

Trabajos Originales

CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA Y MORBIMORTALIDAD NEONATAL: APROXIMACIÓN AL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL

M. Inmaculada Rincón Ricote ¹, Fernando Magdaleno Dans ¹, Marta Sancha Naranjo ¹, Félix Omeñaca Teres ¹, Antonio González González. ¹

¹ Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, España.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) es una entidad relacionada con la presencia de inflamación intrauterina y suele asociarse a infección intraamniótica. Su consecuencia más grave es la lesión cerebral y posterior desarrollo de parálisis cerebral. *Objetivo:* Evaluar la relación entre el síndrome de respuesta inflamatoria fetal y el desarrollo de complicaciones neonatales. *Método:* Estudio descriptivo y retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, buscando una aproximación al SRIF desde la corioamnionitis histológica/funiculitis. El grupo de estudio constituido por 35 gestaciones simples pretérmino recogidas durante el primer semestre de 2008 y en las que la anatomía patológica de la placenta y anexos ovulares demostró la presencia de una corioamnionitis histológica y/o funiculitis. *Resultados:* Siete casos (20%) presentaban clínica sospechosa de infección intraamniótica, si bien en 28 gestantes (80%) existían factores de riesgo asociados al síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Mortalidad perinatal en el grupo estudiado fue de 11,4% (4 casos). Sólo en 2 pacientes (5,7%) se pudo relacionar la muerte con el SRIF. En 28 recién nacidos (80%) se encontró algún tipo de patología, siendo la misma inherente a dicho síndrome en 17 casos (48,6%), destacando sepsis neonatal (40%), leucomalacia periventricular (14,3%) y displasia broncopulmonar (5,7%). *Conclusión:* Se comprueba el alto riesgo neonatal del SRIF. El conocimiento de esta condición, abre una serie de controversias diagnósticas y terapéuticas que obliga a una reevaluación de los protocolos actuales de manejo de la amenaza de parto pretérmino y la rotura prematura de membranas de pretérmino.

PALABRAS CLAVE: *Corioamnionitis, parálisis cerebral, leucomalacia periventricular, síndrome de respuesta inflamatoria fetal*

SUMMARY

Background: The fetal inflammatory response syndrome (FIRS) is an entity related to intrauterine inflammation which is commonly associated with intraamniotic infection. The most serious consequence is the neurologic damage and the subsequent development of cerebral palsy. *Aims:* To evaluate the relationship between the fetal inflammatory response syndrome and the development of neonatal complications. *Method:* Descriptive and retrospective study realized in "La Paz" University Hospital of Madrid, looking for an approximation to the FIRS from histologic chorioamnionitis/funisitis. Group of study constituted by 35 single preterm gestations collected during the first semester of 2008 and in which the pathologic anatomy study of the placenta and annexes showed the presence of histological chorioamnionitis and / or funisitis. *Results:* Suspicious clinic was found in 7 cases (20%) but in 28 cases (80%) risk factors associated to

FIRS were present. Perinatal mortality found was 11.4% (4 cases). Only in 2 cases (5.7%) the cause was related with FIRS. Pathology associated was found in 28 newborn (80%), being 17 cases (48.6%) pathology associated with the fetal inflammatory response syndrome, enhancing neonatal sepsis (40%), periventricular leukomalacia (14.3%), and bronchopulmonar dysplasia (5.7%). *Conclusion:* It is verified that FIRS entails a high neonatal risk. The knowledge of this entity opens some diagnostic and therapeutic controversies. Current management protocols of preterm labor and preterm premature rupture of membranes should be revised.

KEY WORDS: *Chorioamnionitis, cerebral palsy, periventricular leukomalacia, fetal inflammatory response syndrome*

INTRODUCCIÓN

La corioamnionitis es la causa más frecuente de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación y se asocia a prematuridad, siendo un motivo importante de morbilidad materna y perinatal (1). Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar parálisis cerebral en recién nacidos pretérmino con corioamnionitis clínica es entre dos y tres veces superior que en ausencia de esta infección (2,3).

