

Sepsis neonatal temprana y ruptura prematura de membranas como factor de riesgo en las UCI neonatales

Joba E. Imbaquingo Imbaquingo¹, Maritza L. Morales Medina¹

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito-Ecuador

Rev Fac Cien Med (Quito), 2017; 42 (1): 75-82

Recibido: 12/11/16; Aceptado: 18/12/16

Correspondencia:

Joba Imbaquingo,

jobaitimbaquingo@yahoo.es

Resumen

Propósito: conocer el perfil sociodemográfico de madres con factores de riesgo que acuden al Hospital Carlos Andrade Marín, con hijos ingresados al área de neonatología por sepsis neonatal temprana, durante el periodo de enero 2013 a diciembre 2014, a fin de establecer la asociación de factores de riesgo maternos con sepsis neonatal temprana.

Diseño: estudio observacional, documental.

Resultados: la edad promedio fue 29 años, solteras y empleadas privadas; respecto a los factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana, la ruptura prematura de membranas fue el único factor asociado con una probabilidad 3,3 veces superior de desarrollar sepsis comparado con madres sin ruptura prematura de membrana. No se estableció asociación estadística de sepsis neonatal temprana con corioamnionitis no se estableció asociación con sepsis neonatal temprana, sin embargo que todos los recién nacidos presentaron sepsis neonatal temprana si se presentó concomitantemente corioamnionitis. Con infección de vías urinarias o vaginosis no hubo asociación.

Conclusión: existe asociación estadística entre sepsis neonatal temprana y ruptura prematura de membranas, observándose un 33,5% de incremento riesgo ($p < 0.01$). La infección de vías urinarias y la vaginosis bacteriana, asociadas a ruptura prematura de membranas son considerados como factores de riesgo, pero al ser analizadas independientemente, son factores de riesgo de prematuridad y no de sepsis neonatal temprana. Hijos de madres con corioamnionitis fueron catalogados potencialmente sépticos y recibieron tratamiento profiláctico, sin demostrarse asociación estadística.

Descriptor DeCs: sepsis neonatal temprana, factor de riesgo materno, rotura prematura de membranas, corioamnionitis, infecciones de vías urinarias, vaginosis bacteriana.

Abstract

Purpose: to know the social-demographic profile of mothers with risk factors attending Hospital Carlos Andrade Marín who have children admitted at neonatology with early neonatal sepsis in the period from January 2013 to December 2014; and establish the relation of such risk factors to early neonatal sepsis. Design: observational and retrospective study.

Results: the social-demographic profile of the mothers under study shows an average age of 29 years old, private employees, single. From the risk factors associated to early neonatal sepsis, the premature membrane rupture is the only related factor with an OR 3.3 times higher of having children from mothers with this factor. Although chorioamnionitis established no relation to early neonatal, it did appear as a neonatal sepsis risk factor, since all the newborn presented early neonatal sepsis. There was no relation to urinary tract infection and bacterial vaginosis.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Conclusions: statistically significant relation to early neonatal sepsis was found with premature membrane rupture, which shows an absolute increase of the risk of 33.5% ($p < 0.01$). When urinary tract infection and bacterial vaginosis are associated to premature membrane rupture these are considered risk factors. Although they are not the cause of early neonatal sepsis in themselves, the premature element is considered a risk factor. Newborn from mothers with chorioamnionitis were catalogued as potentially septic and received early treatment, although the association was not established.

Keywords: early neonatal sepsis, maternal risk factor, early membrane rupture, chorioamnionitis, urinary tract infection, bacterial vaginosis.

Introducción

La investigación establece el perfil sociodemográfico de las madres con factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana; se señalan como factores de riesgo maternos la ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, infección de vías urinarias y vulvovaginales. Anualmente ocurren cuatro millones de muertes neonatales en el mundo, el 35% atribuible a procesos infecciosos maternos, registrados en países en vías de desarrollo como el Ecuador donde se presenta un incremento de 9,8 casos/1.000 nacidos vivos en relación a países desarrollados¹. Es importante conocer la epidemiología de los factores de riesgo maternos para su adecuado manejo, a fin de disminuir la morbimortalidad neonatal por sepsis neonatal temprana¹. Según datos estadísticos del Ministerio de Salud Pública MSP del año 2011, la rotura prematura de membranas tiene una prevalencia del 1%-3%; entre el 8% al 10% se produce en embarazos a término, 30% a 40% de partos prematuros y del 10% de las muertes perinatales asociadas a sepsis neonatal².

