



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

### **TÍTULO**

**“VARIACIÓN DEL PERÍMETRO CEFÁLICO EN PREMATUROS  
MENORES DE 34 SEMANAS GESTACIONALES CON ANTECEDENTE  
DE CORIOAMNIONITIS HISTOLÓGICA OBSERVADOS HASTA LOS  
DOS AÑOS DE EDAD CORREGIDA”**

*“Variation of head circumference in preterm infants less than 34 gestational weeks exposed to histological chorioamnionitis observed until two years of corrected age”*

#### **Alumno:**

Jean Patrick Pellanne Aro

#### **Asesor:**

Dr. Daniel Guillén Pinto

**Lima, Perú**

**2020**



## **JURADOS**

**PRESIDENTE:** Dr. Jaime Alfredo Martín Zegarra Dueñas.

**VOCAL:** Dra. Yolanda Prevost Ruiz

**SECRETARIO:** Dr. Iván Orlando Espinoza Quinteros

**ASESOR DE TRABAJO DE TESIS**

**DR. DANIEL GUILLÉN PINTO**

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

EL PRESENTE TRABAJO ESTA DEDICADO A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE UNA MANERA U OTRA CONTRIBUYERON A FORMAR MI CARÁCTER Y PERMANENTE ESPIRITU DE SUPERACION Y CREYERON EN MI SIN VACILACION. AGRADEZCO ESPECIALMENTE A MIS PADRES MONICA ARO RIOS Y CARLOS ALFREDO PELLANNE PERALTA, FAMILIA, PROFESORES Y AMIGOS.

## **DECLARACIÓN DEL AUTOR**

DECLARO QUE LA SIGUIENTE INVESTIGACIÓN ES ORIGINAL, AUTÉNTICA Y PERSONAL, QUE SE HA CITADO LAS FUENTES CORRESPONDIENTES Y QUE EN SU EJECUCIÓN SE RESPETÓ LAS DISPOSICIONES LEGALES QUE PROTEGEN LOS DERECHOS DEL AUTOR VIGENTES.

## TABLA DE CONTENIDOS

	Página
1. Resumen	viii
2. Abstract	ix
3. Introducción	1
4. Objetivo	2
5. Materiales y métodos	2
6. Resultados	7
7. Discusión	9
8. Conclusiones	13
9. Declaración de conflicto de interés	13
10. Referencias bibliográficas	14
11. Tablas, gráficos y figuras	19

## RESUMEN

**Objetivo:** Explorar la variación del perímetro cefálico (PC) en prematuros menores de 34 semanas expuestos a corioamnionitis histológica (CAH) observados hasta los 2 años de edad corregida.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de cohorte, derivado de dos estudios prospectivos. Los datos analizados correspondieron a mediciones del PC en tres momentos: al nacimiento, a las 40 semanas y a los dos años de edad corregida. La variación de PC se analizó en los prematuros con exposición a CAH y sin exposición a CAH. Los prematuros con CAH materna fueron divididos según el subtipo en corioamnionitis, subcorionitis y corioamnionitis más funisitis.

**Resultados:** Fueron incluidos 91 prematuros. El 41.8% (38/91) tuvo CAH. El promedio de PC al nacimiento en los expuestos fue 27.7 cm y de 28.3 cm en los no expuestos ( $p=0.03$ ); a las 40 semanas y a los 2 años los promedios fueron similares. Se encontró que el subtipo de CAH corioamnionitis estuvo asociado con retraso de crecimiento de PC ( $p=0.001$ ). Los subtipos subcorionitis y corioamnionitis más funisitis no estuvieron asociados con retraso del crecimiento craneal.

**Conclusiones:** La CAH se relaciona con menor perímetro cefálico al nacimiento. El subtipo corioamnionitis estuvo asociado con el decremento de los percentiles de PC. Los prematuros con menor edad gestacional tuvieron mayor velocidad de crecimiento craneal.

**Palabras clave:** Perímetro cefálico, corioamnionitis histológica, prematuro, Neurología, Neonatología.

## ABSTRACT

**Objective:** To explore the variation of head circumference (HC) in preterm infants born with less than 34 weeks of gestation, who were exposed to histologic chorioamnionitis (CAH). The infants were observed until they were 2 years of corrected age.