El 10-15% de los casos de amenaza de parto pretérmino (APP) tienen un cultivo de líquido amniótico positivo, llegando al 25% cuando se desencadena el parto pretérmino (4). Por otra parte, en las gestaciones pretérmino con rotura prematura de membranas (RPM) el 30-50% tienen una corioamnionitis asociada (5).

Los gérmenes aislados en el líquido amniótico habitualmente son colonizadores de la vagina. Al respecto, en un estudio realizado por Ovalle y cols (6), en 80 pacientes con RPM pretérmino, los autores encuentran que existe infección intramniótica en el 50% de las gestaciones, que ésta es polimicrobiana en el 42% de los casos, y que los micoplasmas son los gérmenes más frecuentes, seguidos de varias especies de estreptococos aeróbicos y anaeróbicos, teniendo escaso protagonismo las bacterias gram negativas y los hongos (Tabla I).

Es también importante destacar que el parto pretérmino es la causa más frecuente de morbimortalidad perinatal, excluyendo las malformaciones, con un importante impacto social y económico (7). Ahora bien, ¿la prematuridad en sí misma conlleva mayor frecuencia de lesiones? o, sin embargo, ¿es el parto pretérmino la respuesta del feto para protegerse de un ambiente intrauterino que le está dañando? En este sentido, numerosas investigaciones sobre el parto pretérmino y la RPM pretérmino sugieren que durante el desarrollo de la infección intrauterina el feto puede responder con la producción intrauterina de una serie de marcadores inflamatorios, tales como citocinas (interleucinas 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral), factor de activación

Tabla I
MICROORGANISMOS AISLADOS EN
PACIENTES CON RPM PRETÉRMINO (6)

Microorganismo	% del total con cultivo de LA (+)
Ureaplasma urealiticum	27 (67,5)
Mycoplasma hominis	6 (15,0)
Streptococcus agalactiae	4 (10,0)
Streptococcus viridans	4 (10,0)
Gardnerella vaginalis	4 (10,0)
Peptostreptococcus	4 (10,0)
Haemophilus influenzae	3 (7,5)
Enterococcus sp.	3 (7,5)
Bacteroides	2 (5,0)
Fusobacterium	1 (2,5)
Candida albicans	1 (2,5)
Flora mixta	17 (42,5)

plaquetario, metaloproteasas y elastasas, que producen daño tisular fetal y que son los responsables, en definitiva, del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Todos estos factores se elevan en el plasma del feto que desarrolla un SRIF, el cual puede afectar tanto a fetos pretérmino como a término, aunque estos últimos presentan un menor desarrollo de factores inflamatorios y morbilidad neonatal (7).

Sin embargo, en un gran número de casos este cuadro es asintomático, fundamentándose su diagnóstico en la demostración de unos niveles de interleucina-6 superiores a 11 pg/ml en plasma fetal (8). Su correlación histológica es la funiculitis y la corioamnionitis (9,10), siendo la funiculitis un factor de riesgo independiente para el desarrollo de parálisis cerebral (OR: 5,5; IC95%: 1,2-24,5) (11).

El SRIF se asocia íntimamente con la existencia de infección intraamniótica, pero entre el 20 y 30% de los fetos con este síndrome tienen cultivos de líquido amniótico negativos. Este hecho supone que

pueden existir otras condiciones capaces de evocar una respuesta inflamatoria fetal sistémica, como pudieran ser la trombosis, isquemia, infecciones por virus o mecanismos inmunológicos (8,12,13).

Se estima que en el 50% de los casos de corioamnionitis se desarrolla un SRIF (14). Ahora bien, el 80% de los mismos cursan de forma asintomática, sólo el 15% de las pacientes con corioamnionitis presentan síntomas de APP y únicamente el 30% de las RPM pretérmino se asocian a un cuadro de corioamnionitis clínica (15). Por tanto, la corioamnionitis clínica es un marcador poco sensible de compromiso infeccioso intrauterino y muchos fetos estarán expuestos a desarrollar un SRIF y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permitan sospecharlo.

