

Flora bacteriana asociada a la vaginosis en la primera mitad del embarazo y bajo peso al nacer

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil,¹ Jorly Mejía-Montilla,² Nadia Reyna-Villasmil,³
Duly Torres-Cepeda,⁴ Andreina Fernández-Ramírez.⁵

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre flora bacteriana asociada a la vaginosis en la primera mitad del embarazo y bajo peso al nacer.

Métodos: Se estudiaron mujeres seleccionadas al azar con embarazos simples entre 8 - 16 semanas que asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Se obtuvieron muestras de secreción cervicovaginal de todas las participantes. Se examinaron todos los frotis con tinción de Gram para vaginosis bacteriana y se determinó la flora bacteriana por cultivos.

Resultados: Veintiséis participantes (14,5 %) presentaron partos con neonatos de bajo peso, mientras que 153 embarazadas (85,5 %) con partos de neonatos fueron seleccionadas como grupo control. La vaginosis bacteriana diagnosticada durante la primera mitad del embarazo representó un factor de riesgo importante para neonatos con bajo peso al nacer (riesgo relativo = 2,51; riesgo relativo del 95 % = 1,07 - 5,88). Las embarazadas con neonatos de bajo peso al nacer tenían mayor probabilidad de tener cultivos positivos al cultivo que las del grupo control, especialmente con los cultivos positivos de *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis* y *Mycoplasma hominis* ($p < 0,05$). La colonización por *Gardnerella vaginalis* representó un factor de riesgo significativo para neonatos de bajo peso al nacer (riesgo relativo = 3,86; intervalo de confianza del 95 %; 1,46 - 10,20).

Conclusión: La vaginosis bacteriana y la colonización del tracto genital inferior por *Gardnerella vaginalis* y *Bacteroides* spp., durante la primera mitad del embarazo constituyen un factor de riesgo para neonatos con bajo peso al nacer.

Palabras Clave: Bajo peso al nacer; Embarazo; Vaginosis bacteriana; Factores de riesgo.

SUMMARY

Objective: To determine association between bacterial flora associated with vaginosis during first half of pregnancy and low birth weight.

Methods: The study included women with simple pregnancies between 8 - 16 weeks who assisted to Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Samples of cervicovaginal secretion were obtained from all participants. All smears were examined with Gram stain for bacterial vaginosis and bacterial flora was determined by cultures.

Results: Twenty-six participants (14.5%) presented low birth weight newborns, while 153 pregnant women (85.5%) with normal newborn were selected as a control group. Bacterial vaginosis diagnosed during the first half of pregnancy represented an important risk factor for low birth weight newborns (relative risk = 2.51, 95% confidence interval = 1.07 - 5.88). Pregnant women with low birth weight neonates were more likely to have positive culture cultures than those in the control group, especially with positive cultures of *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis* and *Mycoplasma hominis* ($p < 0.05$). Colonization by *Gardnerella vaginalis* represented a significant risk factor for low birth weight newborn (relative risk = 3.86, 95% confidence interval, 1.46 - 10.20).

Conclusion: Bacterial vaginosis and colonization of the lower genital tract by *Gardnerella vaginalis* and *Bacteroides* spp. during the first half of pregnancy are a risk factor for low birth weight newborns.

Keywords: Low birth weight; Pregnancy; Bacterial vaginosis; Risk factors.

INTRODUCCIÓN

El bajo peso al nacer (peso menor a 2500 gramos) constituye uno de los principales retos para los especialistas en neonatología y perinatología. Los

¹Doctor en Ciencia Médicas. Especialista en Ginecología y Obstetricia.

²Doctora en Medicina Clínica. ³Doctora en Ciencias Médicas ⁴Doctora en Ciencia Médicas. Especialista en Ginecología y Obstetricia. ⁵Doctora en Ingeniería. Servicio de Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

factores más importantes que influyen en el desarrollo del bajo peso al nacer son tanto la prematuridad como la restricción del crecimiento intrauterino del feto. La patogénesis del bajo peso al nacer es multifactorial, pero existe evidencia sustancial que asocia a la infección subclínica, que asciende a la cavidad uterina desde el tracto genital inferior, con el parto pretérmino (1, 2). Se ha demostrado que la infección, y la respuesta inflamatoria resultante, pueden estimular la producción de prostaglandinas y citoquinas por las células de decidua, corion y amnios que conducen al inicio del parto (3, 4).

