

Ensayo clínico de tratamiento de la infección vaginal durante el embarazo y su relación con la incidencia de ruptura prematura de membranas

Cor. M.C. Angel Sergio Olivares,**Mayor M.C. Alejandro Roberto Pliego Pérez*

Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Hospital Central Militar.

RESUMEN. La ruptura prematura de membranas se define como la salida de líquido amniótico a través de la vagina antes del inicio de la actividad uterina, entre la semana 20-44. Su presencia durante el embarazo, y en especial antes del término, es una de las principales causas de morbilidad materno-fetal en nuestro hospital. La incidencia en nuestro Hospital de la RPM es del 10%. Se ha asociado frecuentemente la RPM con la colonización vaginal, lo cual podría ser un factor importante en la génesis de la misma, por lo que el tratamiento específico podría disminuir la incidencia. Este es un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, entre 2 grupos de pacientes embarazadas, a uno se le realizaron cultivos vaginales dando tratamiento según la susceptibilidad del germen encontrado y el grupo control siguiendo las medidas habituales de control prenatal. Dentro de los resultados no encontramos diferencia significativa en cuanto a la incidencia de RPM en ambos grupos. Dentro de los gérmenes encontrados, la *Candida albicans* fue el germen predominante, aislándose *Streptococcus* grupo B en el 15% de las pacientes cultivadas, con una asociación importante entre la colonización vaginal y la RPM. Al comparar las características generales de las pacientes de ambos grupos, únicamente encontramos diferencias en cuanto al índice Capurro y la escolaridad, siendo el primero a favor del grupo que recibió tratamiento y el segundo a favor del grupo control.

Palabras clave: infección vaginal, embarazo, parto, complicaciones, ruptura prematura de membranas.

SUMMARY. Premature rupture of membranes (PROM) is the exit of amniotic fluid through the vagina before starting of labour and between the 20th and the 40th weeks of pregnancy. PROM is one of the main causes of maternal morbidity and mortality in our hospital. Our incidence of PROM is about 10% of all pregnant women. It has often been associated to the presence of vaginal infection or colonization, so specific treatment should eventually decrease the frequency of PROM. This is a prospective, longitudinal and comparative trial between two groups of pregnant women who were considered to have vaginal colonization. First group women had positive cultures and they received specific antibiotic treatment. Control group was kept on non-culture standard prenatal care. Results demonstrated no significant differences between the PROM in both groups. More frequently found micro-organisms were *Candida albicans* in both groups. More frequent bacteria found in women who had PROM was non-hemolytic *Streptococcus*. Capurro's index was in favour of women of the first group and scholarship had relationship to women of the second group.

Key words: premature rupture of membranes, labor vaginal infection.

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la salida de líquido amniótico por la vagina en cualquier momento antes de que inicia la actividad uterina regular entre la semana 20 a 44.⁹ En la mayoría de las ocasiones

la ruptura es espontánea y por causas desconocidas. En diferentes reportes se refiere que la mortalidad fetal es de aproximadamente del 20%.⁵ Existe evidencia que señala a ciertos gérmenes de la flora vaginal, como un factor adicional para desencadenar el parto pretérmino, la RPM y productos de bajo peso al nacimiento.⁵ Diferentes estudios han demostrado una asociación entre infección durante el embarazo y el posterior desarrollo de RPM y parto pretérmino.¹¹ La ruptura prematura de membranas y el parto pretérmino son de las principales causas de morbilidad materna y neonatal en el Hospital Central Militar con una incidencia del 10%.¹⁶

* Residente de 3er. Año del Curso de Esp. y Res. en Gineco-Obstetricia.

** Subdirector de la Escuela Médico Militar.

Correspondencia:

Myr. M.C. Alejandro Roberto Pliego Pérez

Presidente Mazariik 152-201. Bosque de Chapultepec. México, DF 11570.