El concepto de SRIF sugiere que el proceso fisiopatológico que precede al desarrollo de complicaciones neonatales, tradicionalmente atribuidas a la prematuridad, puede tener su origen antes del parto y podría explicar la asociación entre la presencia de un proceso inflamatorio intrauterino y el desarrollo de sepsis neonatal (16), distrés respiratorio, displasia broncopulmonar (17) y lesiones de la sustancia blanca cerebral, en especial leucomalacia periventricular (LPV) (18), que condiciona el posterior desarrollo de parálisis cerebral hasta en el 60-80% de los casos (19,20). La LPV es una lesión cerebral caracterizada por focos de necrosis en la sustancia blanca próxima a los ventrículos laterales, y aunque clásicamente se consideraba de origen isquémico, recientemente se ha demostrado el papel de la infección en su patogenia (3,18,21,22). En definitiva, las consecuencias más graves del SRIF son las lesiones cerebrales y la consiguiente parálisis cerebral.

Tradicionalmente, se ha considerado que la alta incidencia de secuelas neurológicas asociadas a la prematuridad se debía a una mayor frecuencia de hemorragia intraventricular secundaria a asfixia perinatal. No obstante, cada vez es más discutible la relación causal entre hipoxia fetal y daño neurológico, habiéndose demostrado que el 80% de los casos tienen una base etiológica no relacionada con el parto (infección intramniótica, alteraciones metabólicas, enfermedades neuromusculares, trastornos de la coagulación, enfermedades genéticas, etc.), siendo la hipoxia intraparto sólo responsable de menos del 20% de la morbilidad neurológica (23). Es más, el 75% de las parálisis cerebrales tienen una etiología incierta, siendo mayor su prevalencia cuanto menor es la edad gestacional y la evidencia actual sugiere que el factor de riesgo identificable más importante de parálisis cerebral es el desarrollo de LPV en relación con la exposición a factores inflamatorios intraamnióticos en el

contexto del SRIF (24).

En resumen, desde que en 1978 Nelson y Ellenberg (25) apreciaron que el riesgo de parálisis cerebral en recién nacidos pretérmino era entre 3 y 4 veces superior en los casos de corioamnionitis, numerosos autores han demostrado que existe una clara correlación entre corioamnionitis, LPV y parálisis cerebral (2,3,21,26). Abundando en lo mismo, diferentes publicaciones (18,19,27-30) constatan que las interleucinas mediadoras de la reacción inflamatoria son las responsables del desarrollo de LPV y posterior parálisis cerebral. Así se confirma la hipótesis de Leviton, que postulaba que la infección intrauterina puede desencadenar una reacción inflamatoria que facilite el desarrollo de LPV y el desencadenamiento del parto pretérmino; apreciando, de igual manera, la relación entre parálisis cerebral y parto pretérmino (31).

El objetivo de esta investigación es evaluar la relación entre SRIF y el desarrollo de complicaciones neonatales.

MATERIAL Y MÉTODO

Para evaluar la relación entre el SRIF y el desarrollo de las complicaciones neonatales a las que se asocia, se realizó un estudio en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, buscando una aproximación al SRIF desde la corioamnionitis histológica/funiculitis. Se trata de un análisis descriptivo y retrospectivo, estando el grupo de estudio constituido por 35 gestaciones simples pretérmino recogidas durante el primer semestre de 2008 y en las que la anatomía patológica de la placenta y anexos ovulares demostró la presencia de una corioamnionitis histológica y/o funiculitis. En este sentido, cabe resaltar que en el citado hospital se practica estudio anatomopatológico sistemático de las placentas y anexos ovulares de los partos pretérmino y de aquellas gestaciones con sospecha de corioamnionitis. Se revisaron las historias clínicas de las gestantes y neonatos, analizando los datos epidemiológicos y estudiando el seguimiento del embarazo, parto y evolución del neonato. La información fue procesada mediante el programa informático para bases de datos Microsoft EXCEL y fue analizada mediante el programa estadístico SPSS 12.0 para Windows.

RESULTADOS

De las citadas 35 gestaciones simples, se obtuvieron 35 recién nacidos vivos. De ellos, 26 eran varones (74,3%) y 9 mujeres (25,7%). La edad media gestacional al nacimiento fue de 28+4 semanas, con un rango comprendido entre las semanas 24

y 36+6. El peso medio al nacimiento era de 1.205 g, con un rango entre 604 y 2.335 g. El pH en arteria umbilical fue de 7,28 como media, siendo de destacar que en ningún caso el pH era inferior a 7,05. Con respecto al test de Apgar a los 5 minutos, ningún recién nacido presentó una puntuación inferior a 3.

