óptima del potencial genético de crecimiento y desarrollo del embrión depende primordialmente de su interacción con el ambiente materno intra- y extrauterino (matroambiente) (14). Entre los factores importantes del matroambiente cabe citar: edad de la madre, antecedentes obstétricos, estado nutricional y síquico, e infección y otras variedades de "stress". Algunos de estos factores son el resultado de la interacción de la madre con su propio ambiente. Tradicionalmente, los aspectos nutricionales, infecciosos y tóxicos, junto con los de orden puramente obstétrico, han recibido la mayor atención.

Con referencia al papel que la desnutrición materna ejerce sobre el feto se ha generado una amplia discusión (17), que aporta pruebas de la existencia de una relación entre ambos factores (18). Por otro lado, se sabe que la radiación, el humo del tabaco, y ciertas drogas ejercen un efecto perjudicial sobre el crecimiento y desarrollo fetal (14, 19-21).

Con respecto a la infección, tanto de la mujer embarazada como del feto, se ha demostrado ampliamente que ésta puede ser la causa de muerte fetal, de retardo del crecimiento fetal, de la génesis de embriopatías, y de muerte neonatal o de secuelas demostrables durante el período extrauterino (22-28). No obstante, no se sabe con certeza el papel relativo que la infec-

ción materna y fetal juega en la epidemiología global del retardo del crecimiento fetal, particularmente en lo que atañe a países en vías de desarrollo; este factor podría ser muy importante en vista de la alta prevalencia de enfermedades infecciosas en áreas donde se observa una elevada incidencia de niños de bajo peso (3, 7).

El objetivo de este trabajo es revisar algunos aspectos sobresalientes en lo que respecta a la infección en la mujer embarazada y en el feto. Se espera que tal revisión sea de interés, tanto para los que estudian los aspectos relacionados con el crecimiento y desarrollo fetal, como para aquellos que se interesan en la aplicación de programas de salud materno-infantil.

B. INFECCION DURANTE EL EMBARAZO

La infección durante el embarazo ejerce efectos perjudiciales para la madre así como para el feto. Se ha descrito que los cambios fisiológicos y hormonales característicos del embarazo aumentan la susceptibilidad del huésped, haciendo que la infección se torne más seria. Por ejemplo, se sabe que la tasa de poliomielitis bulbar es más elevada en mujeres embarazadas que en las no embarazadas de la misma edad, nivel socioeconómico y riesgo de infección (29); el fenómeno se atribuye al incremento en el nivel de corticosteroides en la sangre durante el embarazo, lo que aumenta la permeabilidad capilar, favoreciendo así el paso del virus al sistema nervioso central.

Se reconoce que la infección altera una diversidad de funciones a nivel celular y que ejerce daños nutricionales significativos, aún en individuos bien nutridos, como son: reducción en la ingesta de nutrimentos, aumento en las pérdidas de nitrógeno, secuestación de nutrimentos, y desviación de los procesos biosintéticos normales (30-34). Es de esperar que el daño nutricional que resulta de la infección adquiera mayor significado en regiones donde el huésped es desnutrido y cuando no se satisfacen los requerimientos nutricionales, esto es, en los países en vías de desarrollo (3, 7, 34).

La infección durante el embarazo puede afectar al feto sin que el agente infeccioso pase al mismo, como sucede en el ca-

so de las enfermedades de las vías urinarias maternas. La asociación entre bacteriuria asintomática, pielonefritis y prematuridad ha sido verificada por diversos autores en varias regiones del globo (Cuadro 2) (35-42). El porcentaje de niños "prematuros" (con menos de 2,500 g al nacer) es aproximadamente dos veces mayor en mujeres con infección urinaria que en mujeres testigo, en estudios llevados a cabo en países desarrollados; no existe información adecuada sobre este problema en países preindustrializados.

CUADRO Nº 2
INCIDENCIA DE PREMATUROS* EN GRUPOS DE MUJERES CON
PIELONEFRITIS O CON BACTERIURIA ASINTOMATICA

Pielonefritis		Bacteriuria	
% de prematuros	Referencia	% de prematuros	Referencia
24	Albech (35)	27	Kass (39)
25	Dodds (36)	17	Layton (40)
21	Baird (37)	22	Stuart, Cummins y Chin (41)
17	Hibbard <i>et al.</i> (38)	13	Kincaid-Smith y Bullen (42)

* Peso al nacer menor de 2,500 g.

La incidencia de pielonefritis decrece significativamente en mujeres bacteriúricas bajo una terapia con drogas apropiadas. Por ejemplo, sólo el 4 por ciento de 72 mujeres bacteriúricas tratadas presentaron pielonefritis durante el embarazo, cifra que es similar a la observada entre 3,009 mujeres no bacteriúricas que sirvieron como testigo; esta cifra contrasta con una incidencia de 33 por ciento en 79 mujeres bacteriúricas no sometidas a tratamiento (43). La diferencia en la tasa de enfermedad también se refleja en la frecuencia de complicaciones durante el embarazo, principalmente prematuridad, que fue menor en mujeres tratadas con drogas antimicrobianas.

que en los otros grupos (Cuadro 3) (43). Vale mencionar que los pocos estudios de que se dispone se han llevado a cabo en países industrializados donde la nutrición, la higiene materna y las condiciones de atención prenatal son significativamente mejores de las que se observan en países en vías de desarrollo. Por lo tanto, es de esperar que las cifras sean más altas en las naciones en vías de industrialización.

Otras enfermedades como la influenza, septicemia, neumonía y malaria se asocian con retardo del crecimiento fetal sin que ocurra infección intrauterina. En un estudio efectuado en 570 neonatos de Kampala (44) que no presentaban una tasa de déficit de peso al nacer tan alta como la observada en el altiplano de Guatemala (9-11), se demostró una asociación significativa entre la presencia de malaria placentaria (principalmente por *Plasmodium falciparum*) y bajo peso al nacer (Cuadro 4). No solo el promedio de peso del neonato fue menor cuando había malaria placentaria, sino que la tasa de prematuridad ($<2,500$ g) fue también más alta. La investigación reafirma trabajos anteriores que han subrayado el efecto negativo de la malaria materna sobre el crecimiento fetal.

C. INFECCION FETAL

La revisión de la literatura sobre este tema revela la existencia de una amplia gama de agentes infecciosos capaces de vencer la barrera placentaria e infectar al feto. En el Cuadro 5 se enumeran los virus que pueden causar infección fetal y los tipos de daño que pueden originarse de la infección (22, 25, 26).

El agente de la rubeola y los citomegalovirus se destacan como los más importantes en términos relativos (45-49). Otros agentes como el herpes simplex tipo 2, y los coxsackievirus, de más reciente caracterización como responsables de infección congénita, parecen tener también gran importancia (50-52). Se sabe que puede ocurrir infección intrauterina por poliovirus (53), coxsackievirus A y B (54, 55), echovirus (56) encefalitis equina del oeste y venezolana (57-59), virus de la coriomeningitis linfocítica (60), influenza (61), virus de la parotiditis epidémica (62), agente del sarampión (63), herpes simplex (64), agente de la varicella-zoster (65), viruela (66, 67), vacinia (67) y agente de la hepatitis infecciosa (68).

CUADRO Nº 3

INCIDENCIA DE COMPLICACIONES DEL EMBARAZO Y DEL PARTO*
DE ACUERDO A LA INFECCION URINARIA

Hallazgo	Bacteriúricas		No Bacteriúricas n = 3,009
	No tratadas n = 79	Tratadas n = 72	
Aborto	5 (6)**	1 (1)	84 (3)
Hemorragia***	6 (8)	2 (3)	54 (2)
Prematuro (< 2,500 g)	13 (17)	4 (6)	140 (5)
Prematuro (< 37 semanas)	14 (18)	5 (7)	204 (7)
Mortinato	3 (4)	0	12 (0.4)
Muerte neonatal	3 (4)	0	32 (1)
Promedio de peso al nacer (g)	3,145	3,390	3,350

* Adaptado de Wren, 1969 (43).

