



Universidad
Zaragoza



TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y
AMBIENTALES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO
(NUTRENVIGEN G+D FACTORS)

LINEA DE INVESTIGACIÓN: INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN PEDIATRÍA

**IMPACTO DE LA CORIOAMNIONITIS EN LA EVOLUCIÓN DEL RECIÉN NACIDO
DE MUY BAJO PESO: ESTUDIO DE COHORTES HISTÓRICO**

**IMPACT OF CHORIOMANIONITIS ON THE EVOLUTION OF VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS:
AN HISTORICAL COHORT STUDY**

HOSPITAL MATERNO-INFANTIL MIGUEL SERVET (ZARAGOZA)

TUTORES

SEGUNDO RITE GRACIA
DNI 29109271B
MARÍA PILAR SAMPER VILLAGRASA
DNI 17851169H

ALUMNO

JOSÉ JAVIER JAULÍN PUEYO
DNI 25359168N

CURSO ACADÉMICO 2021-2022

LOS TUTORES ACADÉMICOS DAN EL VISTO BUENA PARA LA
EVALUACIÓN DE ESTE TRABAJO TRAS SU REVISIÓN.

SEGUNDO RITE GRACIA
DNI 29109271B

MARÍA PILAR SAMPER VILLAGRASA
DNI 17851169H

FIRMA DEL ALUMNO

José Javier Jaulín Pueyo

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	6
Justificación	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
Diseño del estudio	13
Análisis estadístico	15
Aspectos éticos	16
RESULTADOS	17
Estudio descriptivo	17
Análisis univariante	29
Análisis multivariante	36
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45

1. RESUMEN

Introducción: La corioamnionitis es la inflamación de las membranas y el corion placentario. Aunque su incidencia en la literatura es heterogénea, se estima que afecta al 4% de todas las gestaciones. Su etiología puede ser tanto infecciosa, como exclusivamente inflamatoria, siendo la fiebre el signo guía. La repercusión de esta entidad en el periodo neonatal no ha sido todavía esclarecida.

Objetivos: Conocer las características clínicas de los recién nacidos de muy bajo peso con antecedentes de corioamnionitis clínica, analizar la influencia de la corioamnionitis en la evolución de los pacientes y comparar los resultados con la literatura disponible.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional, de cohortes histórico. Se han recogido datos epidemiológicos, clínicos y analíticos de la muestra; compuesta por recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento (<1500 gramos), que ingresaron de 2016 a 2019 en la Unidad de Neonatología. Estos datos se han tratado mediante análisis bivariante y multivariante para obtener los resultados.

Resultados: Con una muestra de 311 casos en la que el 13% de los pacientes cumplía criterios clínicos de corioamnionitis; se comprobó asociación de esta con la displasia broncopulmonar (RR 1,97; p0,01), el ductus arterioso persistente (RR 1,77; p0,01), la hemorragia intraventricular (RR 1,69; p0,01) y la retinopatía del prematuro tributaria de tratamiento (RR 5,06; p0,00). El modelo multivariante no mostró que la corioamnionitis clínica fuera un factor de riesgo independiente

Conclusiones: La corioamnionitis clínica en nuestro medio no resultó ser un factor de riesgo independiente para la patología neonatal estudiada.

Palabras clave: “corioamnionitis”, “muy bajo peso al nacimiento”, “displasia broncopulmonar”, “ductus arterioso persistente”, “hemorragia intraventricular”.

1. ABSTRACT

Background: chorioamnionitis is defined as the inflammation of membranes and chorion of the placenta. Although its incidence across the literature is heterogeneous, it is estimated that it affects 4% of all pregnancies. Its etiology can be infectious or purely inflammatory, fever being the guiding sign. The repercussion of this entity in the neonatal period remain unclear.

Objectives: to describe the clinical characteristics of very low birth weight newborns with a history of clinical chorioamnionitis, to analyze the influence of chorioamnionitis in their clinical evolution and to compare the results with the available literature.

Methods: an observational, historical cohort study was developed. Epidemiological, clinical and analytical data was collected from a sample composed of very low birth weight newborns (<1500 grams), that were admitted in the Neonatology Unit. This data was treated with bivariate and multivariate analysis to obtain the results.

Results: 13% of patients from the 311 patients sample met clinical chorioamnionitis criteria. Association with bronchopulmonary displasia (RR 1,97; p0,01), patent ductus arteriosus (RR 1,77; p0,01), intraventricular hemorrhage (RR 1,69; p0,01) and retinopathy of prematurity that requires treatment (RR 5,06; p0,00) was found. Multivariate analysis did not show chorioamnionitis as an independent risk factor.

Conclusions: Clinical chorioamnionitis is not an independent risk factor for the studied neonatal pathology in our environment.

Keywords: “chorioamnionitis”, “very low birth weight”, “bronchopulmonary dysplasia”, “patent ductus arteriosus”, “intraventricular hemorrhage”.

2. ABREVIATURAS

RR: riesgo relativo

IIA: infección intraamniótica

RPM: rotura prematura de membranas

NICHD: *National Institute of Child Health and Human Disease*

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

CEICA: Comité Ético de Investigación Científica de Aragón

GI: grados de libertad

Sig: significación (estadística)

EG: edad gestacional

IC: intervalo de confianza

HTA: hipertensión arterial

TTO: tratamiento

QX: quirúrgico

DBP: displasia broncopulmonar

ROP: retinopatía del prematuro

HIV: hemorragia intraventricular

LPV: leucomalacia periventricular

SP: sala de partos

DAP: ductus arterioso persistente

NPT: nutrición parenteral

3. INTRODUCCIÓN

• 3.1 Antecedentes

- Corioamnionitis: definición y epidemiología

La corioamnionitis se define como la inflamación de las membranas y corion placentario. Resulta común en la literatura encontrar otros conceptos similares, como infección intraamniótica (IIA) o inflamación y/o infección intrauterina (la denominada “triple I”), que son cada vez más aceptados en la literatura para referirse a lo que, en definitiva, supone una agresión intrauterina capaz de activar una respuesta inflamatoria materno-fetal. **(1)**

La incidencia descrita en la literatura varía entre los distintos estudios, fundamentalmente por el uso de distintos criterios diagnósticos. Se estima, según las últimas revisiones sistemáticas, una incidencia global de en torno al 4% de todas las gestaciones. En concreto, podemos encontrar en la literatura que la corioamnionitis está detrás de hasta el 40-50% de los casos de prematuridad. Este porcentaje aumenta si analizamos el subgrupo de gestaciones en las que se ha producido una rotura prematura de membranas (RPM). Incidiendo en la prematuridad, se ha encontrado una relación clara e inversamente proporcional entre las semanas de edad gestacional y la incidencia de corioamnionitis. **(1-3)**

- Corioamnionitis: fisiopatología y clínica

Aunque normalmente se define como un proceso agudo, se ha planteado la posibilidad de que en algunos casos esté presente como una condición crónica subclínica que se convierta en sintomática con ciertos desencadenantes o al alcanzar etapas concretas de la gestación. **(2)**

Centrándonos en la causa infecciosa, la principal vía descrita es la ascendente, con la flora cervico-vaginal y enteral como responsable directa y presentando una tasa de infección polimicrobiana significativa (aproximadamente un 30%). Como agentes etiológicos de este proceso encontramos a los géneros *Ureaplasma* y *Mycoplasma* y; en menor medida, bacterias gram negativas o anaerobias como *Gardnerella vaginalis*, el género *Bacteroides*, etc. **(1-4)**

Otras vías descritas en esta entidad son la hematógena por bacteriemia materna (siendo *Listeria monocytogenes* uno de los agentes más importantes) o la inoculación por procesos invasivos. **(1)**

En la corioamnionitis están implicados tanto factores protectores (barrera anatómica, células del sistema inmune presentes en las membranas, flora local, etc.), como factores de riesgo. Estos últimos, en especial la rotura prematura de membranas amnióticas, han sido más estudiados, si bien lo más aceptado es una relación causa-efecto bidireccional entre la RPM y la corioamnionitis. Esto se explicaría por la mayor susceptibilidad de infección por vía ascendente una vez se eliminase la barrera anatómica que constituyen las membranas, mientras que una infección local induciría el parto y/o la rotura de membranas a través de una respuesta inflamatoria materno-fetal.

(1)

Pese a la importancia de las infecciones como etiología de la corioamnionitis, la incidencia de casos de inflamación sin infección no es despreciable (siendo más frecuente en ciertos subgrupos), además de presentar una tasa de efectos adversos similar según la literatura. En el extremo opuesto se encontraría la colonización microbiana de la cavidad amniótica o la placenta que no constituye una agresión infecciosa en sí misma, la cual se describe en varios trabajos, en menos de un 1% de las gestaciones a término sin trabajo de parto. **(2,4)**

La clínica más frecuentemente asociada a esta entidad consiste en fiebre, leucocitosis, taquicardia materna y/o fetal, endurecimiento uterino y exudado purulento a través del canal del parto (1).

- Corioamnionitis: diagnóstico y manejo

La prevalencia de la sintomatología se ha utilizado para establecer los criterios diagnósticos de la “corioamnionitis clínica” y, aunque estos varían entre instituciones y según las distintas guías, la fiebre es un elemento indispensable para el diagnóstico que tiene que ir acompañado de al menos otro de los hallazgos esperados (leucocitosis, taquicardia fetal, líquido purulento, etc.). **(1)**

Existen distintos sistemas de gradación para clasificar la gravedad de este proceso, siendo el más utilizado el de Redline et al.; que emplea estadios para describir la progresión anatómica y distintos grados según la intensidad inflamatoria. **(4)**

Con el fin de aumentar la fiabilidad de la que partimos con un diagnóstico puramente clínico, este debería confirmarse mediante un análisis del líquido amniótico o, idealmente y como gold standard por ser la prueba más sensible, un análisis histológico en el que se aprecie infiltración neutrofílica. **(1-4)**

Independientemente de la causa y de la gravedad de la enfermedad, el manejo pasa por el uso de antibióticos y la inducción del parto para frenar los efectos que potencialmente podría tener dicha agresión mantenida en el tiempo tanto para la madre como para el feto. En este último, algunas de las potenciales repercusiones que se siguen estudiando en la actualidad serían el aumento en

la incidencia de distrés y/o asfixia, sepsis temprana, neumonía, meningitis, hemorragia intraventricular o de matriz germinal y muerte fetal. **(1)**

- Patologías con posible relación con la corioamnionitis

A continuación introducimos las patologías relacionadas con el desarrollo postnatal más relevantes en nuestro estudio, siendo todas ellas más prevalentes en el subgrupo de pacientes que hemos escogido para obtener nuestra muestra (recién nacidos pretérmino o de muy bajo peso al nacimiento):

- **Displasia broncopulmonar:** es un tipo de enfermedad pulmonar crónica de inicio en el periodo neonatal y que supone la patología más frecuente asociada a la prematuridad. Se produce debido a una interrupción del desarrollo normal del pulmón. Su definición y clasificación según escalas de gravedad ha sido objeto de estudio y revisiones y, actualmente, se considera criterio diagnóstico de consenso, según la NICHD (*National Institute of Child Health and Human Disease*), a la necesidad de al menos oxigenoterapia suplementaria (sin necesidad de soporte ventilatorio) a los 28 días de vida. El estadiaje que hemos utilizado para nuestro estudio se basa en la necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad postmenstrual (o al momento del alta en aquellos pacientes con más de 32 semanas de edad gestacional), considerando como formas moderadas aquellas que requieren menos de un 30% de fracción inspiratoria de oxígeno y graves las que necesitan más soporte. Según las revisiones de los últimos años, aproximadamente el 40% de los recién nacidos de menos de 1000 gramos al nacimiento desarrollan displasia broncopulmonar, englobándose el 97% de los casos de esta enfermedad entre los recién nacidos de menos de 1250 gramos de peso al nacimiento. **(5-7)**

En cuanto a la fisiopatología, se han encontrado cambios anatomopatológicos asociados como: menor septación de los sacos alveolares (los alveolos terminan siendo de mayor tamaño y con menor superficie de intercambio gaseoso), aumento del grosor de la capa muscular de las arteriolas pulmonares, distribución anormal de los capilares, aumento de la proporción de tejido intersticial, etc. Estos hallazgos se engloban en lo que se conoce en la literatura como “nueva displasia broncopulmonar” (término utilizado a raíz de la introducción del surfactante y de la mejora en el soporte respiratorio por los cambios en la fisiopatología de esta enfermedad) y tienen su origen en la disrupción de las fases canalicular y sacular del desarrollo alveolar. **(5,8)**

Entre los posibles factores de riesgo sugeridos, la corioamnionitis es uno de los más controvertidos por la disparidad de los resultados debida sobre todo a la heterogeneidad de los estudios realizados hasta la fecha. La fisiopatología propuesta a través de esta entidad se basa en

la presencia de citoquinas proinflamatorias que acelerarían el desarrollo pulmonar intraútero, protegiendo del distrés respiratorio precoz tras el parto, pero siendo perjudiciales a largo plazo por su relación con enfermedades pulmonares crónicas. **(5-8)**

- **Sepsis neonatal:** tanto la sepsis neonatal precoz, como la sepsis neonatal tardía (clasificadas según un punto de corte a las 72 horas de vida), se han asociado en distintos estudios con la presencia de infección antenatal como factor de riesgo. **(9)** Este tipo de infección sistémica y la respuesta inflamatoria desencadenada tienen una importante repercusión tanto en la tasa de mortalidad neonatal como en la de secuelas neurocognitivas. **(10)**

Los agentes etiológicos responsables de la sepsis precoz y la tardía difieren de forma significativa; en el caso de la infección precoz, adquirida antes o durante el parto, las bacterias más comunes son las presentes en el tracto genitourinario (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*). Para las sepsis tardías, la fuente de infección más frecuente es la nosocomial, siendo las bacterias Gram positivas (en concreto *Staphylococcus coagulasa negativo*) las que producen la mayoría de estas infecciones. **(10)**

El manejo de esta patología continúa suponiendo un reto incluso en los países más desarrollados, tanto diagnóstico por la inespecificidad de la clínica y de muchos parámetros de laboratorio, como terapéutico por la necesidad de una cobertura amplia y a la vez de no generar resistencias antibióticas.