En cuanto a la clínica materna se refiere, es importante reseñar que 21 gestantes (60%) no presentaban sintomatología alguna. Asimismo, otras 7 embarazadas (20%) mostraban unas manifestaciones clínicas un tanto anodinas e inespecíficas, ya que en 2 casos sólo existía una leucocitosis aislada y 5 mujeres tenían una infección extragenital (urinaria, gastrointestinal o respiratoria). Finalmente, y esto es lo más destacable, sólo 7 gestantes (20%) presentaban una sospecha clínica de corioamnionitis (Figura 1).

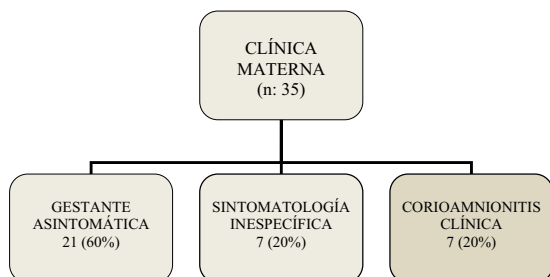


Figura 1. Sintomatología clínica materna.

Diferentes investigadores, (4,6-8,13,20,32), recogen una serie de factores de riesgo asociados a la infección intraamniótica y al SRIF, siendo los principales la RPM pretérmino, la metrorragia del II-III trimestre de causa desconocida, la fiebre de origen desconocido y la APP con bolsa íntegra asociada a determinados factores negativos (gestación menor de 28 semanas, APP refractaria al tratamiento, bolsa prolapsada, foco infeccioso extragenital, portadora de DIU o cerclaje, cérvix menor de 15 mm y analítica sospechosa) (Tabla II).

En el global de la casuística analizada, se encontraron uno o más de estos factores de riesgo en 28 gestaciones, lo que supone el 80% del total, no estando presentes en sólo 7 mujeres (20%). Al correlacionar la existencia o no de factores de riesgo de SRIF y la sospecha o no de corioamnionitis clínica, se aprecia que aquéllos estaban presentes en el 85,7% de las sospechas clínicas de corioamnionitis, aunque también en un porcentaje muy alto, en el 78,6%, de las gestaciones sin evidencia clínica de infección intraamniótica (Figura 2). Esta circunstancia viene a demostrar, en primer lugar, que un alto

porcentaje de corioamnionitis histológicas cursan de manera silente, hecho perfectamente contrastado, y en segundo, que estos factores negativos orientan adecuadamente sobre un mayor riesgo de corioamnionitis y de SRIF, haciendo posible una mejor aproximación diagnóstica, así como una más correcta conducta obstétrica.

De los factores de riesgo estudiados, los más importantes resultaron ser la RPM pretérmino (51,4%), la APP por debajo de la semana 28 (31,4%) y la APP refractaria al tratamiento tocolítico (20%) (Figura 2). En concreto, sobre 13 APP recogidas, en 11 pacientes (84,6%) ésta se producía antes de la semana 28 y en 7 casos (53,8%) no hubo una adecuada respuesta a la tocolisis.

Tabla II
GRUPOS DE RIESGO PARA INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA Y SRIF (4,6-8,13,20,32)

RPM pretérmino

Metrorragia del II-III trimestre de causa desconocida

Fiebre de origen desconocido

APP con bolsa íntegra y factores negativos asociados:

