

Curso de Infecciones en Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina U.A.M.
Clínica Puerta de Hierro.

Corioamniionitis

ALICIA GUNTIÑAS CASTILLO
Residente de Obstetricia y Ginecología.
Hospital La Paz. Madrid.

ÍNDICE

1. Concepto	Pag. 3
2. Incidencia	Pag. 3
3. Etiología	Pag. 4
4. Factores predisponentes	Pag. 5
5. Patogenia	Pag. 6
6. Clínica y diagnóstico.....	Pag. 6
7. Complicaciones	Pag. 8
8. Morbilidad y mortalidad perinatal	Pag.8
9. Prevención	Pag. 8
10. Manejo terapéutico	Pag. 9
11. Resultados	Pag.10
12. Bibliografía	Pag.11

1. Concepto

La *corioamnionitis* es un síndrome clínico producido por la infección del contenido uterino, antes o durante el parto, y por tanto, que afecta a membranas, placenta, líquido amniótico y feto. Son términos equivalentes: *infección intraamniótica*, *infección intrauterina* y *amnionitis clínica*.

La infección intraamniótica es definida por Gibbs y col. en base a la presencia de:

- Fiebre $> 37,8^{\circ}\text{C}$ + 2 ó más de los siguientes hallazgos:
 - Taquicardia fetal (>160 lpm).
 - Hipersensibilidad uterina.
 - Leucocitosis materna (>15000 leucocitos/ mm^3).
 - Olor fétido del líquido amniótico.

La fiebre materna mayor de $37,8^{\circ}\text{C}$ es el criterio índice y aparece virtualmente en todos los casos. La leucocitosis materna por si sola tiene poco valor diagnóstico. La taquicardia materna se relaciona más con variables coexistentes, como el dolor. La taquicardia fetal es predictiva de septicemia o neumonía fetal pero puede deberse sólo a hipertermia. El uso de antipiréticos, como el paracetamol, disminuye el estrés por hipertermia del feto, y la taquicardia persistente después de su uso, puede indicar infección fetal.

La infección intraamniótica debe distinguirse de la *corioamnionitis histológica* (C.H.), definida histopatológicamente por la presencia de infiltrados polimorfonucleares en la placenta y sus membranas. Es más frecuente que la corioamnionitis clínica. A término ocurre en el 20% de los embarazos, pero se asocia infrecuentemente a infección intraamniótica evidente clínicamente. En gestaciones pretérmino la corioamnionitis histológica ocurre más frecuentemente, observándose hasta en el 60% de embarazos con pesos al nacer entre 1000 y 15000 g. Por tanto, la incidencia de C.H. es inversamente proporcional a la edad gestacional. Los embarazos que terminan antes de las 30 semanas se vinculan con una incidencia 2-3 veces mayor de C.H.

Se habla de *corioamnionitis subclínica* ante la presencia de cultivos de líquido amniótico positivos, sin evidencia clínica de enfermedad.

2. Incidencia

La incidencia puede ir desde un 0,5 % a un 10%, en función del centro hospitalario y la prevalencia de factores de riesgo; puede llegar incluso al 30-40% en casos de rotura prematura de membranas pretérmino (RPMp).

La corioamnionitis explica la mayoría de los casos de morbilidad febril peripartal, es responsable de gran parte de las amenazas y de los partos pretérmino, de las RPMp y, consecuentemente, de gran parte de la morbimortalidad materna y perinatal, especialmente en neonatos pretérmino. Se vincula hasta con el 40% de los casos de septicemia neonatal temprana, neumonía y otras complicaciones asociadas con la infección y la prematuridad.

3.Etiología

La infección intraamniótica tiene habitualmente un origen polimicrobiano. En una revisión reciente, sobre los microorganismos aislados en líquido amniótico (LA) procedente de casos de corioamnionitis, Belady y col. encontraron la siguiente relación de microorganismos:

-	Mycoplasmas genitales: <i>Ureaplasma urealyticum</i>	>40%
	<i>Mycoplasma genital</i>	31-40%
-	Anaerobios: <i>Bacteroides bivius</i>	11-30%
	<i>Peptostreptococo</i>	<30%
	<i>Fusobacterium spp.</i>	0-10%
-	Aerobios: <i>Streptococo del grupo B (S. Agalactiae)</i>	11-20%
	<i>Enterococo</i>	<20%
	<i>E. coli</i>	<20%
	Otros Gram –	<10%
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	21-30%

Los micoplasmas genitales fueron los más frecuentemente aislados. *Mycoplasma hominis* parece jugar un papel patológico, pero de *Ureaplasma urealyticum* no está claro.