**Materials and methods:** The present work is a cohort study derived from two prospective studies. The analyzed data corresponds to HC measures obtained from the subjects at three time points: at birth, at 40 weeks, and at 2 years of corrected age. The subjects were classified in two groups: exposed and not exposed to CAH. Exposed preterm infants were divided according its subtype in chorioamnionitis, subchorionitis and chorioamnionitis plus funisitis.

**Results:** 91 preterm infants were included in this study. 41.8% (38/91) of the subjects presented CAH. At birth, the average value of HC in exposed infants was 27.7 cm, while in not exposed infants was 28.3 cm. At 40 weeks and at 2 years the HC averages were similar. The subtypes subchorionitis and chorioamnionitis plus funisitis were not associated with cranial growing delay. A lesser gestational age ( $p < 0.001$ ) was related with greater cranial growth speed and use of antenatal corticosteroids ( $p = 0.049$ ) could be related with less improvement of HC.

**Conclusions:** Preterm infants with CAH had smaller percentile of HC at birth with recovery at 40 weeks, the subtype chorioamnionitis was related with less HC measure at 2 years of corrected age. Less gestational age is related with greater speed of cranial growth.

**Key words:** Head circumference, histologic chorioamnionitis, preterm, Neurology, Neonatology

## **INTRODUCCIÓN**

La corioamnionitis (CA) se refiere a la lesión aguda inflamatoria de la placenta causada por la infiltración de polimorfonucleares (PMN). Su incidencia tiene una relación inversa con la edad gestacional, tanto como 95% en los prematuros menores de 24 semanas (1) y 80% en los menores de 30 semanas (2).

En el 2004, Guillén reportó que entre el 4-6% de los partos en Perú corresponden a prematuros, y de ellos la mitad a prematuros menores de 34 semanas. Este último grupo presentó una incidencia mayor de lesiones cerebrales y en aquellos con antecedente de CAH fue significativa la asociación con encefalopatía hipóxico-isquémica (3).

La CA es una causa importante de parto prematuro y de mortalidad neonatal. Su relevancia como problema de salud pública va de la mano con estas dos complicaciones obstétricas. A su vez, la CA también está asociada con mayor riesgo de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y a largo plazo, parálisis cerebral (4), por daño directo y a daño a distancia de la sustancia blanca mediado por citoquinas (5).

Por otra parte, el perímetro cefálico (PC) es la medida antropométrica más eficiente para evaluar el crecimiento cerebral y el neurodesarrollo durante los primeros años. Esta medida puede ser influenciada múltiples variables, como enfermedades, factores nutricionales y factores ambientales, que provocan retraso del crecimiento del PC, y menores habilidades del desarrollo (6-9).

En 1974, Dobbing ya había asegurado que el periodo de mayor crecimiento cerebral está situado entre las 28 semanas de edad gestacional y el tercer año de vida, por lo

cual una injuria cerebral en este periodo crítico podría tener mayor impacto en el desarrollo cerebral (10).

Recientemente, algunos estudios han enfatizado que la correlación entre el diagnóstico clínico y los eventos neonatales como sepsis y ruptura prematura de membranas es baja (11, 12). El diagnóstico histológico es el estándar de oro y es el que hasta la fecha ha probado mayor certeza en su asociación con complicaciones neonatales a corto y largo plazo. Con todo, el efecto de la CA sobre el crecimiento cerebral neonatal ha sido poco abordado (13).

## **OBJETIVO**

Explorar la variación del PC de prematuros menores de 34 semanas expuestos a CAH desde el nacimiento hasta los dos años de edad corregida

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Presentamos un estudio de cohorte secundaria, en prematuros menores de 34 semanas del Hospital Cayetano Heredia, nacidos entre el 1 de mayo de 2012 y el 31 de diciembre de 2015, todos los pacientes incluidos tuvieron examen histopatológico de la placenta, evaluaciones neurológicas que incluyeron las medidas del perímetro craneal y ecografías cerebrales al nacimiento, 40 semanas gestacionales, y evaluaciones clínicas y del desarrollo hasta los 2 años de edad corregida.

