

Ruptura prematura de las membranas corioamnióticas. Valor predictivo del estado de nutrición en vitamina C y la infección

FRANIA PFEFFER,^a RAQUEL LOBATÓN,^a LETICIA REYES,^a
ANDREA LUNA,^a LOURDES NARCIO,^a ESTHER CASANUEVA^a

RESUMEN

Objetivo: Validar la asociación entre el estado de nutrición en vitamina C y las infecciones cervicovaginales para condicionar la ruptura prematura de las membranas (RPM) documentada en estudios previos.

Material y método: En el Instituto Nacional de Perinatología se evaluó a 82 embarazadas a partir de la semana 16 de gestación y hasta el primer mes posparto, cada cuatro semanas. En cada cita se tomó un exudado vaginal para el diagnóstico de infecciones –y en su caso se dio tratamiento– así como, 10 mL de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas y leucocitarias de vitamina C.

Resultados: Diecinueve mujeres tuvieron RPM (0.23 de las mujeres estudiadas). No se encontró relación entre las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico, tipo o frecuencia de infecciones con la RPM. Las mujeres con RPM tuvieron concentraciones leucocitarias de vitamina C más bajas en las semanas 24 y 28 de gestación. A la semana 28, el punto de corte de las concentraciones leucocitarias de vitamina C con valor pronóstico para RPM fue de $16.9 \mu\text{g}/10^8$ células (razón de momios de 4.03, I.C. 1.38 - 11.8). Las mujeres con RPM continuaron con concentraciones leucocitarias más bajas de vitamina C al mes posparto con un punto de corte de $26.5 \mu\text{g}/10^8$ células.

Conclusiones: En este estudio no se encontró relación entre las infecciones cervicovaginales, las concentraciones de vitamina C y la RPM, sin embargo, concentraciones bajas de vitamina C en leucocitos a la semana 28 de gestación se asociaron a un mayor riesgo de RPM. Las mujeres con RPM aparentemente recobraron sus concentraciones leucocitarias de vitamina C más lentamente que las mujeres sin RPM en el puerperio.

PALABRAS GUÍA: Ruptura prematura de membranas, vitamina C, infección cervicovaginal.

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de las membranas corioamnióticas (RPM) es un problema de salud pública ya que es la principal causa de parto

pretérmino, misma que en nuestro país es la primera causa de mortalidad neonatal.^{1,2} La frecuencia de RPM en México se ubica entre 10 y 20 por ciento.²⁻⁴ A pesar de estos hechos, se sabe muy poco sobre los mecanismos fisiopatológicos de la RPM y los esfuerzos para prevenirla deberían estar enfocados a la identificación de factores de riesgo asociados.

La RPM se ha relacionado con el nivel socioeconómico y es más frecuente en las poblaciones más decaídas. Desde un punto de vista epidemiológico es importante destacar que el nivel

^a Departamento de Investigación en Nutrición. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, CP 11000 México, D.F.

Correspondencia: Dra. Frania Pfeffer
Correo electrónico: pfeffer@servidor.unam.mx

Recibido: 11 de enero de 2002
Aceptado: 8 de febrero de 2002

socioeconómico es una variable resumen, es decir, se trata de una variable que condensa el efecto de otros factores. De esta manera, varios factores relacionados con la pobreza, frecuentemente, también se asocian con la RPM. Entre estos factores, es importante destacar la presencia de las infecciones (particularmente urogenitales),⁵ en donde los microorganismos más comúnmente implicados como agentes causales son: *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma*, estreptococo del grupo B, *Trichomona vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Bacteroides fragilis*, peptostreptococos, fusobacterias, *Lactobacilos sp.* y *Gardnerella vaginalis*.⁶

Otro factor relacionado con la pobreza es el estado de nutrición, particularmente con el estado de nutrición en vitamina C. La relación de vitamina C con el desarrollo de RPM, se ha sugerido debido al papel que la vitamina juega en la biosíntesis de colágena, siendo ésta el principal constituyente estructural de las membranas corioamnióticas.⁸ Recientemente la deficiencia de vitamina C también se ha relacionado con los mecanismos que aumentan la degradación de esta proteína.⁹

En un estudio transversal se encontró una asociación entre deficiencias marginales de vitamina C y RPM,¹⁰ además, en un estudio prospectivo se informó una relación entre las concentraciones leucocitarias de vitamina C, a la semana 28 de gestación, y el desarrollo posterior de RPM,¹¹ sin embargo, la muestra estudiada en este trabajo fue pequeña, por lo que es importante evaluar la reproducibilidad de los resultados alcanzados.