Su presencia implica un costo elevado por estancias prolongadas y uso de medicamentos, por lo cual conocer la etiología de este problema nos permitiría realizar su prevención y tratamiento oportuno, con esto disminuyendo la morbilidad y costos en nuestro Hospital. En realidad no se conocen las causas exactas de RPM y parto pretérmino. Se ha asociado a infecciones o colonización vaginal principalmente. Las infecciones o colonización vaginal podrían ser un factor importante en la génesis de la RPM y parto pretérmino, por este motivo, es importante encontrar cual es la asociación que guardan las infecciones vaginales con la RPM y/o parto pretérmino. Nosotros partimos de la base que existe una asociación entre los gérmenes que producen infección vaginal y la ruptura prematura de membranas y/o parto pretérmino, su detección oportuna y el tratamiento específico disminuyen en forma estadísticamente significativa esta patología.

Material y métodos

En este estudio se analizó de manera prospectiva, mediante un ensayo clínico aleatorio de intervención, una población homogénea con alto riesgo en términos de sus características socioeconómicas y se separaron en 2 grupos de mujeres embarazadas, en uno se hizo énfasis en la detección de infecciones vaginales y su tratamiento, y el otro siguió las medidas habituales de control prenatal. Se incluyeron pacientes que acudieron a la consulta externa de obstetricia del Hospital Central Militar, clasificadas como embarazo de bajo riesgo, con embarazo entre las semanas 16-20 en su primera cita, que aceptaran participar en el estudio mediante su consentimiento firmado. Se excluyeron las pacientes catalogadas como de alto riesgo, que no aceptaran participar en el estudio, que no se realizaron el estudio bacteriológico, que no completaran el tratamiento establecido y que presentaran aborto en cualquiera de sus formas clínicas.

Grupo A: las pacientes que se incluyeron en este grupo se les realizó un examen clínico completo, descartando causas de embarazo de alto riesgo. Además de sus estudios prenatales de rutina, se les realizó un examen en fresco y cultivo de secreción vaginal. Se llenó la hoja de recolección de datos y se citaban cada mes las primeras 28 semanas, realizando la revisión del cultivo y aplicando el tratamiento, indicando el cultivo de control para su siguiente cita, posteriormente de la semana 28 a la 37 las pacientes eran revisadas cada 2 semanas y finalmente de la semana 37 a término semanalmente. Los estudios se realizaron en el laboratorio de microbiología del Hospital Central Militar.

A las pacientes se les realizó un examen en fresco para determinar la existencia de hongos, *Trichomonas*, *Gardnerella* o vaginosis bacteriana. Mediante visualización directa con espejo vaginal, se tomó una muestra del fórnix posterior de la vagina con un isopo, se colocó una gota de solución fisiológica y se visualizó directamente con el microscopio de luz, utilizando una lente de 40x.

Para los cultivos de hongos se utilizaron 2 métodos:

El método directo donde los cultivos vaginales fueron inoculados en AGAR sangre, incubándose a 36° C por 48 horas. Las colonias sospechosas fueron confirmadas mediante la tinción de Gram.

El método indirecto: cuando se encontraron hongos durante el examen del fresco, una muestra se inoculó en el medio de Sabouraud incubándose a 36° C. Las colonias sospechosas se confirmaron como *Candida albicans* por la formación de colonias en suero equino.

Vaginosis bacteriana: este diagnóstico se basó en los siguientes parámetros: 1-pH vaginal mayor de 4.5; 2-presencia de células clave y 3-presencia de mal olor (pescado) inducido por la adición de KOH (hidróxido de potasio) al 10% a la muestra.

Aerobios y anaerobios: todas las muestras tomadas del fórnix posterior de la vagina, se cultivaron en AGAR de Thayer Martin, AGAR gelosa chocolate, AGAR sangre con 5% sangre de cordero, MacConkey. Todos los medios fueron obtenidos de DICIPA (Distribuidor Científico Pallache) y las placas de cultivo de Beckton Dickinson. Los cultivos se incubaron a 35° C aeróbicamente con dióxido de carbono al 5% y anaeróbicamente con el sistema de Gas Pak. Las placas incubadas aeróbicamente se examinaron después de 48 horas y nuevamente a las 72 horas después, las placas anaeróbicas se revisaron igualmente a las 48 horas y 72 horas. La identificación de organismos se realizó de acuerdo a los métodos aceptados actualmente.

Grupo B: Las pacientes se manejaron de la misma manera que el grupo A pero sin realizar cultivos ni recibir tratamiento.