** Número de casos. Las cifras entre paréntesis denotan el porcentaje redondeado.

*** Hemorragia ante-partum excluyendo placenta previa.

CUADRO Nº 4

PESO DE 570 NEONATOS EN RELACION A LA PRESENCIA DE
MALARIA PLACENTARIA*

Estado de la placenta	Número y % de neonatos	Promedio de peso al nacer, g	Número y % de neonatos con < 2,500 g
Infectada	92 (16.1)	2,805	18 (19.6)
No infectada	478 (83.9)	3,068**	48 (10)
Total	570	3,025 (Promedio)	66

* Adaptado de Jellife, 1967 (44).

** Diferencia = 263 g; P < 0.001.

En los Cuadros 6 y 7 se presenta un resumen de los agentes bacterianos que pueden causar infección antenatal, y los cuadros clínicos susceptibles de iniciarse y/o desarrollarse congénitamente (26, 69-71).

El Cuadro 8 ilustra los diversos parásitos que pueden producir infección materna y fetal (44, 72-80). Se estima que el total de agentes capaces de inducir infección intrauterina debe ser aún mucho mayor. Lo que es más, es probable que nuevas entidades se agreguen a la lista de esos agentes, debido al creciente interés que ha despertado el problema de infección intrauterina, y al escepticismo progresivo que sobre la "invulnerabilidad" del feto se está generando en la actualidad.

Algunas de las infecciones mencionadas revisten mayor importancia sobre todo en las etapas tempranas del embarazo. Otras infecciones resultan en complicaciones serias durante el período perinatal, cuando inciden sobre la etapa terminal del embarazo. La mayoría de las infecciones fetales que ocurren en las diversas etapas del embarazo tienen un origen hematológico (transplacentario), mientras que aquellas que ocurren al final de la gestación generalmente se originan en las vías genitales de la madre infectando al feto por la vía ascendente. Aun cuando no se puede generalizar, entre las primeras se encuentran las infecciones causadas por el agente de la rubeola, los citomegalovirus, coxsackiervirus y *Toxoplasma*, los cuales son capaces de inducir toda una gama de patología (47, 75, 81). Ejemplos de las segundas son las infecciones perinatales por agentes principalmente bacterianos, que pueden acompañarse de una patología seria (26, 69-71, 82, 83).

CUADRO Nº 5
AGENTES VIRALES QUE PUEDEN INFECTAR AL FETO

Virus	Efecto sobre la madre	Efecto sobre el feto o neonato
Poliovirus	Poliomielitis severa (mortalidad aumentada)	Poliomielitis
Coxsackievirus B^a	Ninguno ?	Miocarditis Encefalitis Anomalías
Coxsackievirus A	Ninguno ?	Anomalías
Echovirus	Ninguno ?	Infección
Encefalitis equina del Oeste (EEO)	EEO; ninguno	?
Encefalitis equina venezolana (EEV)	EEV; ninguno	Muerte Anomalías
Coriomeningitis linfocítica		Coriomeningitis linfo- cítica
Influenza	Influenza severa (mortalidad aumentada)	Muerte (?) Anencefalia (?)
Paperas	Paperas; ninguno	Muerte Anomalías (?)
Sarampión	Sarampión	Muerte Anomalías
Rubeola	Rubeola	Muerte Retardo del crecimiento Anomalías
Herpes simplex,	Ninguno; herpes simplex	Herpes
Herpes simplex, tipo 2	Ninguno	Herpes
Citomegalovirus	Ninguno; infección citomegálica	Retardo del crecimiento Anomalías
Varicella-Zoster	Varicela; zoster	Varicela Anomalías
Viruela	Viruela	Muerte Viruela
Vaccinia	Lesión de inoculación	Vaccinia generalizada
Hepatitis infecciosa	Hepatitis severa	Muerte Hepatitis

CUADRO N° 6

AGENTES BACTERIANOS QUE PUEDEN INFECTAR AL FETO

Diplococcus pneumoniae	Vibrio fetus
Staphylococcus aureus	V. cholerae
S. albus	Listeria monocytogenes
Streptococcus, grupo A	Corynebacterium diphtheriae
Streptococcus, grupo B	Bacillus anthracis
Escherichia coli	Clostridium spp.
Proteus spp.	Mycobacterium tuberculosis*
Klebsiella-Enterobacter	Leptospira icterohaemorrhagiae
Edwardsiella tarda	Borrelia recurrentis
Pseudomonas aeruginosa	Treponema pallidum
Salmonella typhi	Mycoplasma, cepas T
Salmonella spp.	Chlamydia (varias)
Brucella abortus	Rickettsia (varias)
Pasteurella tularensis	
P. multocida	

* Infección congénita descrita pero no confirmada.

CUADRO N° 7

CUADROS DE ORIGEN BACTERIANO QUE PUEDEN TENER ORIGEN CONGENITO

Neumonía	Fiebre escarlatina
Septicemia	Leptospirosis
Endocarditis	Tifoidea
Sífilis	Difteria
Infección urinaria	Tuberculosis*
Diarrea	Meningoencefalitis
Otitis media	Parotiditis
Empiema	Osteitis
Peritonitis	Antrax

* La TB en el neonato generalmente se acepta que fue adquirida en el momento del parto o posteriormente.

CUADRO Nº 8
EFFECTO DE INFECCIONES PARASITARIAS DURANTE
EL EMBARAZO

Parásito	Efecto sobre la madre	Posible efecto sobre el feto o neonato
<i>Plasmodium</i> spp.	Malaria	Ninguno Muerte fetal, retardo del crecimiento fetal Malaria congénita Muerte neonatal
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ninguno Toxoplasmosis	Ninguno Muerte fetal, retardo del crecimiento fetal Toxoplasmosis congénita Muerte neonatal
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Ninguno Enfermedad de Chagas	Ninguno Enfermedad de Chagas congénita
<i>Pneumocystis carinii</i>	Ninguno Insuficiencia respiratoria	Insuficiencia respiratoria y muerte neonatal*
<i>Schistosoma</i> spp.	Schistomiasis Daño placentario	Ninguno Schistosomiasis congénita

* Infección congénita todavía en duda.

D. PATOGENIA DEL DAÑO FETAL

El estudio de la patogenia de la infección en lo que atañe al crecimiento y desarrollo embrionarios, aunque de gran importancia académica y práctica, tropieza con dificultades de índole ética y metodológica. A pesar de que las infecciones urinarias y las causadas por el virus de la rubeola, los citomegalovirus, y el *Toxoplasma*, han permitido el estudio de algunos mecanismos patogénicos, la mayor parte de las interrogantes a este respecto todavía quedan sin esclarecer.

1. Infección materna

En primer lugar, deben considerarse los agentes infecciosos que ejercen una influencia indirecta mediada por daño a la madre, sin que lleguen a replicarse en el propio feto. Se trata de cuadros como la infección urinaria, neumonía y la malaria. En estos casos la patogenia del daño fetal consiste en fenómenos que fluctúan desde la insuficiencia placentaria por disminución del flujo sanguíneo a través del cordón u otro mecanismo diferente con el consecuente perjuicio para la nutrición fetal (84, 85), hasta mecanismos más complejos que involucran toxinas y la estimulación de las contracciones uterinas, como se ha postulado en la pielonefritis y bacteriuria asintomática (39, 86).

