



Corioamnionitis histológica y neurodesarrollo en niños prematuros menores de 34 semanas, Lima-Perú

Histologically diagnosed chorioamnionitis and neurodevelopment in premature children born before 34-week gestational age, Lima-Peru

Judith Vila ^{1,2,a}, Daniel Guillén-Pinto ^{1,2,a}, Sicilia Bellomo ^{1,2,b}, Noelia Guillén ^{1,c}

^{1.} Universidad Peruana Cayetano Heredia

^{2.} Hospital Cayetano Heredia, Lima-Perú

^{a.} Médico-Cirujano, Neurólogo Pediatra

^{b.} Médico-Cirujano, Neonatóloga

^{c.} Médico-Cirujano

Correspondencia

Judith Vila Paucarcaja
judith.vila.p@upch.pe

Recibido: 16/03/2023

Arbitrado por pares

Aprobado: 14/06/2023

Citar como: Vila J, Guillén-Pinto D, Bellomo S, Guillén N. Corioamnionitis Histológica y Neurodesarrollo en Niños Prematuros Menores de 34 Semanas, Lima-Perú. *Acta Med Peru.* 2023;40(2) 113-9. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2023.402.2576>

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

Para determinar los efectos de la corioamnionitis histológica en el neurodesarrollo de los prematuros menores de 34 semanas evaluados a los 2 años de edad corregida se realizó un estudio secundario de casos y controles. Fueron analizados los datos clínicos, hallazgos histológicos de la placenta e índices del desarrollo medidos por la Escala Bayley III de 38 niños expuestos y 53 niños no expuestos. Las infecciones genitourinarias de la madre y la sepsis precoz fueron más frecuentes en el grupo expuesto ($p < 0,005$). Las dimensiones del desarrollo cognitivo, motor y lenguaje fueron normales en ambos grupos. Los expuestos al subtipo subcorionitis obtuvieron menor desempeño en las tres dimensiones. La corioamnionitis histológica no mostró influencia sobre el neurodesarrollo en prematuros menores de 34 semanas a los 2 años de edad. Se recomienda estudios longitudinales y multicéntricos para definir los efectos a largo plazo.

Palabras clave: Corioamnionitis. Neurodesarrollo; Escala de Desarrollo Infantil Bayley III; Parálisis Cerebral, Disfunción Cognitiva; Leucomalacia Periventricular. (Fuente: DeCS-BIREME).

SUMMARY

The objective of this study was to determine the effects of histologically diagnosed chorioamnionitis on neurodevelopment of premature babies born with less than 34-week gestational age who were assessed at two-year corrected age. A secondary case-control study was carried out. Clinical data, placental histological findings, and development indexes assessed using the Bayley III scale were analyzed in 38 exposed children and 53 non-exposed children. Genitourinary infections in mothers and early sepsis were more frequent in the exposed group ($p < 0.005$). Cognitive development, motor development and language were normal in both groups. Those children exposed to the chorionitis subtype had lower scores in the aforementioned variables. Histologically diagnosed chorioamnionitis did not show any influence on neurodevelopment in premature babies born with less than 34-week gestational age when they were assessed at two years. Longitudinal and multicenter studies are advised in order to define the long-term effects.

Key words: Chorioamnionitis. Neurodevelopment; Bayley III Child Development Scale; Cerebral Palsy; Cognitive Dysfunction; Periventricular Leucomalacia. (Source: MeSH-BIREME).

INTRODUCCIÓN

En el Perú la mortalidad en etapa neonatal representa el 49 % de la mortalidad infantil y 20 % son atribuibles a la prematuridad^[1]. La corioamnionitis con rotura prematura de membranas se asocia con el 30 % de morbilidades y mortalidad de nacimientos prematuros^[2]. Cuando no existe rotura prematura de membranas (RPM), la evidencia histológica de inflamación placentaria y de cordón umbilical sin signos clínicos maternos puede estar presente.