En un estudio reciente, el agente que se aisló en mayor número de placentas de niños nacidos prematuramente fue el *Ureaplasma urealyticum* (47%) seguido de *Gardnerella vaginalis* (26%).

Silver y col. asociaron la vaginosis bacteriana a varios casos de infección intraamniótica (IIA), basados en asociación estadística de organismos involucrados en el LA. Gravelt y col. han notificado que la corioamnionitis se desarrolla más frecuentemente en mujeres con vaginosis bacteriana que las que no la tienen.

El cultivo de LA de casos de IIA de recién nacidos de bajo peso al nacimiento contienen con mayor frecuencia los anaerobios *Fusobacterium* y *Bacteroides bivius*. Los anaerobios se encuentran con mayor frecuencia en IIA en estas gestaciones (<2500g). Es posible, por tanto, que la infección subclínica por anaerobios cause parto pretérmino o RPMp. Los anaerobios son activos a nivel local y no marcadamente invasivos, es improbable que produzcan bacteriemia, no hay casos de sepsis neonatal y sólo un 1% de sepsis materna por anaerobios.

El *estreptococo del grupo B (SGB)* y *E. coli* se encuentran en un 45% de sangre de neonatos con IIA aún cuando éstos solo están presentes en el LA del 20% de las IIA. Las mujeres con infección por *SGB* presentan, por lo general, RPMp con un corto periodo de latencia.

La composición microbiológica de la IIA es compleja. Recientemente se han encontrado interacciones entre microorganismos en el LA. Se han registrados dos grupos de microorganismos, de tal manera que si se aísla uno de ellos es significativamente más probable que se encuentre otro germen de ese mismo grupo. Los grupos son:

- Garnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y anaerobios.
- E. coli* y otros bacilos aerobios Gram-.

El papel de *Chlamydia trachomatis* es controvertido. Aun siendo una causa importante de cervicitis, no se ha esclarecido bien su participación en IIA por dificultades para aislarla en el LA con las técnicas estándar de cultivo. La PCR puede resolver este problema, y de hecho, se ha aislado en LA y en casos de neumonía neonatal producida por *Chlamydia trachomatis*.

4. Factores predisponentes

*** Rotura prematura de membranas (RPM)**

El riesgo global de IIA tras una RPM es aproximadamente del 20%. Este riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional en el momento de la RPM. Es superior al 50% cuando se produce antes de las 28 semanas, desciende aproximadamente hasta el 25% entre las 30 y las 32 sem. y se mantiene en el 12 a 20% desde las 32 a las 36 sem.

La IIA después de la RPM se relaciona con la duración del periodo latente entre la RPM y el nacimiento, así como con el mayor tiempo de monitorización fetal interna.

En un estudio multicéntrico internacional sobre RPM a término, al evaluar los predictores de corioamnionitis clínica y fiebre posparto en estas pacientes, se encontró que, un número aumentado de tactos vaginales, larga duración de la fase activa de la dilatación y el líquido amniótico teñido de meconio eran los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de corioamnionitis clínica. Y ésta, la duración de la fase activa y la cesárea fueron los factores de riesgo para la fiebre posparto.

*** Vaginosis bacteriana**

Es predictiva de evolución adversa del embarazo, incluyendo el parto pretérmino, la IIA y la endometritis. La microbiología de la vaginosis bacteriana se caracteriza por una reducida concentración de las especies normalmente frecuentes de *Lactobacillus*, junto a altas concentraciones de ciertas bacterias Gram – y anaerobias, incluyendo *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Prevotella* y *Mycoplasma*. En gestantes, la vaginosis se ha relacionado con los microorganismos aislados en mujeres con amenaza de parto prematuro y/o parto pretérmino.

*** Coito**

Existen datos discordantes respecto a la asociación entre un coito reciente y el desarrollo de IIA. No existen pruebas de la relación entre coito y RPM, parto pretérmino o muerte perinatal.