El diagnóstico de RPM fue evaluado con los siguientes criterios: salida objetiva de líquido amniótico y prueba de helecho o cristalización.

Las variables que se midieron fueron registradas en la hoja de recolección de datos, y fueron:

a) Ruptura prematura de membranas, b) Gérmenes cultivados en las pacientes, c) Ruptura prematura de membranas pretérmino, d) Peso fetal en gramos, e) Edad de las pacientes en años, e) Capurro de los productos en semanas y g) Edad gestacional de los productos en semanas.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables de cada grupo. El método de la Chi cuadrada se utilizó para establecer la asociación de pares entre las características de ambos grupos, así como para detectar la relación de la flora vaginal y la evolución del embarazo. Para comparar las características de los dos grupos se empleó la t de Student y el análisis de varianza de 2 vías y la prueba exacta de Fisher con p menos de 0.05 para valorar la significancia estadística.

Resultados

En un período de tiempo comprendido del 1° de agosto de 1996 al 30 de abril de 1997 se estudiaron un total de 213 pacientes, se eliminaron 72 pacientes: 61 no habían presentado su parto al finalizar el estudio, 8 no llevaron a cabo el tratamiento y control establecido, y 3 por presentar aborto;

el resto se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos, el grupo A que quedó conformado por 68 pacientes y el grupo B con 73 pacientes.

Al grupo A se le realizó estudio de secreción vaginal, cultivo y fresco, mientras que al grupo B se le realizó el control prenatal de la manera habitual sin incluir estos estudios.

Todas las pacientes fueron seleccionadas en la consulta externa de obstetricia del Hospital Central Militar y fueron distribuidas al azar mediante una hoja aleatorizada, dentro de los resultados (*Cuadros 1 y 2*) encontramos que el grupo A quedó conformado por 68 pacientes de las cuales 28 presentaron RPM (41.17%), con 9 pacientes (13.23%) presentando la ruptura pretérmino de membranas. El grupo B o control consistió de 73 pacientes de las cuales 27 presentaron RPM (36.98%) siendo 14 pacientes (19.17%) las que presentaron ruptura pretérmino de membranas. Al comparar ambos grupos utilizando la prueba de la Chi cuadrada, no hubo diferencia significativa y para la ruptura pretérmino de membranas tampoco hubo diferencia significativa para la edad gestacional en la que se presentó la ruptura de membranas.

Los gérmenes aislados en los cultivos (*Cuadro 3*) del grupo A que presentó ruptura de membranas, 20 tenían cultivos positivos (71.48%); 8 pacientes tenían cultivos negativos

Cuadro 1. Pacientes con ruptura prematura de membranas en ambos grupos.

	n	RPM	Sin RPM	Significancia
Grupo A	68	28 (41.17%)	40 (58.82%)	NS
Grupo B	73	27 (36.98%)	46 (63.01%)	NS

RPM: Ruptura prematura de membranas.

Sin RPM: Sin ruptura prematura de membranas.

$\chi^2 p > 0.05$

NS: Sin significancia estadística.

Cuadro 2. Edad gestacional a la que se presentó la ruptura prematura de membranas.

	20-36 semanas	37 semanas o más	Significancia
Grupo A	9	19	NS
Grupo B	14	13	NS

$\chi^2 > 0.05$.

NS: Sin significancia estadística.

Cuadro 3. Gérmenes encontrados en los cultivos de las pacientes con ruptura prematura de membranas del grupo A.

Organismo	Número	%
<i>Candida albicans</i>	7	35%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	15%
<i>Streptococcus</i> Grupo B	3	15%
<i>Enterococcus faecium</i>	2	10%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2	10%
<i>Serratia marcescens</i>	1	5%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	5%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	5%

(28.5%); 7 pacientes resultaron positivas para *Candida albicans* (35%), 3 con *Staphylococcus aureus* (15%); 3 pacientes con *Streptococcus* del grupo B (15%); 2 pacientes con *Enterococcus faecium* (10%), 2 con *Gardnerella vaginalis* (10%) y 1 paciente con *Serratia marcescens*, otra con *Klebsiella oxytoca* y 1 con *Proteus mirabilis* para un 5% cada una.