La asociación de corioamnionitis y trastornos del neurodesarrollo continua en evaluación. Un primer metaanálisis realizado por Wu et al (2000) concluyó que la corioamnionitis histológica no fue un factor de riesgo para Parálisis cerebral (PC). Sin embargo, el análisis bajo un modelo estadístico de efectos aleatorios, demostró asociación entre la Leucomalacia periventricular quística (LPVq) y PC en prematuros expuestos a Corioamnionitis histológica (CAH)^[3]. Más tarde; Shatrov et al(2010), reportaron asociación entre CAH y PC [$X^2 = 6,86$ $p=0,009$ con OR agrupado 1,83 (1,5-10,1; IC:1,1-2,8)]; pero este análisis agrupó neonatos a término y pretérmino^[4]. De otro lado, Maisonneuve et al (2017), realizaron una revisión sistemática, no encontrando asociación con resultados neurológicos adversos ni PC^[5], ese mismo año Shi et al (2017) reportaron en otro metaanálisis que la CAH fue un factor de riesgo para PC solo en niños a término, hubo asociación de PC con Corioamnionitis clínica (CCA) cuando se evaluaron niños con y sin PC que habían sido expuestos a CAH y CAC^[6].

Considerando, que la información disponible no es concluyente y aún es insuficiente nos propusimos evaluar los efectos sobre el neurodesarrollo de prematuros menores de 34 semanas a los dos años de edad corregida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio exploratorio de casos y controles realizado en un Hospital de Nivel III-1 en Lima-Perú, que incluyó a prematuros menores de 34 semanas, con estudio histológico de placenta, egresados de la Unidad de Neonatología, que habían sido evaluados a las 40 semanas, ellos fueron reevaluados por neurología pediátrica a los dos años de edad corregida y se les aplicó la Escala del Desarrollo Infantil Bayley III-versión española. El grupo de casos estuvo constituido por 38 niños y el grupo control por 53 niños, fueron excluidos aquellos con posibles malformaciones congénitas o síndromes genéticos y quienes abandonaron el seguimiento por cualquier motivo.

El cálculo del tamaño muestral fue realizado con la calculadora de código abierto SSCohort Open Epi, versión 3. Se utilizó un poder estadístico beta 20 %. Los niños fueron elegidos del estudio de cohorte: "Riesgo de patología neurológica en recién nacidos menores de 34 semanas con antecedente materno de Corioamnionitis, nacidos en el Hospital Cayetano Heredia, Lima 2014-2015" y los prematuros menores de 34 semanas incluidos en el ensayo clínico "Lactoferrina para prevención

de sepsis neonatal"(NEOLACTO) cuyo objetivo fue evaluar la suplementación oral de lactoferrina para la prevención de sepsis tardía en neonatos, la lactoferrina no tuvo efecto protector (identificador de Clinical Trials.gov: NCT01525316).

Registramos datos clínicos maternos prenatales y perinatales, uso de corticoides, procedimientos realizados, diagnósticos al alta, datos antropométricos, examen neurológico a las 40 semanas y 2 años de edad corregida, datos de morbilidad neurológica y no neurológica, hallazgos de ecografía cerebral, resonancia cerebral cuando estuvo indicada, e índices de desarrollo de Bayley III.