- **Ductus arterioso persistente:** esta estructura vascular, que une la arteria pulmonar y la aorta creando un cortocircuito y que normalmente se oblitera tras el nacimiento, puede persistir sobre todo en recién nacidos pretérmino y ante patologías respiratorias postnatales. Las consecuencias de este “*shunt*” postnatal son fundamentalmente hemodinámicas y respiratorias; se ha descrito que en casos graves puede llegar a provocar edema o hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, etc. **(11)**

El diagnóstico y la valoración del ductus arterioso persistente se realizan mediante ecocardiografía, pudiendo valorar según sus características anatómicas y las repercusiones hemodinámicas del mismo la administración de tratamiento médico o incluso la necesidad de intervención quirúrgica si la opción anterior falla.

La relación con la corioamnionitis como posible factor de riesgo continúa siendo controvertida dada la heterogeneidad de la metodología de los estudios publicados, los cuales proyectan resultados dispares.

- **Hemorragia intraventricular:** asociada de forma muy estrecha a la hemorragia de la matriz germinal por la íntima relación anatómica, es una de las principales causas de patología neurológica y de mortalidad en el recién nacido. La matriz germinal es una estructura cerebral localizada entre el núcleo caudado y el tálamo, a la altura del foramen de Monro. En prematuros, la principal causa de hemorragia intraventricular es el sangrado de los pequeños vasos sanguíneos en esta localización; lo cual difiere del origen predominante en recién nacidos a término, más frecuente en los plexos coroideos. **(12,13)**

Esta patología puede clasificarse en cuatro grados de gravedad que dependen de la extensión de la hemorragia, la afectación de sustancia blanca y la distensión del sistema ventricular. En el grado I, la hemorragia se encuentra confinada a la matriz germinal o supone un 10% del volumen ventricular. En el grado II la ocupación supone entre un 10% y un 50% del volumen ventricular. La ocupación de más de la mitad del volumen ventricular o la presencia de distensión aguda de los ventrículos son los criterios del grado III. El infarto hemorrágico periventricular de sustancia blanca, asociado a una hemorragia de volumen importante, constituye el grado IV en esta clasificación. A su vez, estas hemorragias pueden clasificarse en unilaterales o bilaterales independientemente del grado de gravedad. **(12,13)**

Se han descrito como principales elementos implicados en la fisiopatología de esta entidad tanto la inmadurez estructural de la matriz germinal en recién nacidos prematuros, como las alteraciones en la circulación cerebral debidas a distintas noxas. **(13)** Según las últimas revisiones, los principales factores de riesgo para el desarrollo de la hemorragia intraventricular son la edad gestacional y el peso al nacimiento (con una relación en ambos casos inversamente proporcional). Al igual que con otras entidades como la displasia broncopulmonar o el ductus arterioso persistente, la asociación con la corioamnionitis como factor de riesgo ha sido estudiada en múltiples ocasiones aunque todavía en la actualidad los resultados son poco esclarecedores. **(12)**

- **Retinopatía de la prematuridad:** es una enfermedad íntimamente relacionada con la prematuridad, debida a una alteración en la proliferación vascular normal de la retina en el recién nacido prematuro. Esta disrupción se produce en dos tiempos: el primero por una agresión de los vasos en formación que puede ser debida a distintas causas (hipotensión, hipoxia, hiperoxia, etc.); el segundo, por un desarrollo aberrante de los vasos preexistentes tras la agresión inicial (neovascularización), con una permeabilidad aumentada que puede desembocar en edema o incluso hemorragia retiniana. Por ello, es la principal causante de secuelas oftalmológicas en el recién nacido. **(14)**

Tal como está descrito en las últimas revisiones sistemáticas, la incidencia de esta patología es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento de los recién nacidos. La necesidad de tratamiento está condicionada por la gravedad de los signos observados en el fondo de ojo y por la localización de los mismos; la presencia de signos plus en la zona central de la retina, un estadio 3 o un estadio 2 con signos plus en la zona media (zona II) de la retina son criterios para aplicar tratamiento. **(14)**

• 3.2 Justificación del trabajo

Este estudio analiza la posible repercusión de la corioamnionitis materna en una población cuya supervivencia ha aumentado a lo largo de los últimos años y por tanto se ha hecho más prevalente: los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento.

Tanto la fisiopatología de la corioamnionitis, como las consecuencias que puede acarrear dicha agresión al feto, han sido analizadas en numerosos estudios con resultados dispares debido a factores de confusión, diferencias en los criterios diagnósticos, etc. Por ello, persiste la incertidumbre de en qué medida este antecedente influye en la incidencia y gravedad de ciertas patologías durante el periodo neonatal.

Creemos, por tanto, que este trabajo tiene una importante relevancia y las conclusiones que obtengamos del mismo además de dar respuesta a estas cuestiones, puede ayudar a conocer el impacto que en nuestra población tiene esta entidad y contribuir a mejorar la información prenatal a las familias.

4. OBJETIVOS

- 4.1 Objetivo general

Analizar la relación, en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, entre la corioamnionitis como posible factor de riesgo independiente y diversas patologías específicas del recién nacido prematuro.

- 4.2 Objetivos específicos

- Realizar un estudio descriptivo de las características de los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento en nuestro medio durante los últimos años.
- Determinar si, entre las variables recogidas en el estudio, alguna de ellas podría actuar como factor de riesgo o protector para el desarrollo de corioamnionitis.
- Analizar mediante análisis bivariante la influencia de la corioamnionitis en las variables seleccionadas en el estudio.
- Realizar modelos de análisis multivariante con el fin de establecer si la corioamnionitis constituye un factor de riesgo independiente de patología específica del recién nacido prematuro.
- Comparar los resultados obtenidos con los descritos en la literatura.

- 4.3 Hipótesis del estudio

La corioamnionitis, dada su naturaleza inflamatoria-infecciosa, funciona como factor independiente condicionando la evolución de diversas patologías neonatales que están relacionadas también con la prematuridad.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

• 5.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico-observacional, de cohortes retrospectivo o “histórico”, en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza. Para el mismo no se han llevado a cabo procedimientos asistenciales o experimentales.

• Población a estudio

La población de estudio fue todos los pacientes recién nacidos con muy bajo peso al nacer ingresados en la Unidad de Neonatología del HUMS desde enero de 2016 hasta diciembre de 2019, independientemente del motivo de ingreso.

Se empleó como criterio de inclusión:

- Recién nacido con edad gestacional al nacimiento comprendida entre 23+0 y 37+6 semanas de edad gestacional.
- Bajo peso al nacer (menos de 1500 gramos)
- Ingreso en la Unidad de Neonatología del hospital

Aquellos pacientes de los que no se disponía toda la información necesaria, fueron excluidos del estudio.

Se utilizó como fuente de información la base de datos de pacientes elaborada por la Unidad de Neonatología desde 2016 con los datos registrados en el programa Neosoft®

• Variables y recogida de datos

Todos los datos utilizados en este estudio fueron recogidos de la base de datos de la Unidad de Neonatología de nuestro hospital (Neosoft). Los datos pertenecen al periodo de tiempo entre enero de 2016 y diciembre de 2019. A continuación se enumeran las variables escogidas para la elaboración de la base de datos de este estudio:

→ **Variables categóricas:**

- Sexo: (Varón/Mujer).
- Hipertensión materna: (Sí/No). Independientemente de momento de inicio y grado.

- Diabetes materna: (Sí/No). Independientemente de momento de inicio y grado.
- Rotura prematura de membranas prolongada: (Sí/No). Más de 18 horas de evolución de la RPM antes del parto.
- Gestación múltiple: (Sí/No). Independientemente del número de fetos.
- Corioamnionitis: (Sí/No). Se codificó esta variable en función del cumplimiento de los criterios clínicos más utilizados y ya explicados en el apartado de Antecedentes.
- Administración de corticoides prenatales: (Sí/No).
- Administración de tanda completa de corticoides: (Sí/No). Independientemente del número de tandas.
- Tipo de parto: (Vaginal/Cesárea). Independientemente de la causa.
- Necesidad de intubación en sala de partos: (Sí/No). Independientemente de la causa.
- Necesidad de adrenalina en sala de partos: (Sí/No). Independientemente de la causa.
- Necesidad de surfactante: (Sí/No). Independientemente del momento de administración.
- Tratamiento médico de ductus arterioso persistente: (Sí/No). Independientemente del fármaco administrado.
- Sepsis tardía: (Sí/No). Para sepsis de comienzo tras cumplir las 72 horas de vida.
- Necesidad de transfusión: (Sí/No). Independientemente del momento de administración.
- Exitus: (Sí/No).
- Diagnóstico de displasia broncopulmonar a los 28 días de vida: (Sí/No).
- Diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada/grave: (Sí/No). Para displasia broncopulmonar que precisa soporte respiratorio a partir de las 36 semanas de edad gestacional corregida.
- Necesidad de tratamiento por retinopatía de la prematuridad: (Sí/No). Independientemente del tratamiento y del momento de inicio.
- Presencia de hemorragia intraventricular: (Sí/No).
- Hemorragia intraventricular de grado III o IV: (Sí/No).
- Presencia de leucomalacia periventricular: (Sí/No).

→ Variables cuantitativas:

- Edad gestacional: codificada como cuantitativa discreta (en semanas) o continua (con decimales, edad gestacional única).
- Peso al nacimiento: en gramos.
- Puntuación en test de Apgar: al minuto 1 y 5.
- Dosis administradas de surfactante.
- Horas de ventilación recibidas.
- Horas de oxigenoterapia recibidas.
- Número de transfusiones recibidas.
- Días de nutrición parenteral.
- Días de estancia total en la Unidad de Neonatología.
- Días de estancia en UCI.
- Índice CRIB, constantes y valores analíticos al ingreso (glucemia, hematocrito, temperatura, etc.).

- **5.2 Análisis estadístico**

La información recogida se utilizó para elaborar una base de datos en formato de hoja de cálculo de *Microsoft® Excel*. El tratamiento estadístico de los datos recogidos se realizó mediante el programa *SPSS Statistics® v28.0*.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todos los casos recogidos, tanto de las variables categóricas, como de las cuantitativas. Para las categóricas, se recogieron las frecuencias y los porcentajes en tablas de frecuencias y se elaboraron gráficos sectoriales para ilustrar los resultados. En cuanto a las cuantitativas, se realizaron pruebas de normalidad (test de Shapiro-Wilk) para comprobar el tipo de distribución de la muestra para cada variable, calculando posteriormente media y desviación típica para las que cumplían el supuesto de normalidad y mediana y rango intercuartílico para las que no lo cumplían.

Posteriormente se realizó un análisis descriptivo por subgrupos en función de la presencia o no de corioamnionitis. Se realizaron tablas de contingencia para comparar las variables categóricas en ambos subgrupos y establecer diferencias estadísticamente significativas mediante Chi-cuadrado. Asimismo se calculó el riesgo relativo atribuible a estas diferencias. La comparación de medias de las variables cuantitativas se realizó mediante la t de Student en el caso de igualdad de varianzas

y t de Welch para varianzas desiguales. Se estableció que para alcanzar significación estadística el valor p en contraste de hipótesis debía ser menor a 0,05.

Se escogieron cinco variables con mayor relevancia clínica y en las que se comprobó relación estadísticamente significativa con la corioamnionitis en el análisis bivariante: displasia broncopulmonar a los 28 días de vida, necesidad de tratamiento de ductus arterioso persistente, hemorragia intraventricular, hemorragia intraventricular de grados III-IV y necesidad de tratamiento de la retinopatía de la prematuridad. Para estas variables, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, con el fin de comprobar si la corioamnionitis seguía siendo un factor de riesgo independiente tras incluir posibles factores de confusión en el modelo. Para valorar la robustez de cada modelo se emplearon tests de bondad de ajuste (R de Nagelkerke y prueba de Hosmer-Lemeshow).

- **5.3 Aspectos éticos**

Como análisis riesgo/beneficio previo al inicio del estudio y, tal como trasladamos al comité ético de investigación científica de nuestra comunidad autónoma; consideramos que este estudio no supone ningún riesgo para la integridad o la privacidad de los pacientes, ya que no se realiza ninguna intervención ni se conservan datos identificativos una vez ha sido construida la base de datos.

Este estudio ha recibido el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Científica de Aragón (CEICA) en su reunión del día 23 de febrero de 2022 (Acta nº 04/2022).

6. RESULTADOS

• 6.1 Estudio descriptivo de la muestra

Para establecer las medidas adecuadas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas, se realizaron los test de normalidad correspondientes.

