

# Corioamnionitis clínica y riesgo de hemorragia intraventricular grave en recién nacidos $\leq 28$ semanas de gestación

S. Rite Gracia, C. Ruiz de la Cuesta Martín, V. Rebage Moisés, D. Royo Pérez, R. Pinillos Pisón, A. Romo Montejó, S. Rite Montañés  
Unidad de Neonatología. Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

## Resumen

**Introducción:** Existe una evidencia creciente de que los recién nacidos prematuros son particularmente vulnerables a los efectos adversos de la corioamnionitis. La respuesta inflamatoria fetal a la infección se ha asociado a una mayor incidencia de daño cerebral en esta población.

**Objetivo:** Analizar si la corioamnionitis clínica se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular (HIV) grave (grados III-IV) en los recién nacidos pretérmino más inmaduros en las primeras 72 horas de vida.

**Pacientes y métodos:** Se ha revisado de forma retrospectiva a todos los niños pretérmino nacidos con  $\leq 28$  semanas de gestación tras el inicio espontáneo del trabajo de parto o la rotura prematura de membranas durante el periodo comprendido entre julio de 2006 y febrero de 2009 (se incluyeron 117 recién nacidos prematuros). Los datos prenatales, perinatales y de evolución clínica fueron comparados entre el grupo con HIV grave diagnosticada en las primeras 72 horas de vida y el grupo sin esta complicación. El método estadístico incluyó las pruebas de la *t* de Student y la *U* de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, y la prueba de la  $\chi^2$  y el cálculo de la *odds ratio* (OR) para las variables cualitativas. Finalmente, se efectuó un análisis de regresión logística para valorar la relación independiente entre las variables significativas en el análisis univariante.

**Resultados:** El grupo con HIV grave presentó una edad gestacional significativamente menor. Los grupos con HIV grave y sin HIV grave no presentaron diferencias significativas en el peso al nacimiento, la puntuación de Apgar al minuto y los 5 minutos, y el parto mediante cesárea. Los recién nacidos con HIV grave precisaron en las primeras 12 horas de vida intubación y requerimientos de oxígeno significativamente mayores, así como un mayor uso de fármacos inotrópicos ( $p < 0,05$ ). A menor exceso de bases en las primeras 12 horas, existía un mayor riesgo de HIV grave en esta población ( $p = 0,001$ ). En las variables prenatales se encontró una asociación independiente entre la presencia de corioamnionitis clínica y HIV grave (OR = 2,66; intervalo de confianza del 95%: 1,14-6,21).

## Abstract

**Title:** Clinical chorioamnionitis and the risk of severe intraventricular hemorrhage in newborn babies born  $\leq 28$  weeks gestation

**Introduction:** There is increasing evidence that the premature newborns are particularly vulnerable to adverse effects of chorioamnionitis. The fetal inflammatory response to the infection is associated with an increased incidence of brain injury in this population.

**Objective:** To analyze if the clinical chorioamnionitis is associated with an increased risk of developing severe intraventricular hemorrhage (IVH) (grade III-IV) in the most immature preterm newborns in the first 72 hours of life.

**Patients and methods:** We retrospectively reviewed all preterm newborns delivered at  $\leq 28$  weeks of gestation after spontaneous onset of preterm labor or preterm membrane rupture during the period July 2006-February 2009 (117 preterm newborns were included). Prenatal, perinatal and clinical evolution data were compared between the group with severe IVH diagnosed in the first 72 hours of life and the group without this complication. Statistical methods included *t* student test and *U* Mann-Whitney test for quantitative variables and  $\chi^2$  test and odds ratio (OR) estimation for qualitative variables. Finally, a logistic regression analysis was performed to evaluate the independent relationship among significant variables at univariate analysis.