Varios estudios han documentado que la vaginosis bacteriana es un factor de riesgo importante para corioamnionitis (5, 6). Varios microorganismos del tracto genital inferior, asociados a vaginosis bacteriana, han sido asociados con procesos inflamatorios (7). Las infecciones vaginales bacterianas son el resultado de la interacción dinámica entre el sistema inmune del huésped y la virulencia del organismo infectante. El huésped desarrolla factores específicos e inespecíficos para protegerse de los patógenos invasores, mientras que estos desarrollan mecanismos para superar estas defensas y provocar la enfermedad. Los agentes infecciosos tienen un amplio espectro de virulencia: algunos pueden causar enfermedades en individuos sanos, mientras que otros solo pueden infectar a las pacientes inmunocomprometidas.

La microbiota vaginal endógena es multitudinaria, diversa, dinámica y compuesta de organismos aeróbicos de diferente virulencia (6, 8). Dentro de una sola especie puede haber subpoblaciones de cepas con diferentes potenciales patogénicos. Sin embargo, durante el embarazo, los factores del huésped se modifican dependiendo de la edad gestacional, exposición e inmunidad materna previa, variabilidad de la respuesta inmune individual, efectividad de la barrera placentaria y desarrollo de la inmunidad fetal (7).

Estudios previos evaluaron la asociación entre varios microorganismos aislados del tracto genital inferior en mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana (7, 9). Después de controlar la presencia de otros microorganismos, se encontraron fuertes asociaciones entre *Gardnerella vaginalis*, bacterias anaeróbicas y *Mycoplasma hominis* con la presencia de vaginosis bacteriana. De igual forma, se demostró que la presencia

de *Lactobacillus* spp. estaba asociada con la ausencia de esta condición (9). Aun así, la prevalencia y el impacto de los microorganismos aislados en el tracto genital inferior sobre el desarrollo del bajo peso al nacer aún no están del todo claros, principalmente debido a las diferencias observadas entre grupos raciales, étnicos, poblacionales y de edad gestacional sobre la ecología de la microbiota vaginal al momento de la evaluación (10).

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la flora bacteriana asociada a la vaginosis en la primera mitad del embarazo y el bajo peso al nacer.

MÉTODOS

La población de estudio estuvo compuesta por 196 embarazadas, seleccionadas al azar, que atendían en el Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. Para la muestra solo se incluyeron en el estudio mujeres con embarazos simples en la primera mitad de la gestación. Aquellas embarazadas con enfermedades crónicas diagnosticadas durante la primera consulta prenatal fueron excluidas. Se realizó un cuestionario estándar que incluyó características médicas, socioeconómicas, demográficas, personales y ambientales de cada participante y la información se verificó utilizando las historias médicas. Los datos completos estaban disponibles solo para 179 participantes que finalmente constituyeron el grupo de estudio.

Se obtuvieron muestras de secreción cervicovaginal de todas las participantes. Se examinaron todos los frotis con tinción de Gram para vaginosis bacteriana y se determinó la flora bacteriana presente utilizando cultivos. La vaginosis bacteriana se diagnosticó mediante la tinción de Gram de acuerdo con los criterios de Spiegel, descritos por Ramírez y col. (11), y la flora se clasificó de la siguiente manera:

- Grado I; normal - predominantemente morfotipos de lactobacilos
- Grado II; intermedio - morfotipos mixtos de lactobacilos junto a otros morfotipos
- Grado III; vaginosis bacteriana - pocos o ningún morfotipo de lactobacilos y gran número de *Gardnerella vaginalis* u otros morfotipos bacterianos.

Para el aislamiento, identificación y titulación diferencial de los micoplasmas genitales del canal cervical, se utilizaron los kits disponibles comercialmente. La identificación se basó en hidrólisis específica de urea (*Ureaplasma urealyticum*) o arginina (*Mycoplasma hominis*) por la especie presente en la muestra, que se evidencia por cambio de color del pozo que contiene el sustrato relevante, sin enturbiamiento del medio. La titulación basada en el principio de diluciones en medio líquido se expresa como el número de muestras unidades formadoras de colonias/mL (UFC/mL). Esta técnica permite la titulación alrededor de los niveles de 10^3 UFC/mL y 10^4 UFC/mL, que son los valores de patogenicidad aceptados.