El segundo factor en importancia es la corioamnionitis con una frecuencia variable; se estima ocurre entre el 2% a 4% de embarazos a término y aproximadamente 40% a 70% de embarazos pretérmino; ocurre generalmente en la segunda mitad del embarazo siendo su prevalencia inversamente proporcional a la edad gestacional. En general, la corioamnionitis clínica ocurre entre el 2% a 11% de embarazos, afectando al feto en el 5% de casos infectado^{3,4}.

La infección de vías urinarias tiene una prevalencia de 5,3%; entre el 5% a 10% de gestantes sufren una infección de vías urinarias baja durante el curso del embarazo y de estas, un 10% ameritan hospitalización^{5,6}. La bacteriuria asintomática tiene una prevalencia durante el embarazo de 4% a 7%; entre el 20% a 40% de casos de bacteriuria sintomática progresa a pielonefritis y más del 27% de infecciones asintomáticas se asocian a parto prematuro^{7,8}. La vaginosis bacteriana se presenta en el 20% de gestantes, siendo asintomáticos la mayoría de casos; se

asocian a mayor riesgo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas⁹. Es importante que las instituciones del Ecuador estandaricen programas dirigidos a identificar, diagnosticar y tratar de forma precoz los factores de riesgo maternos para prevenir el incremento de la sepsis neonatal temprana.

Sujetos y métodos

Diseño de la investigación: observacional retrospectivo (caso control).

Lugar de estudio: Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM), perteneciente al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, institución de tercer nivel. Cuenta con área de neonatología, donde se atienden 4.000 nacimientos anuales. Brinda atención de especialidad en prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, docencia e investigación, acordes a las políticas del Ministerio de Salud Pública y el trabajo en red.

Población y muestra: neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana ingresados en Neonatología del HCAM, durante el periodo enero 2013-diciembre 2014. Se revisaron 8.000 historias clínicas, obteniéndose una muestra de 74 casos. Los controles fueron obtenidos de igual manera, seleccionados al azar y emparejados en relación a la edad gestacional y edad materna; no se consideró factores de riesgo y presencia de sepsis temprana.

Principios éticos: el estudio documental no implicó riesgo para la madre o su producto; contó con la autorización del Departamento de Docencia e Investigación del HCAM. Toda información fue manejada con confidencialidad, asignándose en la base de datos únicamente el número de historia clínica (HC).

Criterios de inclusión: a) neonatos a término (37-41 semanas), pretérminos leves (36-37 semanas) y pretérminos moderados (32-35 semanas), diagnosticados clínicamente y por laboratorio de sepsis neonatal temprana; b) admitidos a Neonatología en el periodo de estudio; c) madres con factores de riesgo (ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, infecciones urinarias, y vulvovaginales) con hijos diagnosticados de sepsis neonatal temprana.

Criterios de exclusión: a) neonatos pretérmino extremo ingresados a Neonatología durante el periodo de estudio, b) no diagnosticados de sepsis neonatal temprana y c) ingreso en fechas distintas a las del estudio.

Técnicas e instrumentos de estandarización: se requirió dos componentes en la obtención de los datos: a) selección de HC de pacientes con criterios de inclusión y b) aplicación del formulario donde constan variables cualitativas (datos generales) y variables de control (edad de la madre, estado civil, procedencia, instrucción, estado civil, antecedentes ginecoobstétricos) y variables sobre factores de riesgo (rotura prematura de membranas, corioamnionitis, infección de vías urinarias y vulvovaginales). Las variables del recién nacido incluyen: presencia de sepsis neonatal temprana y edad gestacional al nacer. Se aplicó de manera individualizada la hoja de recolección de datos, tanto en los casos como en los controles.

Confiabilidad de los instrumentos: el estudio presentó limitaciones que al parecer no comprometieron la validez de sus resultados. La revisión retrospectiva basada únicamente en cada historial médico, origino que no se obtuvieran datos completos en la hoja de recolección, para lo cual se completó la información mediante llamadas telefónicas a las madres, con la acuciosidad de incluir preguntas específicas para recabar específicos que permitieron completar la matriz y por ende procesar valores de cada variable.

Procedimiento de recolección de la información: se recopilaron en una base de datos diseñada en MS-Excel®. El análisis y las figuras se realizaron mediante el paquete estadístico "R" del año 2015, softwa-

re libre disponible de manera gratuita en URL <http://www.R-project.org>.