En la malaria placentaria por *P. falciparum*, se ha notado que los espacios entre las vellosidades de la placenta virtualmente se llenan de células retículoendoteliales. Este hecho, se supone, dificulta el paso de nutrientes al feto, en ocasiones bloqueando totalmente la nutrición del embrión, lo que podría explicar también la alta tasa de aborto en mujeres palúdicas (44, 72, 84). Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que toxinas y otros metabolitos del *Plasmodium* determinen en parte el retardo en el crecimiento fetal (27, 44, 72, 84).

En la pielonefritis se ha postulado que existe un incremento en la actividad muscular uterina debido a la descarga de pirógenos por la acción bacteriana. También se ha observado un aumento en las contracciones uretéricas (que parecen correlacionarse con las uterinas) que podrían precipitar el parto. Por último, en lo referente a este punto, se ha demostrado que la endotoxina también tiene la capacidad de estimular las contracciones uterinas (39, 43). La inhibición de la actividad bacteriana por drogas específicas - con la consecuente mejoría y disminución del riesgo de prematuridad - parece corroborar los mecanismos sugeridos.

Finalmente, debe considerarse el efecto que pueda tener la interacción entre la infección y el estado nutricional maternos (34). Por ejemplo, se ha encontrado cierta relación entre bacteriuria y anemia, ajena a la clase social de la madre (87), aunque en general no se dispone de suficiente informa-

ción referente a los efectos metabólicos de la infección en la mujer embarazada y, por ende, en los productos de la concepción. Este es un aspecto que merece ser investigado más a fondo a vista de la importancia de la infección como causa de alteraciones metabólicas en el huésped (30-34, 88, 89).

2. Infección fetal

Según se indicó anteriormente, el agente infeccioso tiene también oportunidad de llegar al feto y replicarse en sus tejidos. La probabilidad de infección fetal varía de acuerdo a la especie o tipo de microorganismo, la virulencia de la cepa involucrada, la severidad de la infección en la madre, y factores maternos tales como estado nutricional y fisiológico, tratamiento administrado y condiciones obstétricas, por ejemplo, ruptura de membranas y labor prolongadas. Se ha comprobado que aproximadamente la mitad de las infecciones maternas por *Toxoplasma* pasan al feto (74, 75), mientras que la incidencia de malaria congénita es de sólo 0.03 por ciento (72). La infección por rubeola es más importante por su alta frecuencia en la mujer, sobre todo durante las epidemias (46) y por la alta tasa de desgaste fetal y defectos congénitos de que se informa en la literatura (45, 46, 90, 91). Recientemente se ha demostrado que incluso la vacuna del virus atenuado de la rubeola a menudo invade la placenta y el feto (92).

Las puertas de acceso a la infección son la ruta transplacentaria y la ascendente (Figura 1) (82, 83), aunque es posible que ocurra infección por las trompas de Falopio e incluso a través de las paredes uterinas. La infección placentofetal hematógena requiere un estado previo de viremia, bacteremia o parasitemia que brinde acceso a la placenta. Aparentemente, no es necesario que ocurra placentitis para que el agente infecte al feto, ya que se ha demostrado que la infección intrauterina transplacentaria puede ocurrir en presencia de membranas sanas (93). El mecanismo del pasaje transplacentario es desconocido en la mayoría de los casos, pero se sabe que, como en el caso del *Toxoplasma*, puede ocurrir replicación progresiva en células contiguas de la placenta hasta que el agente caiga en la circulación fetal y se disemine por vía hematógena. En el feto, la replicación puede inducir le-

siones en los pulmones, tejido nervioso, hígado y otros órganos, excretándose microorganismos hacia la cavidad amniótica, y dando oportunidad a su replicación en las membranas y daño a las mismas.

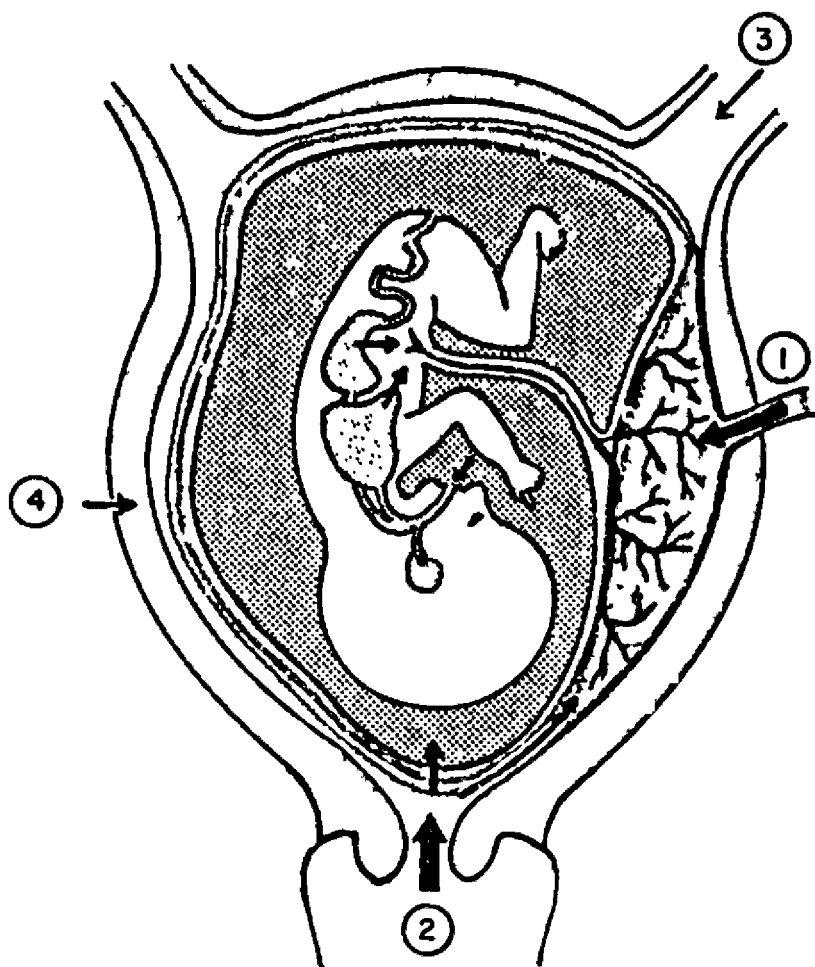


Figura 1. Esquema representativo de las rutas posibles de infección del feto humano y sus membranas.

La segunda ruta de acceso importante es la ascendente a través del cervix y la membrana amniótica (infección amniótica ascendente), o a través del cervix continuando por la placenta (infección placentofetal ascendente) como se ilustra en la Figura 1. El agente, usualmente bacteriano, cae en la cavidad amniótica en el primer caso (amniótica ascendente) y es aspirado hasta los pulmones y el tracto gastrointestinal, o bien puede diseminarse por vía hematogena (placentofetal ascendente), como se indicó sucede en el caso de la infección

placento-fetal hematógica. En ambas situaciones la replicación en los diversos órganos es susceptible de generar septicemia, pudiendo ésta extenderse a la placenta e incluso a la madre. Estas lesiones son muy serias y frecuentemente resultan en muerte fetal, en parto prematuro, y en una alta mortalidad perinatal e infantil.

La infección intrauterina puede ocasionar: a) muerte fetal; b) parto prematuro; c) retardo del crecimiento evidenciable como bajo peso del neonato a término; d) malformaciones congénitas y retardo del desarrollo físico y motor en la vida extrauterina; e) un síndrome definido evidenciable en etapas tempranas del crecimiento, o bien, f) ocasionar combinaciones de varias de estas posibilidades. A menudo la infección fetal no produce ninguna patología demostrable clínicamente.