**Results:** Severe IVH group had a significant lower gestational age. The group with severe IVH and that without severe IVH was not significantly different in birth weight, 1 and 5 minute apgar scores and caesarean delivery. Newborns with severe IVH require in the first 12 hours of life intubation and significant higher oxygen and inotropic drugs requirements ( $p < 0,05$ ). A lower base excess in the first 12 hours was associated with an increased risk of severe IVH in this population ( $p = 0,001$ ). Among the prenatal variables an independent association between clinical chorioamnionitis and severe IVH was found (OR: 2.66; CI 95%: 1.14-6.21).

Fecha de recepción: 2/03/11. Fecha de aceptación: 1/04/11.

**Correspondencia:** S. Rite Gracia. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario «Miguel Servet». Alfonso X El Sabio, 8, 5.º C. 50006 Zaragoza. Correo electrónico: sriteg@salud.aragon.es, segundorite@yahoo.es

**Conclusión:** La corioamnionitis materna incrementa el riesgo de desarrollar HIV grave en los recién nacidos prematuros con una edad gestacional  $\leq 28$  semanas.

©2011 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Corioamnionitis, hemorragia intraventricular, rotura prematura de membranas, recién nacido prematuro, parto prematuro, resultado neonatal

**Conclusion:** Maternal chorioamnionitis increases the risk of developing severe IVH among preterm newborns delivered at  $\leq 28$  weeks of gestation.

©2011 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Chorioamnionitis, intraventricular hemorrhage, premature rupture of the fetal membranes, preterm newborn, premature labor, neonatal outcome

## Introducción

La hemorragia intraventricular (HIV) es una complicación frecuente en los recién nacidos prematuros, a pesar de los avances experimentados en los cuidados intensivos neonatales<sup>1</sup>. La corioamnionitis (infección aguda de las membranas placentarias) se ha implicado como una causa potencial de daño cerebral y parálisis cerebral<sup>2-5</sup>. Además, existe una evidencia creciente de que los recién nacidos prematuros son particularmente vulnerables a los efectos adversos de la corioamnionitis<sup>6</sup>. Los recién nacidos prematuros expuestos a corioamnionitis clínica tienen una morbilidad 2-3 veces mayor en el periodo neonatal<sup>7</sup>. La exposición intrauterina a la infección puede inducir una respuesta inflamatoria fetal, y la elevación de los niveles de citocinas proinflamatorias resultante se ha asociado a una incidencia mayor de partos prematuros y daño pulmonar y cerebral<sup>8,9</sup>. La elevación de estas citocinas inflamatorias se ha asociado a lesiones cerebrales fetales y neonatales, entre las que se incluyen la leucomalacia periventricular (LPV)<sup>7,10</sup> y la HIV<sup>10-12</sup>. Un metaanálisis de estudios observacionales reveló una asociación entre la corioamnionitis clínica y la LPV quística y la parálisis cerebral<sup>13</sup>. Sin embargo, la asociación entre la corioamnionitis y la HIV sigue siendo controvertida en la bibliografía: hay estudios que descartan dicha asociación<sup>10,14,15</sup> y otros que la avalan<sup>1,6,16,17</sup>. A este respecto cabe señalar la importante variabilidad de las poblaciones estudiadas, que incluyen diversos ensayos poblaciones de recién nacidos prematuros con edades gestacionales más avanzadas y, por tanto, con escaso riesgo de desarrollar HIV<sup>10,16,17</sup>.

El antecedente de corioamnionitis se presenta más frecuentemente cuanto menor es la edad gestacional, y es el factor más claramente asociado al riesgo de desarrollar HIV; por ello, la corrección para la edad gestacional puede contribuir a estimar de forma más adecuada la contribución de la corioamnionitis a este trastorno cerebral<sup>16,18</sup>.

El objetivo del presente estudio fue analizar si la corioamnionitis clínica se asociaba a un incremento del riesgo de desarrollar HIV grave (grados III-IV) en los recién nacidos pretérmino más inmaduros con  $\leq 28$  semanas de edad gestacional. Para ello, se excluyó a otros recién nacidos prematuros con mayor edad gestacional y, por tanto, menor probabilidad de desarrollar HIV.