Al analizar mediante la prueba exacta de Fisher las pacientes con cultivos positivos, contra las de cultivos negativos que habían presentado ruptura de membranas, encontramos una $p < 0.01$ siendo este resultado estadísticamente significativo (*Cuadro 4*).

En cuanto a los hábitos higiénicos, en ambos grupos tenemos que en el grupo A, 27 pacientes presentaron malos hábitos higiénicos contra 21 del grupo control, no encontrando diferencia estadísticamente significativa.

Por lo que respecta a la escolaridad (*Cuadro 5*) tenemos que en el grupo A, 25 pacientes tenían primaria, 37 secundaria, 6 preparatoria y 5 licenciatura, en el grupo control 13 con primaria, 30 con secundaria, 19 con preparatoria y 6 licenciatura, al compararlos obtuvimos una $p = 0.01065$ lo cual es estadísticamente significativo, lo que nos indica que existió un mejor nivel académico en el grupo control.

Dentro de las características de las pacientes (*Cuadro 6*) encontramos que en el grupo promedio de edad de las pacientes fue de 25.75 años (DS 5.41), la edad gestacional promedio de 36.07 semanas (DS 5.19), el peso promedio de

Cuadro 4. Comparación entre las pacientes con ruptura prematura de membranas con cultivos positivos y negativos.

	RPM
Cultivo positivo	20
Cultivo negativo	8
Total	28

RPM: Pacientes con ruptura prematura de membranas.

Prueba exacta de Fischer: $p < 0.01$ estadísticamente significativo.

Cuadro 5. Escolaridad de las pacientes.

Grupo	Primaria	Secundaria	Preparatoria	Licenciatura	Total
A	13	30	19	6	68
B	25	37	6	5	73

$\chi^2 = 0.01$ estadísticamente significativo.

Cuadro 6. Características generales de ambos grupos.

	Grupo A	Grupo B	Significancia
Edad años	25.75 $\pm$ 5.41	24.31 $\pm$ 5.20	NS
E.G. semanas	36.07 $\pm$ 5.19	35.17 $\pm$ 5.83	NS
Capurro semanas	37.61 $\pm$ 1.36	35.5 $\pm$ 3.43	$p = 0.05^*$
Peso gramos	2,604 $\pm$ 822	2,424 $\pm$ 937	NS

t de Student

E.G: Edad gestacional

* Estadísticamente significativo $p = 0.01$

NS: Sin significancia estadística.

2,604 g (DS 822 g) y Capurro de promedio de 37.61 (DS 1.369), y el grupo B: el promedio de edad fue de 24.31 (DS 5.20), edad gestacional 35.17 (DS 5.83), peso 2,424 (DS 937.32), Capurro 35.5 (DS 3.43).

Al comparar estas variables con el grupo control utilizando la T de Student encontramos que en edad de las pacientes, edad gestacional del producto y peso del mismo, no existió diferencia estadísticamente significativa, no ocurriendo así con el Capurro ($p < 0.01$) donde se obtuvo una cifra estadísticamente significativa, lo que nos indica que el grupo A obtuvo un Capurro mayor que el grupo control.

Discusión

La RPM ya sea pretérmino o de término, continúa siendo un problema y es, la causa de una importante morbilidad perinatal, el objetivo de nuestro estudio fue conocer si existía disminución de la RPM en nuestra población mediante la utilización de antibioticoterapia para las infecciones asintomáticas con gérmenes relacionados con morbilidad perinatal. En un intento por remediar esto, algunos investigadores¹⁰ han hecho énfasis en la identificación de las pacientes que se encuentran en riesgo de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas, así como educar a las mismas y a sus médicos acerca de la necesidad de un manejo agresivo del trabajo de parto antes del término. Ellos han creado un sistema de clasificación basado en factores socioeconómicos, historia obstétrica previa, complicaciones del embarazo y actividades de la paciente, para establecer la población en riesgo. Sin embargo, aún con diagnóstico y tratamiento oportunos, algunas pacientes presentan RPM o parto pretérmino, sin respuesta adecuada a la tocólisis. Existen reportes que estas pacientes frecuentemente tienen datos de infección intraamniótica.⁴ La ruptura prematura de membranas se asocia a infección.¹⁵ Estos hallazgos clínicos y otros histológicos indican que la infección puede ser el agente causal en la prematuridad.¹⁵ Muchos organismos han sido involucrados en esta patología.