Plan de análisis: las variables se reportaron como promedios (\pm desviación estándar) o mediana con sus respectivos rangos intercuartílicos (Q25 -Q75), las variables cualitativas se reportan como porcentajes. Las comparaciones se realizaron previa prueba de Kolmogorov-Smirnov y gráficos normal quantile-quantile (normal QQ plot) para verificar cumplimiento de los requisitos de normalidad en las variables cuantitativas. Para las comparaciones de medias se usaron pruebas de "t de student" o pruebas no paramétricas para aquellas que no cumplían los requisitos de normalidad. Las variables discretas se compararon usando pruebas de independencia con Chi-cuadrado, la prueba exacta de Fisher se usó en caso necesario. La valoración de riesgo se realizó con el cálculo del Odds ratio (OR) a través del procedimiento estándar con tablas de 2x2; se valoró además los OR por modelos multivariados para ajustar covariables (OR ajustado). Para todas las comparaciones a realizarse se consideraron significativos valores inferiores al 5% ($p < 0.05$).

Resultados

La edad promedio de 29,1 años ($DE \pm 5,6$ años), con predominio de madres profesionales y actividades de quehaceres domésticos en el grupo de casos; en los controles predominó madres con empleos privados ($p = 0,04$); en el grupo casos predominó la unión libre y en el grupo control las madres solteras ($p = 0,04$).

Tabla 1. Características demográficas maternas en la muestra de estudio entre quienes desarrollaron sepsis neonatal (casos) y quienes no lo hicieron (controles).

Variable	Casos n=74		Controles n=74		p<0.05
Edad (años)	29,1	(5,6)	29,1	(5,6)	1,0
Menarquia (años)	13,1	(1,6)	13,2	(1,7)	0,65
Ocupación					0,04
Empleada privada	28	(37,8%)	46	(62,2%)	
Empleada pública	11	(14,9%)	8	(10,8%)	
Profesional	14	(18,9%)	5	(6,8%)	
Quehaceres domésticos	16	(21,6%)	8	(10,8%)	
Estudiante	1	(1,4%)	2	(2,7%)	
Otro	4	(5,4%)	5	(6,8%)	
Estado civil					
Soltera	10	(13,5%)	24	(32,4%)	
Casada	38	(51,4%)	34	(45,9%)	
Unión libre	23	(31,1%)	16	(21,6%)	
Divorciada	2	(2,7%)	
Viuda	1	(1,4%)	

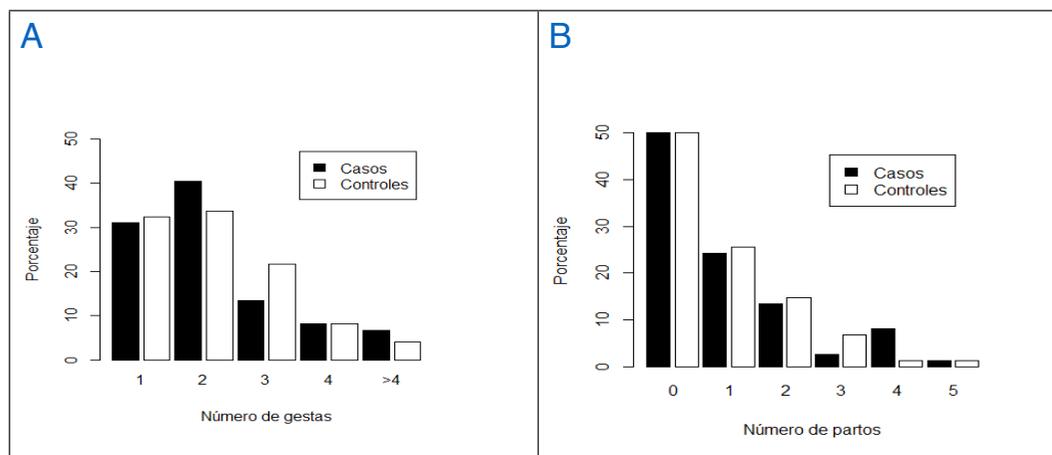
Fuente: datos del estudio.

Elaboración: autores.

Los antecedentes ginecológicos y obstétricos constan en la figura 1. A: porcentaje del número de gestas de acuerdo al grupo de estudio, predominando la primera o segunda gesta. B: porcentaje de partos con predominio de nulíparas.

predominando una o ninguna en ambos grupos. D: porcentaje de abortos sin antecedentes. No se encontró diferencias entre casos y controles en ninguna de estas variables evaluadas (gestas $p=0,67$); partos ($p=0,95$); cesáreas ($p=0,25$); y abortos ($p=0,17$).