Los hisopos para recolección de las muestras vaginales para bacterias facultativas y anaeróbicas se colocaron en placas apropiadas. Se usaron agar sangre de oveja, MacConkey, agar D-Coccosel, agar *Gardnerella*, agar sangre de azida y placas de *Staphylococcus medium* 110 para el aislamiento de organismos aeróbicos. Se inocularon agar sangre Schaedler y agar Rogosa para cultivos anaeróbicos. Después del período de incubación, las cepas de bacterias se identificaron mediante pruebas bioquímicas.

La obtención de un recién nacido con peso al nacer menor de 2500 gramos se clasificó como bajo peso al nacer.

Para evaluar los factores de riesgo, se calculó el riesgo relativo. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa estadístico SPSS versión 22. Se utilizó un modelo de regresión logística para evaluar la capacidad de predicción de las bacterias seleccionadas como variables independientes después de controlar los factores de confusión. Se consideró p menor de 0,05 como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La edad gestacional promedio al momento de la toma de la muestra microbiológica fue de 12,3 semanas y la edad promedio de las participantes fue de 26,1 años. Veinticuatro mujeres (13,4 %) tenían edad materna menor de 20 años, 45,8 % mujeres tenían peso previo al embarazo por debajo de 55 kilogramos y 22,3 % tenían una talla menor de 1,60 metros. La muestra

seleccionada presentaba las siguientes características: nivel educativo primario (40,2 %), soltera (26,3 %) y desempleada (40,0 %). Veintisiete embarazadas (15,1 %) admitieron fumar 5 o más cigarrillos por día durante el embarazo.

Los resultados de las tinciones de Gram de las muestras vaginales de las 179 embarazadas evaluadas resultaron en 51 participantes (28,5 %) que fueron diagnosticadas con vaginosis bacteriana, 62 embarazadas (34,6 %) tenían flora vaginal grado II o intermedia y 66 participantes (36,9 %) con flora normal grado I o normal.

Veintiséis participantes estudiadas (14,5 %) presentaron partos con recién nacidos de bajo peso, mientras que 153 embarazadas (85,5 %) con recién nacidos de peso normal fueron seleccionadas como grupo control. Casi la mitad de las mujeres del grupo de neonatos con bajo peso al nacer tenían vaginosis bacteriana diagnosticada durante la primera mitad del embarazo. La vaginosis bacteriana diagnosticada en este periodo representó un factor de riesgo importante para recién nacidos con bajo peso al nacer (riesgo relativo (RR) = 1,81; Intervalo de confianza (IC) = 1,05 – 2,84) (Tabla 1).

La asociación entre la flora bacteriana asociada a la vaginosis bacteriana durante la primera mitad del embarazo y la frecuencia de bajo peso al nacer se muestran en la tabla 2. Las embarazadas con recién nacidos de bajo peso al nacer tenían mayor probabilidad de tener cultivos positivos que las del grupo control,

Tabla 1. Asociación entre vaginosis bacteriana diagnosticada por coloración de Gram durante la primera mitad del embarazo y riesgo de bajo peso al nacer.

Coloración de Gram	Recién nacidos según su peso n (%)		Riesgo relativo (Intervalo de confianza 95 %)
	Menos de 2500 g	2500 g y más	
Vaginosis bacteriana, grado III	12 (46,2)	39 (25,5)	1,81 (1,05-2,84)
Vaginosis bacteriana, grado I y II	14 (53,8)	114(74,5)	

FLORA BACTERIANA ASOCIADA A LA VAGINOSIS EN LA PRIMERA MITAD DEL EMBARAZO
Y BAJO PESO AL NACER

Tabla 2. Relación entre colonización del tracto genital inferior durante la primera mitad y riesgo de bajo peso al nacer.