Gestación < 28 semanas

Refractaria al tratamiento

Bolsa prolapsada

Foco infeccioso extragenital

Portadora de DIU o cerclaje

Cérvix < 15 mm

Analítica sospechosa

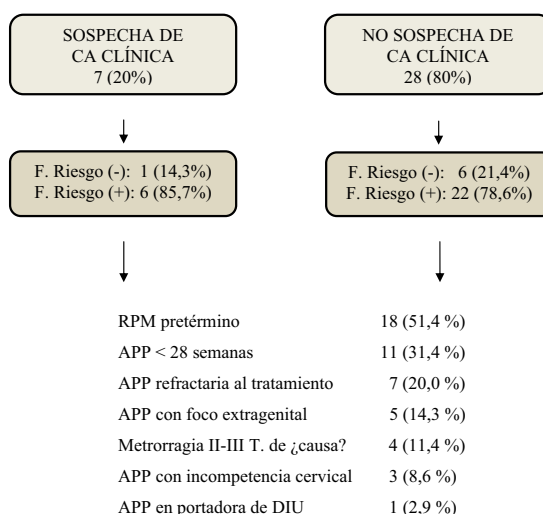


Figura 2. Correlación entre corioamnionitis clínica y factores de riesgo.

Con respecto a la mortalidad perinatal, es de destacar que no se registró ninguna muerte fetal anteparto. Por el contrario, la mortalidad neonatal fue del 11,4%, a expensas de 4 muertes precoces, aunque sólo 2 de las mismas (5,7%) guardaban una relación directa con el SRIF, en el contexto de una corioamnionitis severa. Los otros 2 (5,7%) se debieron a otras patologías (cuadro polimalformativo y complicaciones de la prematuridad extrema, respectivamente).

El estudio de la morbilidad neonatal demostró que sólo 7 (20%) recién nacidos no presentaron complicaciones significativas y que 28 (80%) sí tenían patología asociada (Figura 3). En numerosos neonatos, la morbilidad no era patognomónica de infección intraamniótica e incluía anemia severa (22 casos), membrana hialina (19 casos), hipercogenicidad periventricular (11 casos), hemorragia intraventricular (7 casos) y enterocolitis necrotizante (4 casos). Ahora bien, en casi la mitad de los casos, en concreto en 17 recién nacidos (48,6%), se encontró patología encuadrada dentro del SRIF. En 10 casos (28,6%) existía sepsis neonatal; en 4 (11,4%) sepsis neonatal y LPV; en 2 (5,7%) displasia broncopulmonar, y en 1 (2,9%) LPV aislada.

En definitiva, en la casuística estudiada, la morbilidad asociada al SRIF fue del 48,6%, siendo la mortalidad directamente relacionada con esta patología del 5,7%.

DISCUSIÓN

El análisis de los resultados de este estudio corrobora el carácter subclínico del SRIF, ya que sólo el 20% de las mujeres presentaron sintomatología sugestiva de una infección intraamniótica. Teniendo en cuenta este comportamiento silente de la enfermedad, es evidente que sería de gran

utilidad conocer qué fetos están desarrollando un SRIF. Es más, es importante destacar que no existen pruebas diagnósticas no invasivas que permitan saberlo, puesto que la única opción de diagnóstico de certeza es la obtención de sangre fetal por cordocentesis para determinar concentraciones de factores inflamatorios, como interleucina-6, lo que no parece indicado como conducta habitual.

No obstante, parece sensato el intentar seleccionar determinados grupos de riesgo para la infección intraamniótica y sus complicaciones; grupos que se podrían beneficiar de la realización de una amniocentesis diagnóstica, practicándose cultivo bacteriológico, e incluso medición de los niveles de determinadas interleucinas. Asimismo, el resultado de la amniocentesis sería de gran ayuda para decidir la conducta clínica a seguir. En este sentido, y como ya ha sido expuesto anteriormente, diferentes autores (4,6-8,13,20,32), han establecido cuáles son los principales factores de riesgo de infección intraamniótica y SRIF (Tabla II).

Dichos factores de riesgo estaban presentes en el 80% de las gestaciones englobadas en nuestra casuística, siendo los principales la RPM pretérmino, la APP por debajo de la semana 28 y la APP refractaria al tratamiento tocolítico. Por otra parte, en el estudio se encontraron entre uno y cinco factores de riesgo en el 85,7% de los casos con sospecha de corioamnionitis y en el 78,6% de aquellos en los que no se sospechaba. Estos resultados parecen confirmar la validez de los citados grupos de riesgo y apoyan la utilidad de evaluar mediante amniocentesis los casos con factores de riesgo asociados, puesto que menos del 20% de los embarazos quedarían excluidos del estudio atendiendo a este criterio.