En la rubeola, el retardo del crecimiento fetal se atribuye a la replicación del virus en la placenta, causando placentitis y angiopatía obliterante (94). Las embriopatías y también el retardo del crecimiento fetal pueden deberse a la producción de una sustancia capaz de inhibir la replicación celular, según se ha demostrado *in vitro* (95, 96). El estudio de agentes como el virus de la rubeola, *in vitro*, parece sugerir la posibilidad de que ocurran alteraciones cromosómicas (97).

La infección intrauterina por citomegalovirus también puede asociarse con retardo del crecimiento fetal y postnatal (98), aunque esto no es regla general para todas las infecciones (48, 99, 100). En el caso de estos agentes, al igual que en el de las infecciones por herpes virus tipo 2, son pocos los conocimientos que se tienen sobre la patogenia, aunque llama la atención el hecho de que, al igual que en las infecciones por el agente de la rubeola, de la sífilis y del *Toxoplasma*, la gama de lesiones resultantes sea tan similar, sugiriendo así que el agente interfiere primariamente con el desarrollo fetal en una etapa temprana de la gestación (95). No obstante, las infecciones por *Toxoplasma* y otros agentes pueden ocurrir y ocasionar daño durante cualquier etapa del embarazo. Las lesiones y signos en común son hepatoesplenomegalia, ictericia, anomalías de los sistemas nervioso central y circulatorio, exantema, linfadenopatía y coriorretinitis.

Finalmente, vale la pena señalar que es posible que se pro-

duzca daño fetal como resultado de una infección materna que no se acompañe de síntomas clínicos (22, 25, 49, 52, 75, 81-83).

E. INCIDENCIA DE INFECCION MATERNA Y FETAL

Se sabe muy poco sobre la incidencia de infección en la mujer embarazada y en el feto, tanto en países industrializados (101), como en vías de desarrollo. La información esporádica de casos de bacteriuria materna, rubeola y sífilis congénita, y de enfermedad citomegálica neonatal, en países en vías de desarrollo, es evidencia de que el problema existe, y que incluso puede ser de mayor magnitud que en naciones más desarrolladas. Según se indicó anteriormente, existe la probabilidad de que en toda infección materna haya asociación de infección y daño fetal. Si la incidencia de infección en la madre es mayor en los países en vías de desarrollo que en los industrializados, cabría esperar que la frecuencia de infección y daño fetal también fuese mayor en los primeros.

CUADRO N° 9
INCIDENCIA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DURANTE
EL EMBARAZO
(Santa María Cauqué, Guatemala, 1964-1971)*

Trimestre de embarazo	Número de mujeres estudiadas	Afecciones urina- rias	Diarrea y disentería	Enfermedades respiratorias		Hepatitis infec- ciosa
				Superior	Inferior	
I	360	5 (1)**	22 (6)	65 (18)	7 (2)	0
II	358	7 (2)	20 (6)	85 (24)	14 (4)	1
III	364	5 (1)	31 (9)	109 (30)	13 (4)	1
Total	1082	17 (2)	73 (7)	259 (24)	34 (3)	2
Incidencia por 100 embarazos	361	4.9	20.2	71.7	9.4	0.5

* Adaptado de Mata, Urrutia y García, 1972 (34).

** Número de episodios. Las cifras entre paréntesis denotan el porcentaje.

El Cuadro 9 resume observaciones llevadas a cabo durante siete años en una comunidad indígena del altiplano de Guatemala (34) sobre la incidencia de enfermedades durante el

embarazo, recopilada por un médico mediante el método de recordatorio y exámenes clínicos trimestrales. Llama la atención la alta incidencia de enfermedades infecciosas, algunas de ellas tan graves como disentería, bronconeumonía, y hepatitis. La incidencia acumulada para el grupo de 364 mujeres en que se dispuso de información adecuada, reveló una tasa de 5 enfermedades de las vías urinarias, 20 enfermedades diarreicas y 9 enfermedades de las vías respiratorias inferiores, por cada 100 embarazos, cifras que son muy altas al compararse con las notificadas para sociedades con mejores condiciones de salud (101). En este estudio sólo se registraron las enfermedades francas. La magnitud de la infección materna indudablemente debe haber sido mayor, dado que el examen bacteriológico y parasitológico fecal rutinario, reveló tasas de infección muy altas (Cuadro 10). Así, el 100 por ciento de las mujeres presentaron por lo menos un parásito intestinal: la mitad tenía *Entamoeba histolytica*, una cuarta parte excretaba enterovirus, y una sexta, bacterias enteropatógenas (3, 102). Estas cifras deben compararse con la virtual negatividad que se observa en mujeres que viven en ambientes salubres, por ejemplo, en sociedades industrializadas urbanas, en donde la infección intestinal es rara y ocasional.

Las infecciones urinarias merecen especial atención por su reconocida asociación con prematuridad. En la comunidad a que se hizo referencia, se observó una tasa de 5 infecciones urinarias sintomáticas por 100 embarazos, pero la cifra total de bacteriurias debe ser mucho más alta, y sólo podrá determinarse mediante un estudio prospectivo en el que se empleen exámenes seriados de orina.

Si se sabe poco sobre la incidencia de infecciones en la mujer embarazada aún en países industrializados, se sabe todavía menos sobre la frecuencia con que ocurre la infección fetal. No debe asumirse que la mujer está inmune a la mayoría de las infecciones cuando se aboca a la etapa reproductiva, ya que existen tantos agentes infecciosos que es imposible lograr una exposición completa durante la niñez y la adolescencia. Por otro lado, muchos agentes infecciosos tienen la capacidad de invadir y replicarse en más de una oportunidad, lo que depende en buena parte de la contaminación del medio y de las oportunidades de infección. El Cuadro 11 muestra que aun

cuando existe un buen estado inmunitario a agentes como los poliovirus (102), el porcentaje de inmunes a otros agentes no es tan alto, lo que da cabida a la posibilidad de infección durante la gestación si el agente es introducido en la comunidad y en el ambiente familiar. Prueba de ello es la alta frecuencia de enfermedades infecciosas en embarazadas, como se ilustra en el Cuadro 10. Por otro lado, en países en vías de desarrollo, en los que hasta el 70 por ciento o más de la población vive en áreas rurales, a menudo se determina el aislamiento de grupos de habitantes por períodos considerables, permitiendo la acumulación de susceptibles, tanto jóvenes como adultos. Tal es el caso de la rubeola en el medio rural de Centro América; por ejemplo, el Cuadro 12 muestra el porcentaje de mujeres entre 15 y 45 años que tenían anticuerpos a la rubeola en tres comunidades con la tasa más alta, y tres con la más baja, entre 40 sitios representativos de la población de Guatemala (Datos no publicados). Es evidente que existen comunidades centroamericanas con alto riesgo de ser afectadas en caso de que una cepa virulenta del virus sea introducida en la comunidad, lo que podría dar lugar a un número considerable de niños con defectos congénitos.

CUADRO Nº 10
INFECCIONES ENTERICAS EN MUJERES EN LA
EDAD REPRODUCTIVA
(Santa María Cauqué, Guatemala, 1964 - 1965)*

Número de mujeres	Agente	Porcentaje positivo
24	Entamoeba histolytica	54
	Entamoeba coli	92
	Dientamoeba fragilis	8
	Giardia lamblia	8
	Ascaris lumbricoides	83
	Trichuris trichiura	58
	Uno o más parásitos	100
116	Shigelas	9
	Salmonelas	5
	Una o más bacterias entéricas patógenas	14
	Enterovirus	25
32	Adenovirus	3

* De Mata, Urrutia y Lechtig, 1971 (3).