En este estudio encontramos que las pacientes que presentaron ruptura de membranas, el mayor porcentaje presentaba cultivos positivos para *Candida albicans*, lo que se puede explicar por los cambios en el medio ambiente vaginal, así como los cambios inmunológicos que sufre la paciente durante el embarazo, pero su relación con la ruptura de membranas no la podemos explicar, ya que las pacientes recibieron tratamiento para la misma y aún así no hubo diferencia en el desarrollo de ruptura de membranas al comparar ambos grupos.

La flora bacteriana durante el embarazo es abundante en lactobacilos, los cuales junto con algunas otras bacterias, ayudan a mantener la acidez de la vagina a través de la producción de ácido láctico durante el metabolismo.⁶ El pH vaginal resultante permite el desarrollo subsecuente de lactobacilos y otras bacterias acidófilas ayudando a prevenir el crecimiento de otras bacterias patógenas. Este incremento en los lactobacilos durante el embarazo permitió a Larsen y Galask¹² afirmar que «las alteraciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo pueden servir para proteger al feto, la flora puede

tornarse progresivamente más benigna durante el embarazo». Cambios en el medio ambiente pueden evitar esta progresión a una flora benigna. Algunas de las causas de este cambio en el medio ambiente pueden ser las infecciones de transmisión sexual como la ocasionada por la *Trichomona vaginalis*,³ pero con frecuencia la causa de este cambio no es conocida. La presencia de bacterias aerobias es importante, ya que éstas han demostrado tener una actividad importante en la fosfolipasa A2.^{1,2,8,18} Esta enzima juega un papel muy importante en la «cascada» bioquímica, produciendo prostaglandinas e iniciando trabajo de parto, esto ocurriría con las especies de *Proteus* encontradas en nuestro estudio.^{14,17,19}

En cuanto al *Staphylococcus aureus* no encontramos explicación lógica para su asociación con la ruptura prematura de membranas. Así mismo la dificultad para encontrar una asociación entre las portadoras del *Streptococcus* del grupo B^{1,7,14} y la ruptura prematura de membranas puede estar asociada al tiempo en el que se realizaron los cultivos y a la naturaleza intermitente de la colonización por parte de este organismo, ya que puede volver a colonizar a final del embarazo aún después de recibir el tratamiento, así como también el uso de un medio no muy específico por parte de nosotros.

En nuestro estudio ambos grupos fueron muy homogéneos en cuanto a hábitos higiénicos, edad, pesos de los productos, y edad gestacional a la que se presentó la ruptura, así como en la ruptura pretérmino de membranas; sin embargo encontramos que un alto porcentaje de las pacientes con ruptura portaban algún germen, el cual recibió tratamiento, sin obtener diferencia al compararlas con las pacientes que no habían recibido tratamiento, en cuanto a la ruptura. Sin embargo, dentro de las características generales, encontramos un mejor peso de los productos de las pacientes que habían recibido tratamiento, edad gestacional mayor a la que se presentó la ruptura y un mejor Capurro, sin ser estadísticamente significativas las primeras 2, esto puede ser explicado por el carácter cambiante de la flora vaginal previamente explicado, que puede estar condicionado por una colonización posterior al final del embarazo.⁷

Conclusiones

Con este estudio podemos concluir que no existió diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de ruptura prematura de membranas en ambos grupos, por lo que la antibioticoterapia en las pacientes colonizadas no fue útil para disminuir la incidencia de ruptura de membranas. El germen más frecuentemente asociado a colonización vaginal durante el embarazo fue la *Candida albicans*, encontrando gérmenes con importancia patológica demostrada como el *Streptococcus* del grupo B.

Al comparar las pacientes con cultivos positivos que habían presentado ruptura con las que tenían cultivos negativos, encontramos diferencia significativa, lo que nos indica que existe una relación entre los gérmenes vaginales y la ruptura de membranas.

Así mismo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad gestacional a la que se presentó la

ruptura, siendo en un menor número de pacientes del grupo A, comparado con el control pero sin ser estadísticamente significativo.