*** Menor resistencia del huésped**

Explica el mayor riesgo de infección vinculado con ambientes socioeconómicos bajos, trastornos nutricionales (obesidad), abuso de tóxicos (tabaco, alcohol y drogas), enfermedades crónicas (diabetes, enfermedades autoinmunitarias), y toma de fármacos (esteroides e inmunosupresores).

*** Otros**

La presencia de *SGB* en el medio cervicovaginal, en RPM, disminuye la fase latente y aumenta las posibilidades de infección.

La incompetencia cervical.

Tras operaciones cervicales como el cerclaje.

El aumento de presión intraamniótica (gemelares e hidramnios).

La presencia de meconio en el LA.

5. Patogenia

En condiciones normales, las barreras físicas y químicas que constituyen el canal cervical, el moco cervical y las membranas íntegras, evitan la entrada de bacterias en la cavidad amniótica, y por tanto, el LA es estéril. El aislamiento de cualquier microorganismo en LA constituye una prueba de invasión microbiana.

En la patogénesis de la IIA se han involucrado tres posibles vías de desarrollo de la infección:

- Vía ascendente: Al iniciarse el trabajo de parto o al producirse la rotura de las membranas, los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica. El orificio cervical es la vía habitual a través de la cual las bacterias y micoplasmas alcanzan las membranas extraplacentarias e inician una corioamnionitis aguda. La infección comienza normalmente en las membranas adyacentes al orificio cervical. Los microorganismos se distribuyen por la superficie de la capa de células coriónicas en las 12 ó 24 horas posteriores al comienzo de la infección. Las bacterias a menudo penetran en el LA en esta fase. La bacteriemia o septicemia fetal es una complicación, y se cree que se produce por la inhalación de estas bacterias por el feto. La existencia de una flora anormal en la vagina o el cerviz predispone a la IIA.
- Vía hematógena o transplacentaria: poco frecuente. *Listeria monocytogenes* y *estreptococos de grupo A y B* han sido implicados en casos de infección transplacentaria. También se han publicado casos de infección por *Campylobacter spp.*
- Técnicas diagnósticas invasivas: El riesgo de infección aguda tras una amniocentesis diagnóstica es aproximadamente del 1%. Después de transfusiones intrauterinas es del 5%. También puede ser una complicación del cerclaje en el 1-2%, aunque si existe dilatación cervical avanzada y prolapso de membranas el riesgo asciende al 25%.

6. Clínica y diagnóstico

Los signos cardinales son *fiebre, taquicardia materna y leucocitosis*. Otros datos, como la proteína C reactiva (PCR), desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria, presencia de taquicardia fetal y/o disminución de la reactividad, o el aumento de la sensibilidad, irritabilidad y contractilidad uterina son menos sensibles. El diagnóstico se basa habitualmente en varios de estos datos, que no son específicos de IIA. Habitualmente se observa febrícula junto a taquicardia materna y fetal; y luego, los signos más locales, como la irritabilidad uterina o el LA maloliente (son tardíos y no están presentes en todos los casos).

°La fiebre materna puede ser secundaria a ITU, infección sistémica o deshidratación. La fiebre puede ser un signo tardío en gestaciones pretérmino. Cuando ocurre se deben tomar dos muestras de sangre para cultivo.

°La taquicardia materna puede ser por hipotensión, medicación, deshidratación y ansiedad.

°La taquicardia fetal, secundaria a prematuridad, hipoxia, medicación o arritmias.

°La leucocitosis materna (>15000 leucoc/mm³) solo tiene valor cuando se acompaña de desviación a la izquierda de la fórmula.

°La concentración media de PCR durante el embarazo es de 0,7-0,9 mg/dl sin variaciones con la edad gestacional. Una cifra de PCR > de 2 mg/dl parece predecir un fracaso tocolítico y parto temprano en pacientes con trabajo de parto pretérmino, pero su valor predictivo positivo de IIA es del 43%, aunque su sensibilidad es del 85%.

°El análisis del LA, obtenido por amniocentesis y desechando los primeros centímetros cúbicos, nos aporta mucha información.