CUADRO N° 11
PREVALENCIA DE ANTICUERPOS EN MUJERES EN LA
EDAD REPRODUCTIVA
(Santa María Cauqué, Guatemala, 1965)*

Número examinado	Agente	Porcentaje positivo**
50	Poliovirus 1	100
93	{ Cocksackievirus B1	55
	{ Echovirus 3	27
	{ Reovirus 1	14

* De Mata, et al., 1972 (102).

** Poliovirus 1, anticuerpos neutralizantes ($\geq 1:8$); los otros, hemaglutinantes ($\geq 1:10$).

CUADRO N° 12
ANTICUERPOS INHIBIDORES DE LA HEMAGLUTINACION DE
RUBEOLA EN SEIS COMUNIDADES RURALES DE
GUATEMALA, 1965

Comunidad	Número de mujeres examinadas	<u>Título de $\geq 1:8$</u> Número y %
El Rodeo	17	6 (35)
El Tumbador	11	4 (36)
Villa Canales	38	18 (47)
Santa Cruz del Quiché	26	21 (81)
Sibilia	11	9 (82)
San Miguel Uspantán	20	18 (90)

CUADRO N° 13
ANTICUERPOS A RUBEOLA Y TOXOPLASMA, POR EDAD
(Santa María Cauqué, Guatemala)

Edad, años	Rubeola*		Toxoplasma**	
	N	Positivos (%)	N	Positivos (%)
10-19	35	24 (69)	20	3 (15)
20-29	28	17 (61)	20	10 (50)
30-39	20	7 (35)	22	11 (50)
40+	18	7 (38)	25	10 (40)
Total	101	55 (54)	87	34 (39)

* Técnica de inhibición de la hemaglutinación; positivo = 1:8 ó más.

** Técnica de Sabin-Feldman; positivo = 1:16 ó más (títulos determinados por el Dr. J. K. Frenkel, Escuela de Medicina de la Universidad de Kansas, Kansas, E. U. A.).

En el caso de la aldea en que se llevan a cabo los estudios longitudinales ya citados (Santa María Cauqué), se observó que la frecuencia de títulos significativos al *Toxoplasma* y al agente de la rubeola no es tan alta como la que se presenta en sociedades más desarrolladas del globo (Cuadro 13) (Datos no publicados). Esta situación epidemiológica se traduce en la existencia de grupos de mujeres con más alto riesgo de infección, la que podría ser favorecida por oportunidades mayores de propagación, tanto del agente de la rubeola (hacinamiento, promiscuidad) (46) como el *Toxoplasma* (contacto con excretas de gato) (103).

El escaso conocimiento disponible sobre la incidencia de la infección materna y fetal se circunscribe a unas pocas infecciones que han sido estudiadas en países industrializados. Se ha demostrado que la incidencia de infección toxoplásmica durante la preñez es de 2 a 5 por mil y que la infección transplacentaria es de sólo 1 a 2 por mil (73-75). Estudios prospectivos en recién nacidos consecutivos en países desarrollados han revelado que por lo menos uno de cada 100 nace excretan-

do citomegalovirus (48, 99, 100, 104). Sólo en muy pocas investigaciones se ha intentado considerar simultáneamente varias etiologías. En una de éstas, efectuada en una población urbana de bajo nivel socioeconómico de Birmingham (Alabama), se empleó el criterio de niveles elevados de IgM fetal para seleccionar los posibles casos con infección prenatal. Los hallazgos revelaron que 4 de cada 100 neonatos presentaban niveles elevados de IgM y que una tercera parte de ellos tenían infección intrauterina comprobada (105). Esta cifra puede ser aún más alta si se toma en cuenta que es prácticamente imposible demostrar todas las infecciones intrauterinas; por otro lado, las IgM no siempre se elevan en la infección congénita, y por lo tanto algunos casos escapan al tamizaje siguiendo el criterio de IgM elevada. Se desconoce si en Ibero América existen estudios similares al de Alford *et al.* (105), aunque ya se ha comprobado que en poblaciones con saneamiento ambiental deficiente la frecuencia de estimulación antigénica fetal es alta. Así, en Santa María Cauqué y en otras poblaciones del altiplano y de la costa de Guatemala y del Perú, se ha observado una alta tasa de niveles elevados de IgM en el cordón umbilical del orden de 50 por ciento (106, 107). Estudios no publicados, realizados en 4 comunidades rurales de Guatemala, los que han permitido investigar la IgM a los 2 ó 3 días de vida con miras a descartar la posibilidad de mezcla con sangre materna, han revelado que alrededor del 13 por ciento de los fetos han sido estimulados antigénicamente (Datos no publicados). Esta cifra es muy alta si se compara con los hallazgos en países industrializados. Exploraciones preliminares sobre la frecuencia de infección intrauterina, efectuadas también en una comunidad rural de Guatemala, parecen indicar que existe una mayor frecuencia de infección por enterovirus y *Toxoplasma* que la descrita en países más desarrollados (34, 102). Queda por confirmar si la incidencia de infección fetal en otras poblaciones rurales es similar, y sería deseable iniciar programas que tomen en consideración el máximo de posibilidades etiológicas, trazados de acuerdo a un diseño longitudinal bien controlado. Tales investigaciones deberán considerar no sólo la incidencia y naturaleza de la infección materna y fetal, sino también los efectos que pueden tener sobre el crecimiento y desarrollo pre- y postnatal.

F. SIGNIFICACION DE LOS CONOCIMIENTOS PARA LOS PROGRAMAS DE SALUD MATERNOINFANTIL

La revisión previa demuestra la importancia de la infección materna y fetal en los procesos vitales del feto y en las perspectivas de salud del nuevo ser. A pesar de la trascendencia de este tema, es evidente que los conocimientos son considerablemente deficientes en muchos aspectos, que implican desde la incidencia del fenómeno hasta los mecanismos de la patogenia y posibles medios de prevención. El problema amerita mayor estudio en países preindustrializados donde se observan altas tasas de desgaste fetal (108), altas tasas de mortalidad peri - y neonatal (8, 10, 109), y deficiencias en el crecimiento y desarrollo postnatal (7, 110).

La demostración de una alta tasa de retardo del crecimiento fetal, de una alta frecuencia de niveles elevados de IgM fetal, y de una gran magnitud de infección y morbilidad materna, en áreas rurales que son representativas de grandes sectores de la población centroamericana, aporta justificación más que suficiente para tomar estos factores en cuenta en la planificación de programas de salud maternoinfantil. Una revisión de ciertos programas vigentes en países latinoamericanos preindustrializados revela que éstos son un reflejo o imitación de aquellos existentes en naciones más desarrolladas (donde la infección ya no es un problema tan serio) y que no siempre toman en consideración la situación y prioridades autóctonas. El énfasis de algunos esquemas prenatales es el aspecto obstétrico de interés inmediato para la salud de la madre, y se dejan al margen los factores que pueden ser desfavorables para el crecimiento y desarrollo fetal. Por ejemplo, a menudo no se da la debida atención al aspecto de la higiene (del hogar y personal) dentro de los programas de atención prenatal, ni se hace énfasis en la necesidad de vigilar y cuidar la morbilidad de la embarazada. Parte del problema radica en lo novedoso que es el concepto de morbilidad materna, sobre todo en los países en vías de desarrollo, cuya medicina está sustancialmente influenciada por la que se aplica en las naciones industrializadas. Otra parte del problema se origina en la falla en cuanto a descubrir la morbilidad si la mujer embarazada no asiste regularmente a consulta. Por último, debe re-

cordarse que dejando a un lado ciertos problemas obstétricos, en general no existe un concepto claro entre salubristas y otros profesionales médicos sobre la significación de la morbilidad en función de su efecto sobre los productos de la concepción. En este sentido vale la pena destacar, a guisa de ejemplo, que la rutina de laboratorio a nivel de campo, descrita en la mayoría de estos programas, incluye la determinación del grupo sanguíneo, de los factores Rh, y de la albúmina en orina, aún en zonas donde se sabe que el tipo 0, Rh positivo es regla casi universal y donde la toxemia y albuminuria son sumamente raras. Por otro lado, no se hace énfasis en la necesidad de diagnosticar la infección urinaria para tratarla adecuadamente. El cultivo cuantitativo de orina no es un procedimiento difícil de ejecutar y es tan sencillo como la investigación del grupo sanguíneo o de la albúmina urinaria. Así, muchos programas de salud materno-infantil giran en torno al problema obstétrico, que aun cuando no debe descuidarse, no tiene un interés mayor que aquél que concierne al producto de la concepción, base de la futura sociedad.

