

EVIDENCIAS DE LA INFECCION COMO CAUSA DEL PARTO PREMATURO

Dr. Carlos A. Grandi

INTRODUCCION

A pesar del progreso alcanzado en la medicina perinatal en las últimas dos décadas, el problema del nacimiento prematuro (antes de completar las 37 semanas del embarazo) no solamente presenta un resultado reproductivo desalentador sino que en los últimos tiempos su frecuencia ha aumentado. Es más, en la actualidad se lo considera en diferentes foros internacionales el problema de Salud Pública más importante del mundo¹.

El parto prematuro (PP) es la principal causa de la mortalidad perinatal², neonatal tardía³ y postneonatal⁴ en nuestro medio y su reducción es el objetivo de cualquier intervención terapéutica perinatal.

Entre los factores etiológicos propuestos se destacan:

- a) Ruptura Prematura de las Membranas (RPM): su frecuencia es alrededor de 35% de los PP.
- b) Interrupción electiva del embarazo (por distintas causas patológicas): 30%.
- c) Idiopático o espontáneo 35%.

En nuestro medio el parto prematuro espontáneo es responsable de la mayoría de los casos de nacimiento prematuro⁵. A pesar del amplio uso de los agentes tocolíticos para el tratamiento de la amenaza del parto prematuro (APP), si bien muchos ensayos clínicos han prolongado la gestación pocos han logrado una disminución significativa de la morbimortalidad neonatal con el empleo de estos fármacos^{6,7}.

En la actualidad se postula que el parto prematuro espontáneo o idiopático no puede considerarse como una sola entidad nosológica y debería denominarse Síndrome de Parto Prematuro⁸ como expresión de diferentes factores adversos a la unidad materno fetal, entre los cuales se destacan:

a) infección:10%; b) isquemia (lesiones ateromatosas y/o trombosis): 33%; c) alteraciones inmunológicas ("alergia"): 14%; d) sobredistensión: 10%; e) miscelánea: 5%; f) desconocidas: 28%.

El objetivo del presente estudio es revisar las crecientes evidencias de la bibliografía^{1,9,10,11} que sugieren una asociación entre las infecciones del tracto genital inferior e intraamniótica subclínicas y el parto prematuro y de las medidas terapéuticas desarrolladas a partir de estas evidencias.

EVIDENCIAS

1. Trabajo de parto prematuro con membranas intactas e infección intraamniótica.

La cavidad amniótica normalmente es estéril. Prevedourakis y col.¹² hicieron amniocentesis a 50 mujeres sin trabajo de parto (TP), con membranas íntegras, entre 30 y 38 semanas de gestación, y encontraron líquido amniótico (LA) estéril en 96% (48/50).

Se realizó la evaluación del estado microbiológico de la cavidad amniótica en 13 estudios que incluían 641 pacientes con trabajo de parto prematuro (TPP) y membranas intactas¹³. La media de cultivos positivos de LA (CPLA) en TPP fué 15.6% (90/641). Las mujeres con CPLA generalmente no presentan evidencias clínicas de infección a su ingreso, debido probablemente a la baja virulencia de los microorganismos, pero tienen mayor riesgo de desarrollar a posteriori corioamnionitis, ser refractarias a la uteroinhibición o romper espontáneamente sus membranas¹⁴. En un metanálisis de la literatura el O.R. habitual de PP en presencia de invasión microbiana del LA fue de 8.0 (IC 95% 4.2-15.7)¹⁵.

En un estudio realizado en nuestro medio¹⁶ se aislaron gérmenes en LA en 5.2% y el riesgo de PP fue de 1.6 (IC 95% 1.25-2.07).

El ascenso a través del canal de parto es la vía

más común de los gérmenes para ingresar a la cavidad amniótica. Evidencias que sostienen esta teoría incluyen: 1) la corioamnionitis (CA) histológica es más común y severa en el sitio de ruptura de las membranas que en cualquier otra localización (p. ej. la placa corial o el cordón umbilical); 2) la neumonía congénita se asocia con inflamación de las membranas corioamnióticas¹⁷; 3) las bacterias identificadas en los casos de infección congénita son similares a las aisladas en el tracto genital; y 4) la CA histológica es más frecuente en el 1er gemelar y no se ha demostrado su presencia exclusiva en el 2º gemelar.