Figura 1. Distribución según antecedentes ginecológicos-obstétricos, estudio factores de riesgo de sepsis neonatal temprana en UCI neonatal, Hospital Carlos Andrade Marín.



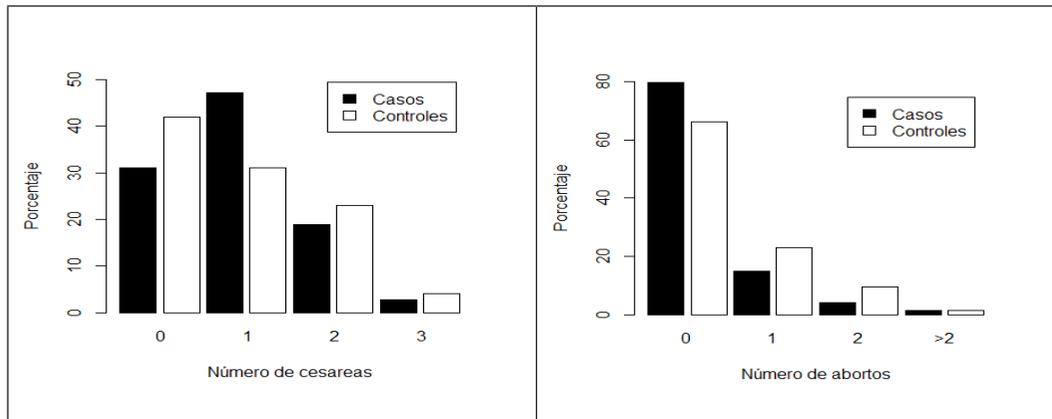


Tabla 2. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana, estudio sobre factores de riesgo de sepsis neonatal temprana en UCI neonatal, Hospital Carlos Andrade Marín.

Factor de riesgo	OR	IC 95%	p	OR (ajustado)	IC 95%	p<0.05
Rotura prematura de membranas	4.4	1.5 – 12.7	<0.01	3.3	1.6 – 8.0	<0.01
Infección de vías urinarias	1.0	0.5 – 1.9	1.0	1.3	0.8 – 2.2	0.32
Vaginosis	1.0	0.5 – 1.9	1.0	1.2	0.7 – 2.0	0.50
Corioamnionitis*	17.9	1.0	<0.01	>1000.0	0.01	NA

NOTA: OR ratios ajustados en análisis multivariado (B0: 0.54, modelo de regresión logística); (*) Todos los eventos de Corioamnionitis (n=8) se presentaron en el grupo de sepsis neonatal (100%). NA: No Aplica...

Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

La tabla 2 muestra que en los hijos de madres que tuvieron rotura prematura de membranas, se evidenció diferencia estadísticamente significativa de desarrollar sepsis neonatal temprana, no así con los otros factores de riesgo. Con los casos de corioamnionitis, no es aplicable, porque no es posible calcular el riesgo, ya que todos los pacientes hijos de madres con corioamnionitis son catalogados y tratados como sepsis neonatal temprana.

Discusión

Respecto a las variables sociodemográficas como la edad, no encontramos diferencia significativa, puesto que la edad promedio de las madres cuyos hijos tuvieron sepsis neonatal temprana fue de 29.1 años, siendo esta una edad que no es un factor de riesgo asociado a sepsis neonatal ya que es una edad fértil

de la mujer por sus condiciones biológicas y psicológicas. En cuanto al estado civil en las solteras hubo diferencia estadísticamente significativa, al igual que en otros estudios, que determinan que es un factor por su relación a la actividad laboral que estas madres desempeñan, asociándose a mayores complicaciones durante embarazo debido a la necesidad económica y su inadecuado control prenatal. En relación a los antecedentes gineco obstétricos (menarquia, gestas, partos, cesáreas y abortos) los resultados obtenidos muestran, que la mayoría cursaba su primera o segunda gesta, fueron nulíparas datos que no son significativos para poder relacionar con sepsis neonatal temprana. La RPM está fuertemente asociada, al desarrollo de sepsis neonatal temprana presentando una probabilidad (OR) de 3.3 veces más riesgo de presentar sepsis neonatal temprana en hijos

de madres con diagnóstico de RPM. En diferentes estudios se ha encontrado la asociación directa de la RPM mayor a 18 horas con el desarrollo de sepsis neonatal. La fuerte asociación de la misma con sepsis neonatal, principalmente temprana, obliga a mantener al recién nacido bajo vigilancia estricta, y se considera necesario realizar estudio de infección con reactantes de fase aguda a las 24 horas de vida, y de acuerdo a sus resultados instaurar la terapia antibiótica. Si bien el empleo profiláctico de antibiótico en el recién nacido, con antecedente de RPM mayor a 18 horas disminuye la frecuencia de aparición de sepsis neonatal temprana, aún persiste el riesgo de sepsis en 5 a 8% de los casos. La RPM es la principal causa de morbimortalidad perinatal.