-La tinción de Gram: la presencia de cualquier bacteria es diagnóstica de infección; aunque su ausencia no descarta una infección precoz localizada en la placenta, pero sin bacterias en el LA. Según Carroll y cols., esta prueba tiene una elevada sensibilidad (60-80%) y una tasa de falsos positivos aceptable (3-5%) para predecir infección por microorganismos aerobios y anaerobios. Su limitación es que no identifica algunas especies de Mycoplasma.

-El análisis de lisado de amebocitos de limulus: es la prueba más sensible para detectar endotoxinas gram-. Cuando se combina con la tinción de Gram, la sensibilidad para detectar IIA es > 95%.

-Determinación de esterasa leucocitaria: puede cuantificarse mediante tiras reactivas.

-Tinción con naranja de acridina: permite la visualización del Mycoplasma en el LA con leucocitosis y en el que no se hayan visto bacterias con el Gram.

-Análisis por cromatografía gas-líquido: reconoce ácidos orgánicos producidos por el metabolismo bacteriano. No está disponible en la mayoría de los centros.

-Concentración de glucosa en LA: concentraciones < 15 mg/dl se consideran anormales y se considera como prueba rápida pronóstica de IIA . Aunque existen falsos positivos: CIR, preeclampsia, bajos niveles de glucosa maternos y edad gestacional avanzada. También puede haber falsos negativos: diabetes, tocolisis con betamiméticos o administración de betametasona.

-El diagnóstico de seguridad de la corioamnionitis es el cultivo de LA, de sangre fetal, o de la placenta. El cultivo de LA es poco sensible para detectar infecciones precoces en amnios y decidua.

La amniocentesis y el cultivo de LA, así como el conteo de leucocitos o de la concentración de glucosa, al tiempo que se determina la madurez fetal, son eficaces especialmente al inicio para determinar la conducta. Pero no puede estar repitiéndose la amniocentesis a diario para detectar contaminación bacteriana del LA tras la actitud expectante en una RPMp. El resultado del cultivo tarda 24-72 horas, con lo que no ayuda al manejo inicial de la paciente. En este sentido sí ayuda el Gram, el conteo de leucocitos y el nivel de glucosa, aunque son menos específicos.

Algunos autores también recomiendan la amniocentesis en casos de amenaza de parto prematuro con membranas íntegras. Aquellos que no respondan bien al tratamiento tocolítico o son de alto riesgo podrían ser susceptibles de amniocentesis. Si hay fiebre sin causa aparente, aún con membranas íntegras, debe sospecharse corioamnionitis.

°Actualmente, se sugiere como buen marcador la determinación y valoración de la concentración de IL-6 en suero materno. Unos niveles de >8 ng/ml tuvieron una sensibilidad del 81% y una especificidad del 99%, VPP del 96% y VPN del 95%, para identificar infección intrauterina en pacientes con RPM en el día del parto. Es útil su determinación en las secreciones cervicales y LA. En el LA tiene valor el TNF, la IL-1 y la IL-6.

°Rizzo y col., han mostrado que la infección intrauterina está asociada con concentraciones elevadas de IL-8 en las secreciones cervicales, y con un cérvix ecográficamente acortado. La IL-8 identificó claramente a aquellas pacientes que tenían

cultivos de LA positivos y a las que luego presentaron corioamnionitis histológica. La titulación de IL-8 en suero de cordón tras el parto, es un buen marcador para la detección de IIA, guardando relación los títulos con el grado de severidad.

°El perfil biofísico puede utilizarse para predecir IIA en pacientes con RPM. La ausencia de respiración fetal y de movimientos corporales en un periodo de 30 minutos se asocia de forma importante con IIA. La monitorización fetal no estresante no reactiva persistente desde el ingreso y las que se presentan inicialmente reactivas que se hacen no reactivas, son las que presentan mayor índice de IIA.

7. Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes asociadas con la IIA son: bacteriemia de la madre o del neonato, aumento de la mortalidad perinatal, síndrome de distrés respiratorio, aumentos potenciales de las complicaciones quirúrgicas, DPPNI y atonía uterina.

Se vincula con una mayor incidencia de distocias: trastornos del trabajo de parto, mayor requerimiento de oxitocina para obtener contracciones uterinas eficaces, dilataciones cervicales más lentas y aumento en el número de cesáreas.