2. Bacterias y productos bacterianos inducen PP en modelos animales.

- 2.1. Bacterias viables inoculadas en el tracto genital de animales indujeron PP con evidencias histológicas, microbiológicas y a menudo clínicas de infección¹⁸.
- 2.2. Esta inducción se asoció con un incremento de prostaglandinas e interleukinas¹⁸.
- 2.3. La intervención con antibióticos disminuyó la frecuencia de PP¹⁹.

3. Evidencias histológicas de inflamación en la placenta de RN de pretérmino.

Se aislaron bacterias en 72% (18/25) de las placentas con corioamnionitis histológica definida como la presencia de leucocitos polimorfonucleares (LPN) en la placa coriónica¹. Hay buena correlación entre el cultivo positivo de líquido amniótico y la corioamnionitis histológica (CH)²⁰. Por lo tanto, puede considerarse a la corioamnionitis histológica como un buen marcador de la infección intraamniótica.

En nuestro medio tres estudios han demostrado una elevada prevalencia de CH en presencia de parto prematuro. Fuksman y col.²¹ encontraron corioamnionitis en 51.6% (174/275) de los fetos muertos (64% con EG < 28 semanas) mientras que en el estudio de Grandi y col.¹⁰ 62% (28/45) de las mujeres con parto prematuro (68% con EG < 35 semanas) tenían CH. Por último, Mazzitelli y col.⁹ refieren una prevalencia del 56% (22/39) en RNBP contra 31% (9/29) en RNT, diferencias estadísticamente no significativas. Sin embargo, se alcanzó significación cuando se consideraron las CH grado III, (36% vs 3%).

Guzick y Winn encontraron que la CH fue significativamente más frecuente en el parto prematuro que en el de término (32.8% [80/244] vs 10% [253/2530], $p < 0.01$)²². En presencia de ruptura prematura de membranas (RPM), 48.6% (51/105) de todos los partos prematuros tenían CH; en su ausencia 20.9% (29/139) tenían CH²².

4. Signos clínicos de infección en el trabajo de PP.

Daikoku y col.²³ informaron que la prevalencia de endometritis es mayor en mujeres con PP (con o sin

RPM) que en las de parto a término (Infección en RPM pretérmino 18.7% [38/203] vs Infección en RPM a término 8.4% [38/454], $p < 0.001$; en PP con membranas íntegras 13.1% [36/274] vs 6.4% (120/1881) en parto a término con membranas íntegras, $p < 0.001$). En el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (datos de 1988-92, no publicados) la incidencia de RPM en pretérminos fue de 21.3% (513/2400) vs 4.8% (930/19266) en RNT ($p < 0.001$); el parto prematuro con membranas íntegras representó el 78% (1887/2400) vs 95% de membranas íntegras en el parto a término ($p < 0.05$).

5. Evidencias crecientes del aislamiento de endotoxinas bacterianas, mediadores inflamatorios y otros mecanismos bioquímicos en el inicio del trabajo de parto prematuro en presencia de infección intrauterina. (Tabla 1)

TABLA 1: MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL PARTO PREMATURO.

1) Citoquinas en LA y secreción cervicovaginal
2) Proteasas séricas y cervicovaginales
3) Marcadores de estres materno y/o fetal a. Factor u hormona sérica liberadora de corticotrofina (CRH) b. Estradiol y/o estríol plasmáticos, urinarios y salivares.
4) Fibronectina fetal cervicovaginal

Nuestra comprensión de los mecanismos patogénicos que subyacen detrás de la ruptura prematura de las membranas y la amenaza de parto prematuro ha progresado enormemente en los últimos años, ya que el estres materno, el estres fetal asociado con la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario, las infecciones ascendentes del tracto genital y la hemorragia decidual están implicados en la génesis del parto prematuro²⁴.