SUMMARY

Infection of the pregnant woman and in the products of conception

1. The existence of a high frequency of fetal growth retardation in several Latin American regions is pointed out; this is directly related to a high infant mortality, and to growth anomalies.
2. The limited available information on the frequency, nature, and significance of infection during pregnancy, and of its importance for fetal growth is indicated.
3. The problem of infection and morbidity during pregnancy is discussed, emphasizing the wide host of infectious agents that can affect directly or indirectly, growth and development of fetus and child.
4. The problem of fetal infection and antigenic stimulation is discussed.
5. Some concepts on the pathogenesis of maternal and fetal infection, and on the possible mechanisms of fetal damage are reviewed.
6. The frequency of certain maternal and fetal infections is described, both for industrialized and developing nations, with particular reference to the rural area, where fetal growth retardation is more common.
7. A discussion is provided on the lack of adequate orientation of maternal and child health programs of many Latin American nations, toward the realities and priorities prevailing in those countries.

BIBLIOGRAFIA

1. Jurado-García, E., A. Abarca Arroyo, C. Osorio Roldán, R. Campos Ordaz, A. Saavedra Mújica, J. Alvarez de los Cobos & S. Parra Jiménez. El crecimiento intrauterino. 1. Evaluación del peso y la longitud corporal fetal en la ciudad de México. Análisis estadístico de 16.807 nacimientos consecutivos de producto único vivo. *Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.)*, 27: 163-249, 1970.
2. Luna-Jaspe, G. H., M. Arango Soto, J. Díaz Benítez & H. Botero Castro. El peso y la talla del nacimiento en un grupo de niños de clase económica baja. Manizales, Colombia. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 19: 41-51, 1969.
3. Mata, L. J., J. J. Urrutia & A. Lechtig. Infection and nutrition of children of a low socioeconomic rural community. *Am. J. Clin. Nutr.*, 24: 249-259, 1971.
4. Alvarado, C. M. de & A. Piedra. Retraso en crecimiento intrauterino. *Rev. méd. Hosp. Nal. Niños (Costa Rica)*, 6: 25-36, 1971.
5. Coronel B., J. G., G. Bustamante A. & G. Uribe Botero. Prematuridad en nuestro medio. *Pediatría (Revista de la Sociedad Colombiana de Pediatría y Puericultura)*, 10: 275-302, 1968.
6. Corsa, L., T. F. Pugh, T. H. Ingalls & J. E. Gordon. Premature birth as a problem of human populations. *Am. J. Med. Sci.*, 224: 343-360, 1952.
7. Mata, L. J., J. J. Urrutia, C. Albertazzi, O. Pellecer & E. Arrellano. Influence of recurrent infections on nutrition and growth of children in Guatemala. *Am. J. Clin. Nutr.*, 25: 1267-1275, 1972.
8. Puffer, R. R., C. V. Serrano, A. Dillon y colaboradores. Investigación Interamericana de Mortalidad en la Niñez. Primer Año de la Investigación Informe Provisional. Washington, D. C., Organización Panamericana de la Salud, septiembre de 1971, 160 pp.
9. Urrutia, J. J. & L. J. Mata. Peso del recién nacido en el área rural: factores que lo afectan y su influencia sobre la supervivencia. Manuscrito en preparación.
10. Mata, L. J. Nutrition and infection. *Protein Advisory Group Bulletin* No. 11: 18-21, 1971.
11. Mata, L. J., J. J. Urrutia & B. García. Effect of infection and diet on child growth: experience in a Guatemalan village. En: *Nutrition and Infection*. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor (Eds.). London, Great Britan, J. & A. Churchill Ltd., 1967, p. 112-126. (Ciba Foundation Study Group No. 31).
12. Thomson, A. M. Prematurity: socio-economic and nutritional factors. *Modern Problems in Pediat.*, 8: 197-206, 1963.
13. Luna-Jaspe, H., L. Sánchez Avella, J. Días Benítez, M. Arango Soto & A. Moreno Velásquez. El crecimiento intrauterino en un grupo de niños de clase económica baja. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 20: 167-177, 1970.
14. Jurado-García, E. Epidemiología de la prematurez. Factores etiopatogénicos y prevención. *Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.)*, 27: 225-249, 1970.

15. Organización Mundial de la Salud. *La Insuficiencia Ponderal del Recién Nacido desde el Punto de Vista Sanitario*. Tercer Informe del Comité de Expertos en Higiene Materno-infantil, Ginebra, Suiza, OMS, 1961, 19 p. (Serie de Informes Técnicos No. 217).
16. Mohs, E. (Comunicación personal).
17. Rosa, F. W. & M. Turshen. Fetal nutrition. *Bull. Wld Hlth Org.*, 43: 785-795, 1970.
18. Lechtig, A., J. P. Habicht, E. de León & G. Guzmán. Influencia de la nutrición materna sobre el crecimiento fetal en poblaciones rurales de Guatemala. II. Suplementación alimentaria. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 22: 117-131, 1972.
19. Sternberg, J. & G. P. Larini. Nuclear medicine in obstetrics and gynecology. International series of monographs on nuclear medicine. Les Presses Médicales Quebec, Canada, 1964.
20. U. S. Dept. Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Health Services and Mental Health Administration. Smoking and pregnancy. En: *The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General*. Washington, D. C., U. S. Government Printing Office, 1971. (Report No. 0-418-579).
21. Bowes, W. A., Jr. I. Obstetrical medication and infant outcome: a review of the literature. En: *The Effects of Obstetrical Medication of Fetus and Infant*. Lafayette, Indiana, Vol. 35, No. 4, June 1970, p. 3-23. (Monographs of the Society for Research in Child Development, Serial No. 137).
22. Horstmann, D. M. Viral infections in pregnancy. *Yale J. Biol. Med.*, 42: 99-112, 1969.
23. Eichenwald, H. F. & H. R. Shinefield. Viral infections of the fetus and of the premature and newborn infant. En: *Advances in Pediatrics*, Vol. 12. New York, Year Book Medical Publishers, Inc., 1962, p. 282-305.
24. Sever, J. L. Virus infections and malformations. *Fed. Proc.*, 30: 114-117, 1971.
25. Monif, G. R. G. *Viral Infections of the Human Fetus*. London, Collier-MacMillan Ltd., 1969.
26. Davies, P. A. Bacterial infection in the fetus and newborn. *Arch. Dis. Childhood*, 46: 1-27, 1971.
27. Apt, W. Transmisión congénita de protozoos parásitos. *Bol. Of. San. Pan.*, 72: 517-546, 1972.
28. Brown, G. C. Recent advances in the viral aetiology of congenital anomalies. En: *Advances in Teratology*, Vol. 1. New York, Academic Press, 1966, p. 55-80.
29. Siegel, M. & M. Greenberg. Incidence of poliomyelitis in pregnancy. *New Engl. J. Med.*, 253: 841-847, 1955.
30. Scrimshaw, N. S., C. E. Taylor & J. E. Gordon. *Interactions of Nutrition and Infection*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1968, 329 p. (WHO Monograph Series No. 57).
31. Beisel, W. R., W. D. Sawyer, E. D. Ryll & D. Crozier. Metabolic effects of intracellular infections in man. *Ann. Intern. Med.*, 67: 744, 1967.
32. Beisel, W. R. & M. I. Rapoport. Interrelationships between adrenocor-