Tabla 1. Pruebas de normalidad para las variables cuantitativas recogidas.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EG ÚNICA	,051	299	,057	,991	299	,059
HORAS VENTILACIÓN	,362	299	,000	,398	299	,000
HORAS OXIGENOTERAPIA	,251	299	,000	,702	299	,000
ESTANCIA TOTAL	,119	299	,000	,931	299	,000
ESTANCIA UCI	,129	299	,000	,868	299	,000
PESO NACIMIENTO	,086	299	,000	,949	299	,000
DOSIS SURFACTANTE	,339	311	,000	,729	311	,000

gl: grados de libertad. Sig.: significación estadística

- Edad gestacional: la edad gestacional es la única variable cuantitativa analizada que sigue una distribución normal. La media de la muestra es de 29,5 semanas de edad gestacional, con una desviación estándar de 3,05 semanas.

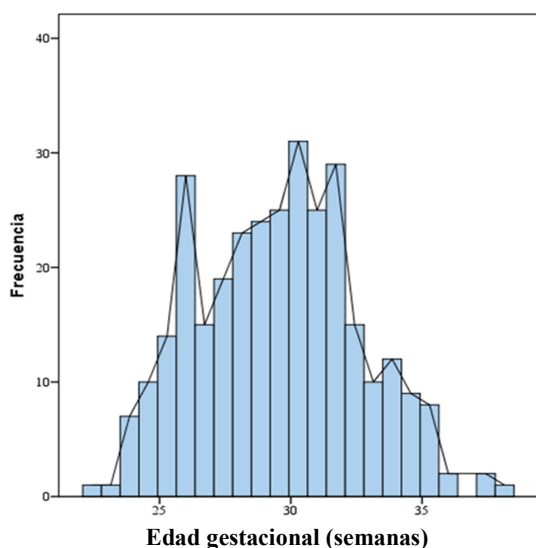


Figura 1. Histograma y polígono de frecuencias: distribución de la edad gestacional (n=311)

Tabla 2. Análisis descriptivo de la edad gestacional de la muestra.

		Estadístico	Error típ.	
EG ÚNICA	Media	29,515	,173	
	IC 95%	Inf	29,175	
		Sup	29,855	
	Varianza	9,280		
	Desv. típ.	3,046		

EG: edad gestacional. IC: intervalo de confianza.

- Sexo: 151 recién nacidas mujeres (48,55%) frente a 160 recién nacidos varones (51,45%).

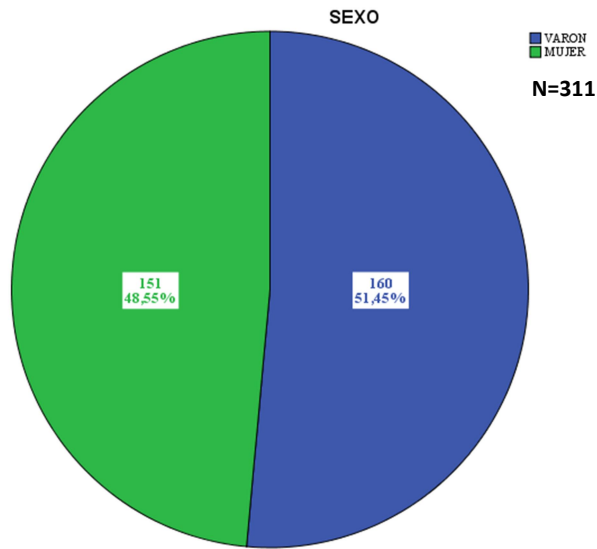


Figura 2. Gráfico de sectores. Distribución por sexo de la muestra.

- Corioamnionitis: se registraron 41 casos de corioamnionitis clínica (13,18%).

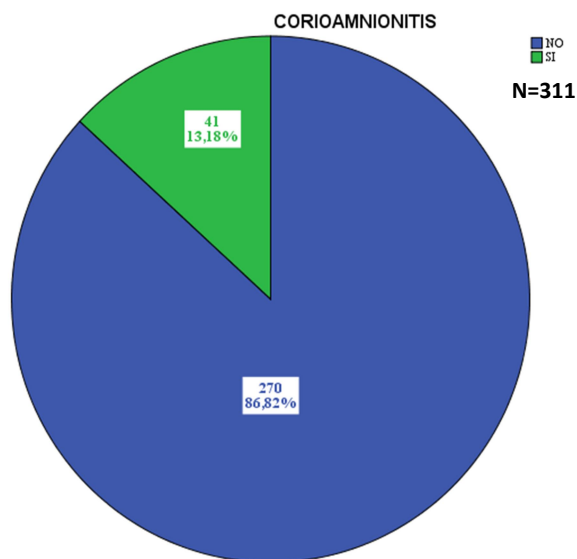


Figura 3. Gráfico de sectores. Distribución de corioamnionitis en la muestra.

- Rotura prematura de membranas: se registraron 83 casos de RPM >18h (26,69%).

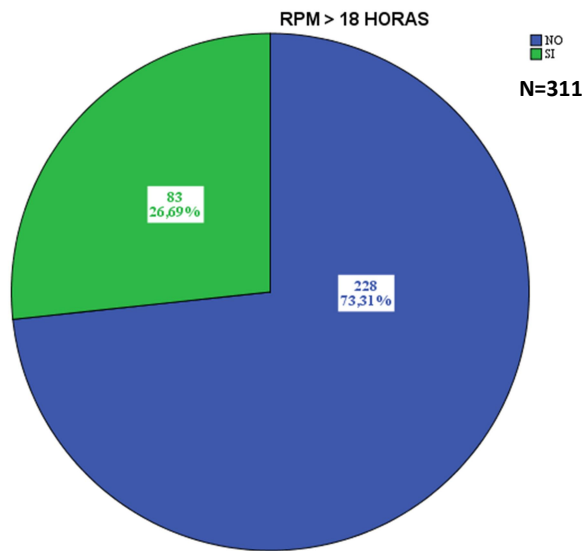


Figura 4. Gráfico de sectores. Distribución de la rotura prematura de membranas (RPM) en la muestra

- Antecedentes maternos: se detectaron 45 casos de diabetes y 45 casos de HTA durante la gestación (14,56%). Se perdieron 2 pacientes para cada una de las variables.

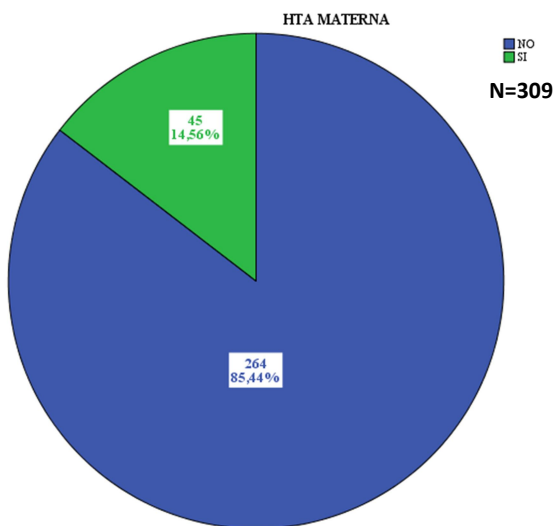


Figura 5.1. Gráfico de sectores. Distribución de la hipertensión arterial (HTA) materna en la muestra

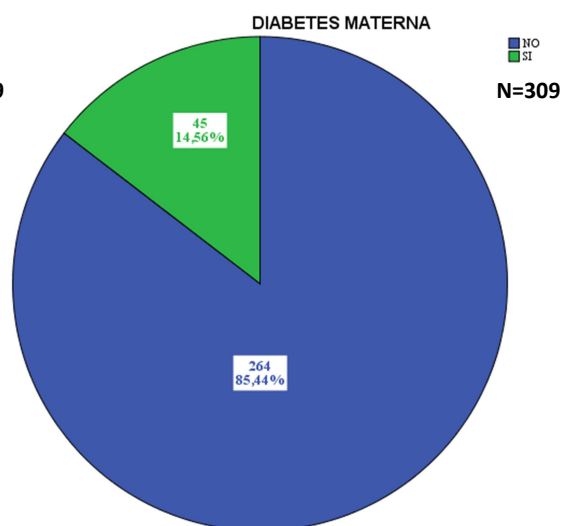


Figura 5.2. Gráfico de sectores. Distribución de la diabetes materna en la muestra

- Peso al nacimiento: la mediana del peso al nacimiento de todos los recién nacidos registrados fue de 1120 gramos, con un rango intercuartílico de 450 gramos.

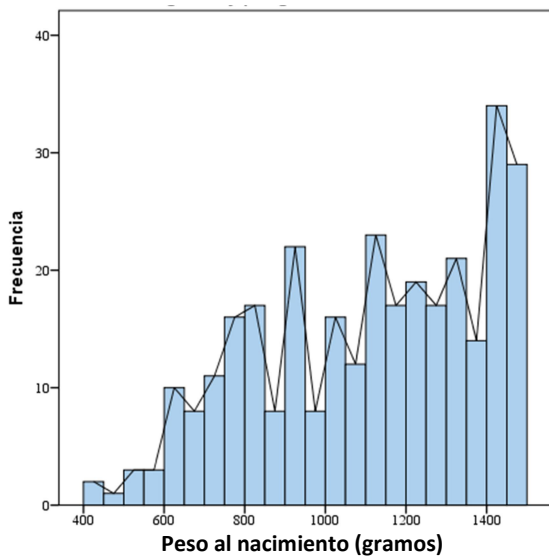


Figura 6.1. Histograma y polígono de frecuencias. Distribución del peso al nacimiento (n= 311)

Tabla 3. Análisis descriptivo del peso al nacimiento en la muestra

		Estadístico
PESO NACIMIENTO	Mediana	1120,00
	Mínimo	400
	Máximo	1490
	Rango	1090
	Amplitud intercuartil	450

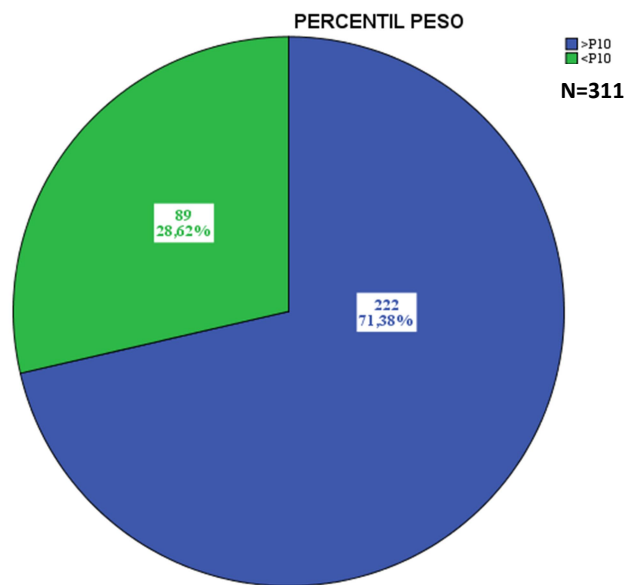


Figura 6.2. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra en función de si su percentil de peso es inferior al p10 (<p10) o mayor al p10 (>p10)

- Corticoides prenatales: 266 de los pacientes recibieron al menos una dosis de corticoides antes del parto (85,53%). De estos pacientes, 226 recibieron al menos una tanda completa (84,96%).

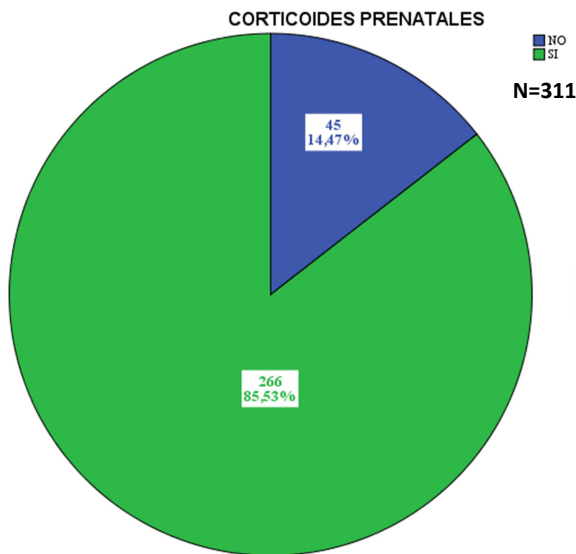


Figura 7.1. Gráfico de sectores. Distribución de la administración de corticoides prenatales en la muestra.

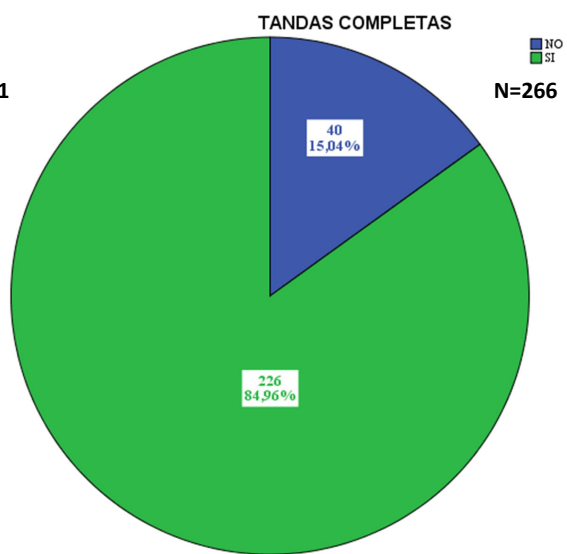


Figura 7.2. Gráfico de sectores. Distribución de casos según recibieron al menos una tanda completa de corticoides.

- Tipo de parto: se registraron 218 cesáreas (70,10%) frente a 93 partos por vía vaginal (29,90%).