En cuanto a los hábitos higiénicos tampoco se encontró una diferencia importante, ya que un número muy parecido de pacientes tenían malos hábitos higiénicos en ambos grupos.

Por lo que respecta a la escolaridad encontramos diferencia significativa al comparar ambos grupos, siendo favorable para el grupo control ($p = 0.0106$), esto es mejor nivel educacional en el grupo control, sin encontrar explicación alguna para este suceso.

Por lo que respecta a otras características generales de las pacientes en ambos grupos como lo son: la edad de las pacientes, edad gestacional y el peso de los recién nacidos, se obtuvieron mejores promedios en el grupo A, pero no fue de significancia estadística.

El Capurro de los recién nacidos del grupo A presentó un promedio mejor que el grupo control, y al comparar ambos grupos, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.01$), lo que nos indica que los recién nacidos del grupo A tuvieron una edad gestacional mayor que los del grupo control, probablemente por efecto de los antibióticos al disminuir el parto pretérmino o la ruptura de membranas.

Aunque el tamaño de la muestra no es muy grande, los resultados nos indican que probablemente al realizar un estudio con una muestra mayor, nos puede arrojar datos significativos en cuanto a la ruptura prematura de membranas pretérmino y el tratamiento en las pacientes colonizadas, obteniendo un mejor conocimiento de la flora vaginal de nuestras pacientes e intentar prevenir la alta morbi-mortalidad materno-fetal, logrando disminuir altos costos en nuestro Hospital, así como el beneficio que esto implicaría a estas mujeres y recién nacidos.

Referencias

1. Acog Technical Bulletin. Group B Streptococcal infection in pregnancy 1992; 170: 1-5

2. Alerger LS, Lovchik JC. The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and group B Streptococci with preterm rupture of membranes and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 397-404.

3. Bejar R, Carballo V. Premature labor II bacterial sources of phospholipase. Obstet Gynecol 1981; 57: 479-50.

4. Bobit JR, Hayslip C. Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis with intact membranes in premature labour. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 947-49.

5. Cox SM, MacDonald PC, Casey ML. Assay of bacterial endotoxin (lipopolysaccharide) in human amniotic fluid: Potencial usefulness in diagnosis and management of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 99.

6. Eschenbach D. Vaginal infection. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 186-89.

7. Ghidini A, Romero R. Premature rupture of membranes: steps in diagnosis. Contemporary Ob/Gyn 1993; 12: 25-33.

8. Gibbs RR. Review of premature birth and subclinical infection. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1515-28.

9. Gravett M, Nelson P, DeRouen T. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. JAMA 1986; 256(14): 1899-1903.

10. Herron MA, Katz M. Evaluation of a preterm birth prevention program. Obstet Gynecol 1982; 59: 542.

11. Konte JM, Creasy RK, Laros RK. California North coast preterm birth prevention project. Obstet Gynecol 1988; 71: 727.

12. Larsen B, Galask RP. Vaginal microbial flora: practical and theoretic relevance. Obstet Gynecol 1980; 55: 100-105

13. MacGregor JA, French JI, Lawellin D. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. Obstet Gynecol 1987; 69: 167.

14. McDonald MH, O'Laughlin JA. Vaginal infection and preterm labour. Br J Obstet Gynecol 1991; 98: 427-35.

15. Minkhoff H. Prematurity infection as an etiologic factor. Obstet Gynecol 1983; 62: 137-39.

16. Olivares MA, Ruiz JA. Ruptura prematura de membranas en el Hospital Central Militar. Tesis Recepcional. Escuela Militar de Graduados de Sanidad 1985.

17. Schoonmaker JN, Lawellin DW. Bacteria and inflammatory cells reduce chorioamniotic membranes integrity and tensile strength. Obstet Gynecol 1989; 74: 590-6.

18. Silver HM, Gibbs RS. Risk factors for perinatal group B streptococcal disease after amniotic fluid colonization. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 19-25.

19. Zlatnick FJ, Gellhaus TM, Benda JA. Histologic chorioamnionitis, microbial infection and prematurity. Obstet Gynecol 1990; 76: 355-9.