8. Morbimortalidad perinatal

La morbilidad perinatal está aumentada en presencia de IIA en el embarazo a término, siendo los principales riesgos la septicemia, la neumonía y la insuficiencia respiratoria; en muchos casos, el síndrome de membrana hialina es una neumonía temprana.

En el embarazo pretérmino, esta morbilidad se incrementa significativamente. Hay tasas mayores de septicemia y muerte por septicemia, de depresión neonatal, de insuficiencia respiratoria y de hemorragia intraventricular.

La corioamnionitis potencialmente también puede producir asfixia perinatal por los siguientes mecanismos: edema vellositario, DPPNI que parece tener una sólida relación con la corioamnionitis histológica, disminución del riego sanguíneo uterino y aumento del consumo de oxígeno por la hipertermia materna y la hiperventilación subsiguiente. Estos datos apoyan la relación observada entre infección perinatal y minusvalía neurológica o retrasos en el desarrollo psicomotor en la infancia. Hay más riesgo de parálisis cerebral. En presencia de corioamnionitis, los niños de muy bajo peso son particularmente vulnerables al daño neurológico.

9. Prevención primaria

Hay evidencias de que el tratamiento de las infecciones vaginales durante el embarazo podría prevenir una pequeña proporción de corioamnionitis y nacimientos pretérmino, aunque hacen falta más datos.

Existen trabajos usando metronidazol oral y eritromicina frente a placebo en vaginosis bacterianas, en un ensayo doble ciego controlado, en mujeres con riesgo de parto pretérmino. El régimen combinado redujo el riesgo de parto pretérmino en mujeres con vaginosis bacteriana asintomática en 1/3 de los casos. En otro ensayo realizado en mujeres con *Ureaplasma urealyticum* o *Mycoplasma hominis* en el cultivo vaginal, a las que se trató con eritromicina, se asoció un riesgo disminuido de nacimiento pretérmino.

Probablemente, lo mejor sería el screening sistemático a todas las gestantes para la vaginosis bacteriana, anaerobios, E. coli y SGB, añadiendo la detección de los demás microorganismos en pacientes de riesgo, y administrar tratamiento antibiótico en los casos positivos.

Prevención secundaria

La IIA es a menudo una complicación del parto prolongado; por ello López-Zeno y col. randomizaron pacientes con un manejo activo (amniotomía precoz y oxitocina) frente al manejo tradicional, concluyendo que existía una reducción de la duración del parto, del índice de cesáreas y de la IIA en el primer grupo.

Varios autores promueven el uso de antibióticos intraparto profilácticamente en pacientes con riesgo elevado de IIA, basado en criterios clínicos. Por ejemplo, Adair y col. randomizaron pacientes con tinción meconial del LA que recibieron ampicilina-sulbactam o placebo. La incidencia de IIA fue significativamente menor en el grupo que recibió antibióticos.

10. Manejo terapéutico

El diagnóstico de corioamnionitis en una embarazada, además de administrar antibioterapia de inmediato, supone la pronta terminación del embarazo. En general, todos los protocolos de conducta en pacientes con RPM incluyen la inducción del parto ante cualquier signo de infección.

Los estudios realizados no han identificado un intervalo crítico desde el diagnóstico de IIA al parto. Se han comunicado excelentes resultados en madres y neonatos sin el uso de límites de tiempo; sin embargo, esto ocurre en gestaciones a término. Es razonable pensar que la morbilidad neonatal será más alta en los prematuros.

La vía del parto, si hay signos de corioamnionitis, debe ser en lo posible vaginal. Antes de la 34 semana, pero fundamentalmente antes de la 32, cualquier recién nacido parece beneficiarse de la cesárea.

La cesárea suele reservarse para indicaciones obstétricas estándar. El porcentaje de partos por cesárea es 2 a 3 veces mayor en pacientes con IIA que en la población general. Este incremento se debe a la selección de las pacientes y a la pobre respuesta a oxitocina.

Si se diagnostica la presencia de infección, un tratamiento antibiótico de amplio espectro instaurado inmediatamente que se diagnostique tal corioamnionitis, disminuye la morbilidad infecciosa materna al mínimo. Baja la temperatura, mejora la dinámica uterina y disminuye las necesidades de cesárea, la endometritis y el resto de complicaciones. Si es anteparto, éste debe inducirse.