Se considera que tanto las infecciones cervicovaginales como la disponibilidad de vitamina C se han relacionado con la RPM, y que esta vitamina también afecta la capacidad de la respuesta inmune a través de diferentes vías, se han realizado algunos estudios para evaluar la interacción entre estos tres factores. En un estudio de casos (mujeres con tres evaluaciones consecutivas, en las que en la intermedia se documentó infección cervicovaginal) y testigos (mujeres con tres evaluaciones consecutivas sin infección) pareadas por edad gestacional y concentraciones leucocitarias de vitamina C, se compararon las concentraciones leucocitarias de vitamina C. En las tres evaluaciones se encontró que durante la infección, independientemente del agente causal,

se producía una disminución significativa de las concentraciones leucocitarias de vitamina C.¹²

Por otra parte, también se ha documentado un efecto sinérgico entre las concentraciones bajas de vitamina C y la presencia de infecciones cervicovaginales y la RPM. En un estudio de seguimiento, en el que se evaluó mensualmente a las gestantes, y en las que se buscó propositivamente infecciones cervicovaginales, se encontró que la prevalencia de RPM fue de 45% para mujeres con concentraciones bajas de vitamina C en leucocitos y presencia de infección 32% para mujeres con concentraciones leucocitarias bajas de vitamina C sin infección, y 12% para mujeres no infectadas con concentraciones adecuadas de vitamina C en leucocitos. Cabe mencionar que en este estudio no fue posible identificar mujeres infectadas con concentraciones adecuadas de vitamina C (datos no publicados).

El objetivo de este trabajo fue validar las observaciones anteriores sobre la asociación existente entre infecciones cervicovaginales y deficiencia marginal de vitamina C, en la incidencia de RPM.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Instituto Nacional de Perinatología en la Ciudad de México se llevó a cabo un estudio prospectivo. La propuesta de investigación fue revisada y autorizada por los Comités de Investigación y Ética del Instituto. Se invitó a participar en el estudio a 122 embarazadas que asistieron a la Clínica de Atención Prenatal y 82 completaron el estudio (67%).

Los criterios de inclusión al estudio fueron: que las mujeres estuvieran clínicamente sanas, con FUM conocida, de menos de 16 semanas de gestación, que no estuvieran consumiendo suplementos de vitamina C, con embarazo único, que no faltaran a ninguna de sus citas, que resolvieran el embarazo en el Instituto y haber aceptado, libre e informadamente, participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: que desarrollaran alguna enfermedad metabólica (diabetes gestacional, preeclampsia, etc.), pérdida del seguimiento y cesárea programada o cesárea sin trabajo de parto.

Todas las mujeres fueron seguidas aproximadamente cada cuatro semanas, desde la semana 16 de embarazo, hasta el mes posparto.



En la primera cita se obtuvieron los datos generales, la historia ginecoobstétrica y clínica, el peso pregestacional referido.¹³ En las evaluaciones posteriores se determinaron medidas antropométricas para la estimación del peso esperado para la estatura y la edad gestacional. Todas las mediciones fueron realizadas por personal previamente entrenado y estandarizado. Adicionalmente se tomaron 10 mL de sangre para determinar las concentraciones plasmáticas y leucocitarias de vitamina C y se tomó una muestra de exudado vaginal para detección de infecciones cervicovaginales, especialmente por *Gardnerella vaginalis*, estreptococos del grupo B, *Candida albicans*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*, la metodología utilizada en este estudio es similar a la informada anteriormente.¹⁴ Todas las infecciones detectadas fueron tratadas y se tomaron exudados para confirmar la efectividad del tratamiento.

Se usaron 6 mL de sangre para el aislamiento de leucocitos utilizando 6% Dextrán T500. Éstos fueron cuantificados en sangre total, así como en el botón leucocitario (producto del gradiente) usando un contador automático de células (Coulter T-660, USA).

Las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico fueron cuantificadas por medio del método de Bassey y Lowry¹⁵ y las leucocitarias por medio del de Denson y Bowers¹⁶ con un coeficiente de variación de menos del 7% (intra e interensayo).