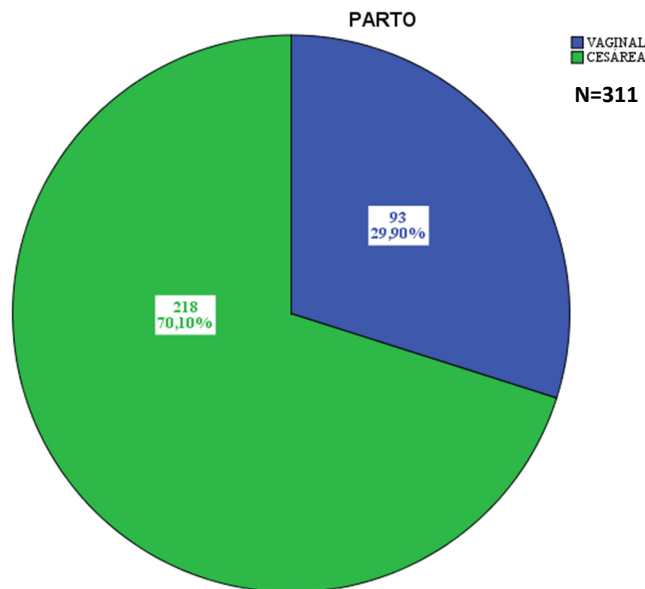


Figura 8. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra según el tipo de parto.

- Gestación múltiple: se recogieron los datos de 124 (39,87%) pacientes que nacieron tras gestación múltiple.

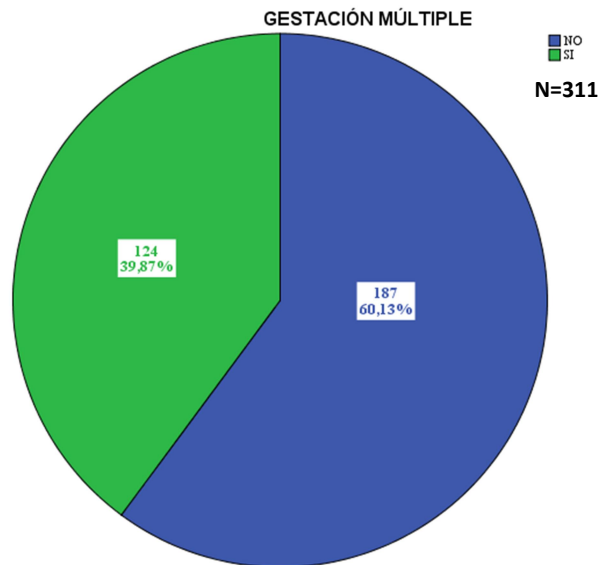


Figura 9. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra en función de la variable gestación múltiple.

- Medidas de reanimación avanzada: 85 pacientes (27,33%) requirieron intubación en sala de partos como medida de reanimación. 16 pacientes (5,16%) precisaron administración de adrenalina.

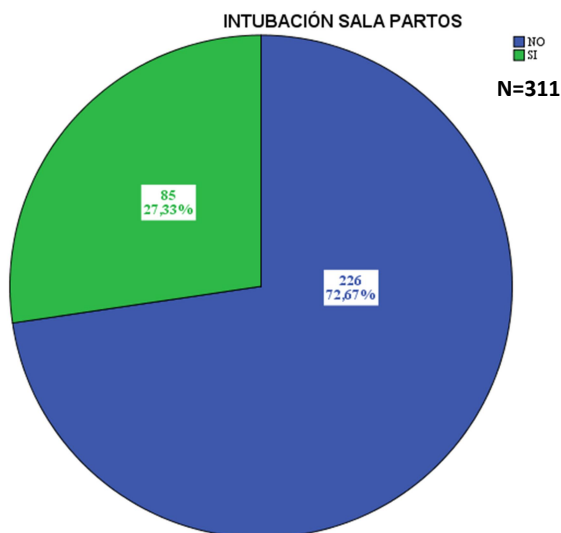


Figura 10.1. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra según la necesidad de intubación en sala de partos.

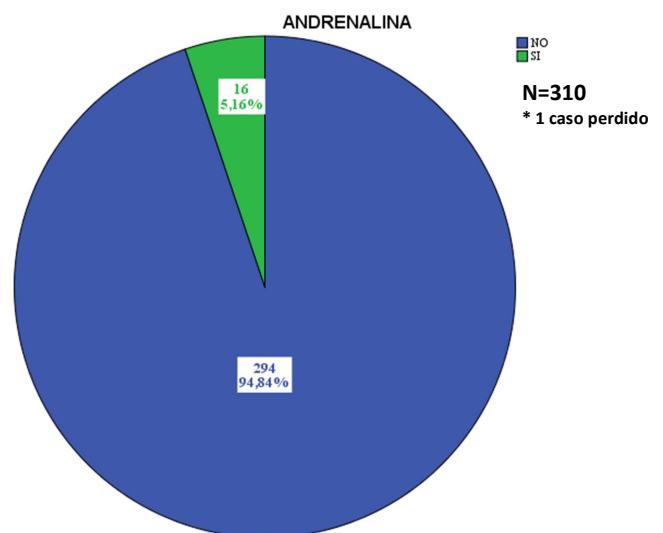


Figura 10.2. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra según la administración de adrenalina

- Administración de surfactante: 136 pacientes (43,73%) recibieron al menos una dosis de surfactante. Asimismo, registramos la frecuencia del número de dosis en la muestra.

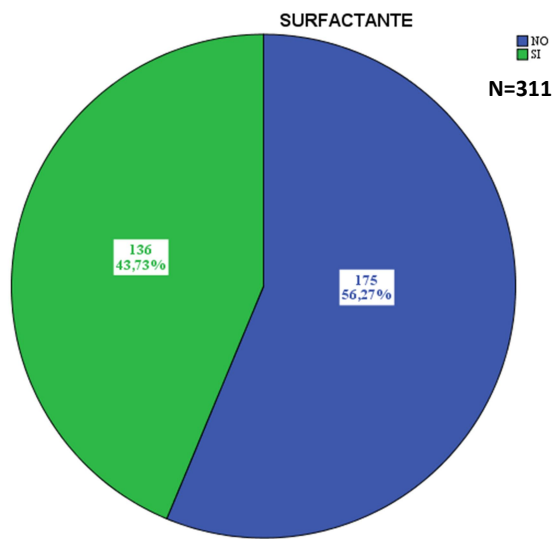


Figura 11.1. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra según la administración de al menos una dosis de surfactante.

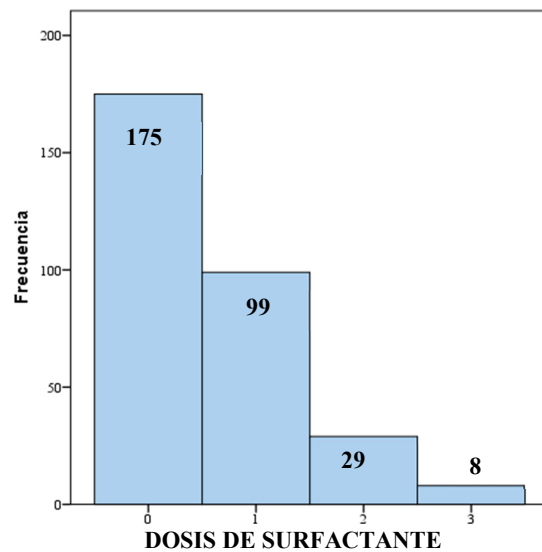


Figura 11.2. Histograma. Distribución de la muestra según dosis de surfactante, n=311

- Tratamiento para ductus arterioso persistente: 80 pacientes (25,81%) precisaron al menos tratamiento médico para cierre de ductus arterioso persistente. De estos pacientes, 17 (21,25%) finalmente requirieron intervención quirúrgica para su resolución.

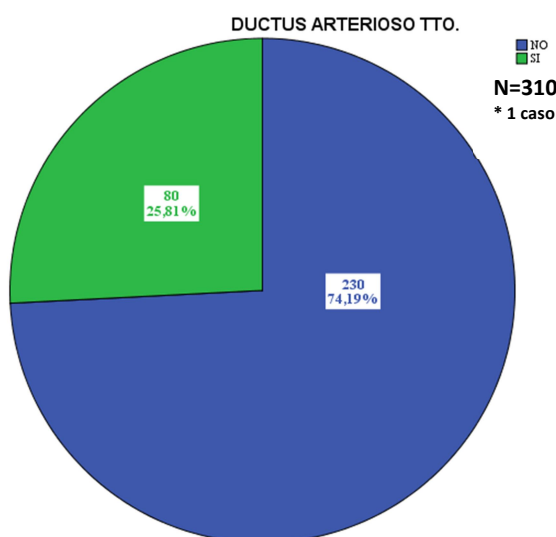


Figura 12.1. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra según la necesidad de tratamiento (tto.) médico para cierre de ductus.

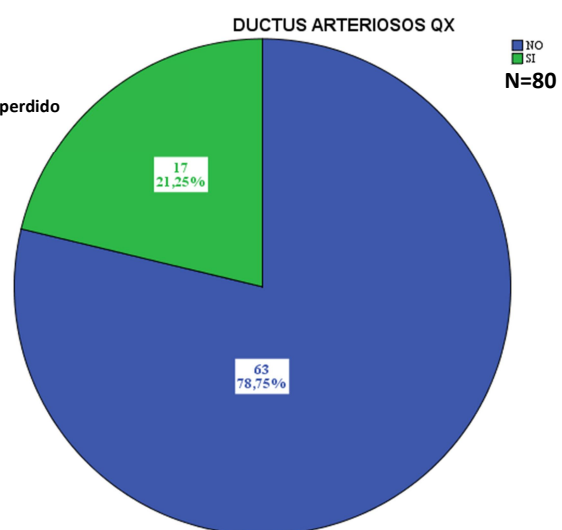


Figura 12.2. Gráfico de sectores. Distribución del tratamiento quirúrgico (qx) entre los casos que requirieron tratamiento médico.

- Sepsis tardía: 83 pacientes (26,69%) desarrollaron sepsis tardía.

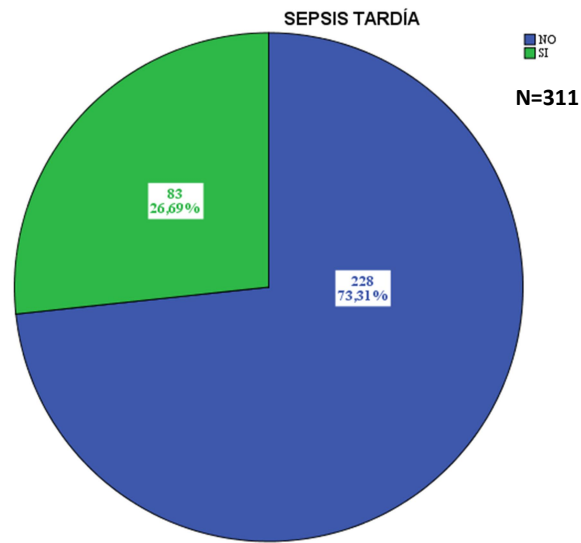


Figura 13. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra según la presencia de sepsis tardía.

- Transfusiones: 127 pacientes (40,84%) requirieron al menos una transfusión de concentrado de hematíes a lo largo de su ingreso.

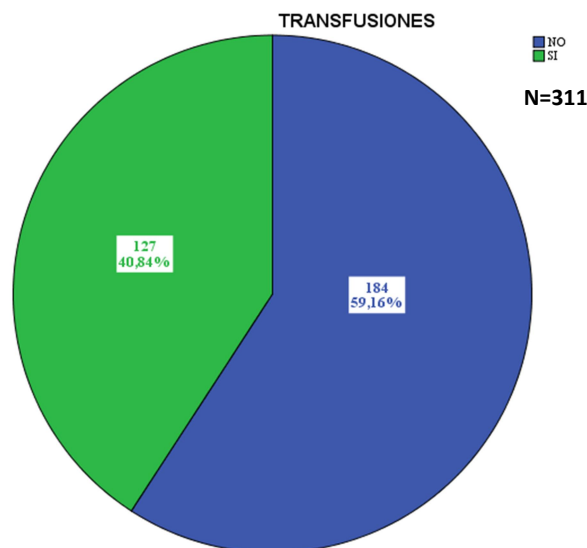


Figura 14. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra según la necesidad de al menos una transfusión de concentrado de hematíes.

- Horas de oxigenoterapia: la mediana de esta variable fue de 144 horas, con un rango intercuartílico de 839 horas.

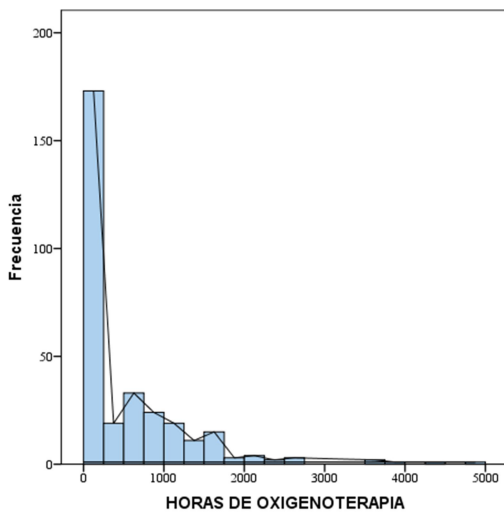


Figura 15. Histograma y polígono de frecuencias. Distribución según las horas de oxigenoterapia recibidas (n=311).