## Material y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyó a todos los recién nacidos pretérmino con  $\leq 28$  semanas de gestación tras el inicio espontáneo del trabajo de parto o rotura prematura de membranas (RPM), durante el periodo comprendido entre julio de 2006 y febrero de 2009, en el Hospital Universitario «Miguel Servet» de Zaragoza. Se excluyó a los recién nacidos con malformaciones congénitas y a los remitidos de otros centros sanitarios tras el parto. Se estableció como corte las 28 semanas de edad gestacional, debido a que en este grupo de edad es más frecuente la HIV.

Se consideró corioamnionitis clínica la presencia de una temperatura  $\geq 38$  °C y dos o más de los siguientes parámetros: taquicardia fetal, dinámica uterina o feto maloliente, sin otro foco de infección; o bien cuando se cumplieran dos de los siguientes criterios: leucocitosis ( $>20.000/\mu\text{L}$ ), aumento de la proteína C reactiva, registro fetal patológico o fiebre superior a 38 °C (criterios ya utilizados en la bibliografía)<sup>14</sup>.

Los datos perinatales recogidos fueron: preeclampsia, RPM, corioamnionitis clínica, embarazo múltiple, administración de esteroides prenatales, tipo de parto (eutócico o cesárea), edad gestacional y peso. Los datos posnatales registrados fueron: puntuación de Apgar al cabo de 1 y 5 minutos, fracción inspirada de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ) máxima y mínima, menor exceso de bases en las primeras 12 horas, necesidad de intubación en las primeras 12 horas, dosis de surfactante exógeno administradas, necesidad de ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) y necesidad de soporte inotrópico.

La HIV grave incluye los estadios 3 y 4 establecidos por Volpe<sup>19</sup>. El grado 1 representa hemorragia de la matriz germinal aislada sin HIV obvia. El grado 2 representa HIV que ocupa entre el 10 y el 50% del área ventricular en un corte parasagital. El grado 3 supone HIV que ocupa más del 50% del área ventricular en el corte parasagital. Finalmente, el grado 4 representa HIV grave asociada a una ecodensidad periventricular o parenquimatosa. Se incluyó el estadio 3 y 4, dado que representan los grados de HIV relacionados con un peor pronóstico desde el punto de vista neurológico en el recién nacido prematuro.

Para establecer la gravedad del recién nacido en las primeras horas de vida, periodo en el que existe un mayor riesgo de desarrollar HIV, se usó el Critical Risk Index for Babies (CRIB), índice

TABLA 1

## Características y variables posnatales

	HIV grave (n= 34)	HIV no grave (n= 83)	p
Edad gestacional (semanas)	25,8 ± 1,3	26,5 ± 1,3	0,016
Peso (g)	895,4 ± 260,7	924,5 ± 228,5	0,540
Cesárea (%)	50,6	64,7	0,346
Apgar 1 min	4,8 ± 2,8	5,4 ± 2,9	0,313
Apgar 5 min	7,4 ± 2,3	7,5 ± 2,8	0,772
CRIB	6,1 ± 4,1	4,5 ± 3,5	0,050
FiO <sub>2</sub> mín, 12 h	35,7 ± 21,8	29,5 ± 15,8	0,100
FiO <sub>2</sub> máx, 12 h	69,8 ± 23,8	54,7 ± 24,9	0,004
Menor exceso de bases 12 h	-6,2 ± 5,5	-3 ± 3,5	0,001
Intubación 12 h (%)	97	79,5	0,017
Surfactante (2% o más dosis)	57,6	39,7	0,087
VAFO (%)	64,7	50,6	0,164
Inotrópicos (%)	73,5	49,4	0,017

CRIB: Critical Risk Index for Babies; HIV: hemorragia intraventricular;  
VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

que puntúa los siguientes parámetros: edad gestacional, peso, presencia de malformaciones congénitas, menor exceso de bases y FiO<sub>2</sub> máxima y mínima en las primeras 12 horas de vida<sup>20</sup>.