La evaluación neurológica y del neurodesarrollo fueron desarrolladas a ciegas a los hallazgos anátomo-patológicos de placenta. El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia, contó con financiamiento de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Se aplicaron medidas de resumen (media, mediana y desviación estándar) para las variables numéricas con distribución normal y tablas de frecuencia para las variables categóricas. Para el análisis bivariado la asociación entre CAH y las características maternas, antecedentes maternos, patologías neonatales se aplicó la Prueba exacta de Fisher. La Odds ratio, consideró la edad gestacional y la presencia de CAH fue determinada con tablas de contingencia. Para el análisis de significancia entre los subgrupos de categorías de CAH y los resultados obtenidos en las categorías del desarrollo según la Escala Bayley III se utilizaron pruebas no paramétricas (Prueba U Mann-Witney para comparar dos categorías y la de Kruskal-Wallis para 3 o más categorías). Se evaluó la homogeneidad de la muestra comparándose diferencias significativas entre sus características demográficas (edad gestacional, edad materna) y antropométricas (peso y talla al nacer, perímetro cefálico al nacer, a las 40 semanas y a los 2 años de edad corregida, mediante la Prueba U Mann-Witney. Adicionalmente para los casos y controles se aplicó el Test de homogeneidad de Mantel y Haenszel para evaluar si el uso de lactoferrina en los que la recibieron pudo ser un factor confusor-protector, los resultados mostraron que no fue un factor confusor para los índices de desarrollo obtenidos. El análisis se desarrolló con el software STATA v14. En todas las pruebas se aplicó un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS

Fueron evaluados 41(45 %) niños y 50(55 %) niñas que cumplían los criterios de selección. Ambos grupos fueron homogéneos en características demográficas y antropométricas. La edad gestacional promedio fue 31($\pm 1,8$) semanas, con un peso promedio de 1542(± 425) gr. La edad promedio materna fue de 27,6($\pm 6,9$) años en un rango de 17 a 43 años. Entre los motivos más frecuentes de nacimiento prematuro destacaron la rotura prematura de membranas, corioamnionitis clínica, trabajo de parto de inicio espontáneo con membrana íntegra y preeclampsia.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de neonatos con y sin exposición a Corioamnionitis histológica (CAH)

Descripción	Sin CAH (n=53)		Con CAH (n=38)		Valor de p
Tipo de parto					
Vaginal	5	9,4%	5	13,2%	0,224
Cesárea sin TP(a)	36	67,9%	19	50,0%	
Cesárea con TP(a)	12	22,6%	14	36,8%	
Motivo de parto					
TP(a) espontáneo con membrana íntegra	8	15,1%	13	34,2%	0,044
Corioamnionitis clínica	9	17,0%	10	26,3%	0,306
Rotura prematura de membranas	11	20,8%	10	26,3%	0,617
Preeclampsia/Hellp	9	17,0%	3	7,9%	0,347
Hemorragia tercer trimestre	5	9,4%	6	15,8%	0,516
Sufrimiento fetal agudo	4	7,5%	3	7,9%	1
Otros	14	26,4%	15	39,5%	0,254
Antecedentes patológicos maternos					
Ninguno	38	71,7%	26	68,4%	
Infecciones genitourinarias	1	1,9%	9	23,7%	0,002
Enfermedades endocrinológicas	5	9,4%	0	0,0%	
Enfermedades autoinmunes	3	5,7%	0	0,0%	
Otros	6	11,3%	3	7,9%	
Uso de Corticoides antenatales					
No	16	30,2%	20	52,6%	0,049
Si	37	69,8%	18	47,4%	
Edad gestacional					
<30	11	20,8%	8	21,1%	0,14
30-32	32	60,4%	16	42,1%	
>32	10	18,9%	14	36,8%	
Ecografía cerebral					
Normal	31	58,5%	24	63,2%	0,567
Anormal	22	41,5%	14	36,8%	
Examen neurológico					
Normal	23	45,1%	17	45,9%	0,966
Anormalb	28	54,9%	21	56,8%	
Patologías neonatales					
Enfermedad Membrana Hialina	10	18,9%	8	21,1%	0,796
Enterocolitis Necrotizante	0	0,0%	1	2,6%	0,418
Retinopatía de la prematuridad	2	3,8%	1	2,6%	1
Displasia broncopulmonar	1	1,9%	3	7,9%	0,304
Meningoencefalitis aguda	1	1,9%	1	2,6%	1
Anemia con necesidad transfusión	4	7,5%	3	7,9%	1
Persistencia de Ductus Arterioso	1	1,9%	3	7,9%	0,304
Sepsis precoz					
No	44	83%	22	57,9%	0,005
Probable	6	11,3%	15	39,5%	
Confirmada	3	5,7%	1	2,6%	
Retardo de crecimiento intraútero	6	11,3%	3	7,9%	0,730
Microcefalia al nacimiento	6	11,3%	4	10,5%	1

Prueba exacta de Fisher <0,005

(a) TP=Trabajo de parto, bno incluye plagiocefalia

En la Tabla 1, se muestran las características clínicas maternas y del parto según la presencia de corioamnionitis histológica (CAH).