Tabla 4. Análisis descriptivo de las horas de oxigenoterapia en la muestra

		Estadístico
HORAS OXIGENOTERAPIA	Mediana	144,00
	Mínimo	0
	Máximo	4875
	Rango	4875
	Amplitud intercuartil	839

- Nutrición parenteral prolongada: se registraron 44 casos (15,28%) en los que se precisó nutrición parenteral prolongada al menos hasta los 28 días de vida. Se excluyeron 23 pacientes en este análisis debido a exitus previo a cumplir este requisito.

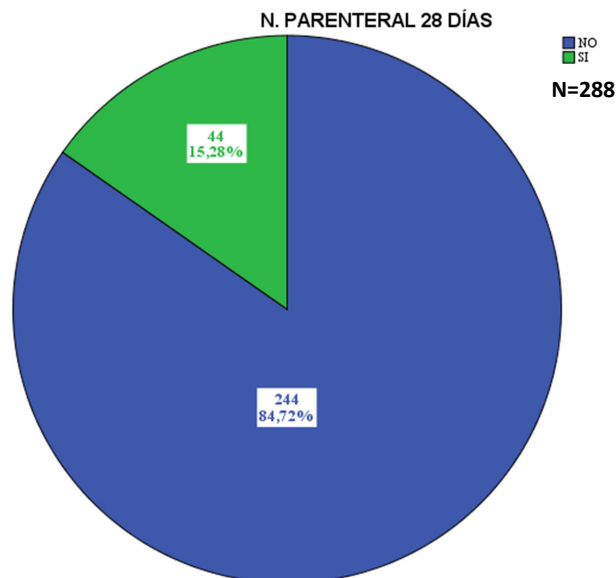


Figura 16. Gráfico de sectores. Distribución de la muestra según la necesidad de nutrición parenteral durante al menos 28 días.

- Días de estancia totales y días de estancia en UCI: los pacientes permanecieron ingresados en el hospital una mediana de 46 días, con un rango intercuartílico de 36 días. Asimismo, la estancia mediana en UCI fue de 24 días, con un rango intercuartílico de 31 días.

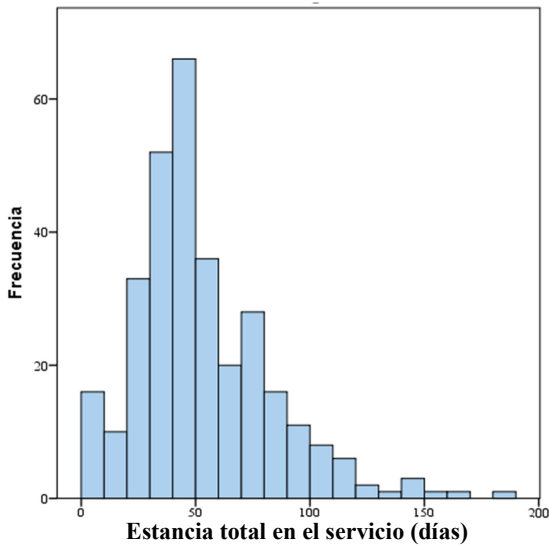


Figura 17.1. Histograma. Distribución de la muestra según la estancia total en días (n=311).

Tabla 5.1. Análisis descriptivo de la estancia total en la muestra.

		Estadístico
ESTANCIA TOTAL	Mediana	46,00
	Mínimo	1
	Máximo	184
	Rango	183
	Amplitud intercuartil	36

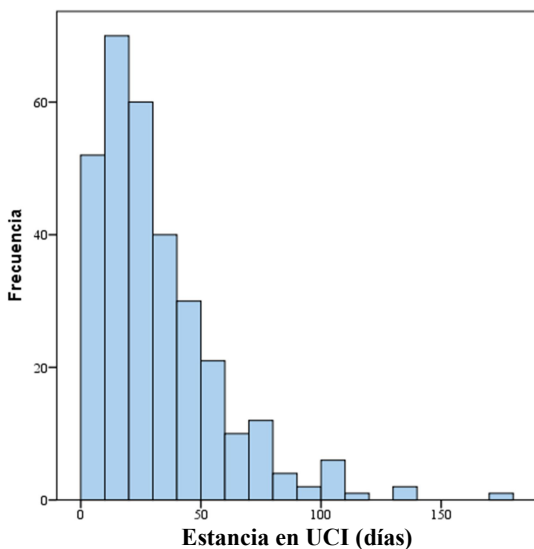


Figura 17.2. Histograma. Distribución de la muestra según la estancia en UCI en días (n=311).

Tabla 5.2. Análisis descriptivo de la estancia en UCI en la muestra

		Estadístico
ESTANCIA UCI	Mediana	24,00
	Mínimo	0
	Máximo	175
	Rango	175
	Amplitud intercuartil	31

- Exitus: 30 pacientes (9,65%) fallecieron por distintas causas durante su ingreso.

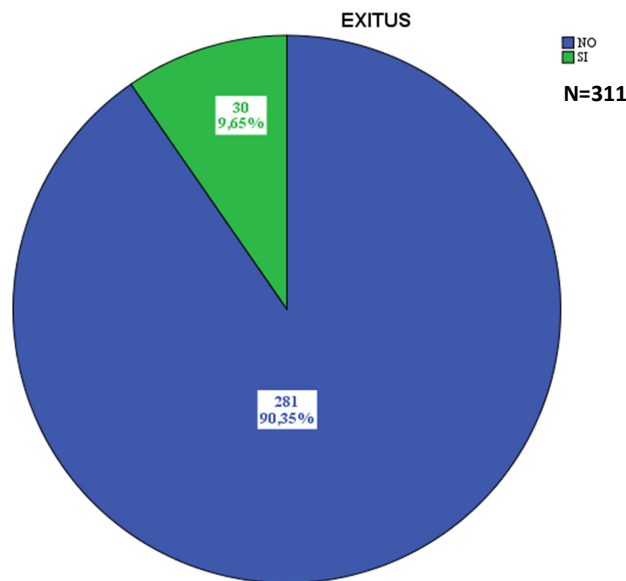


Figura 18. Gráfico de sectores. Distribución según los casos de exitus en la muestra.

- Displasia broncopulmonar: 91 pacientes (29,26%) fueron diagnosticados de displasia broncopulmonar a los 28 días de vida. De estos, se registraron 31 casos de displasia broncopulmonar moderada/grave por persistencia de la necesidad de soporte a las 36 semanas de edad gestacional corregida.

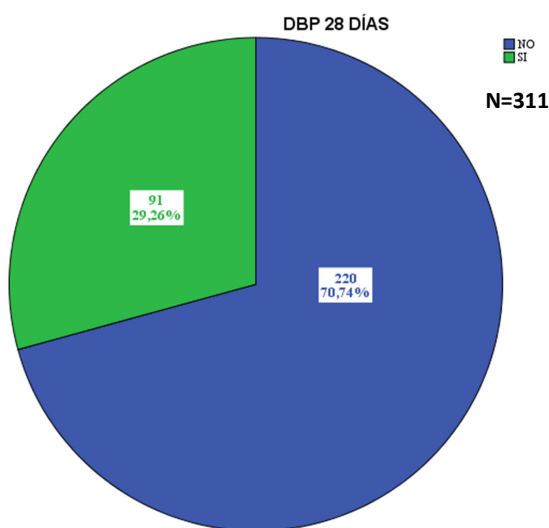


Figura 19.1. Gráfico de sectores. Distribución según los casos de displasia broncopulmonar (DBP) diagnosticados a los 28 días en la muestra

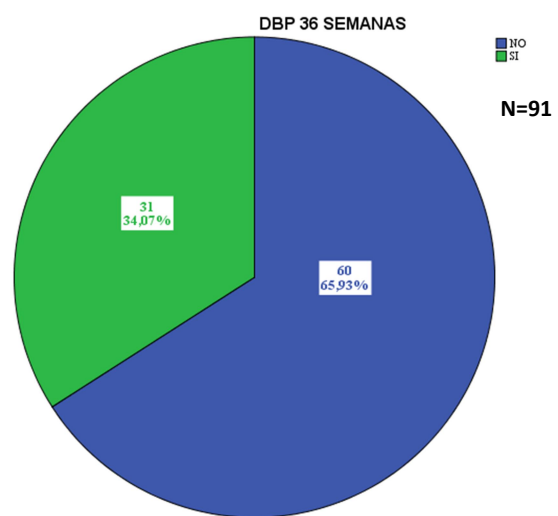


Figura 19.2. Gráfico de sectores. Distribución según los casos de displasia broncopulmonar (DBP) moderad/grave entre los pacientes ya diagnóstico a los 28 días.

- Tratamiento para retinopatía de la prematuridad: se recogieron 23 casos (7,40%) en los que fue preciso realizar tratamiento por retinopatía del prematuro.

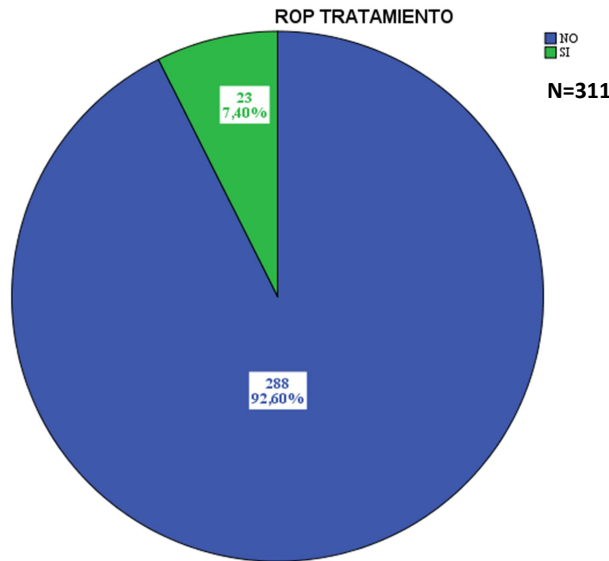


Figura 20. Gráfico de sectores. Distribución según la necesidad de tratamiento por retinopatía de la prematuridad (ROP) en la muestra.

- Hemorragia intraventricular: se registraron 93 casos (29,90%) de hemorragia intraventricular a lo largo del ingreso en nuestra muestra. En dicho subgrupo, 37 pacientes (39,78%) presentaron mayor gravedad con HIV III-IV.

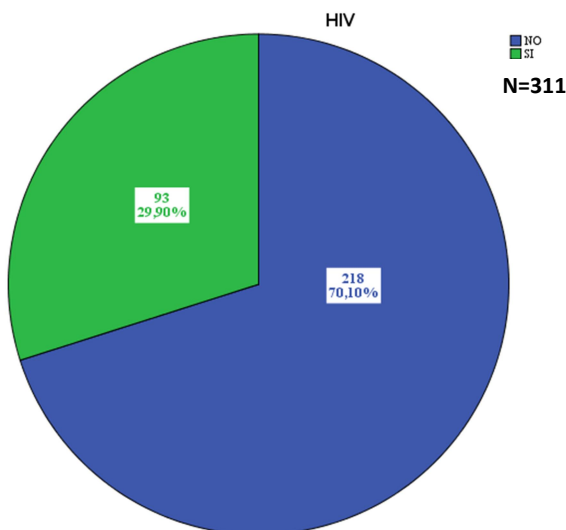


Figura 21.1. Gráfico de sectores. Distribución según la presencia de hemorragia intraventricular (HIV) en la muestra.

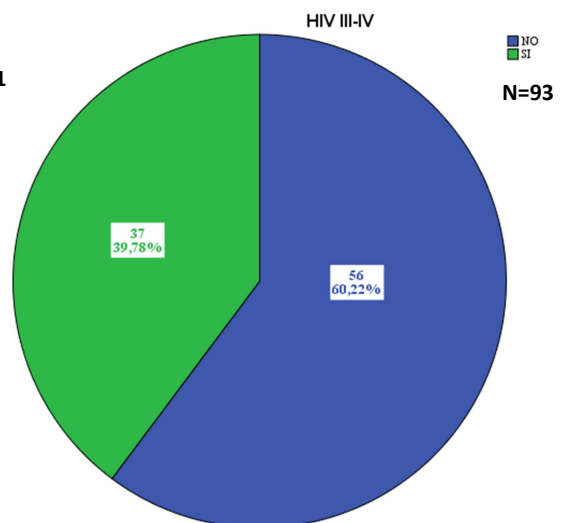


Figura 21.2. Gráfico de sectores. Distribución según los casos graves de hemorragia intraventricular (HIV) entre los pacientes con HIV.

- Leucomalacia periventricular: encontramos 8 casos (2,57%) de leucomalacia periventricular en nuestra muestra.

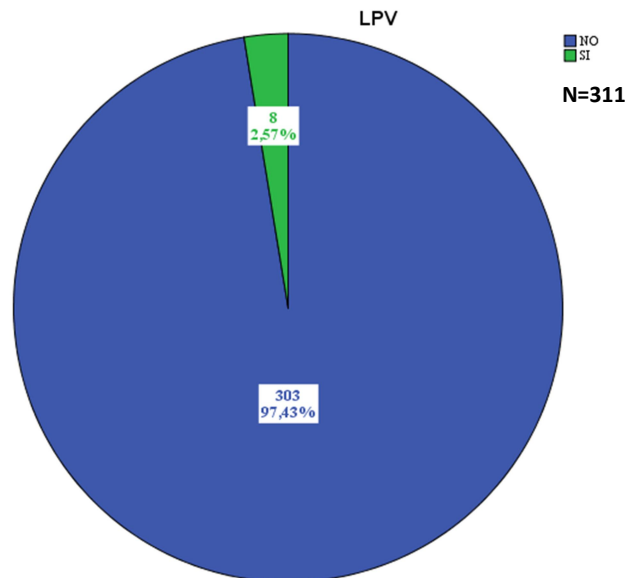


Figura 22. Gráfico de sectores. Distribución según la presencia de leucomalacia periventricular (LPV) en la muestra

• **6.2 Análisis estadístico**

En primer lugar, utilizando variables gestacionales categóricas, se comprobó la asociación con la corioamnionitis como variable dependiente. Realizando las tablas de contingencia se pudieron comprobar las frecuencias relativas dentro de cada subgrupo y determinar si la diferencia entre los mismos era estadísticamente significativa utilizando Chi-cuadrado.