La respuesta inflamatoria sistémica del feto se puede considerar un mecanismo de adaptación fetal de supervivencia frente a un ambiente intrauterino adverso (33). Por ello, se debe tener presente que el feto de pacientes con APP y/o RPM puede padecer un proceso fisiopatológico grave y numerosas veces silente, lo que exige que el manejo clínico de estas entidades sufra una reconsideración, sobre todo en los casos que precisan tocolisis recurrente. En este trabajo, el 54% de los casos de APP no respondieron al tratamiento tocolítico. Esta situación hace aconsejable el reevaluar las indicaciones y protocolos actuales de tocolisis, siendo preciso revisar la conducta clínica habitual en las APP, en especial en casos de RPM pretérmino y APP refractaria al tratamiento, ya que muchas de ellas podrían coexistir con un feto afectado, que podría tener mejor pronóstico fuera del útero a pesar de la prematuridad (7).

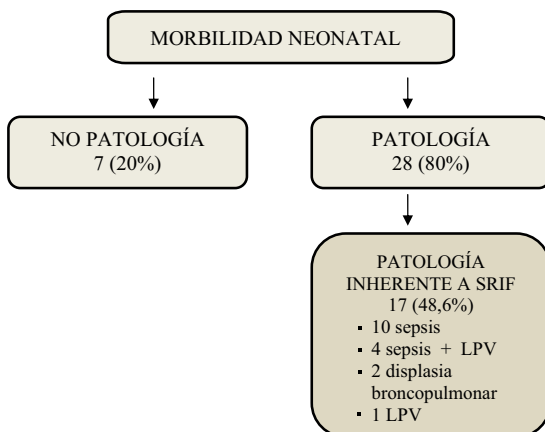


Figura 3. Morbilidad neonatal.

En estos tiempos, en los que la judicialización de la Obstetricia es la norma, la descripción del SRIF posibilita un nuevo enfoque de la etiopatogenia del daño neurológico fetal y neonatal y, desde luego, permite desterrar el mito de que la asfixia intraparto es la causa fundamental de parálisis cerebral. Igualmente, el conocimiento de este síndrome sugiere que la prevención de la parálisis cerebral se ha de llevar a cabo intraútero, ya que el daño neurológico desarrollado en este contexto tiene lugar durante la gestación y previamente al parto.

En varios ensayos (18,19,27-30) se ha demostrado que la elevación de citocinas en el feto está relacionada con el daño neurológico posterior, justificado por un efecto tóxico directo del agente infeccioso y por la respuesta inflamatoria secundaria a la infección intraamniótica, comprobándose (34) que la elevación de interleucina-6 es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LPV. Ahora bien, otros autores (35,36) no han encontrado esta relación, apreciando que los criterios de inclusión no son homogéneos y que las repercusiones varían con la edad gestacional y con la severidad y duración de la corioamnionitis. Además, se ha constatado que el nivel de interleucina-6 sirve para confirmar el diagnóstico, pero sin que su valor absoluto guarde una adecuada correspondencia con la morbilidad neurológica (37).