Se categorizó la edad gestacional en 3 grupos, 63,2 % del grupo expuesto fueron menores de 32 semanas. Entre las infecciones, las genitourinarias (Infecciones del tracto urinario, infecciones vaginales y cervicitis) fueron más frecuentes en el grupo expuesto ($p < 0,005$). La diabetes, el hipertiroidismo, lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolípido fueron principalmente descritas entre las morbilidades maternas.

El uso de corticoides antenatales en los expuestos a CAH fue menor ($p = 0,049$). De las patologías neonatales, la sepsis precoz tuvo asociación con la CAH ($p = 0,005$). A las 40 semanas y 2 años de edad corregida no hubo diferencias en los resultados del examen neurológico incluido las variaciones del crecimiento del perímetro cefálico en percentiles según la curva de Fenton para prematuros y de OMS. Los resultados de ecografía cerebral anormal descritos en 14/38 de los casos no mostraron asociación estadística significativa. En 13/91 (14,3%) se identificó hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular (LPV) en 3/91 (3,3%) de los neonatos. La PC fue identificada de modo similar tanto para el grupo expuesto y no expuesto; de los casos, uno de ellos tuvo displasia broncopulmonar, anemia severa y antecedente materno de preeclampsia, el otro presentó hipoglicemia y antecedente de RPM prolongado. La meningoencefalitis y LPV difusa fueron registradas en los controles que desarrollaron PC. (Tabla 2)

La evaluación del desarrollo según los índices de la Escala de Desarrollo Infantil Bayley III no mostró asociación de déficits con CAH en ninguna de las dimensiones del desarrollo [Cognitivo

(OR=0,68; IC:0,25-1,82), Lenguaje (OR=1,4; IC:0,54-3,65), Motor (OR=1,08; IC:0,41-2,88)]. El cálculo de la significancia entre las subcategorías de CAH mostró menor desempeño para los puntajes cognitivos, lenguaje y motor en la categoría subcorionitis. (Tabla 3)

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio son similares a los reportados en estudios que analizan los efectos en el neurodesarrollo partiendo de la exposición o no exposición a CAH, y agrega interrogantes respecto a la contribución de otros factores como el cuidado antenatal, perinatal, postnatal e infantil, así como el entorno socioeconómico de la población infantil aún por explorar. Tales observaciones llaman nuestra atención debido a los índices de desarrollo obtenidos en categorías normal bajo o subnormal en la Escala Bayley III incluso en controles sanos (no expuestos a CAH).

Corioamnionitis y parto prematuro

La CAH ha sido reportada en el 40 a 70 % de los partos prematuros [2]; cuando la CAH no pudo ser demostrada la corioamnionitis bioquímica o "estéril" pudo estar presente. La inflamación intraamniótica con y sin microorganismos detectables ha sido descrita en 70 %, 80 % y 85 % para menores de 34, 32 y 30 semanas respectivamente [7]. El antecedente de trabajo de parto espontáneo, RPM y corioamnionitis clínica fue identificado en 68,4 % de los casos vs 47,2 % de los controles, estas diferencias no fueron significativas; en estos casos el uso de biomarcadores inflamatorios específicos y de técnicas

Tabla 2. Evaluación neurológica a los 2 años de edad corregida de acuerdo a exposición a Corioamnionitis histológica (CAH)