Las variables prenatales y posnatales recogidas fueron comparadas entre el grupo que desarrolló HIV grave y el grupo que no presentó este trastorno cerebral en las primeras 72 horas de vida. En el caso de las variables cuantitativas, se utilizó el test de la t de Student cuando la variable seguía una distribución normal, y el test de la U de Mann-Whitney cuando no cumplía dicho requisito. Para las variables cualitativas se utilizó el test de la  $\chi^2$ , así como estimación de la *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación independiente de las variables significativas en el análisis univariante. Un valor de  $p < 0,05$  o un IC que no incluyera la unidad fue considerado estadísticamente significativo.

## Resultados

Se incluyó un total de 117 recién nacidos prematuros. La edad gestacional fue significativamente menor en el grupo que desarrolló una HIV grave ( $p = 0,016$ ), no así en el caso del peso al nacimiento. Un 46,7% en el grupo sin corioamnionitis frente a un 50% en el grupo con corioamnionitis había recibido tanda de esteroides prenatales completa. El tipo de parto y la puntuación de Apgar al nacimiento no presentó diferencias significativas entre los dos grupos. Respecto a la situación clínica de los recién nacidos en las primeras horas de vida, el índice CRIB fue mayor en los que desarrollaron una HIV grave, destacando entre las variables incluidas en dicho índice la necesidad máxima de oxígeno en las primeras 12 horas ( $p = 0,04$ ) y el menor exceso de bases ( $p = 0,001$ ). Los recién nacidos que desarrollaron una HIV grave requirieron con mayor frecuencia intubación en las prime-

TABLA 2

## Diferencias en relación con la presencia de corioamnionitis

	Sin corioamnionitis	Corioamnionitis	p
Edad gestacional (semanas)	26,3 ± 1,3	26,1 ± 1,6	0,364
Peso (g)	915 ± 235,5	918,6 ± 246,2	0,941
Apgar 1 min	5,3 ± 2,9	5 ± 2,9	0,610
Apgar 5 min	7,5 ± 2,2	7,4 ± 2,4	0,704
CRIB	4,9 ± 3,6	5,1 ± 4,2	0,839
FiO <sub>2</sub> mín, 12 h	31 ± 17	32,5 ± 20	0,700
FiO <sub>2</sub> máx, 12 h	59,2 ± 25,4	60,3 ± 25,8	0,832
Menor exceso de bases 12 h	-4 ± 4,1	-4,2 ± 5,1	0,823
Intubación 12 h (%)	85,5	82,4	0,664

CRIB: Critical Risk Index for Babies.

ras horas de vida y, significativamente, un empleo más frecuente de fármacos inotrópicos. En la tabla 1 se resumen las variables al nacimiento y posnatales analizadas en los dos grupos.

Respecto a las condiciones prenatales, únicamente la presencia de corioamnionitis clínica se asoció de forma significativa al desarrollo de HIV grave (OR = 2,66; IC del 95%: 1,14-6,21). Al haberse descrito que la incidencia de corioamnionitis es más alta cuanto menor es la edad gestacional<sup>18</sup>, se comprobó la ausencia de diferencias en la edad gestacional y otras variables estudiadas en los recién nacidos con diagnóstico previo de corioamnionitis y los que no presentaban esta afección. Las diferencias entre los recién nacidos con y sin corioamnionitis se recogen en la tabla 2. Además, el análisis de regresión logística que incluyó las variables significativas confirmó que la corioamnionitis en esta población aumentaba el riesgo de desarrollar HIV grave de forma independiente a otras variables, sobre todo teniendo en cuenta la edad gestacional.

En relación con otras condiciones prenatales, cabe destacar la tendencia, aunque no significativa, de las gestaciones múltiples, así como el efecto protector, tampoco significativo, de los esteroides prenatales. En la tabla 3 se presentan los datos referentes a la asociación de condiciones prenatales con el desarrollo de HIV grave.