Estos procesos patogénicos han permitido desarrollar nuevos marcadores bioquímicos en los pacientes en riesgo que incluyen: hormona liberadora de corticotrofina (CRH), estríol y estradiol, citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF) en LA y secreción cervicovaginal, enzimas como las proteasas, colagenasas y elastasas granulocíticas de la matriz extracelular (ECM) del corion, decidua y cervix, y la fibronectina fetal (fFN), elemento de la interfase corion-decidua ECM.

La biosíntesis de prostaglandinas (PG) en presencia de infecciones bacterianas puede ser estimulada por señales bacterianas o del huésped y secretadas ante la presencia de microbios. Los microorganismos aislados de la flora vaginal son una fuente de fosfolipasa A2 y C, y pueden estimular la producción de prostaglandinas por el amnios humano^{25,26}. (Tabla 2)

TABLA 2: EVIDENCIAS BIOQUIMICAS DE LA RELACION ENTRE INFECCION/INFLAMACION Y PARTO PREMATURO.

1. PG involucradas en el parto de término y pretérmino
2. "In vitro", las citoquinas inflamatorias (ILs,TNF) estimulan a los tejidos gestacionales a producir PG.
3. La concentración en el LA de PG y citoquinas estan elevadas en algunas mujeres en APP (p.ej: evidencias de infección, pobre respuesta a los tocolíticos).
4. "In vitro", IL-1 estimula la contracción del músculo uterino a través del aumento de la liberación de uterotonina corioamniótica-decidual (p. ej. prostanoide, endotelina y leucotrieno).
5. "In vitro", los productos bacterianos (p. ej. lipolisacáridos-LPS) estimulan la contracción del miometrio.

Las citoquinas representan un grupo diverso de proteínas solubles secretadas por células que actúan no enzimáticamente para regular las funciones celulares. Muchas actúan localmente de una manera autocrina o paracrina, pero algunas citoquinas ejercen sus efectos distalmente²⁷.

Las citoquinas inflamatorias son un grupo diverso de compuestos que incluyen las interleucinas (IL) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Se han descrito 14 moléculas de interleucinas (IL-1 a IL-14), pero solamente unas pocas tienen relevancia en la fisiología y patología perinatal. Estas son la IL-1, IL-6, IL-8, así como la TNF.

Diversos autores^{28,29,30,31} postularon que la interleucina 1, también conocida como pirógeno endógeno y producida por células mononucleares, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y la microglía del feto y la madre en respuesta a productos bacterianos como la endotoxina podría estimular la producción de prostaglandinas por tejidos uterinos (amnios y decidua) y causar el inicio del trabajo de parto. Después, estos autores encontraron mayor actividad de IL-1 en el líquido amniótico de mujeres con infección intraamniótica y trabajo de parto pretérmino³².

La interleucina 6 (IL-6), una fosfoglicoproteína, es el mediador más importante de la respuesta del huésped a la infección y el daño tisular³³. Es producida por una amplia variedad de células (macrófagos, células endoteliales, células del músculo liso, fibroblastos, etc). Varios estudios clínicos han mostrado que la IL-6 induce la síntesis de proteínas de fase aguda en los hepatocitos (p. ej aumento de la proteína C reactiva en suero materno que generalmente precede al desarrollo de corioamnionitis clínica y el comienzo del parto prematuro en mujeres con RPM) y la conversión de las células B en células productoras de anticuerpos.

La determinación de IL-6 en LA ha sido de va-

lor diagnóstico y pronóstico en mujeres con APP con membranas intactas y en pacientes con RPM. Además, las pacientes con una elevada concentración de IL-6 en el LA tuvieron un menor intervalo entre la amniocentesis y el parto (período "latente")^{33,34}.

Se observó que otra citoquina, el factor de necrosis tumoral (TNF) o caquectina, estimula la producción de prostaglandinas por el amnios y la decidua y se halla en una concentración mayor en LA de mujeres con infección y trabajo de parto prematuro.

Por último, también puede postularse una participación del factor activador de plaquetas (PAF) en el inicio del trabajo de parto pretérmino relacionado con infección intraamniótica, puesto que es producido por macrófagos activados por productos bacterianos y es capaz de estimular directamente la contractilidad miometrial a través de la producción de PG por el amnios humano³⁵.