Evaluación neurológica	Sin CAH (n=53)		Con CAH (n=38)		Valor de p
Función Motora					
Normal	44	83,0%	33	86,8%	0,707
Parálisis cerebral	2	3,8%	2	5,3%	
Retraso motor leve	5	9,4%	1	2,6%	
Retraso motor severo	2	3,8%	2	5,3%	
Déficit Cognitivo					
Normal	47	88,7%	34	89,5%	1,000
Signos aislados disfunción	6	11,3%	4	10,5%	
Conducta autista					
No	51	96,2%	38	100,0%	0,508
Sí	2	3,8%	0	0,0%	
Trastorno de Lenguaje					
No	34	64,2%	28	73,7%	0,370
Sí	19	35,8%	10	26,3%	

Prueba exacta de Fisher $< 0,005$

Tabla 3. Índices de desarrollo según Bayley III ajustados a los factores de riesgo prenatal y sepsis tardía

	Bayley III Score compuesto Promedio (DE ^a)			Bayley III Score compuesto sin ant. maternos Promedio (DE ^a)			Bayley III Score compuesto sin sepsis tardía Promedio (DE ^a)		
	Cognitivo	Lenguaje	Motor	Cognitivo	Lenguaje	Motor	Cognitivo	Lenguaje	Motor
Con CAH (n=38)	86,5 (11,6)	82,9 (10,3)	87,3 (13,4)						
Subcorionitis	82 (15)	80,5 (12)	82,1 (16)	86,3 (13)	83 (12,1)	81,3 (13)	81,8 (15,5)	79,9 (12,3)	81 (16)
Corionitis	93,8 (6,3)	86,3 (6,6)	91 (11)	93,8 (6,3)	86,3 (6,6)	91 (11)	96,7 (2,9)	85,3 (7,8)	95 (9,2)
Corioamnionitis	88,8 (7,2)	84,2 (9,5)	91,1 (10,1)	88,3 (7,5)	84,3 (8)	91,4 (11)	88,6 (7,7)	85,4 (8,5)	90,5 (11)
Funisitis (n=17)	89,4 (7,5)	85,6 (9,4)	91,6 (9,2)	86,1 (12,8)	81,7 (13,8)	87,5 (16,1)	89,3 (7,8)	86,2 (8,5)	91,3 (9,8)
Funisitis+Corioamnio.	88,2 (7,2)	85,1 (9,8)	90,4 (9,2)	87,2 (7,5)	85,7 (8,0)	90,4 (10,2)	87,9 (7,5)	85,8 (8,8)	89,8 (9,8)
Sin CAH (n=53)	86,4 (11,7)	83,4 (12,7)	88,6 (14,9)	89,1 (8)	86,2 (7,6)	92,2 (10)	89 (8,1)	85,9 (9,5)	91,9 (9,9)

^a Desviación estándar

de aislamiento microbiológico o de métodos de identificación molecular de agentes infecciosos pudo ayudar a demostrar la corioamnionitis ^[8]

Entre las patologías maternas, las infecciones genitourinarias fueron más frecuentes en aquellos expuestos a CAH ($p=0,002$). De acuerdo a Bear J et al (2016) aquellas infecciones que requirieron manejo intrahospitalario durante la gestación y parto mostraron asociación significativa con PC ^[9].

Corioamnionitis y respuesta inflamatoria fetal

Se discute el rol de las citoquinas sobre el oligodendrocito en la injuria de la sustancia blanca ^[5,8]. Al respecto; incluso el cálculo de niveles de mediadores inflamatorios en líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, sangre de cordón y suero materno ha mostrado escasa sensibilidad y especificidad para identificar la magnitud de la respuesta inflamatoria fetal inicial y diferenciar el tiempo de exposición fetal a tales biomarcadores ^[10,11], tales afirmaciones afianzan la necesidad de seguir explorando el impacto de la inflamación/infección en la injuria cerebral prenatal y postnatal ^[12].