## Discusión

La HIV está causada por el sangrado de la matriz germinal primitiva, situación que desaparece con el avance de la edad gestacional. En este estudio, al igual que en otros realizados previamente recogidos en la bibliografía<sup>1,19</sup>, comprobamos que el riesgo de desarrollar HIV grave está claramente asociado a una menor edad gestacional y a la situación clínica, tanto respiratoria como hemodinámica, de los recién nacidos más prematuros. El índice CRIB, que fue desarrollado como un sistema de puntuación para establecer probabilidad de mortalidad en esta población, presenta valores más elevados en los recién nacidos prematuros que de-

TABLA 3

## Condiciones prenatales y HIV grave

	HIV grave	No HIV grave	OR (IC del 95%)
Preeclampsia (%)	5,9	9,6	0,58 (0,12-2,91)
RPM (%)	55,9	38,5	2,02 (0,90-4,53)
Corioamnionitis (%)	44,1	22,9	2,66 (1,14-6,21)
Embarazo múltiple (%)	44,1	26,5	2,19 (0,95-5,04)
Esteroides (%)	35,3	53	0,42 (0,17-1,04)
Cesárea (%)	50,6	64,7	1,47 (0,66-3,27)

IC: intervalo de confianza; HIV: hemorragia intraventricular;  
OR: odds ratio; RPM: rotura prematura de membranas.

sarrollan HIV grave; teniendo en cuenta los parámetros incluidos en dicho índice, esto tiene lugar por la menor edad gestacional y la peor situación respiratoria y metabólica que presentan los recién nacidos prematuros que desarrollan HIV grave.

Distintas condiciones prenatales se han asociado igualmente al riesgo de desarrollar HIV en el recién nacido prematuro. Concretamente el uso de esteroides prenatales, cuyo principal objetivo es inducir la maduración pulmonar, demostró su eficacia en esta población, tal como revela el metaanálisis de Roberts et al.<sup>21</sup>, al disminuir la necesidad de soporte respiratorio, el número de infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida, la incidencia de enterocolitis necrosante, la mortalidad y, en relación con el objetivo de nuestro estudio, una disminución significativa del riesgo de desarrollar HIV (RR= 0,54; IC del 95%: 0,43-0,69; 13 estudios y 2.872 recién nacidos incluidos). Nuestro estudio demuestra una tendencia no significativa, probablemente debido al reducido número de casos incluidos (OR= 0,42; IC del 95%: 0,17-1,04). En relación con otras condiciones prenatales, no se observó asociación con el riesgo de desarrollar HIV grave en el caso de preeclampsia materna ni de gestación múltiple o antecedente de RPM, si bien en estos dos últimos casos se constató una diferencia reseñable aunque no significativa (44,1-26,5 y 55,9-38,5%, respectivamente).

La corioamnionitis fue la única afección prenatal que se asociaba de forma significativa a un incremento del riesgo de desarrollar HIV grave. Como se puede apreciar en la tabla 3, los recién nacidos pretérmino con una edad gestacional  $\leq 28$  semanas presentaban un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar HIV grave si tenían el antecedente de corioamnionitis clínica, en relación con los que no presentaban dicha infección. Además, este hecho es destacable en el análisis univariante, ya que otras variables que presentaron una relación significativa con el riesgo de desarrollar HIV grave, fundamentalmente la edad gestacional y la situación clínica del recién nacido en las primeras horas de vida, no mostraron diferencias respecto al antecedente de corioamnionitis (tabla 2). En cualquier caso, el análisis de regresión logística, que incluyó las variables significativas que podían ser factores de confusión, confirmó la asociación entre esta afección prenatal y el riesgo de desarrollar HIV grave.

En los últimos años se han recogido en la bibliografía diversas comunicaciones sobre la posible asociación entre la corioamnionitis y funisitis con el riesgo de patología neurológica en el recién nacido<sup>22,23</sup>. Probablemente, el hecho más significativo es la asociación

de la corioamnionitis clínica y el desarrollo posnatal de LPV quística y parálisis cerebral, tal como se indica en un metaanálisis de estudios observacionales<sup>13</sup>. Sin embargo, respecto al desarrollo precoz en las primeras horas de vida de una HIV, la cuestión es más controvertida. Es un hecho destacable que buena parte de estos trabajos incluyen también recién nacidos prematuros con mayores edades gestacionales, de 32 e incluso 34 semanas<sup>10,14,16,17</sup>, edades en las que el riesgo de HIV es significativamente menor. Por ese motivo, nuestro interés ha estado centrado en la población más inmadura.