Las dos cualidades que debe cumplir el tratamiento son: 1. cubrir los microorganismos vinculados con la sepsis neonatal temprana; 2. tener la capacidad de cruzar la placenta en cantidades suficientes como para iniciar el tratamiento fetal-neonatal.

Los microorganismos más frecuentemente relacionados con la sepsis neonatal precoz son los SGB y las enterobacterias. Por tanto, el tratamiento propuesto por muchos autores es: Ampicilina 2 g i.v. cada 6 horas + Gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 horas i.v. tras pinzar el cordón. La Ampicilina se administra primero porque cruza la barrera placentaria con gran rapidez en concentraciones elevadas. Recientemente se ha visto que, una dosis al día de gentamicina i.v. (5mg/kg) es tan efectiva como las dosis cada 8 horas, en la endometritis puerperal.

Una penicilina sintética o una cefalosporina con actividad frente a gramnegativos aerobios puede usarse también; aunque no existen datos publicados sobre su uso.

Como los anaerobios pueden participar en la flora patógena de la corioamnionitis y en las complicaciones relacionadas con la endometritis poscesárea, la

adición de fármacos contra los anaerobios ha disminuido las tasas de fracaso terapéutico. Se debe agregar a los antibióticos anteriores Clindamicina, 900 mg i.v. cada 8 horas tras el pinzamiento del cordón, si se realiza cesárea.

El tratamiento antibiótico proseguirá en el puerperio inmediato.

11.Resultados

A corto plazo: Son buenos. En dos estudios retrospectivos se estudió a las mujeres que fueron tratadas con penicilina y aminoglucósidos en cuanto se hizo el diagnóstico de IIA. No hubo muertes maternas y la bacteriemia se encontró en un pequeño porcentaje de mujeres. El porcentaje de partos por cesárea se incrementó aproximadamente 3 veces, principalmente por distocia. Estas pacientes tuvieron una hospitalización más complicada pero la mayoría de resultados maternos fue bueno.

Varios estudios sobre resultados perinatales muestran un porcentaje de mortalidad perinatal, en embarazos complicados con IIA, significativamente mayor que el índice de mortalidad perinatal. Este exceso de mortalidad era notificado en fetos prematuros y se atribuye más a la prematuridad que a la sepsis. La IIA no afecta significativamente a la mortalidad de neonatos a término.

Los neonatos prematuros con IIA tuvieron mayor incidencia de síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, sepsis diagnosticada clínicamente y mortalidad perinatal, en comparación con el grupo control de edad gestacional similar. Por tanto, la combinación de prematuridad e IIA parece ser desfavorable.

Aún no se ha establecido un intervalo crítico para el desarrollo del parto; Gibbs y col. concluyeron que ni las complicaciones maternas ni perinatales se correlacionaban con intervalos más prolongados.

A largo plazo: Hardt y col. hicieron el seguimiento a largo plazo de niños prematuros (<2000g) de madres con corioamnionitis. Estos niños tuvieron un desarrollo mental significativamente más bajo que el grupo control de prematuros.

En otro estudio, Morales, después de ajustar por hemorragia intraventricular y síndrome de distrés respiratorio, no encontró diferencias entre el desarrollo físico y mental en estos niños (a un año de seguimiento). Estas dos causas mayores de morbilidad, fueron encontradas con mayor frecuencia en el grupo con IIA.

La combinación de prematuridad y amnionitis resulta en secuelas severas a largo plazo. Son necesarios más estudios a largo plazo de recién nacidos de mujeres con IIA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Belady P.H. Farkouh L.J. Gibbs R.S. Intraamniotic infection and premature rupture of the membranes. *Clinics in Perinatology*. 1997; 24(1):43-57.
2. Cabero L. Patología infecciosa en ginecología y obstetricia. Ed:Hoechst Marion Roussel. Cap. 6: 107-135.
3. Escursell O.C. Diagnóstico de corioamnionitis e infección intraamniótica. *Protocolos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. S.E.G.O.*1993; 51:31-34.
4. Oltra M.F. Marín E.T. Corioamnionitis. *Manual del residente de obstetricia y ginecología*. 1997; 71:929-939.
5. Williams. *Obstetricia*. Ed Panamericana. 1998; 29: 615.