A partir de estos datos se propone un modelo en que el inicio del parto humano en presencia de infección es regulado por la madre, feto o ambos. Las infecciones sistémicas maternas como la pielonefritis, y las localizadas como la deciduitis pueden estimular el parto a través del sistema monocito/macrófago/ citoquinas. O bien el feto puede iniciar el trabajo de parto cuando la cavidad amniótica recibe citoquinas (IL-1, IL-6, TNF, PAF, etc).

De acuerdo con este modelo la APP puede considerarse un evento que ocurre cuando el medio intrauterino o materno es hostil para la salud del feto. Desde esta perspectiva el inicio del parto prematuro puede tener un valor de sobrevida fetal.

La infección bacteriana puede inducir directa o indirectamente (vía IL-1, IL-6 y TNF) la secreción de proteasas como colagenasa y elastasa y provocar la rotura prematura de membranas. Aún no se sabe por qué algunas infecciones producen trabajo de parto prematuro y otras RPM. Se consideran dos diferentes expresiones del mismo fenómeno básico: activación de las defensas del huésped (sistema macrófago).

6. Relación entre colonización cervicovaginal y urinaria y PP.

La colonización del aparato genitourinario con diversos microorganismos se ha visto relacionado con prematuridad, bajo peso al nacer y RPM¹. Una revisión crítica de la literatura sugiere una asociación entre bacteriuria asintomática, vaginosis bacteriana, ureaplasma, gonorrea y prematuridad. Evidencias de una asociación entre colonización cervicovaginal con el estreptococo grupo B, micoplasma sp, Trichomona vaginalis, Clamidia Trachomatis y prematuridad son controversiales.

La bacteriuria asintomática pudiera ser solo un marcador de la colonización bacteriana del aparato

genitourinario, en especial, el conducto del parto^{36,37}. Un metanálisis de los resultados de cuatro estudios de cohorte que examinó la relación entre la bacteriuria asintomática y el parto prematuro indica que aquellas embarazadas sin esta condición tuvieron una menor incidencia de PP que aquellas pacientes con bacteriuria (RR típico 0.51, IC 95% 0.36-0.69)³⁸.

No hay pruebas que confirmen una relación entre cistitis (1.3% de los embarazos) y prematuridad^{39,40,41}.

7. Administración de agentes antibacterianos a mujeres con trabajo de parto prematuro idiopático para prolongar la gestación.

Varios estudios han examinado el efecto del tratamiento antibiótico (ATB) en pacientes con riesgo de parto prematuro (p ej. aquellas con bacteriuria asintomática, vaginosis bacteriana, RPM y en aquellas con APP idiopática).

7.1. Ensayos en el período prenatal.

- El metanálisis de estudios clínicos randomizados (ECR) sobre la administración de ATB en pacientes con bacteriuria asintomática señalan que esta modalidad terapéutica reduce claramente la tasa de prematuridad³⁸.
- Evidencias preliminares presentadas por McGregor et al⁴² indican que el tratamiento de la vaginosis bacteriana puede reducir el riesgo de PP.

Tres estudios recientes han mostrado beneficios del tratamiento prenatal de mujeres de alto riesgo con vaginosis bacteriana (Morales W. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:345-9. McGregor JA et al. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:179. Hillier SL, 1995 [OR=1.4 (1.2-1.7)].

c) Metanálisis de ECR sobre la administración de ATB a embarazadas con RPM indican que el tratamiento antibiótico pudo prolongar la duración del período latente (RR típico 1.7, IC 95% 1.4-2.1)⁴³.