- tical functions and infectious illness. *New Engl. J. Med.*, 280: 541, 1969.
33. Beisel, W. R., R. F. Goldman & R. J. T. Joy. Metabolic balance studies during induced hyperthermia in man. *J. Appl. Physiol.*, 24: 1, 1968.
 34. Mata, L. J., J. J. Urrutia & B. García. Malnutrition and infection in a rural village of Guatemala. En: *Proceedings of the IX International Congress of Nutrition, México, D. F., 3-9, September, 1972. En prensa.*
 35. Albech, V. 69 cases of febrile pyuria in pregnancy. *Acta obstet. gynecol. scand.*, 9: 30, 1930.
 36. Dodds, G. H. The immediate and remote prognosis of pyelitis of pregnancy and the puerperium. *J. Obstet. Gynaecol. Brit., Commonwealth*, 39: 46, 1932.
 37. Baird, D. The upper urinary tract in pregnancy and puerperium with special reference to pyelitis of pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonwealth*, 43: 1, 1936.
 38. Hibbard, L., L. Thrupp, S. Summerill, M. Smale & R. Adams. Treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 98: 609, 1967.
 39. Kass, E. H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann. Intern. Med.*, 56: 46-53, 1962.
 40. Layton, R. Infection of the urinary tract in pregnancy: An investigation of a new routine in antenatal care. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonwealth*, 71: 927, 1964.
 41. Stuart, K. L., G. T. M. Cummins & W. A. Chin. Bacteriuria, prematurity and the hypertensive disorders of pregnancy. *Brit. Med. J.*, 1: 554-556, 1965.
 42. Kincaid-Smith, P. & M. Bullen. Bacteriuria and pregnancy. *Lancet*, 1: 395-399, 1965.
 43. Wren, B. G. Subclinical urinary infection in pregnancy. *Med. J. Australia*, 1: 1220-1226, 1969.
 44. Jelliffe, E. F. P. Placental malaria and foetal growth failure. En: *Nutrition and Infection*. G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor, (Eds.). London, Great Britain, J. & A. Churchill Ltd., 1967, p. 18-35. (Ciba Foundation Study Group No. 31).
 45. Gregg, N. M. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans. Ophthal. Soc. Australia*, 3: 35, 1941.
 46. Siegel, M., H. T. Fuerst & V. F. Guinee. Rubella epidemicity and embryopathy: Results of a long-term prospective study. *Am. J. Dis. Child.*, 121: 469-473, 1971.
 47. Weller, T. H. & J. B. Hanshaw. Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease. *New Engl. J. Med.*, 266: 1233-1244, 1962.
 48. Hanshaw, J. B. Congenital cytomegalovirus infection: A fifteen year perspective. *J. Infect. Dis.*, 123: 555-561, 1971.
 49. Weller, T. H. The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *New Engl. J. Med.*, 285: 203-214, 267-274, 1971.
 50. MacCallum, F. O. & J. W. Partridge. Fetal-maternal relationships in herpes simplex. *Arch. Dis. Childhood*, 43: 265-267, 1968.

51. Brown, G. C. Maternal virus infection and congenital anomalies. A prospective study. *Arch. Environ. Health*, 21: 362-365, 1970.
52. Brown, G. C. & T. N. Evans. Serologic evidence of coxsackievirus etiology of congenital heart disease. *JAMA*, 199: 183-187, 1967.
53. Horn, P. Poliomyelitis in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 6: 121, 1955.
54. Malosetti, H., J. A. González Leprat, H. Tcsi, S. Dighiero & E. Somma Moreira. Síndrome de Guillain-Barre materno-fetal a etiología coxsackie. *Anales Fac. Med. (Montevideo)*, 50: 439-444, 1965.
55. Brown, G. C. & R. S. Karunas. Relationship of congenital anomalies and maternal infection with selected enteroviruses. *Am. J. Epidemiol.*, 95: 207-217, 1972.
56. Berkovich, S. & E. M. Smithwick. Transplacental infection due to Echovirus type 22. *J. Pediat.*, 72: 94-96, 1968.
57. Shinefield, H. R. & T. E. Townsend. Transplacental transmission of western equine encephalomyelitis. *J. Pediat.*, 43: 21-25, 1953.
58. Copps, S. C. & L. E. Giddings. Transplacental transmission of western equine encephalitis: Report of a case. *Pediatrics*, 24: 31-33, 1959.
59. Wenger, F. Necrosis cerebral masiva del feto en casos de encefalitis equina venezolana. *Invest. Clin. (Venezuela)*, 21: 13-31, 1967.
60. Konrower, G. M., B. L. Williams & P. D. Stone. Lymphocytic choriomeningitis in the newborn: Probable transplacental infection. *Lancet*, 1: 697-698, 1955.
61. Hardy, J. B., E. N. Azarowicz, A. Mannini, D. N. Medearis & R. E. Cooke. The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy: Baltimore, 1957-58. *Am. J. Pub. Health*, 51: 1182-1188, 1961.
62. Ylinen, O. & P. A. Jörvinen. Parotitis during pregnancy. *Acta obstet. gynecol. scand.*, 32: 121, 1953.
63. Musser, J. H. Six cases in an epidemic of measles in the newborn. *Med. Clins. N. Amer.*, 2: 619, 1927.
64. Mitchell, J. E. & F. C. McCall. Transplacental infection by herpes simplex virus. *Am. J. Dis. Child.*, 106: 207-209, 1963.
65. Brunell, P. A., Varicella-Zoster infections in pregnancy. *JAMA*, 199: 93-95, 1967.
66. García, A. G. P. Fetal infection in chickenpox and alastrim with histopathologic study of the placenta. *Pediatrics*, 32: 895-901, 1963.
67. Lynch, F. W. Dermatologic conditions of the fetus with particular reference to variola and vaccinia. *Arch. Dermatol. Syph.*, 26: 997-1019, 1932.
68. Aterman, K. Neonatal hepatitis and its relation to viral hepatitis of mother. A review of the problem. *Am. J. Dis. Child.*, 105: 113-134, 1963.
69. Eickhoff, T. C., J. O. Klein, A. K. Daly, D. Ingall & M. Finland. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *New Engl. J. Med.*, 271: 1221-1228, 1964.
70. Braun, P., Yhu-Hsiung Lee, J. O. Klein, S. M. Marcy, T. A. Klein, D. Charles, P. Levy & E. H. Kass. Birth weight and genital mycoplasmas in pregnancy. *New Engl. J. Med.*, 284: 167-171, 1971.
71. Foy, H. M., G. E. Kenny, B. B. Wentworth, W. L. Johnson & J. T. Grayston. Isolation of *Mycoplasma hominis*, T-strains, and cytomega-