Por otro lado, el grado de administración de esteroides prenatales probablemente puede influir en la valoración de esta asociación. Concretamente, Sarkar et al.<sup>15</sup> no encontraron un riesgo aumentado de HIV precoz en su población de recién nacidos prematuros, y especulaban que la inhibición de la respuesta inflamatoria como consecuencia de la administración de esteroides prenatales en un 93% de sus recién nacidos pudo influir en dicho resultado. En nuestra población una prolongación menor de dicho tratamiento, en la mayoría de los casos al precipitarse el parto sin tiempo para completarlo, pudo influir en que sí se pudiera demostrar la asociación entre corioamnionitis y HIV grave. Existen diversas razones por las que la corioamnionitis se asocia a riesgo de sangrado intraventricular y daño cerebral. La corioamnionitis provoca la liberación de mediadores inflamatorios vasoactivos, que son capaces de alterar la barrera hematoencefálica, provocar adhesión celular intravascular, coagulación y trombosis. Todo ello puede conllevar la aparición de una lesión endotelial dentro de la frágil red de capilares de la matriz germinal, lo que provocaría el sangrado<sup>24,25</sup>. Los mecanismos propuestos de neurotoxicidad asociada a citocinas proinflamatorias son: efecto citotóxico directo en las neuronas y precursores de oligodendrocitos (por producción in situ de citocinas o por paso a través de la barrera hematoencefálica), inducción de la liberación de aminoácidos excitatorios, incremento en la actividad de caspasa que da lugar a un aumento de la apoptosis, anomalías en la cascada de la coagulación e hipotensión fetal<sup>6</sup>. Las citocinas proinflamatorias que se producen como consecuencia de una infección intrauterina se asocian al desarrollo de anomalías ecográficas en los recién nacidos con menos de 28 semanas de gestación<sup>26</sup>. Algunos estudios previos han comunicado que la corioamnionitis se asocia a la sepsis en el recién nacido<sup>7,12,27</sup>, lo que podría contribuir a una exposición continuada a factores inflamatorios de origen neonatal. Martínez et al.<sup>28</sup> demostraron, en una población de mujeres con trabajo de parto y membranas amnióticas intactas, unos niveles incrementados de interleucina 6 en el líquido amniótico, así como una asociación entre dichos niveles y el riesgo de desarrollar LPV y HIV. Por último, se ha sugerido que una predisposición genética a polimorfismos funcionales de citocinas podría desempeñar también un papel en la determinación de qué recién nacidos expuestos a una infección intrauterina desarrollan una lesión cerebral. Nelson et al.<sup>29</sup> encontraron una expresión diferencial de varios polimorfismos en los recién nacidos infectados. Los recién nacidos con polimorfismo de la región promotora del factor de necrosis tumoral alfa presentaron una producción aumentada de citocinas y un riesgo aumentado de RPM.

La corioamnionitis también se ha asociado a la patología respiratoria del recién nacido prematuro. Por un lado, la exposición intrauterina a la infección se ha asociado a un descenso



en la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros, probablemente mediante un aumento endógeno del cortisol fetal, que facilita la maduración pulmonar fetal<sup>30</sup>; sin embargo, a medio plazo los efectos de las citoquinas proinflamatorias inducen daño pulmonar y una mayor incidencia de enfermedad pulmonar crónica<sup>31,32</sup>.