El diagnóstico de RPM (definida como la que ocurre por lo menos dos horas antes del inicio del trabajo de parto)¹⁷ se estableció clínicamente por identificación positiva de salida de líquido amniótico a través del cérvix¹⁸ y confirmación en los casos dudosos por cristalografía.

Considerando la distribución de las variables tipo y número de observaciones para el análisis de asociación, se utilizó la prueba de t de Student o la χ^2 dependiendo de la naturaleza de las distribuciones.¹⁹ Para establecer los puntos de corte para las concentraciones de vitamina C, se usó el método de estratificación pronóstica de Feinstein,²⁰ en los casos en donde se encontró asociación estadística significativa se calculó la razón de momios con los respectivos intervalos de confianza.²¹

RESULTADOS

Se invitó a participar a 122 mujeres, de las

cuales 82 completaron el estudio (siete de estas últimas tuvieron parto pretérmino). Se realizó un análisis de deserción y no se encontraron diferencias entre las mujeres desertoras y las que concluyeron el estudio en lo que se refiere a edad, índice de masa corporal pregestacional (IMC pregestacional) y escolaridad.

La muestra estudiada estuvo constituida por mujeres jóvenes, con un IMC pregestacional en el límite superior de lo que se considera normal (18.5 - 24.9) por lo que se puede considerar que estas mujeres tenían tendencia al sobrepeso, con escolaridad promedio equivalente a preparatoria, 0.35 de las mujeres eran primigestas y 0.23 tenían antecedentes de RPM, ninguna de las mujeres fumó durante el embarazo (Tabla 1).

No se encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de vitamina C durante el embarazo, mismas que se mantuvieron alrededor de 0.93 ± 0.04 mg/dL, independientemente de la edad gestacional. Sin embargo, en la evaluación posparto hubo una disminución significativa ($p < 0.05$).

Con relación a las concentraciones leucocitarias de vitamina C (Tabla 2), se observó una disminución alrededor de la semana 24 de gestación y un incremento significativo al mes posparto. Es importante mencionar que no se encontró ningún caso con deficiencia clínica de vitamina C en la muestra estudiada y que las concentraciones leucocitarias de vitamina C permitieron identificar algunos casos con deficiencia marginal, especialmente en las semanas 24 y 28 de la gestación.

A la semana 28 de gestación, el punto de corte para las concentraciones leucocitarias de vitamina C, tuvo un valor pronóstico para RPM de $16.9 \mu\text{g}/10^8$ células (RM 4.03, 95% IC 1.38 - 11.8). Las mujeres con RPM persistieron con concentraciones leucocitarias más bajas de vitamina C al mes posparto, con un punto de corte de $26.5 \mu\text{g}/10^8$ células.

La frecuencia más alta de infecciones cervicovaginales se encontró a la semana 16 de gestación (0.56), el microorganismo causal en la mayoría de los casos fue *Candida albicans* y sólo uno de cada 10 casos tuvo infección por *Gardnerella vaginalis*. Conforme el embarazo fue evolucionando, la incidencia de infecciones fue disminuyendo (0.17 en la semana 36 de gestación). En la muestra

Tabla 1
Datos generales e historia obstétrica
(n = 82)

Característica	$\bar{X} \pm DE$ / proporción
Edad (años)	27.4 \pm 6.1
IMC pregestacional (kg/cm ²)	24.5 \pm 4.75
Escolaridad (años)	11.83 \pm 2.81
Gestaciones	
1	0.35
2 - 5	0.62
≥ 6	0.02
Cesáreas	0.28
Abortos previos	0.62
Antecedente de RPM	0.23

estudiada no se encontró relación entre las infecciones cervicovaginales y la RPM, tampoco se observó relación entre el estado de nutrición en vitamina C y la presencia de infección.

DISCUSIÓN

Aunque la deserción en este estudio fue alta, la muestra estudiada no estuvo sesgada, como se pudo observar en el análisis de deserción.