Tabla 6. Tablas de contingencia para corioamnionitis como variable dependiente.

			CORIOAMNIONITIS		Total
			SI	NO	
HTA	SI	Recuento	0	45	45
		% dentro de HTA	0,0%	100,0%	100,0%
	NO	Recuento	41	223	264
		% dentro de HTA	15,5%	84,5%	100,0%

DIABETES	SI	Recuento	5	40	45
		% dentro de DIABETES	11,1%	88,9%	100,0%
	NO	Recuento	36	228	264
		% dentro de DIABETES	13,6%	86,4%	100,0%
SEXO	VARON	Recuento	20	140	160
		% dentro de SEXO	12,5%	87,5%	100,0%
	MUJER	Recuento	21	130	151
		% dentro de SEXO	13,9%	86,1%	100,0%
GESTACIÓN MÚLTIPLE	SI	Recuento	4	120	124
		% dentro de GESTACIÓN MÚLTIPLE	3,2%	96,8%	100,0%
	NO	Recuento	37	150	187
		% dentro de GESTACIÓN MÚLTIPLE	19,8%	80,2%	100,0%
RPM > 18 HORAS	SI	Recuento	21	62	83
		% dentro de RPM > 18 HORAS	25,3%	74,7%	100,0%
	NO	Recuento	20	208	228
		% dentro de RPM > 18 HORAS	8,8%	91,2%	100,0%

HTA: hipertensión arterial. RPM: rotura prematura de membranas.

La prueba de Chi-cuadrado resultó estadísticamente significativa en el caso de las variables gestación múltiple (3,2% de corioamnionitis en los casos de gestación múltiple frente al 19,8% en los casos de gestación única; funcionaría como factor protector con un RR de 0,163) y RPM >18 horas (25,3% de corioamnionitis en los casos de rotura de membranas prolongada frente al 8,8% en los que no ocurrió; funcionaría como factor de riesgo con un RR de 2,88).

Tabla 7. Estadístico Chi-cuadrado de Pearson y riesgo relativo asociado para las variables gestación múltiple y RPM.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	RR
Chi-cuadrado de Pearson (gestación múltiple x corioamnionitis)	17,865	1	,000	,163
Chi-cuadrado de Pearson (RPM >18h x corioamnionitis)	14,526	1	,000	2,88

RPM: rotura prematura de membranas. Gl: grados de libertad. RR: riesgo relativo.

A continuación, se expone la comparación entre los subgrupos con y sin corioamnionitis para la distribución de las variables categóricas recogidas. Se realizó la comparación de medias de las mismas mediante la prueba t de Student o el test de Welch (la primera en caso de asumir igualdad

de varianzas y el segundo en el caso contrario). Para determinar la igualdad de varianzas se utilizó la prueba de Levene, asumiendo igualdad con un nivel de significación $p > 0,2$.

Tabla 8. Resumen de medidas de tendencia central y dispersión por subgrupos (según presencia de corioamnionitis) y resumen n=311. Resumen de comparación de medias.

		CORIOAMNIONITIS		Prueba de Levene (significación)	Significación para diferencia de medias
		SI	NO		
EG ÚNICA (semanas)	Media	26,88	29,91	,026	,000
	Mediana	26,57	30,14		
	Desv. típ.	2,08	2,97		
PESO AL NACIMIENTO (gramos)	Media	970,34	1116,54	,596	,001
	Mediana	980,00	1150,00		
	Rango intercuartil	418,00	463,00		
HORAS DE VENTILACIÓN	Media	194,19	80,18	,007	,022
	Mediana	48,00	,00		
	Rango intercuartil	276,00	24,00		
HORAS DE OXIGENOTERAPIA	Media	911,34	462,12	,004	,004
	Mediana	648,00	96,00		
	Rango intercuartil	1344,00	750,00		
ESTANCIA TOTAL (días)	Media	66,41	50,50	,001	,007
	Mediana	62,00	44,00		
	Rango intercuartil	59,00	32,00		
ESTANCIA EN UCI (días)	Media	43,90	29,40	,000	,006
	Mediana	34,00	22,00		
	Rango intercuartil	59,00	28,00		
DOSIS SURFACTANTE	Media	1,00	,52	,863	,000
	Mediana	1,00	,00		
	Rango intercuartil	2,00	1,00		

EG: edad gestacional

Se utilizó la t de student para las variables edad gestacional, peso al nacimiento y dosis de surfactante, resultando significativa la diferencia de medias en todas ellas (para edad gestacional 3,03, para peso al nacimiento 146,19 y para dosis de surfactante 0,48).

En el resto de variables se utilizó la t de Welch, siendo también significativa la diferencia de medias en todos los casos. Para horas de ventilación la diferencia fue de 114,01, para horas de oxigenoterapia de 449,22, para estancia total de 15,91 y para estancia en UCI de 14,50

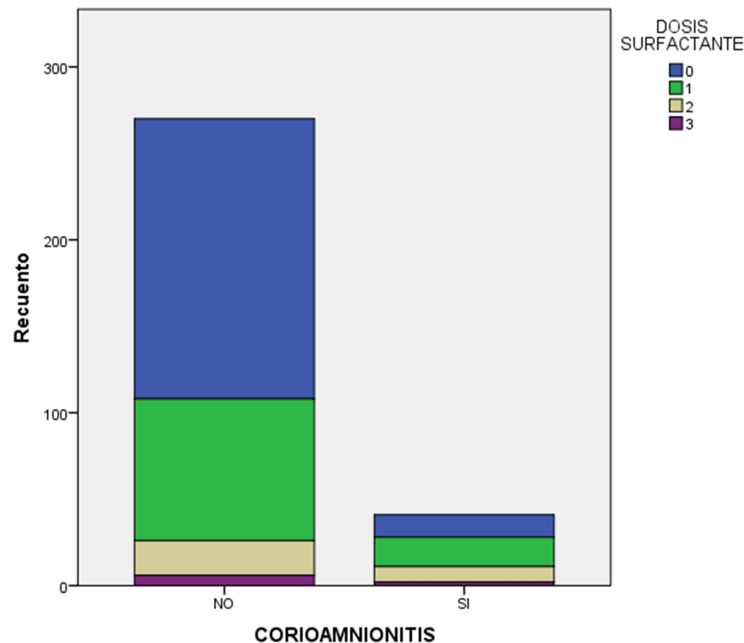


Figura 23. Gráfico de barras. Comparación de dosis de surfactante entre subgrupos con y sin corioamnionitis

Los datos obtenidos a través de la comparación de subgrupos con y sin corioamnionitis para las variables categóricas se recogen en la siguiente tabla, acompañados del resultado de la prueba de Chi cuadrado y del riesgo relativo para los eventos desfavorables en cada caso (salvo en la variable “tipo de parto”). Se ha invertido la presentación de la tabla colocando la variable independiente en columnas para mejor presentación visual de los datos. Los porcentajes relativos a cada recuento hacen referencia a la frecuencia dentro de la variable “corioamnionitis”.

Tabla 9.1. Recuento dentro de cada subgrupo (con/sin corioamnionitis) para las variables categóricas. Prueba de Chi cuadrado y riesgo relativo asociado.

		CORIOAMNIONITIS		Chi cuadrado		Riesgo relativo (para evento desfavorable)	IC RR (95%)	
		SI	NO	Valor	Sign.		Inf	Sup
RPM >18h (n=311)	SI	21 (51,2%)	62 (23%)	14,52	,000	2,23	1,54	3,22
	NO	20 (48,8%)	208 (77%)					
PARTO (n=311)	VAGINAL	26 (63,4%)	67 (24,8%)	25,30	,000	2,55 (para parto vaginal)	1,87	3,49
	CESÁREA	15 (36,6%)	203 (75,2%)					

INTUBACIÓN SP (n=311)	SI	20 (48,8%)	65 (24,1%)	10,94	,001	2,03	1,39	2,96
	NO	21 (51,2%)	205 (75,9%)					
ADRENALINA (n=310)	SI	6 (15%)	10 (3,7%)	9,08	,003	4,05	1,55	10,53
	NO	34 (85%)	260 (96,3%)					
SURFACTANTE (n=311)	SI	28 (68,3%)	108 (40%)	11,58	,001	1,70	1,32	2,20
	NO	13 (31,7%)	162 (60%)					
DAP TTO (n=310)	SI	17 (41,5%)	63 (23,4%)	6,05	,014	1,77	1,16	2,70
	NO	24 (58,5%)	206 (76,6%)					
DAP QX (n=309)	SI	4 (9,8%)	13 (4,8%)	1,64	,200	2,01	,69	5,87
	NO	37 (90,2%)	255 (95,2%)					
SEPSIS TARDÍA (n=311)	SI	14 (34,1%)	69 (25,6%)	1,34	,247	1,33	,83	2,14
	NO	27 (65,9%)	201 (74,4%)					
TRANSFUSIONES (n=311)	SI	23 (56,1%)	104 (38,5%)	4,55	,033	1,45	1,07	1,98
	NO	18 (43,9%)	166 (61,5%)					
NPT 28 (n=288)	SI	12 (34,3%)	32 (12,6%)	11,12	,001	2,71	1,54	4,75
	NO	23 (65,7%)	221 (87,4%)					
EXITUS (n=311)	SI	6 (14,6%)	24 (8,9%)	1,35	,246	1,64	,71	3,78
	NO	35 (85,4%)	246 (91,1%)					
DBP 28 (n=311)	SI	21 (51,2%)	70 (25,9%)	11,00	,001	1,97	1,38	2,83
	NO	20 (48,8%)	200 (74,1%)					
DBP 36 (n=311)	SI	6 (14,6%)	25 (85,4%)	1,14	,284	1,58	,69	3,62
	NO	35 (9,3%)	245 (90,7%)					
ROP TTO (n=311)	SI	10 (24,4%)	13 (4,8%)	19,91	,000	5,06	2,38	10,79
	NO	31 (75,6%)	257 (95,2%)					
HIV (n=311)	SI	19 (46,3%)	74 (27,4%)	6,088	,014	1,69	1,15	2,48
	NO	22 (53,7%)	196 (72,6%)					
HIV III-IV (n=311)	SI	11 (26,8%)	26 (9,6%)	10,04	,002	2,78	1,49	5,20
	NO	30 (73,2%)	244 (90,4%)					
LPV (n=311)	SI	1 (2,4%)	7 (2,6%)	,003	,95	,94	,12	7,45
	NO	40 (97,6%)	263 (97,4%)					

n: tamaño muestral. IC RR: intervalo de confianza para el riesgo relativo. SP: sala de partos. DAP: ductus arterioso persistente. TTO: tratamiento. QX: quirúrgico. NPT 28: nutrición parenteral a los 28 días de vida. DBP 28: displasia broncopulmonar a los 28 días de vida. DBP 36: displasia broncopulmonar con 36 semanas de edad gestacional corregida. ROP: retinopatía de la prematuridad. HIV: hemorragia intraventricular. LPV: leucomalacia periventricular.

Comprobamos que existen diferencias significativas en el caso de las variables RPM >18h, parto, intubación en sala de partos, adrenalina, surfactante, DAP TTO, transfusiones, NPT 28, DBP 28, ROP TTO, HIV, HIV III-IV y LPV.

Para la rotura prematura de membranas prolongada, 51% en grupo de corioamnionitis frente a 23 %, con un Chi cuadrado de 14,52 y un RR de 2,23 (IC 95%: 1,54–3,22). Para la variable parto, un 63,4% de partos vaginales en corioamnionitis frente a un 24,8%, con un Chi-cuadrado de 25,30 y un RR de 2,55 (IC 95% 1,87-3,49). La intubación en sala de partos se llevó a cabo en un 48,8% de los casos de corioamnionitis frente a un 24,1%, con un Chi cuadrado de 10,94 y un RR de 2,03 (IC 95% 1,39-2,96). Se administró adrenalina en un 15% de las corioamnionitis frente a un 3,7%, con un Chi cuadrado de 9,08 y un RR de 4,05 (IC 95% 1,55-10,53). Se administró surfactante en un 68,3% de los pacientes con antecedentes de corioamnionitis frente a un 40%, con un Chi cuadrado de 11,58 y un RR 1,70 (IC 95% 1,32-2,20). Se observó necesidad de tratamiento médico para DAP en un 41,5% de las corioamnionitis frente al 23,4%, con un Chi cuadrado de 6,05 y un RR de 1,77 (IC95% 1,16-2,70). La necesidad de al menos una transfusión a lo largo del ingreso fue mayor en el grupo de corioamnionitis con un 56,1% frente a un 38,5%, con un Chi cuadrado de 4,55 y un RR de 1,45 (IC 95% 1,07-1,98). La nutrición parenteral prolongada fue más prevalente en el grupo de corioamnionitis con un 34,3% frente a un 12,6%, con un Chi cuadrado de 11,12 y un RR de 2,71 (IC 95% 1,54-4,75). La presencia de displasia broncopulmonar a los 28 días de vida fue mayor con corioamnionitis con un 51,2% frente a un 25,9%, con un Chi cuadrado de 11 y un RR de 1,97 (IC 95% 1,38-2,83). Para la necesidad de tratamiento por retinopatía del prematuro las proporciones fueron 24,4% en el subgrupo de corioamnionitis frente a un 4,8%, con un Chi cuadrado de 19,91 y un RR de 5,06 (IC 95% 2,38-10,79). La hemorragia intraventricular fue más prevalente entre los casos con corioamnionitis con un 46,3% frente a un 27,4%, con un Chi cuadrado de 6,08 y un RR de 1,69 (IC 95% 1,15-2,48). Los grados III-IV de HIV se encontraron más en casos con corioamnionitis con un 26,8% frente a un 9,6%, siendo Chi cuadrado 10,04 y el RR 2,78 (IC 95% 1,49-5,20).