Cultivo (Unidades formadoras de colonia por mL) n=79	Recién nacidos según su peso n (%)		Riesgo relativo (Intervalo de confianza 95 %)
	Menos de 2500 g n=26	2500 g y más n=153	
<i>Bacteroides</i> spp			
Menos de 10 ⁵	1 (3,8)	4 (2,6)	1,67 (0,03 - 17,87)
Más de 10 ⁵	3 (11,5)	2 (1,3)	10,02 (1,06 - 123,39)
<i>Mobiluncus</i> spp			
Menos de 10 ⁵	1 (3,8)	6 (3,9)	0,67 (0,01 - 65,28)
Más de 10 ⁵	1 (3,8)	4 (2,6)	1,49 (0,03 - 15,88)
<i>Prevotella</i> spp			
Menos de 10 ⁵	0	3 (2,0)	1,84 (0,03 - 23,88)
Más de 10 ⁵	1 (3,8)	12 (7,8)	0,46 (0,01 - 3,39)
<i>Gardnerella vaginalis</i>			
Menos de 10 ⁵	3 (11,5)	12 (7,8)	2,35 (0,37 - 10,34)
Más de 10 ⁵	10 (38,5)	19 (12,4)	4,94 (1,66 - 14,11)
<i>Mycoplasma hominis</i>			
Menos de 10 ⁵	2 (7,7)	9 (5,9)	1,52 (0,15 - 8,17)
Más de 10 ⁵	5 (19,2)	14 (9,2)	4,94 (0,61 - 8,24)
<i>Ureaplasma urealitycum</i>			
Menos de 10 ⁵	3 (11,5)	16 (10,5)	1,07 (0,18 - 4,26)
Más de 10 ⁵	3 (11,5)	22 (14,4)	0,78 (0,14 - 2,98)
<i>Chlamydia trachomatis</i>			
Detectada	7 (26,9)	38 (24,8)	1,11 (0,39 - 3,09)

especialmente con los cultivos positivos de *Bacteroides* spp. (RR = 10,02; IC (95%) = 1,06 - 123,39), *Gardnerella vaginalis* (RR = 4,94; IC (95%) = 1,66 - 14,11) y *Mycoplasma hominis* (RR= 4,94; IC (95%) = 0,61 - 8,24).

El modelo de regresión logística utilizado para evaluar la capacidad de los microorganismos como factores de riesgo independientes de los microorganismos que representaban riesgo en el análisis univariante (*Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis* y *Mycoplasma hominis*) después de controlar los factores de confusión maternos (hábito tabáquico, talla y peso materno) se presentan en la tabla 3. La colonización del tracto genital inferior por *Gardnerella vaginalis* durante la primera mitad del embarazo representó un factor de riesgo significativo para la obtención de recién nacido de bajo peso al nacer (RR = 3,86; IC (95%) = 1,46 - 10,21).

Tabla 3. Modelo de regresión logística para los hallazgos bacteriológicos de la primera mitad del embarazo y el riesgo de bajo peso al nacer.

Microorganismo	Riesgo relativo * (Intervalo de confianza del 95 %)
<i>Bacteroides</i> spp	6,07 (0,77 - 47,65)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	3,86 (1,46 - 10,21)
<i>Mycoplasma hominis</i>	1,00 (0,73 - 1,38)

DISCUSIÓN

La vaginosis bacteriana es una condición clínica basada en los cambios de la microflora genital, que junto con concentraciones reducidas de especies de *Lactobacillus*, algunos microorganismos como *Gardnerella vaginalis*, especies anaeróbicas (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* y *Mobiluncus*) y micoplasmas genitales predominan en las secreciones vaginales. La vaginosis bacteriana afecta al 10 % - 40 % de las embarazadas (12). En esta investigación, la vaginosis bacteriana fue diagnosticada en 28,5 % de las embarazadas en la primera mitad del embarazo, mediante la tinción de Gram. Casi la mitad de las

participantes (46,2 %) en el grupo de recién nacidos con bajo peso al nacer tenían vaginosis bacteriana diagnosticada durante la primera mitad del embarazo. Esta incidencia relativamente alta observada de vaginosis bacteriana podría explicarse por las características socioeconómicas de las embarazadas seleccionadas para el estudio y por el uso de un método de diagnóstico relativamente sensible. La sensibilidad del método de tinción de Gram fue significativamente mejor que la de los criterios clínicos (91 % comparado con 46 %). El método de tinción de Gram tiene valores bajos de falso negativo (4 %) (13).

La pérdida de *Lactobacillus* vaginales endógenos es un factor importante en el desarrollo de la vaginosis bacteriana. Un estudio de cohortes de 182 embarazadas encontró que el diagnóstico de vaginosis bacteriana se asoció de forma independiente con disminución específica de *Lactobacillus* vaginales productores de peróxido de hidrógeno (RR = 4,0; $p < 0,001$) (14). Esta relación no se observó en embarazadas con candidiasis y tricomoniasis. Durante los episodios de vaginosis bacteriana se ha descrito pérdida de acidez vaginal (pH > 4,5) que se correlaciona con la disminución de las concentraciones de los *Lactobacillus* (13).