CONCLUSIÓN

Es importante reseñar que el conocimiento del SRIF abre una serie de controversias diagnósticas y terapéuticas en el terreno de la Obstetricia y obliga a una reevaluación de los protocolos actuales de manejo de la APP y RPM pretérmino. En los momentos actuales, es preciso pensar en su existencia e intentar una aproximación a su diagnóstico, lo que podría conllevar la práctica de un mayor número de amniocentesis. De igual manera, se hace necesaria la modificación de algunas de las estrategias terapéuticas habituales en la APP y RPM pretérmino, que abarcaría aspectos tales como momento de inicio, duración y pauta de antibióticos; indicaciones de la tocolisis y número adecuado de ciclos; asociación de fármacos moduladores de la respuesta inflamatoria; momento de finalización de la gestación; y, finalmente, posibles excepciones a la conducta activa en determinados casos de corioamnionitis subclínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toti P, De Felipe C. Chorioamnionitis and fetal/neonatal brain injury. *Boil Neonate* 2001;79:201-4.
2. Murphy DJ, Sellers S, Mackenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-Control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346:1.449-54.
3. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1.417-24.
4. Romero R, Quintero R, Oyarzun E. Infection and labor: Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:817-24.
5. Romero R, Quintero R, Oyarzun E. Intra-amniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:661.
6. Ovalle A, Gómez R, Martínez R, Rubio R, Valderrama O, Lira P, Romero R. Antibiotic therapy in patients with preterm premature rupture of membranes: a prospective randomized, placebo-controlled study with microbiological assessment of the amniotic cavity and lower genital tract. *J Perinat Neonat Med* 1997;2:123-6.
7. Becker Valdivieso J, Gómez Mora R. Síndrome Inflamatorio Fetal. *Obstetricia y Medicina Materno-Fetal*. Editorial Panamericana. Cabero L, 2007:597-9.
8. Gómez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B, Mazor M, Berry S. The fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.
9. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzi F, Berry SM, Romero R. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Mat Fetal Neonatal Med* 2002;11:18-25.
10. Yoon BH, Romero R, Park JS, *et al*. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1.124-9.
11. Yoon BH, Romero R, Park JS, *et al*. Fetal exposure to an intraamniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675-81.
12. Romero R, Mazor M, Muñoz H, Gómez R. The preterm labor syndrome. *The human endometrium* New York: Annals New York Academy of Sciences: Bullett C, Gudipe E, Flamigni C, 1994:419-29.
13. Gómez R, Galleguillos G, Sáez V, Camus A, González R. Daño neurológico de origen intrauterino: tan lejos, tan cerca. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2000;65:495-503.
14. Gómez R, Ghezzi F, Romero R. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S14-Z32.
15. Gómez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intrauterine infection: clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* 1995;2:281-342.
16. Buck C, Bundschu J, Gallati H. Interleudin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994;93:54-8.
17. Ghezzi F, Gómez R, Romero R. Evidence that the

- injury responsible for the development of bronchopulmonar dysplasia may begin in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:S47.
18. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK. Interleukin 6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesion associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1.433-40.
 19. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gómez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin 6, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):19-26.
 20. Gómez R. Infección intrauterina y daño neurológico fetal. *Parto Prematuro*. Editorial Médica Panamericana: Cabero L., 2004:77-82.
 21. Bejar R, Woxniak P, Allard M, *et al*. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:357-63.
 22. Leviton A, Paneth N, Reuss L, *et al*. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999;4:566-575.
 23. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley FJ. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy. The Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1.554-8.
 24. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110(20):124-7.
 25. Nelson KB, Ellenberg JH. Epidemiology of cerebral palsy. *Adv Neurol* 1978;19:421-35.
 26. Dammann O, Allred EN, Veelken N. Increased risk of spastic diplegia among very low birth weight children alter preterm labor or prelabor rupture of membranes. *J Pediatr* 1998;132:531-5.
 27. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM; Walsh E, Kohler S, Satyanarayana G, *et al*. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2003;53:600-7.
 28. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1996;174:1.433-40.
 29. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, *et al*. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:406-11.
 30. Deguchi K, Mizuguchi M, Takashima S. Immunohistochemical expression of tumor necrosis factor alpha in neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol* 1996;14:13-6.
 31. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the Messing link? *Dev Med Child Neurol* 1993;95:553-8.
 32. Gómez R, Romero R, Nien JK. Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. *J Matern Fetal Neonat Med* 2005;18:31-7.
 33. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC, Blackwell SC, Yoon BH, Gomez R. Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1.178-82.
 34. Martínez E, Figueroa R, Garry D, *et al*. Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Investig* 1998;8:101-7.
 35. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Pääkkö E, Kingsmore S, Vainionpää T, *et al*. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatric Res* 2006;59:478-83.
 36. Wu IW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. *JAMA* 2000;284(11):1.417-24.
 37. Samper Villagrasa, Rodríguez Martínez G, Ventura Faci MP, Lasierra Díaz MP, Larrad Mur L, Pérez González JM. Corioamnionitis materna y riesgo neurológico en el recién nacido pretérmino. *Acta Pediatr Esp* 2008;66(4):176-80.
-