En un segundo tiempo analizamos mediante tablas de contingencia las variables DAP QX, DBP 36 y HIV III-IV con los casos que cumplieron respectivamente las siguientes condiciones: DAP TTO SI, DBP 28 SI y HIV SI.

Tabla 9.2. Recuento dentro de cada subgrupo (con/sin corioamnionitis) para variables categóricas con los casos aplicables. Prueba de Chi cuadrado y riesgo relativo asociado.

		CORIOAMNIONITIS		Chi cuadrado		Riesgo relativo (para evento desfavorable)	IC RR (95%)	
		SI	NO	Valor	Sign.		Inf	Sup
DAP QX (n=80)	SI	4 (23,5%)	13 (20,6%)	,067	,796	1,14	,426	3,05
	NO	13 (76,5%)	50 (79,4%)					
DBP 36 (n=91)	SI	6 (28,6%)	25 (35,7%)	,367	,545	,80	,38	1,68
	NO	15 (71,4%)	45 (64,3%)					
HIV III-IV (n=93)	SI	11 (57,9%)	26 (35,1%)	3,27	,07	1,65	1,00	2,70
	NO	8 (42,1%)	48 (64,9%)					

n: tamaño muestral. IC RR: intervalo de confianza para el riesgo relativo. DAP: ductus arterioso persistente. QX: quirúrgico. DBP 36: displasia broncopulmonar con 36 semanas de edad gestacional corregida. HIV: hemorragia intraventricular.

Como se puede observar, tampoco en este caso se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos respecto a cada variable.

Para comprobar la relación de la corioamnionitis con la edad gestacional en semanas de la muestra, se realizó una regresión logística binaria. Mediante los valores de B y Exp (B) se analizaron respectivamente la dirección y la fortaleza de la relación entre la edad gestacional (como variable dependiente) y la corioamnionitis. La significación de B indica que la variable independiente explica los cambios en la dependiente.

También se utilizaron dos test de bondad de ajuste para comprobar lo fiable que era este modelo de regresión:

- R cuadrado de Nagelkerke: indica la parte de la varianza de la variable dependiente explicada por el modelo (mayor cuanto más se acerque a 1)
- Prueba de Hosmer y Lemeshow: comprueba si el modelo propuesto puede explicar lo que se observa, lo cual se cumple con un nivel de significación $>0,05$.

Tabla 10.1. Análisis mediante regresión logística de la edad gestacional como variable dependiente, frente a la corioamnionitis como independiente.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
EG SEMANAS	-,422	,076	30,505	1	,000	,656	,565	,762
Constante	9,865	2,061	22,916	1	,000	19241,681		

EG: edad gestacional. Gl: grados de libertad. Exp: exponencial. I.C.: intervalo de confianza

Tabla 10.2. Tests de bondad de ajuste para el análisis de regresión logística de la edad gestacional

Resumen del modelo			Prueba de Hosmer y Lemeshow		
-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Chi cuadrado	gl	Sig.
201,322	,124	,229	9,822	8	,278

Gl: grados de libertad. Sig.: significación.

Este modelo muestra la relación inversamente proporcional (signo negativo de B) y estadísticamente significativa entre la edad gestacional y la corioamnionitis, con un exponencial de B de 0,656 (IC 95% 0,565-0,762).

Para finalizar el análisis estadístico, se elaboraron modelos de análisis multivariante mediante regresión logística para comprobar si la corioamnionitis continuaba siendo un factor de riesgo independiente para las mismas al combinarlo con otros factores estudiados.

- Modelo de regresión logística para la variable dependiente “DAP TTO” (necesidad de tratamiento médico del ductus arterioso persistente):

Tabla 11.1. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “DAP TTO”

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
CORIOAMNIONITIS	,117	,419	,077	1	,781	1,124	,494	2,556
SURFACTANTE	1,756	,370	22,474	1	,000	5,789	2,801	11,964
EG ÚNICA	-,260	,071	13,392	1	,000	,771	,671	,886
ANDRENALINA	-1,615	,657	6,039	1	,014	,199	,055	,721
Constante	5,471	2,143	6,515	1	,011	237,662		

EG: edad gestacional. Gl: grados de libertad. Exp: exponencial. I.C.: intervalo de confianza

Tabla 11.2. Tests de bondad de ajuste para el análisis de regresión logística de “DAP TTO”

Resumen del modelo			Prueba de Hosmer y Lemeshow		
-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Chi cuadrado	gl	Sig.
266,195	,246	,361	8,883	8	,352

Gl: grados de libertad. Sig.: significación.

Como se puede observar, la corioamnionitis deja de ser un factor de riesgo significativo estadísticamente al combinar en el modelo otros factores que sí lo son: la administración de surfactante, la edad gestacional y la adrenalina.

- Modelo de regresión logística para la variable dependiente “DBP 28” (diagnóstico de displasia broncopulmonar a los 28 días de vida):

Tabla 12.1. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “DBP 28”

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
DUCTUS ARTERIOSO TTO	,566	,380	2,214	1	,137	1,761	,836	3,712
SEPSISTARDÍA	1,026	,364	7,945	1	,005	2,791	1,367	5,697
TRANSFUSIONES	,967	,394	6,028	1	,014	2,630	1,215	5,691
EG SEMANAS	-,349	,079	19,600	1	,000	,706	,605	,823
CORIOAMNIONITIS	,168	,455	,137	1	,711	1,183	,485	2,886
SURFACTANTE	,469	,390	1,449	1	,229	1,599	,745	3,432
Constante	5,471	2,143	6,515	1	,011	237,662		

EG: edad gestacional. TTO: tratamiento. Gl: grados de libertad. Exp: exponencial. I.C.: intervalo de confianza

Tabla 12.2. Tests de bondad de ajuste para el análisis de regresión logística de “DBP 28”

Resumen del modelo			Prueba de Hosmer y Lemeshow		
-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Chi cuadrado	gl	Sig.
233,956	,366	,522	13,994	8	,082

Gl: grados de libertad. Sig.: significación.

En este caso, para el modelo empleado, la corioamnionitis también pierde significación por la introducción de variables como la sepsis tardía, la necesidad de transfusiones o la edad gestacional.

- Modelo de regresión logística para la variable dependiente “**ROP TTO**” (necesidad de tratamiento por retinopatía de la prematuridad):

Tabla 13.1. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “ROP TTO”

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
CORIOAMNIONITIS	,553	,704	,616	1	,432	1,738	,437	6,909
EG ÚNICA	-1,001	,279	12,891	1	,000	,368	,213	,635
HORAS OXIGENOTERAPIA	,002	,000	15,823	1	,000	1,002	1,001	1,003
CORTICOIDES PRENATALES	1,589	1,008	2,486	1	,115	4,897	,680	35,289
Constante	20,630	7,054	8,553	1	,003	911313154,103		

EG: edad gestacional. Gl: grados de libertad. Exp: exponencial. I.C.: intervalo de confianza

Tabla 13.2. Tests de bondad de ajuste para el análisis de regresión logística de “DBP 28”

Resumen del modelo			Prueba de Hosmer y Lemeshow		
-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Chi cuadrado	gl	Sig.
63,113	,277	,676	2,489	8	,962

Gl: grados de libertad. Sig.: significación.

Para la variable retinopatía del prematuro, las variables que presentan significación estadística en el modelo realizado son la edad gestacional y las horas de oxigenoterapia.

- Modelo de regresión logística para la variable dependiente “**HIV**” (hemorragia intraventricular):

Tabla 14.1. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para “HIV”

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
DUCTUS ARTERIOSO TTO	,993	,311	10,222	1	,001	2,700	1,469	4,964
EG ÚNICA	-,330	,060	29,928	1	,000	,719	,639	,809
CORIOAMNIONITIS	-,124	,399	,097	1	,755	,883	,404	1,930
Constante	8,394	1,772	22,450	1	,000	4421,403		

EG: edad gestacional. TTO: tratamiento. Gl: grados de libertad. Exp: exponencial. I.C.: intervalo de confianza

Tabla 14.2. Tests de bondad de ajuste para el análisis de regresión logística de "HIV"

Resumen del modelo			Prueba de Hosmer y Lemeshow		
-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Chi cuadrado	gl	Sig.
303,830	,215	,304	4,662	8	,793

Gl: grados de libertad. Sig.: significación.

En el modelo correspondiente al análisis de hemorragia intraventricular, la corioamnionitis pierde significación al introducir las variables de edad gestacional y necesidad de tratamiento médico para ductus arterioso.

- Modelo de regresión logística para la variable dependiente "HIV III-IV" (hemorragia intraventricular de grados III y IV, utilizando los casos que presentaban HIV de cualquier grado):

Tabla 15.1. Modelo de análisis multivariante mediante regresión logística para "HIV III-IV"

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
CORIOAMNIONITIS	,975	,585	2,781	1	,095	2,651	,843	8,338
EG ÚNICA	-,260	,115	5,112	1	,024	,771	,616	,966
CORTICOIDES PRENATALES	-1,782	,591	9,081	1	,003	,168	,053	,536
Constante	7,836	3,186	6,051	1	,014	2531,077		

EG: edad gestacional. Gl: grados de libertad. Exp: exponencial. I.C.: intervalo de confianza

Tabla 15.2. Tests de bondad de ajuste para el análisis de regresión logística de "HIV"

Resumen del modelo			Prueba de Hosmer y Lemeshow		
-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke	Chi cuadrado	gl	Sig.
104,203	,201	,271	12,647	8	,125

Gl: grados de libertad. Sig.: significación.

Para las hemorragias intraventriculares de grado III y IV, usando como muestra los casos, las variables edad gestacional y corticoides prenatales permanecieron como estadísticamente significativas en el modelo multivariante, lo cual sugiere que ambas podrían influir en la gravedad de estas hemorragias.

7. DISCUSIÓN

El porcentaje observado de corioamnionitis es superior al estimado en la mayoría de estudios sin tener en cuenta el criterio edad gestacional **(15)**; no obstante, se sitúa por debajo de la tasa descrita en otros estudios para la población de recién nacidos prematuros **(1)**. Esto podría deberse, además de a la heterogeneidad de los estudios utilizados como referencia en la literatura, a la inclusión de corioamnionitis clínicas en lugar de histológicas, habiéndose comprobado que se encuentra un mayor número de casos utilizando criterios histológicos (más del 50% frente al 10% con criterios clínicos). **(2)**

Sobre el resto de variables, destacar el alto porcentaje de intubación en sala de partos, aunque menor que si lo comparamos con el de hace más de 10 años para el mismo tipo de pacientes. La tasa elevada de sepsis tardía encontrada está en línea con la de esta población en otras series, concretamente en la red SEN1500 (de la Sociedad Española de Neonatología), que en los últimos 10 años oscila entre el 20 y el 30%. La mortalidad por cualquier causa también sigue la tendencia de los últimos años, entre un 6 y un 9%; en la red SEN1500 la última actualización muestra un 12% en comparación.

Analizando la relación de la corioamnionitis con la rotura prematura de membranas prolongada; se observa un riesgo asociado con esta última tanto como variable independiente (explicable por la pérdida de barrera física que facilita la infección uterina por vía ascendente), como variable dependiente (la respuesta inflamatoria materno-fetal provoca la ruptura de las membranas). **(1)**

Se cumple asimismo la relación inversa con la edad gestacional descrita en la literatura, lo cual se aprecia tanto en la diferencia de medias entre ambos grupos (con y sin corioamnionitis), como en la regresión realizada en el análisis estadístico. Aunque la razón de esta asociación todavía no está aclarada, la aceleración en el desarrollo inmunológico fetal a partir de la semana 20 de embarazo se postula como una de las principales causas. **(3)** Esto explicaría a su vez la teoría de la variante crónica de corioamnionitis que comienza en las primeras etapas del embarazo, generándose una respuesta inmune tardía que desencadenaría el cuadro clínico característico. **(2)**

En relación a las consecuencias derivadas de la corioamnionitis, cabe destacar en primer lugar cómo la tasa de mortalidad por cualquier causa en este estudio no presenta diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con corioamnionitis y el grupo sin corioamnionitis. Este hallazgo sigue la tendencia plasmada en las últimas revisiones, ya que en los últimos años no se ha encontrado relación entre ambas variables, probablemente por la generalización del uso de corticoides antenatales. **(2)**

- Relación de la corioamnionitis con la displasia broncopulmonar:

Por un lado, los resultados obtenidos en el análisis bivariante muestran una asociación en la que la corioamnionitis actuaría como factor de riesgo de la displasia broncopulmonar, ya descrita en estudios como el de Perniclaro et al. **(16)** El mecanismo por el que se explicaría esta relación ha sido documentado en múltiples publicaciones, llegando a recibir el nombre de “efecto Watterberg” en honor a la autora de una de las publicaciones más relevantes sobre esta temática. **(17)**

La respuesta inflamatoria que tiene lugar a nivel local en el feto, con las citoquinas proinflamatorias como mediadores, da lugar a una aceleración de la maduración pulmonar que previene el distrés respiratorio precoz asociado a la prematuridad. No obstante, los cambios anatomopatológicos que esto conlleva (menor septación alveolar, alteraciones vasculares, etc.) condicionan un mayor riesgo de patología respiratoria a largo plazo. **(18)**

A lo largo de los años, sin embargo, distintos estudios han obtenido resultados dispares e incluso contradictorios, sin poder confirmar definitivamente esta asociación. Esto se añade al sesgo de publicación reportado en revisiones como la de Hartling et al., citada en varias de las publicaciones más relevantes de los últimos años. En su caso, un metaanálisis realizado con más de 50 estudios dio resultados estadísticamente significativos pero muy ajustados a favor del papel de la corioamnionitis como factor de riesgo. **(19)** Otras revisiones sistemáticas más recientes y rigurosas en su metodología, no han encontrado evidencias claras de esta asociación. **(17)**

Debido a esta laguna que sigue presente en la literatura y a la heterogeneidad de las publicaciones consultadas, se decidió realizar, como continuación del análisis estadístico de este trabajo, un análisis multivariante para verificar las diferencias observadas en el bivariante. El resultado fue la pérdida de significación estadística observada inicialmente entre ambas variables, a favor de otras como la edad gestacional o la sepsis tardía.