La frecuencia de RPM en esta muestra fue 0.23, que fue más elevada que la informada previamente en el Instituto (0.10).² Es importante mencionar que en algunos grupos selectos se han informado frecuencias más elevadas. Esta diferencia encontrada, entre la frecuencia previamente

informada en el Instituto y la hallada en este estudio, podría deberse al tamaño de las poblaciones estudiadas o a los diferentes métodos diagnósticos empleados. Aunque la frecuencia de RPM en la muestra estudiada fue alta, es importante mencionar que el único factor de riesgo encontrado fue la proporción tan alta de antecedentes de RPM (0.23) porque se trató de una muestra de mujeres jóvenes no fumadoras con un estado de nutrición pregestacional adecuado, aunque con una ligera tendencia al sobrepeso. Sin embargo, también llama la atención la proporción tan elevada de abortos previos, aunque esto se puede deber a que se trata de mujeres que asistieron a un Instituto en donde se concentran embarazos de alto riesgo.

Las concentraciones plasmáticas de vitamina C se mantuvieron bastante homogéneas durante el embarazo, este patrón es diferente de lo informado por Vobecky²² y Snelling y Jackson,²³ quienes encontraron que cuando se va acercando el fin de la gestación las concentraciones plasmáticas de vitamina C tienden a disminuir, estas diferencias pueden deberse a los diferentes tipos de dieta consumidas por las poblaciones estudiadas.

El patrón de las concentraciones leucocitarias de vitamina C encontrado en este estudio (disminución en las concentraciones durante las semanas 24 y 28 de gestación), es similar al informado por Schorah²⁴ y Polo.²⁵ Esto podría deberse tanto a la hemodilución que sucede en esta etapa del embarazo y que ha sido informada por varios autores, como al incremento en las demandas de esta vitamina en esta etapa de la gestación o a una combinación de ambas.

Tabla 2
Concentraciones leucocitarias de vitamina C $\mu\text{g}/10^8$ células

Edad gestacional (semanas)	Media	DE	Intervalo
16 \pm 2	21.55	6.9	10.2 – 45.0
20 \pm 2	20.2	6.6	5.9 – 45.3
24 \pm 2	18.5	5.6	8.4 – 40.6
28 \pm 2	20.0	4.8	9.0 – 28.6
32 \pm 2	20.8	6.1	8.3 – 38.1
36 \pm 2	21.0	4.7	11.7 – 31.6
4 semanas posparto	27.3	7.8	13.1 – 50.1



Independientemente de la causa de esta disminución, es importante mencionar que las mujeres que tuvieron concentraciones más bajas de vitamina C en leucocitos en la semana 28 de gestación, tuvieron cuatro veces más riesgo de RPM, estas mujeres persistieron con concentraciones más bajas de vitamina C leucocitaria al mes posparto, probablemente este grupo representa una población con requerimientos más elevados de vitamina C.

Las infecciones cervicovaginales no aparecieron como un factor de riesgo significativo para RPM, probablemente porque las mujeres fueron detectadas oportunamente, y en los casos de infección fueron propiamente tratadas, por lo

que no fue posible validar la relación encontrada previamente entre las concentraciones marginales de vitamina C, las infecciones cervicovaginales y la RPM.

La importancia de este estudio estriba en que, aparentemente, si una mujer pudiera tener un adecuado control prenatal en donde se detectaran y trataran oportunamente las infecciones cervicovaginales y se vigilara su consumo de vitamina C, se podría disminuir la incidencia de RPM.

RECONOCIMIENTO

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, 783-PM.

ABSTRACT

Objective: To validate the relation between vitamin C nutrition status and cervicovaginal infections during pregnancy with the subsequent occurrence of PROM found in previous studies.

Material and methodology: Eighty-two pregnant women who attended the prenatal care clinic at the Instituto Nacional de Perinatología in Mexico City were followed every four weeks during gestation starting at week 16 of pregnancy until one month postpartum. A vaginal smear for the diagnosis of infections was taken on every appointment as well as a 10 mL blood sample to determine plasma and leukocyte vitamin C concentrations.

Results: Nineteen women had PROM (0.23 of the studied women). No relation was found on plasma ascorbic acid concentrations, type or frequency of infections with PROM. These women had lower leukocyte concentrations at weeks 24 and 28 of gestation. At week 28 leukocyte vitamin C concentration cut-off point with prognostic value for PROM was $16.9 \mu\text{g}/10^8$ cells (odds ratio 4.03, C.I. 1.38 - 11.8). Women with PROM persisted with lower leukocyte vitamin C concentrations at one month postpartum for a cut-off point of $26.5 \mu\text{g}/10^8$ cells.

Conclusions: No relation was found between cervicovaginal infections, vitamin C concentrations and PROM, however, low leukocyte vitamin C concentrations at week 28 of pregnancy were related to a higher PROM risk. Women with PROM seemed to recover their leukocyte vitamin C concentrations slower than the ones without PROM.