Un tercio de los partos prematuros 27% son debidas a esta causa, hecho que demuestra la importancia de este problema.^{10,11} No hay evidencia en contra de que la RPM sea un factor de riesgo tanto para prematuridad como para sepsis neonatal temprana. La corioamnionitis según diferentes estudios está asociada con un incremento significativo en la incidencia de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos, con un incremento significativo en la mortalidad neonatal; además de señalarse que esta asociación se incrementa aún más con la presencia de rotura prematura de membranas.¹²⁻¹⁴ En otros estudios de casos y controles, el riesgo identificado de sepsis neonatal temprana en hijos de madres con corioamnionitis fue superior a 30 veces.¹⁵

En nuestro estudio la relación de la corioamnionitis también se asoció como factor de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal temprana, pero a pesar de ser un factor muy importante y definido, por las características de la muestra (n=8) no se pudo establecer asociación ni se podría hacer generalizaciones. Las infecciones de vías urinarias pueden llegar a afectar al 5 y 10% de todos los embarazos.^{16,17} La sepsis neonatal atribuida a la infección de vías urinarias materna ocurre en un porcentaje muy bajo, según la literatura. Un estudio realizado en México corroboró este concepto, ya que encontró que el 8% de los hijos de madres con antecedentes de infección de vías urinarias en el tercer trimestre y urocultivo positivo desarrollaron sepsis neonatal tardía y solamente un 1,75% de los neonatos cuyas madres presentaron infección de vías urinarias pero sin urocultivo positivo, desarrollaron sepsis neonatal temprana.

El mayor riesgo que enfrenta una embarazada en presencia de infección de vías urinarias es la pielonefritis aguda, causada por la bacteriuria asintomática que ocurre en el 17 a 20% de los embarazos, cuya evolución natural sin tratamiento predispone a pielonefritis en un 13 a 65% de los casos, existiendo mo-

tivos fisiopatológicos que relacionan la infección de vías urinarias con parto prematuro y la RPM.¹⁶ En esta investigación al asociar la variable infección de vías urinarias y sepsis neonatal temprana, no existe diferencia significativa, hallazgo contrario a otros estudios donde si se presenta como factor de riesgo asociado a otras causas principalmente a RPM. En la unidad de salud donde realizaron el estudio, la infección de vías urinarias, se maneja bajo protocolos de atención estandarizados que mantienen un adecuado diagnóstico y manejo precoz de esta patología.

Durante el embarazo, la vaginosis bacteriana se presenta en el 20%, la mayoría de estos casos son asintomáticas existe evidencia de un mayor riesgo de RPM y parto prematuro; por lo que, se asocia a dichos factores.¹⁸ De esta forma, la flora vaginal anormal puede predisponer a una colonización ascendente del tracto genital, infiltración de las membranas fetales e invasión de la cavidad amniótica, con el consecuente daño fetal que desencadena todo este proceso infeccioso.¹⁹ La vaginosis bacteriana no fue asociada como factor directo de sepsis neonatal temprana, pero si existe evidencia de su asociación con un mayor riesgo de RPM y prematuridad. Se recomienda aplicar el estudio a otro tipo de pacientes con un perfil sociodemográfico más amplio. Se recomienda evitar la ruptura prematura de membranas controlando de forma prenatal los factores de riesgo, infección de vías urinarias y vaginosis bacteriana. Se recomienda diagnóstico y tratamiento oportuno de las infecciones prenatales. Se recomienda continuar con tratamiento antibiótico precoz en todos los recién nacidos hijos de madres con diagnóstico de corioamnionitis.