La funisitis es la expresión histológica de la respuesta inflamatoria fetal, identificada en 17/38 de los casos, aquello podría subestimar el valor real de la funisitis en el neurodesarrollo a los 2 años; por otra parte, tampoco se demostró su relación con otras condiciones como la displasia broncopulmonar ^[13] y de qué manera influye el uso de antibióticos y corticoides antenatales sobre la funisitis.

Solo la frecuencia de sepsis de inicio precoz fue mayor para el grupo expuesto ($p<0,05$). Se describe que la morbilidad neonatal guardaría relación con el grado de severidad de corioamnionitis, la menor edad gestacional al nacer ^[14,15] y la RPM ^[2]. Así, tanto la displasia broncopulmonar moderada-severa ($OR=4,285$; $IC95\%:1,495-12,287$) y la ventilación mecánica prolongada ($OR=3,508$; $IC95\%: 2,077-5,926$) fueron factores de riesgo independientes para resultados adversos en el neurodesarrollo en menores de 28 semanas ^[14].

Por otra parte, hubo mayor frecuencia de HIV en el grupo expuesto, pero fue de mayor severidad cuando se acompañó de MEC en el grupo control. Se mantuvo la tendencia a la disminución de la frecuencia de casos de HIV en el Perú ^[15,16]. Los estudios que incluyeron datos de resonancia cerebral tampoco mostraron asociación significativa de HIV y LPV con CAH ^[17].

Corioamnionitis histológica y neurodesarrollo

La exposición a CAH no mostró asociación con los índices de desarrollo motor, cognitivo y de lenguaje alcanzados en la Escala Bayley III a los 2 años de edad corregida ($OR=0,68$; $IC95\%:0,25-1,82$), deficiencias de lenguaje ($OR=1,4$; $IC95\%:0,54-3,65$) y deficiencia motora ($OR=1,08$; $IC95\%:0,41-2,88$), el análisis subsecuente excluyó los casos de sepsis tardía para evitar sobreestimar los efectos de la CAH (Tabla 3). La asociación de CAH y menores índices de desarrollo cognitivo fueron advertidas por Bierstone et al (2018) y Xiao et al (2018) no así la asociación con el índice de desarrollo motor ^[17,18]. Los índices de desarrollo motor y cognitivo promedios reportado por Bierstone et al para el grupo expuesto fueron $99(\pm 15,4)$ y $101,5(\pm 14,1)$ respectivamente. Nuestros resultados mostraron menores índices de desarrollo en ambos grupos clasificándose entre las categorías promedio y extremadamente inferior. No obstante; el grupo no expuesto tuvo mejor desarrollo motor respecto a los expuestos ($p<0,044$). Así, existe similitud en lo reportado al evaluar la asociación de CAH con la morbilidad neonatal, pero no con efectos severos sobre el neurodesarrollo, requiriéndose modelos de análisis prospectivos ^[19,20].

Limitaciones y fortalezas

Entre las deficiencias de nuestro estudio encontramos la dificultad para el seguimiento de los niños por diferentes motivos y el derivado del sesgo de supervivencia; aquello podría subestimar el verdadero efecto de la CAH en la población de estudio. Así mismo, la necesidad no resuelta de evaluar los índices de desarrollo cognitivo con pruebas neuropsicológicas posteriormente.