La vaginosis bacteriana es una causa conocida de complicaciones perinatales como parto pretérmino, bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas, corionamnionitis y endometritis posparto (15, 16). Los mecanismos patogénicos incluyen la vía ascendente de infección y el proceso inflamatorio debido a productos microbianos que inducen la producción de citoquinas y prostaglandinas (1). Se ha descrito que ciertas cepas bacterianas aisladas del tracto genital y asociadas con la vaginosis bacteriana, como *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides capillosus* y *Prevotella disiens*, podían activar los mastocitos placentarios humanos para la liberación de diferentes mediadores (17). Tanto el *Ureaplasma urealyticum* como el *Mycoplasma hominis* son capaces de inducir factor de necrosis tumoral alfa y estimular la sintasa inducible de óxido nítrico a partir de macrófagos en roedores. También es posible que estas sustancias induzcan o actúen como catalizadores y aumenten la inflamación, lo que a su vez conduce a un parto pretérmino espontáneo (18). Se ha propuesto que la vaginosis bacteriana se asocia con la aparición

más frecuente de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* y algunas otras cepas anaerobias (19).

La distribución de especies bacterianas podría variar entre las diferentes poblaciones. Existen grandes diferencias raciales / étnicas en la flora vaginal durante el embarazo entre las 24 y 29 semanas (10). Las poblaciones de razas negras tienen mayor probabilidad de tener pH vaginal superior a 4,5, ausencia de *Lactobacillus* y cultivo positivo para *Mobiluncus* spp. (12,0 % para las embarazadas de raza negra comparado con 1,3 % para las embarazadas caucásicas). Esas diferencias pueden tener un papel en la mayor proporción de parto pretérmino de las embarazadas de raza negra en comparación con las embarazadas caucásicas. En la presente investigación, el análisis univariante reveló que las embarazadas con partos de recién nacidos de bajo peso al nacer tenían más probabilidades de presentar cultivos positivos comparado con las embarazadas del grupo control, principalmente por: *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis* y *Mycoplasma hominis*.

Un estudio de casos y controles determinó los microorganismos relacionados con la ruptura prematura de membranas en embarazadas a término y demostró que *Candida albicans* y *Klebsiella pneumoniae* fueron los dos factores independientes relacionados con la ruptura prematura de membranas (20). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de *Gardnerella vaginalis* entre el grupo de casos y los controles (14,1 % comparado con 16,4 %). En el presente estudio, la prevalencia general de *Gardnerella vaginalis* fue del 24,5 % (50,0 % en el grupo de recién nacidos de bajo peso al nacer y 20,2 % en el grupo control) lo que concuerda con estudios previos en población no embarazada (21). En el análisis multivariante de esta investigación, la colonización del tracto genital inferior por *Gardnerella vaginalis* durante la primera mitad del embarazo fue un factor de riesgo significativo para la obtención de recién nacidos con bajo peso al nacer (RR = 3,86; IC (95%) = 1,46 - 10,21).

Se ha reportado que existe una correlación entre la degradación de IgA, detectada en lavados vaginales, y la ausencia de respuesta inmune a citolisina de *Gardnerella vaginalis* (22). Las embarazadas con vaginosis bacteriana y extensa degradación de IgA

en la secreción vaginal, asociada con aumento de la actividad de la sialidasa, podrían producir infecciones más severas y resultantes adversas durante el embarazo. Probablemente, no solo influye la colonización por los microorganismos antes mencionados, sino también la alteración del sistema inmune de la mucosa en las embarazadas con microflora patológica.

La aparición y desarrollo de la vaginosis bacteriana parece relacionarse con los cambios hormonales. Los episodios, a menudo, ocurren después de la menstruación cuando aumentan las concentraciones de estradiol (23). Los modelos animales han demostrado que las concentraciones elevadas de estradiol, lo cual es un cambio hormonal característico del embarazo, se asocian con mayores valores de colonización genital por diferentes micoplasmas (24).