Comparando con otras publicaciones relevantes sobre el tema, el estudio de Liu et al. estableció una asociación entre el síndrome de distrés respiratorio precoz del recién nacido pretérmino y la corioamnionitis como factor protector. Además, al igual que en este trabajo, no encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de displasia broncopulmonar con los mismos criterios diagnósticos utilizados, aunque sí se observaron diferencias significativas en la incidencia de otra variante de enfermedad pulmonar crónica denominada síndrome de Wilson-Milkity (que cursa con enfisema quístico pulmonar precoz). **(20)** Villamor et al., en una serie de publicaciones en las que analizan las repercusiones de la corioamnionitis en recién nacidos prematuros, describen una influencia de la corioamnionitis sobre la incidencia de displasia broncopulmonar estadísticamente significativa, pero condicionada por otras variables como la edad gestacional o el desarrollo de distrés respiratorio precoz. **(21)**

Por último, el grupo de Ballard et al. no encontró asociación estadísticamente significativa entre la corioamnionitis clínica y la displasia broncopulmonar en el análisis multivariante, pero sí entre la sepsis y la displasia broncopulmonar. Con estos resultados similares a los de este trabajo, concluyeron que aunque la corioamnionitis clínica no podía considerarse por el momento factor de riesgo independiente para la displasia broncopulmonar; sí podía condicionar su incidencia a través de otros factores como la sepsis. **(22)**

- Relación de la corioamnionitis con el ductus arterioso persistente:

Al igual que en el caso de la displasia broncopulmonar, las diferencias estadísticamente significativas observadas en el análisis bivariante entre la corioamnionitis y el ductus arterioso persistente tributario de tratamiento se pierden en el análisis multivariante. Comparando con otros estudios, el metaanálisis realizado por Park et al. arrojó distintos resultados en función de los criterios diagnósticos de la corioamnionitis. En el caso de corioamnionitis clínica, no se encontró asociación entre esta y la presencia de ductus arterioso persistente; pero sí se observó en el subgrupo de corioamnionitis histológica y en el subgrupo de corioamnionitis clínica e histológica. **(23)**

El estudio de Green et al. sí que encontró asociación entre la corioamnionitis clínica y la presencia de ductus arterioso persistente (aunque no precisara tratamiento) tras realizar análisis estadísticos ajustados para la edad gestacional en una cohorte de recién nacidos de más de 23 semanas de edad gestacional. **(24)**

En definitiva, al igual que ocurre con otras de las patologías estudiadas, los resultados difieren en gran medida en función de los criterios utilizados para definir cada variable, por lo que no hay una posición clara al respecto del papel de la corioamnionitis en la patogenia del ductus.

- Relación de la corioamnionitis con la hemorragia intraventricular:

Tal como se describe en las principales revisiones sobre esta temática, la relación entre ambas variables no ha sido definida de forma definitiva. Los resultados en contra de la corioamnionitis como factor de riesgo independiente de este estudio entran en conflicto con estudios como el de Villamor et al. (con un metaanálisis de 85 estudios), en el que sí encuentra diferencias tras limitar el efecto de factores de confusión como la edad gestacional **(25)**. Otro estudio de Huang et al. encuentra resultados similares al previo con un metaanálisis de 23 estudios **(26)**. Sin embargo, en ambos casos remarcan la heterogeneidad de la metodología de los estudios analizados e incluso la baja calidad de evidencia de algunos de ellos.

En la otra cara de la moneda, encontramos publicaciones como la de Bierstone et al; con una cohorte multicéntrica y utilizando la corioamnionitis histológica como factor de exposición a estudio, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la corioamnionitis y la hemorragia intraventricular (entre otras variables relacionadas con daño neurológico). **(27)**

En otro artículo señalado en las últimas revisiones, Pazandak et al. no encontraron evidencia de asociación entre la patología placentaria (en su mayoría corioamnionitis) y la hemorragia intraventricular (ni con otra patología observable por ecografía) o la tasa de mortalidad, en una cohorte de recién nacidos pretérmino de entre 23 y 32 semanas de edad gestacional. **(28)**

Por tanto, los resultados obtenidos se suman a la lista de conclusiones dispares de la literatura hasta la fecha. Únicamente podemos aportar la influencia que ejerce en el análisis multivariante tanto la edad gestacional (un factor de riesgo más claro) y el ductus arterioso persistente que requiere tratamiento (probablemente por mecanismos hemodinámicos que conlleven alteraciones en el flujo cerebral).

- Relación de la corioamnionitis con la retinopatía del prematuro:

Aunque la variable dependiente utilizada en este estudio, necesidad de tratamiento para retinopatía del prematuro (que implica cierto grado de gravedad), difiere de otras publicaciones; los resultados obtenidos no distan en excesos de los encontrados en la literatura.

En otro metaanálisis publicado por Villamor et al., la revisión de 50 estudios no encontró diferencias significativas entre los grupos con y sin corioamnionitis en cuanto a incidencia de retinopatía de la prematuridad, siendo la edad gestacional el principal condicionante para esta patología. **(29)**

La relación con las horas de oxigenoterapia como factor de riesgo independiente no es algo inusual, ya que la hiperoxia es uno de los mecanismos descritos en la patogénesis de esta retinopatía. **(30)**

Tras comprobar lo publicado sobre cada una de las variables dependientes a estudio por separado, no podemos colocar nuestros resultados en un marco definido a favor o en contra de su asociación con la corioamnionitis. Al igual que en muchas otras publicaciones, nuestra principal reflexión sobre el futuro en este campo de investigación es la necesidad de mejorar la homogeneidad de los estudios, en particular en cuestiones como los criterios diagnósticos escogidos para variables como la corioamnionitis o los resultados en cuanto a displasia broncopulmonar.

Como principal limitación de este estudio, cabe destacar la selección de corioamnionitis clínicas, que limita, tanto la fiabilidad de los resultados obtenidos al subestimar la prevalencia de esta patología, como la capacidad de comparar dichos resultados con otros estudios.

8. CONCLUSIONES

- En base a los resultados obtenidos en nuestra muestra, no podemos establecer una clara relación entre la corioamnionitis como factor de riesgo independiente y las variables clínicas.
- La proporción de corioamnionitis clínica en nuestra muestra es la esperable según lo descrito en la literatura.
- La rotura prematura de membranas prolongada incrementa de forma estadísticamente significativa el riesgo de corioamnionitis clínica.
- Encontramos relación en el análisis bivariante entre la corioamnionitis como factor de riesgo y la displasia broncopulmonar, la hemorragia intraventricular, el ductus arterioso subsidiario de tratamiento médico y la retinopatía del prematuro tributaria de tratamiento.
- Las diferencias descritas entre los grupos con y sin corioamnionitis en el análisis multivariante, pierden significación estadística al realizar ajuste por análisis multivariante con factores de confusión.
- Tras revisión bibliográfica, no hemos encontrado posiciones claramente definidas a favor en contra del papel de la corioamnionitis como factor de riesgo independiente en la patología neonatal analizada.

9. AGRADECIMIENTOS

Agradecer, por la oportunidad de haber realizado este trabajo, a la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. También me gustaría dar las gracias al Servicio de Medicina Preventiva del mismo hospital por la colaboración y supervisión en los análisis estadísticos realizados.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Thevenet N Tita A. Intraamniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I). [Internet]. En: UpToDate, 2021. [Consultado el 3 de octubre de 2021] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/intraamniotic-infection-clinical-chorioamnionitis>
2. Pugni L., Pietrasanta C., Acaia B., Merlo D., Ronchi A., Wally Ossola M. et al. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clínica overview. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29 (9):1525-1529.
3. Cappelletti M, Presicce P, Kallapur SG. Immunobiology of Acute Chorioamnionitis. *Front Immunol.* 2020; 11 (649): 1-21.
4. Jain VG., Willis KA., Jobe A., Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes. *Pediatr Res.* 2022; 91 (2):289-296.
5. Eichenwald EC., Stark AR. Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. [Internet]. En: UpToDate, 2022. [Consultado el 15 de diciembre de 2021] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-definition-pathogenesis-and-clinical-features>
6. Higgins RD., Jobe AH., Koso-Thomas M., Bancalari E., Viscardi RM., Hartert TV. et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018; 197: 300-308.
7. Kalikkot Thekkeveedu R., Guaman MC., Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017; 132: 170-177.
8. Bancalari E. Antenatal Infections and Respiratory Outcome in Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2020; 37 (S02): S39-S41.
9. Beck C, Gallagher K, Taylor L, Goldstein J, Mithal L, Gernand A. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis. *Obstetrics & Gynecology.* 2021;137(6):1007-1022.
10. Procianoy R, Silveira R. The challenges of neonatal sepsis management. *Jornal de Pediatria.* 2020;96:80-86.

11. B Philips III Joseph. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. [Internet]. En: UpToDate, 2021. [Consultado el 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
12. S de Vries L, M Leijser L. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. [Internet]. En: UpToDate, 2021. [Consultado el 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/germinal-matrix-hemorrhage-and-intraventricular-hemorrhage-gmh-ivh-in-the-newborn-pathogenesis-clinical-presentation-and-diagnosis>
13. Özek E, Gülcan Kersin S. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars* 2020; 55(3): 215–21.
14. K Coats D. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. [Internet]. En: UpToDate, 2021. [Consultado el 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/retinopathy-of-prematurity-pathogenesis-epidemiology-classification-and-screening>
15. Woodd S, Montoya A, Barreix M, Pi L, Calvert C, Rehman A et al. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2019;16(12):e1002984.
16. Perniciaro S., Casarin J., Nosetti L., Binda C., Salvatore S., Ghezzi F. et al. Early- and Late-Respiratory Outcome in Very Low Birth Weight with or without Intrauterine Inflammation. *Am J Perinatol*. 2020; 37 (S02): S76-S83.
17. Sarno L., Della Corte L., Saccone G., Sirico A., Raimondi F., Zullo F. et al. Histological chorioamnionitis and risk of pulmonary complications in preterm births: a systematic review and Meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34 (22): 3803-3812.
18. Watterberg K, Demers L, Scott S, Murphy S. Chorioamnionitis and Early Lung Inflammation in Infants in Whom Bronchopulmonary Dysplasia Develops. *Pediatrics*. 1996;97(2):210-215.
19. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2011;97(1):F8-F17.

20. Liu PC., Hung YL., Shen CM., Chen PC., Hsieh WS. Histological chorioamnionitis and its impact on respiratory outcome in very-low-birth-weight preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2021; 62 (3): 258-264.
21. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi A, Degraeuwe P, Zimmermann L, Kramer B et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants. *JAMA Network Open*. 2019;2(11):e1914611.
22. Ballard A, Mallett L, Pruszyński J, Cantey J. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *Journal of Perinatology*. 2016;36(12):1045-1048.
23. Park H, Choi Y, Kim K, Kim S. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0138114.
24. Green C, Westreich D, Laughon M, Stamilio D, Reese J, Shelton E et al. Association of chorioamnionitis and patent ductus arteriosus in a national U.S. cohort. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(6):959.
25. Villamor-Martinez E, Fumagalli M, Mohammed Rahim O, Passera S, Cavallaro G, Degraeuwe P et al. Corrigendum: Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*. 2019;10.
26. Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, Wang H et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Medicine*. 2019;98(31):e16665.
27. Bierstone D, Wagenaar N, Gano D, Guo T, Georgio G, Groenendaal F et al. Association of Histologic Chorioamnionitis With Perinatal Brain Injury and Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes Among Preterm Neonates. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(6):534.
28. Pazandak C, Mir I, Brown L, Chalak L. Placental Pathology, Cerebral Blood Flow, and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Is There a Link?. *Pediatric Neurology*. 2020;108:65-69.
29. Villamor-Martinez E, Cavallaro G, Raffaelli G, Mohammed Rahim O, Gulden S, Ghazi A et al. Chorioamnionitis as a risk factor for retinopathy of prematurity: An updated systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2018;13(10):e0205838.

30. Higgins R. Oxygen Saturation and Retinopathy of Prematurity. *Clinics in Perinatology*. 2019;46(3):593-599.