En resumen, en este estudio observacional retrospectivo hemos demostrado que, en nuestra población de recién nacidos más inmaduros, el antecedente de corioamnionitis supone un peor pronóstico neurológico debido al aumento del riesgo de desarrollar HIV grave. Hasta la fecha, sólo los esteroides prenatales han mostrado una cierta capacidad para disminuir esta asociación. Recientemente, un metaanálisis de siete estudios observacionales analizó la seguridad y la eficacia de la administración de esteroides antenatales frente a la sospecha de infección intrauterina<sup>33</sup>. La administración antenatal de esteroides demostró un descenso notable de la incidencia de HIV grave. ■

## Bibliografía

- Vergani P, Patané L, Doria P, Borrón C, Cappellini A, Pezzullo JC, et al. Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta*. 2000; 21: 402-408.
- Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effects of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 1.032-1.035.
- Mehta R, Nanjundaswamy S, Shen-Schwarz S, Petrova A. Neonatal morbidity and placental pathology. *Indian J Pediatr*. 2006; 73: 25-28.
- Resch B, Volland E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Muller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 663-670.
- Versland LB, Sommerfelt K, Elgen I. Maternal signs of chorioamnionitis: persistent cognitive impairment in low-birthweight children. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 231-235.
- Soraisham AS, Singhal N, McMillan D, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200: 372.e1-372.e6.
- Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntre DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 725-729.
- Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174: 1.433-1.440.
- Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 773-779.
- Rocha G, Proença E, Quintas C, Rodrigues T, Guimaraes H. Chorioamnionitis and brain damage in the preterm newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007; 20: 745-749.
- Verma U, Tejani N, Klein S, Reale MR, Beneck D, Figueroa R, et al. Obstetric antecedents of intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth weight neonate. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176: 275-281.
- Ogunyemi D, Murillo M, Jackson U, Hunter N, Alpers B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003; 13: 102-109.
- Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA*. 2003; 290: 2.677-2.684.
- González-Luis G, Jordán García I, Rodríguez-Miguélez J, Botet Mussons F, Figueras A. Patología neonatal en los menores de 1.500 gramos con relación al antecedente de corioamnionitis. *An Esp Pediatr*. 2002; 56: 551-555.
- Sarkar S, Kaplan C, Wiswell TE, Spitzer AR. Histological chorioamnionitis and the risk of early intraventricular haemorrhage in infants born  $\leq 28$  weeks gestation. *J Perinatol*. 2005; 25: 749-752.
- Zanardo V, Vedovato S, Suppiej A, Trevisanuto D, Migliore M, Di Venosa B, et al. Histological inflammatory responses in the placenta and early neonatal brain injury. *Pediatr Dev Pathol*. 2008; 11: 350-354.
- De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2001; 138: 101-104.
- Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190: 147-151.
- Volpe JJ. Intracranial haemorrhage. En: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*. Filadelfia: WB Saunders Company, 2000; 428-493.
- Cockburn F, Cooke RWI, Gamsu HR, Greenough A, Hopkins A, McIntosh N, et al. The International neonatal network. The CRIB (Critical Risk Index for Babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993; 342(8.865): 193-198.
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD004454.
- Rovira N, Alarcon A, Iriando M, Ibáñez M, Poo P, Cusi V, et al. Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2011; 87: 253-257.
- Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res*. 1997; 42: 1-8.
- De Reuck JL. Cerebral angioarchitecture and perinatal brain lesions in premature and full-term infants. *Acta Neurol Scand*. 1984; 70: 391-395.
- Loc HC. The «lost autoregulation hypothesis» and brain lesions in the newborn: an update. *Brain Dev*. 1988; 10: 143-146.
- Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodríguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res*. 2004; 55(6): 1.009-1.017.
- Lau J, Magge F, Qiu Z, Houbé J, Von Dadelszen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 708-713.
- Martínez E, Figueroa R, Garry D, Visintainer P, Patel K, Verma U, et al. Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular haemorrhage. *J Matern Fetal Invest*. 1998; 8: 101-107.
- Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether JK, Lammer E. Genetic polymorphism and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2005; 57: 494-499.
- Watterberg KL, Scott SM, Naeye RL. Chorioamnionitis, cortisol and acute lung disease in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1997; 99: 6E.
- Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2002; 140: 171-176.
- Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996; 97: 210-215.
- Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG*. 2011; 118(2): 113-122.