Cuarenta por ciento de los partos pretérminos están asociados con etiología infecciosa, pero no está claro cuántos de estos casos se podrían asociar a vaginosis bacteriana. Diferentes estudios prospectivos han reportado riesgos atribuibles de entre dos y diez veces para la vaginosis bacteriana sobre las complicaciones del embarazo, lo que lleva a parto pretérmino que aumenta a más de 30 veces el riesgo en embarazadas con antecedentes de parto pretérmino (25). Se ha sugerido que la producción de endotoxinas por microorganismos productores de vaginosis bacteriana, que estimula la susceptibilidad en algunas mujeres, activa la cascada de citocinas y prostaglandinas que inician el parto (26). Diferentes estudios solo encontraron asociación significativa al restringir el análisis a embarazadas con alto riesgo de parto pretérmino. Esto ha sido confirmado por ensayos aleatorios controlados, que analizan los beneficios potenciales que se obtendrían del tratamiento de la vaginosis bacteriana durante el embarazo (25, 26).

En un estudio que analizó la incidencia de *Bacteroides fragilis* en embarazadas a término, se demostró que 6,6 % tenía cultivos positivos, lo que está cerca de la prevalencia general de *Bacteroides* spp. obtenida en este estudio (27). La frecuencia de colonización por *Bacteroides* spp. entre las embarazadas con recién nacidos de sexo femenino de bajo peso al

nacer fue superior: 15,4 % (RR = 10,02; IC (95 %); 1,06 – 123,39). En el análisis multivariante después de controlar los diferentes factores de confusión, el riesgo de peso al nacer inferior a 2500 gramos para las embarazadas con cultivo positivo para *Bacteroides* spp. entre 8 y 16 semanas del embarazo fue alto (RR = 6,07; IC (95 %): 0,77 – 47,65). La ausencia de diferencias significativas probablemente fue debida al pequeño número de casos analizados.

Aun no se comprenden por completo los mecanismos que producen parto pretérmino debido a infección. Sin embargo, varios estudios han indicado que, durante el embarazo y el parto, la matriz extracelular de la decidua, del cuello uterino y de las membranas fetales está sujeta a extensa remodelación que conduce a maduración cervical, ruptura de las membranas fetales y separación placentaria (28). Existe evidencia de infección en la mayoría de los casos de parto espontáneo que ocurre antes de las 30 semanas de gestación (29). Con la liberación de endotoxinas y exotoxinas secundaria a la infección bacteriana, existe estimulación y producción por la decidua y las membranas fetales de citocinas inflamatorias como la interleucina 1, 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos (28). Además, estas citocinas inflamatorias estimulan la producción de prostaglandinas. En los sitios extrauterinos, la prostaglandina E2 regula la liberación de citocinas inflamatorias, actúa de forma sinérgica con interleucina 8 para aumentar la quimiotaxis de neutrófilos y estimular la liberación de metaloproteinasas que pueden degradar el tejido conectivo de las membranas corioamnióticas y también podrían remodelar el colágeno en el cuello uterino y suavizarlo (30).

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que la vaginosis bacteriana y la colonización del tracto genital inferior por *Gardnerella vaginalis* y *Bacteroides* spp. en la primera mitad del embarazo, constituyen un factor de riesgo para neonatos con bajo peso al nacer, lo que indica la necesidad de realizar controles microbiológicos detallados en las embarazadas durante la primera mitad del embarazo o incluso antes de este.