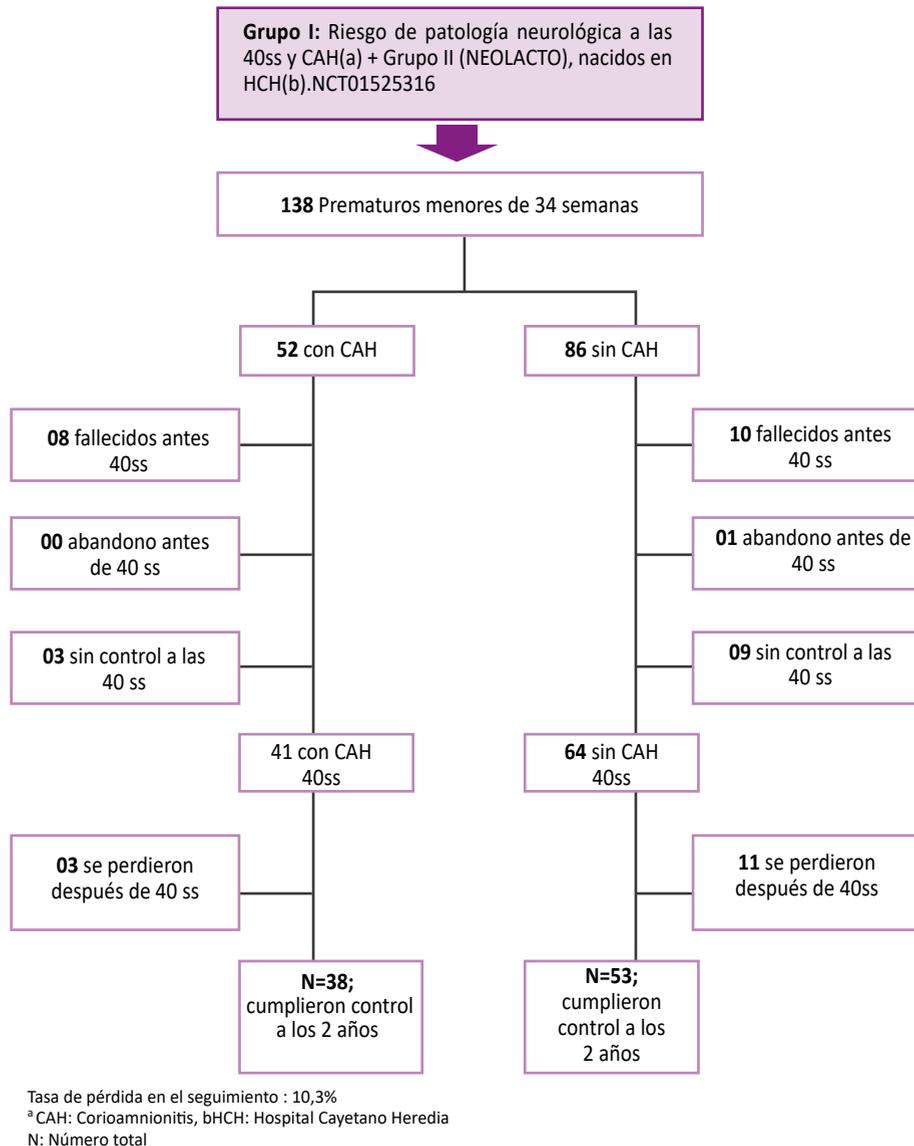


Figura 1. Algoritmo de distribución de casos y controles

Entre nuestras fortalezas destaca el modelo de estudio desde la exposición a los resultados; sin embargo, nuestro enfoque ideal debiera incluir información adicional de respuesta inflamatoria fetal y estudio microbiológico o molecular para la identificación de agentes infecciosos en cordón umbilical y líquido amniótico.

Conclusiones

No se demostró asociación significativa entre la corioamnionitis histológica y el neurodesarrollo evaluado a los dos años de edad corregida en prematuros menores de 34 semanas nacidos en el Hospital Cayetano Heredia.

Contribución de los autores

JV y DGP participaron en la conceptualización, diseño de la metodología, condujeron la investigación, redactaron el borrador inicial y final.

SB, JV y NG participaron en la recolección de información

JV, DG obtuvieron el financiamiento

Todos los autores participaron en la redacción y revisión del informe final.