- lovirus from the cervix of pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 106: 635-643, 1970.
72. Covell, Sir G. Congenital malaria. *Trop. Dis. Bull.*, 47: 1147-1167, 1950.
73. Couvreur, J. Conduite a tenir devant une femme enceinte suspecte de toxoplasmose. *G. M. de France*, 78: 4399-44-04, 1971.
74. Kimball, A. C., B. H. Kean & F. Fuchs. Congenital toxoplasmosis: A prospective study of 4,048 obstetric patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 111: 211-218, 1971.
75. Desmonts, G., J. Couvreur, F. Alison, J. Baudelot, J. Gerbeaux & M. Lelong. Etude épidémiologique de la toxoplasmose. *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.*, 9: 952, 1965.
76. Frenkel, J. K. Toxoplasmosis. En: *Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases with Clinical Correlation*. R. A. Marcial-Rojas (Ed.) New York. The Williams & Wilkins Co., 1971, p. 254-290.
77. Miles, M. A. & J. E. Rouse. Chagas's Disease (South American Trypanosomiasis). A bibliography compiled from *Sleeping Sickness Bureau Bulletin*, 1908-1912 and *Tropical Diseases Bulletin*, 1912-1970, *Epidemiology: transmission excluding arthropod vectors*. London, Bureau of Hygiene and Tropical Diseases, 1970, p. 168-177. (Supplement to *Tropical Diseases Bulletin*, Vol. 67).
78. Pavlica, F. The first observation of congenital *Pneumocystis pneumonia* in a fully developed stillborn child. *Ann. Pediat.*, 198: 177-184, 1962.
79. Narabayashi, H. Beitrage zur Frage des Kongenitalen Invasion von *Schistosomun japonicum*. *Verk. Jap. Path. Ges.*, 4: 123, 1914.
80. Bittencourt, A. L. & K. Mott. Placental schistosomiasis. *Gaz. méd. Bahia*, 69: 113-117, 1969.
81. Norrby, E. Rubella Virus. En: *Virology, Monographs N° 7*. S. Gard, C. Hallaver and K. F. Meyer (Eds.). New York, Springer-Verlag, Inc., 1969, 115-174.
82. Benirschke, K. Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *J. Dis. Child.*, 99: 714-721, 1960.
83. Blanc, W. A. Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. *J. Pediat.*, 59: 473-496, 1961.
84. Macgraith, B. G. *Pathological Processes in Malaria and Black-Water Fever*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1948.
85. Benirschke, K. Mycoplasma and reproductive failure. (Editorial). *New Engl. J. Med.*, 280: 1071-1072, 1969.
86. Patrick, M. J. Influence of maternal renal infection on the foetus and infant. *Arch. Dis. Childhood*, 42: 208-213, 1967.
87. Abramson, J. H., T. C. Sacks, D. Flug, R. Elishkovsky & R. Cohen. Bacteriuria and hemoglobin levels in pregnancy. *JAMA*, 215: 1631-1637, 1971.
88. Shambaugh, G. E. & W. R. Beisel. Early alterations in thyroid hormone physiology during acute infection in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27: 1667, 1967.

89. Beisel, W. R. Interrelated changes in host metabolism during generalized infectious illness. *Am. J. Clin. Nutr.*, 25: 1254-1260, 1972.
90. Manson, M. M., W. P. D. Longan & R. M. Loy. *Rubella and Other Virus Infections During Pregnancy*. London, Her Majesty's Stationary Office, 1960. (Reports of Public Health and Medical Subjects N° 101, Ministry of Health).
91. Lundström, R. Rubella during pregnancy. A follow-up study of children born after an epidemic of rubella in Sweden, 1951, with additional investigations on prophylaxis and treatment of maternal rubella. *Acta Paediat. (Uppsala)*, Suppl. N° 133, 1: 110 p., 1962.
92. Vaheri, A., T. Vesikari, N. Oker-Blom, M. Seppala, P. D. Parkman, J. Veronelli & F. C. Robbins. Isolation of attenuated rubella-vaccine virus from human products of conception and uterine cervix. *New Engl. J. Med.*, 286: 1071-1074, 1972.
93. Baskin, J. L. & E. H. Soule. Poliomyelitis in the newborn. Pathologic changes in two cases. *Am. J. Dis. Child.*, 80: 10, 1950.
94. Driscoll, S. G. Histopathology of gestational rubella. *Am. J. Dis. Child.*, 118: 49-53, 1969.
95. Hughes, W. T. Infecciones y retardo del crecimiento intrauterino. *Clin. Pediat. de Norte América*, 9: 119-124, 1970.
96. Plotkin, S. A. & A. Vaheri. Human fibroblasts infected with rubella virus produce a growth inhibitor. *Science*, 156: 659-661, 1967.
97. Boué, A. & J. G. Boué. Effects of rubella virus infection on the division of human cells. *Am. J. Dis. Child.*, 118: 45-49, 1969.
98. Starr, J. G., R. D. Bart, Jr. & E. Gold. Inapparent congenital cytomegalovirus infection. Clinical and epidemiologic characteristics in early infancy. *New Engl. J. Med.*, 282: 1075-1078, 1971.
99. Birnbaum, G., J. I. Lynch, A. M. Margileth, W. M. Lonergan, & J. L. Sever. Cytomegalovirus infections in newborn infants. *J. Pediat.*, 75: 789-795, 1969.
100. Stern, H. Isolation of cytomegalovirus and clinical manifestations of infection at different ages. *Brit. Med. J.*, 1: 665-669, 1968.
101. Sever, J. L. Perinatal infections affecting the developing fetus and newborn. En: *The Prevention of Mental Retardation Through Control of Infectious Diseases*. Bethesda, Md. U. S. Department of Health, Education and Welfare, NIH, 1966, p. 37-68.
102. Mata, L. J., J. J. Urrutia, A. Cáceres & M. A. Guzmán. The biological environment in a Guatemalan rural community. En: *Proceedings Western Hemisphere Nutrition Congress III. August 30 - September 2, 1971, Miami Beach, Florida*. New York, Munt Kisko, Futura Publishing Company, Inc., 1972, p. 257-264.
103. Frenkel, J. K. Avances en toxoplasmosis. *Rev. Latinoamer. Patol.*, 10: 5-12, 1971.
104. Levinsohn, E. M., H. M. Foy, G. E. Kenny, B. B. Wentworth & J. T. Grayston. Isolation of cytomegalovirus from a cohort of 100 infants throughout the first year of life. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 132: 957-962, 1969.
105. Alford, C. A., J. W. Foft, W. J. Blankenship, G. Cassady & J. W. Benton, Jr. Subclinical central nervous system disease of neonates: A

- prospective study of infants born with increased levels of IgM. *J. Pediat.*, 75: 1167-1178, 1969.
106. Lechtig, A. & L. J. Mata. Levels of IgG, IgA and IgM in cord blood of Latin American newborns from different ecosystems. *Rev. lat-amer. Microbiol.*, 13: 173-179, 1971.
 107. Lechtig, A., J. J. Ovalle & L. J. Mata. Niveles de IgG, IgA, IgM y C3 en niños indígenas de Guatemala durante los primeros 6 meses de edad. *Rev. lat-amer. Microbiol.*, 14: 65-71, 1972.
 108. Potter, R. G., J. B. Wyon, M. New & J. E. Gordon. Fetal wastage in eleven Punjab villages. *Human Biol.*, 37: 262-273, 1965.
 109. Gordon, J. E., H. Gideon & J. B. Wyon. Childbirth in rural Punjab, India. *Am. J. Med. Sci.*, 247: 344-362, 1964.
 110. Béhar, M. Prevalence of malnutrition among preschool children of developing countries. En: *Malnutrition, Learning and Behavior*. N. S. Scrimshaw and J. E. Gordon (Eds.). Cambridge, Mass., The MIT Press, 1968, p. 42.