KEY WORDS: *Premature rupture of membranes (PROM), vitamin C, cervicovaginal infection.*

REFERENCIAS

1. Goldenberg RL. The prevention of low birth weight and its sequelae. *Prev Med* 1994; 23: 627-31.
2. Mortalidad 1996. Secretaría de Salud, Dir. Gral. de Estadística e Informática. México 1997: 351.
3. Unidad de Registro de Bioestadística y Comité de Mortalidad Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología 2000.
4. Ahued JR, Guerra PF, Segura MA. Ruptura prematura de membranas. Análisis de 520 casos. *Ginecol Obstet Mex* 1986; 54: 159-63.
5. Yáñez VL, Gatica MR, Salinas VJL, Cortés PJ, Figueroa DR, Calderón JE. Infección durante el embarazo como factor causal de ruptura prematura de membranas y de parto pretérmino. *Salud Pub Mex* 1990; 32: 288-97.
6. Minkoff HL, Grunenbaum AN, Schwarz RH. Risk factors of prematurity and premature rupture of membranes: A prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 965-72.
7. Gibbs RS, Blanco JD. Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 671-9.
8. Barnes MJ. Function of ascorbic acid in collagen metabolism. *Ann NY Acad Sci* 1975; 258: 264-77.
9. Pfeffer F, Casanueva E, Kamar J, Guerra A, Perichart O, Vadillo-Ortega F. Modulation of 72 kDa type-IV collagenase (MMP-2) by ascorbic acid cultured human amnion-derived cells. *Biol Reprod* 1998; 59: 326-9.
10. Casanueva E, Pfeffer F, Magaña L, Báez A. Incidence of premature rupture of the membranes in pregnant women with low leukocyte level of vitamin C. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 401-7.
11. Casanueva E, Polo E, Tejero E, Meza C. Premature rupture of amniotic membranes as functional assessment of vitamin C status during pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 1993; 678: 369-70.
12. Casanueva E, Reyes L, Luna A, Tejero E, Pfeffer F, Meza C. Vitamin C and cervico-vaginal infections in pregnant women. *Nutr Res* 1998; 18: 939-44.
13. Tavano CL, Avila RH, Karchmer KS. Confiabilidad del peso pregestacional como dato referido. *Ginec Obstet Mex* 1992; 60: 155-7.
14. Narcio-Reyes L, Polo E, Tejero E, López S, Casanueva E. Etiología y sintomatología de la infección cérvico-vaginal en pacientes embarazadas y su relación con la incidencia de ruptura prematura de membranas. *Perinatol Rep Hum* 1994; 8: 207-11.
15. Bessey OA, Lowry OH. The quantitative determination of ascorbic acid in small amount of white blood cells and platelets. *J Biol Chem* 1947; 168: 197-99.
16. Denson KW, Bowers EF. The determination of ascorbic acid in white blood cells. A comparison of white blood cells ascorbic acid in phenolic acid excretion in elderly patients. *Clin Sci* 1961; 21: 157-62.
17. Naeye R. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 93-8.
18. Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología, México 1998. p 151-4.
19. Siegel S. Estadística no paramétrica. 5ª ed. México, Trillas, 1986: 130-7.
20. Feistein AR. Clinical biostatistics. The process of prognostic stratification, Saint Louis, Miss: CB Mosby Co, 1977.
21. Kesley J, Thompson W, Evans A. Methods in observational epidemiology. New York: Oxford University Press, 1986: 40.
22. Vobecky JS, Vobecky J. Vitamin C status in women during pregnancy. In: Vitamins and minerals in pregnancy and lactation. New York: Nestle Nutrition Workshop Series: Vevey/Raven Press, 1988; 16: 109-11.
23. Snelling CE, Jackson SH. Blood studies of vitamin C during pregnancy, birth and early infancy. *J Pediatr* 1939; 14: 447-61.
24. Schorah CJ, Zemroch PJ, Shepperd S. Leukocyte ascorbic acid in pregnancy. *Br J Nutr* 1978; 39: 139-49.
25. Polo E, Casanueva E, Tejero E, Meza C. Variación mensual de las concentraciones de ácido ascórbico en leucocitos durante el embarazo. *Perinatol Rep Hum* 1992; 6: 24-8.