REFERENCIAS

1. Joergensen JS, Kjær Weile LK, Lamont RF. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (15): 2173-2191.
2. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGDR, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (9): 1227-1233.
3. Raines DA, Wagner A, Salinas A. Intraamniotic Infection and the Term Neonate. *Neonatal Netw*. 2017; 36 (6): 385-387.
4. Sen C. Preterm labor and preterm birth. *J Perinat Med*. 2017; 45 (8): 911-913.
5. Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016; 95 (8): 850-860.
6. Govinden G, Parker JL, Naylor KL, Frey AM, Anumba DOC, Stafford GP. Inhibition of sialidase activity and cellular invasion by the bacterial vaginosis pathogen *Gardnerella vaginalis*. *Arch Microbiol*. 2018; 200 (7): 1129-1133.
7. Freitas AC, Bocking A, Hill JE, Money DM; VOGUE Research Group. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome*. 2018; 6 (1): 117.
8. González C, Moreno MA, Nieves B, Flores A, Chille A, Carrero S, et al. Flora vaginal en pacientes que asisten a consulta ginecológica. *Rev Soc Venez Microbiol*. 2006; 26 (1): 19-26.
9. Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. *Mycoplasma hominis* and *Gardnerella vaginalis* display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35 (3): 481-487.
10. Beamer MA, Austin MN, Avolia HA, Meyn LA, Bunge KE, Hillier SL. Bacterial species colonizing the vagina of healthy women are not associated with race. *Anaerobe*. 2017; 45: 40-43.
11. Ramírez Niño L, Rodríguez Manzanero Z, Carroz Urdaneta J, García Martínez V, Nammour M. Vaginosis bacteriana: evaluación de algunos métodos diagnósticos. *Kasmera*; 2004; 32 (1): 43-51
12. Kaambo E, Africa CWJ. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity. *Afr J Reprod Health*. 2017; 21 (2): 108-118.
13. Tokyol C, Aktepe OC, Cevrioğlu AS, Altindiş M, Dilek FH. Bacterial vaginosis: comparison of Pap smear and microbiological test results. *Mod Pathol*. 2004; 17 (7): 857-860.
14. Graver MA, Wade JJ. The role of acidification in the inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011; 10: 8.
15. McCuaig R, Wong D, Gardiner FW, Rawlinson W, Dahlstrom JE, Robson S. Periodontal pathogens in the placenta and membranes in term and preterm birth. *Placenta*. 2018; 68: 40-43.
16. Raccamarich P, Polanco E, García de Yegüez M, Torreiro M, Guevara, H. Vaginosis bacteriana en mujeres con amenaza de parto prematuro en la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" Valencia marzo-septiembre del 2000. *Salus*; 2002; 6 (3): 22-27.
17. Johnson SK, Groten T, Pastuschek J, Rödel J, Sammer U, Markert UR. Human placentophagy: Effects of dehydration and steaming on hormones, metals and bacteria in placental tissue. *Placenta*. 2018; 67: 8-14.
18. Larsen B, Hwang J. *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010; 2010. pii: 521921.
19. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018; 56 (9). pii: e00342-18.
20. Zhang HD, Chen HC, Shan LF. [Study on the relationship between copper, lysyl oxidase and premature rupture of membranes]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2006; 41 (1): 7-11. Chino.
21. Yu F, Tang YT, Hu ZQ, Lin XN. Analysis of the Vaginal Microecological Status and Genital Tract Infection Characteristics of 751 Pregnant Women. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 5338-5345.
22. Culhane JF, Nyirjesy P, McCollum K, Goldenberg RL, Gelber SE, Cauci S. Variation in vaginal immune parameters and microbial hydrolytic enzymes in bacterial vaginosis positive pregnant women with and without *Mobiluncus* species. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195 (2): 516-521.
23. Thoma ME, Gray RH, Kiwanuka N, Wang MC, Sewankambo N, Wawer MJ. The natural history of bacterial vaginosis diagnosed by gram stain among women in Rakai, Uganda. *Sex Transm Dis*. 2011; 38 (11): 1040-1045.
24. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn*. 2011; 30 (5): 754-757.
25. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use

FLORA BACTERIANA ASOCIADA A LA VAGINOSIS EN LA PRIMERA MITAD DEL EMBARAZO
Y BAJO PESO AL NACER

- of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf.* 2015; 10 (2): 170-179.
26. Masoudi M, Kopaei MR, Miraj S. Comparison between the efficacy of metronidazole vaginal gel and *Berberis vulgaris* (*Berberis vulgaris*) combined with metronidazole gel alone in the treatment of bacterial vaginosis. *Electron Physician.* 2016; 8 (8): 2818-2827.
27. Sárvári KP, Sóki J, Iván M, Miszti C, Latkóczy K, Melegh SZ, et al. Detection of enterotoxin and protease genes among Hungarian clinical *Bacteroides fragilis* isolates. *Anaerobe.* 2017; 48: 98-102.
28. Pařízek A, Koucký M, Dušková M. Progesterone, inflammation and preterm labor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 139: 159-165.
29. Adams Waldorf KM, Rubens CE, Gravett MG. Use of nonhuman primate models to investigate mechanisms of infection-associated preterm birth. *BJOG.* 2011; 118 (2): 136-144.
30. Chiossi G, Verocchi G, Venturini P, Facchinetti F. Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor. *J Soc Gynecol Investig.* 2006; 13 (3): 203-208.

Recibido: 2 de octubre 2018

Aprobado: 3 de diciembre 2018