Financiamiento

Proyecto financiado por el Fondo de Apoyo a la Investigación 2017 de la Facultad de Medicina, de Estomatología y de Enfermería de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. SIDISI 100967.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

ORCID

Judith Vila <http://orcid.org/0000-0002-9702-7239>

Daniel Guillén-Pinto <http://orcid.org/0000-0003-0412-3350>

Sicilia Bellomo <http://orcid.org/0000-0002-2325-0323>

Noelia Guillén <http://orcid.org/0000-0001-6614-9893>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Countdown to 2015. Building a future for women and children. The 2012 report. World Health Organization and UNICEF 2012. <http://www.countdown2015mnch.org>.
2. Xie A, Zhang W, Chen M, et al. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic Chorioamnionitis. *MeEd Sci Monit.* 2015;21:390–395. doi: 10.12659/MSM.891203.
3. Wu Y and Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a metaanalysis. *Jama* 2000;284(11):1417–1424. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10989405>.
4. Shatrov J, Birch S, Lam L, et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology.* 2010;116(2 parte 1):387–392. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e90046.
5. Maisonneuve E, Ancel P-Y, Foix-L'Hélias L, et al. Impact of clinical and/or histological chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a literature review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* 2017;(42):307–316. doi:10.1016/j.jogoh.2017.02.007.
6. Shi Z, Ma L, Luo K, et al. Chorioamnionitis in the Development of Cerebral Palsy: A Meta-analysis and Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139(6):e20163781. doi:10.1542/peds.2016-3781.
7. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intraamniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(5):458–474. doi: 10.1111/aji.12296.
8. Redline RW, Heller D, Keating S, et al. Placental diagnostic criteria and clinical correlation—a workshop report. *Placenta.* 2005;26:S114–S117. doi:10.1016/j.placenta.2005.02.009.
9. Bear JJ, Wu YW. Maternal Infections During Pregnancy and Cerebral Palsy in the Child. *Pediatr Neurol.* 2016;57:74–79. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.018.
10. Martinez-Portilla RJ, Hawkins-Villarreal A, Alvarez-Ponce P, et al. Maternal Serum Interleukin-6: A Non-Invasive Predictor of Histological Chorioamnionitis in Women with Preterm-Prelabor Rupture of Membranes. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(3):168–175. doi: 10.1159/000488080.
11. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Soy J. Obstet Gynecol.* 1997;177(1):19–26. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70432-0.
12. Gussenhoven R, Westerlaken J, Ophelders D, et al. Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: timing is key in the preterm ovine fetus. *Journal of Neuroinflammation.* 2018; 15(113). <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1149-x>.
13. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi A, et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(11): e1914611. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14611.
14. Yan Lia, Dan-hua Menga, Qiu-fen Weia, Xin-nian, et al. GuangXi Cooperative Research Group for Extremely Preterm Infants. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants in southern China: A multicenter study. *Early Human Development.* 2019;133. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.04.002>.
15. Lee Y, Kim HJ, Choi SJ, et al. Is there a stepwise increase in neonatal morbidities according to histological stage (or grade) of acute chorioamnionitis and funisitis?: effect of gestational age at delivery. *J Perinat Med.* 2015;43(2):259–267.
16. Zea-Vera A, Turin C, Rueda M, et al. Hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular en neonatos debajo peso al nacer en tres hospitales de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2019;36(3). <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.363.3922>.
17. Bierstone D, Wagenaar N, Gano D, et al. Association of Histologic Chorioamnionitis With Perinatal Brain Injury and Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes Among Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2018; 2. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0102.
18. Xiao D, Zhu T, Qu Y, et al. Maternal chorioamnionitis and neurodevelopmental outcomes in preterm and very preterm neonates: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208302. doi:10.1371/journal.pone.020.
19. Strunk T, Campbell C, Burgner D, et al. Histological chorioamnionitis and developmental outcomes in very preterm infants. *Journal of Perinatology-Springer Nature America,* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0288-3>.
20. Ylijoki MK, Ekholm E, Ekblad M, et al. Prenatal Risk Factors for Adverse Developmental Outcome in Preterm Infants-Systematic Review. *Front Psychol.* 2019;10:595. doi: 10.3389/psyg.2019.00595.