7.2. Administración de antibióticos en embarazadas con APP y membranas intactas.

- De la revisión de todos los estudios se llega a la conclusión que la administración de ATB no reduce la tasa de prematuridad y no prolonga el embarazo⁴⁴.
- Recientemente un metanálisis que evaluó el efecto de los antibióticos específicamente sobre los resultados neonatales⁴⁵ informó una reducción no significativa en la incidencia de neumonía y enterocolitis necrotizante y un aumento en la mortalidad (OR 3.25, IC 95% 0.93-11.38). Todos los trabajos analizados concluyen que no hay evidencia que justifique el uso rutinario de ATB en estos casos.
- Para evaluar el verdadero efecto sobre la mortalidad neonatal se está realizando una

investigación clínica controlada, aleatorizada multicéntrica internacional coordinada por el Reino Unido llamada ORACLE, que intenta reclutar 10.000 embarazadas con APP con y sin RPM empleando dos esquemas de antibióticos. Hasta abril de 1998 la Argentina había incorporado 251 pacientes en ocho hospitales⁴⁶.

CONCLUSION

Una breve reseña de las evidencias que sustentan la hipótesis de una asociación entre la infección y el PP se puede apreciar en la Tabla 3.

TABLA 3: RESUMEN DE LAS EVIDENCIAS DE LA INFECCION SUBCLINICA COMO CAUSA DEL PARTO PREMATURO

A. Aumento de la coriionitis histológica en en el PP (40-60% vs 20% en RNT)
B. Aumento de las infecciones clínicas a posteriori del PP.
C. Asociación entre aislamiento y/o infección del tracto genital inferior y resultados adversos perinatales.
D. Microbiología del líquido amniótico en el PP.
E. Evidencias bioquímicas que asocian infección e inflamación con el PP.
F. Productos bacterianos inducen PP en modelos animales.
G. Ensayos con antibióticos disminuyeron la incidencia del PP en ciertas circunstancias.

REFERENCIAS

- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:553.
- Grandi C, Illia R, Garcia H y col. Diagnóstico de situación perinatal 1988. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1992; 11:4-36.
- Grandi C, Largaía AM. Mortalidad Neonatal. En A. M. Largaía y col: *Neonatología*. Ed. Ergón. Buenos Aires, 1982:122-146.
- de Sarasqueta P, Basso G. Mortalidad postneonatal en la ciudad de Buenos Aires en 1987. *Arch Arg Pediatr* 1988;86:327-333.
- Grandi C, Di Marco I, Anido P y col. Prevención de la prematuridad mediante la utilización del Enfoque de Riesgo. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1992; 11:24-37.
- Hemminki E, Starfield B. Prevention and treatment of premature labor by drugs: review of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 84:411.
- King JF, Keirse MJ, Grant A et al. Tocolysis-the case for and against. In: *Research in Perinatal Medicine (III)*. Preterm labor and its consequences. Beard RW, Sharp F, eds. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, 1985:199.
- Romero R, Sepúlveda W, Baumann P et al. The Preterm Labor Syndrome: biochemical, cytologic, immunologic, pathologic, microbiologic, and clinical evidence that preterm labor is a heterogeneous disease. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:288 (Abstract).
- Mazzitelli N, de Sarasqueta P, Serjman M et al. Frecuencia de la coriionitis y el edema vellositario en las placentas de los prematuros de muy bajo peso. *Arch Arg Pediatr* 1991;89:214-218.
- Grandi C, Fuksman R, Garcia H y col. Relación anatomoclínica entre infección ovular y parto prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1993; 12:13-16.
- Minkoff H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. *Obst Gynecol* 1983; 62:137.
- Prevedorakis CN, Strigou-Charabalas E, Kaskarelis DB. Bacterial invasion of amniotic cavity during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 37:459.
- Miller JM, Hill GB, Selman IW et al. Bacterial colonization of amniotic fluid in the presence of ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:451.

14. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E et al. Infection and labor V. Prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;161:817.
15. Grandi C. Significación clínica de la infección intraamniótica en mujeres con amenaza del parto prematuro y membranas intactas: un metanálisis. *Arch Arg Pediatr* 1993;91:322-325.
16. Grandi C, DiMarco I, Perego MC et al. Valor diagnóstico y pronóstico del cultivo del líquido amniótico, cultivo endocervical, interleukinas y glucosa en líquido amniótico, y lesiones placentarias en el parto prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1998;17:8-24.
17. Gibbs R, Romero R, Hiller S. A review of premature birth and sub-clinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 1515-1528.
18. McDuffie RS, Gibbs RS. Clinical models of ascending genital tract infection. *Inf Dis in Obstet Gynecol* 1994; 2:60-70.
19. Evaldson GR, Malmborg A, Nord CE. Premature rupture of the membranes and ascending infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 793.
20. Romero R, Salafia C, Mazor M et al. The microbiologic significance of pathologic placental chorioamnionitis. Abstract presented at the 8th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, Las Vegas, 1988.
21. Fuksman R, Grandi C, Higa S y col. Mortalidad Fetal: estudio epidemiológico en 375 autopsias de una Maternidad Pública. *Rev Soc de Obst y Ginecol Bs As* 1992;71:132-160.
22. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985; 65:11.
23. Daikoku NH, Kaltreider DF, Khouzami VA et al. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labor: Maternal endometritis risk. *Obstet Gynecol* 1982; 59:13.
24. Lockwood CJ. Recent Advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Current Opinion Obstet Gynecol* 1994;6: 7-18.
25. Bejar R, Curbelo V, Davis C et al. Premature labor: Bacterial sources of phospholipase. *Obst Gynecol* 1981; 57:479.
26. McGregor JA. Microorganisms and arachidonic acid metabolites in preterm birth. *Semin Reprod Endocrinol* 1985; 3:273.
27. Aggarwal B, Pocsik E. Cytoquines: From clone to clinic. *Arch Biochem Biophys* 1992; 292: 335-359.
28. Romero R, Rolansky P, Wan M et al. Infection and labor: Endotoxin concentration in amniotic fluid of women in preterm labor. *Am J Obst Gynecol* 1988;158: 1044.
29. Romero R, Emanian M, Wan M et al. Prostaglandin concentration in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1461.
30. Romero R, Brody D, Durum S. Interleukin-1 in human amniotic fluid. Manuscript submitted to proceedings of the National Academy of Science.
31. Romero R, La Franier D, Duff GW et al. Human decidua: a potent source of interleukin-1 like activity. Abstract No.363p, presented at the 32nd. Annual Meeting, Society for Gynecologic Investigation. Phoenix, Arizona:1985.
32. Hageman JR, Caplan MS. An introduction to the structure and function of inflammatory mediators for clinicians. *Clinics in Perinatology* 1995; 22:251-260.
33. Gomez R, Ghezzi F, Romero R et al. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the Cytokines in Diagnosis and Pathophysiology. *Clinics in Perinatology* 1995; 22:281-342.
34. Grandi C, DiMarco I, Largaia M, et al. Infection marker in preterm labor. *Ped Research* 1996;39-211.
35. Hoffman DA, Romero R, Johnston JM. Detection of platelet activating factor (PAF) in amniotic fluid of complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:525.
36. Kass EH. Bacteriuria and pyelonefritis of pregnancy. *Arch Intern Med* 1960;105:194.
37. Whalley P. Bacteriuria of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97: 723.
38. Romero R, Oyarzun E, Mazor M et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/ low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73:576-582.
39. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, et al. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 229.
40. Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. *Williams Obstetrics*, 17th Ed. Norwalk, Connecticut: Appleton-Century-Crofts 1985:581.
41. Polk FB. Infection processes and preterm labor. In:Fuchs F, Stubbefield PG, eds. *Preterm Birth, Causes, Prevention and Management*. New York: MacMillan Publishing Company, 1984: 86.
42. McGregor JA, French JI, Parker R, et al. Bacterial vaginosis and adverse pregnancy outcomes: Results of a prospective controlled treatment trial of 1260 women. Presented at the 42nd Annual Meeting of American College of Obstetrician and Gynecologist, Orlando, FL, 1994.
43. Romero R, Muñoz H, Gomez R et al. Does infection cause premature labor and delivery?. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1994; 12:235.
44. Grandi C. El rol de la Infección en la etiología del Parto Prematuro. Revisión bibliográfica. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1996;15:78-86.
45. Egarter C, Leitich H, Husslein P et al. Adjunctive antibiotics treatment in preterm labor and neonatal morbidity: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 303-309.
46. Lede R. Centro Rosarino de Estudios Perinatales. Informe Periódico 1998. No.7:2.