Conclusión

El perfil sociodemográfico de la muestra estudiada son mujeres con un promedio de edad de 29 años, la mayoría cursando su primera o segunda gesta, solteras, empleadas privadas que corresponde al perfil de usuarios de la seguridad social. La ruptura prematura de membranas aumenta el riesgo de sepsis neonatal temprana en 3.3 veces más. La infección de vías urinarias y la vaginosis bacteriana siempre que se asocia a ruptura prematura de membranas son considerados como factores de riesgo, aunque la infección de vías urinarias y vaginosis bacteriana por si solas no son causas de sepsis neonatal temprana, si se asocian a prematuridad el cual es considerado como un factor de riesgo. En este estudio todos los recién nacidos hijos de madres con corioamnionitis fueron catalogados como potencialmente sépticos recibiendo tratamiento precoz, sin embargo, no se puede establecer una relación directa entre corioamnionitis y sepsis.

Contribución de los autores

El protocolo de investigación y el diseño de la misma, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, el análisis crítico, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados por todos los autores quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso. El autor correspondiente representa al colectivo de autores.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Consentimiento para publicación

La identidad de los individuos participantes en el es-

tudio es anónima y confidencial, por lo que no se obtuvo un consentimiento específico para su publicación.

Aprobación ética y consentimiento

El protocolo y el consentimiento fueron aprobados oportunamente.

Financiamiento

Los recursos fueron provistos por los autores.

Conflicto de interés

Los autores NO reportan conflicto de interés alguno.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas que colaboraron en el proceso de la investigación.

Referencias

1. Pérez René Oswaldo, Lona Juan Carlos, Quiles Moisés, Verdugo Miguel Ángel, Ascencio Elba Patricia, Benítez Edith Adriana. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México Rev Chilena Infectol 2015; 32(4):387-392.
2. Jenisse Magaly L. Prevalencia de los factores de riesgo asociados a la ruptura prematura de membranas en gestantes del Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé. Facultad de Medicina Humana en el Periodo Enero-Diciembre 2014.
3. Valverde Pareja M, Sánchez Gila MM, Aguilar Romero MT, Puertas P. Infección intraamniótica y corioamnionitis. Revista Latinoamericana de Perinatología 2015; 18(2):1-10.
4. Marcia Venegas N, Angélica Díaz R, Axel Paredes V. Antibioticoterapia en corioamnionitis Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse 2013; 8(1):49-54.
5. Servei de Medicina Maternofetal. Infeccion de vías urinarias y gestación Protocolos medicina fetal y perinatal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona Junio 2012.
6. Estrada-Altamirano Ariel, Figueroa-Damián Ricardo, Villagrana-Zesati Roberto. Infección de vías urinarias en la mujer embarazada. Importancia del escrutinio de bacteriuria asintomática durante la gestación Julio-Septiembre, 2010. Perinatología y Reproducción Humana 2010; 24(3):182-186.
7. Saskia V Wilfrido L, Stiward V. Guía de práctica clínica (GPC) Infección de vías urinarias en el embarazo. Ministerio de Salud Pública 2013.
8. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, Motoa E, Blanco VM, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. Revista de la Asociación Colombiana de Infectología 2013; 17(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v17i3.619>.
9. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibióticos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana en el embarazo. Cochrane Library No 4, 2007. <http://www.thecochranelibrary.com>
10. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile INE. Estadísticas Vitales-Informe Anual 2010.
11. Muñoz Salazar Hernán. Médicos Gineco-obstetras que integran la Comisión Nacional de Obstetricia y Neonatología que asesora al Ministerio de Salud. Programa Nacional Salud de la mujer Guía Perinatal 2014. Subsecretaría de Salud Pública División Prevención y Control de Enfermedades. Departamento ciclo vital. Programa Nacional Salud de la mujer.
12. Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. Obstet Gynecol Clin N Am 2005; 32:287-96.
13. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? Neonatology 2011; 99:177-87.
14. Gantert M, Been JV, Gavilanes AW, Garnier Y, Zimmermann LJ, Kramer BW. Chorioamni-onitis: a multiorgan disease of the fetus? J Perinatol 2010; 30:S21-30.
15. Romero Maldonado S, et al. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. Perinatología y Reproducción Humana 2013; 27(4):217-221.
16. Zechy Cruz Marla. Prevalencia de infección de vías urinarias en mujeres embarazadas. Minatitlan. Univer-

idad Veracruzana Campus Minatitlan. Facultad de Enfermería Veracruz 2013.

17. Iliovicho J. Infecciones de vías urinarias en la mujer gestante, *Revista Panamericana* 2003; 5:79-97
18. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011; 118(5):533-49.
19. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal in-flammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(3):652-683.