Los datos se tomaron de los estudios de cohorte prospectivas “Riesgo de daño cerebral en prematuros menores de 34 semanas expuestos a corioamnionitis histológica en Lima, Perú” y “Randomized controlled trial of bovine lactoferrin for

prevention of sepsis and neurodevelopment impairment in infants weighing less than 2000 grams” (2,14).

El primero fue un estudio de cohorte prospectiva que incluyó a prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional que nacieron en el Hospital Cayetano Heredia durante el año 2015 y contaron con examen histopatológico de placenta. La edad gestacional fue calculada por fecha de última menstruación, ecografía del primer trimestre o escala de Ballard. Se excluyó a los recién nacidos con malformaciones severas y los hijos de madres con enfermedad neuropsiquiátrica no controlada. El tamaño muestral se estimó en 36 nacidos con CAH para un nivel de confianza de 95%, potencia de 80% y una precisión de 0,133. Estos pacientes tuvieron examen neurológico, medición del PC y ecografía cerebral al nacimiento, y luego con frecuencia semanal hasta las tres semanas, y posteriormente cada 4 semanas hasta cumplir las 40 semanas de edad corregida. Posteriormente, se continuó el seguimiento clínico hasta los dos años de edad (2).

El segundo estudio fue un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado contra placebo realizado en 3 hospitales de Lima, Perú. El estudio incluyó a los prematuros que tuvieron un peso de nacimiento entre 500-2000 gramos. La edad gestacional fue determinada por la escala de Ballard. Fueron excluidos los prematuros que tenían enfermedad gastrointestinal que contraindicaba la ingesta enteral, condiciones predisponentes que alteraran el crecimiento y desarrollo e historia familiar de alergia a leche de vaca. Todos los prematuros que nacieron en el Hospital Cayetano Heredia contaron con un examen histopatológico de placenta. Igualmente, estos niños tuvieron evaluación neurológica clínica y ecográfica hasta

que egresaron del hospital. Y posteriormente, tuvieron controles neurológicos, que incluyeron la medición del PC a los 6, 12 y 24 meses de edad corregida (14).

Los datos maternos y neonatales fueron tomados de las bases de ambos estudios, con la autorización correspondiente de los autores principales.

### ***Variables***

Definimos corioamnionitis histológica como la presencia de neutrófilos ( $\geq 10$  PMN/campo) en las membranas amnióticas cordón umbilical, vasos de la placa amniótica y vilitis amniótica a través de la observación directa de la placenta teñida con hematoxilina-eosina por un patólogo entrenado. Utilizamos la clasificación de Redline para definir los subtipos de CAH respecto a su extensión (15).

- ***Subcorionitis***. Se define como la infiltración individual o racimosa de PMN en el corión o el espacio subcoriónico.
- ***Corioamnionitis***. Se refiere a la infiltración de PMN en el tejido conectivo coriónico y/o amnios o la placa coriónica.
- ***Corioamnionitis más funisitis***. Subtipo corioamnionitis asociado a inflamación que involucra estructuras del cordón umbilical (vena umbilical, arteria umbilical y gelatina de Wharton).

El perímetro cefálico (PC) fue la variable explorada (16), que se obtuvo al medir la circunferencia occipito-frontal en centímetros con una cinta métrica estandarizada no elongable según la técnica aceptada por la OMS/OPS (17). Se consideró microcefalia cuando el valor de PC estaba por debajo del percentil 3 y macrocefalia cuando el valor de PC estaba por encima del percentil 97 según la escala de Fenton (18).

Para la evaluación de los casos de sepsis neonatal se consideró casos de sepsis probable a los prematuros con signos clínicos de hipoactividad y letargia más evidencia de proteína C reactiva o procalcitonina positiva. En el caso de que el resultado de hemocultivo sea *Staphylococcus coagulasa-negativo* (CONS) se requiere 1 resultado positivo con  $\geq 7$  días de tratamiento antibiótico. Los casos de sepsis confirmada fueron establecidos cuando se presentó signos y síntomas de infección más  $\geq 1$  hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo obtenido después de las 72 horas de vida. En el caso de CONS se requirieron por lo menos 2 hemocultivos o 1 hemocultivo positivo más un valor de proteína C reactiva  $>10$  mg/L (19).

Teniendo como base la variable edad gestacional dividimos a la población de estudio en tres grupos: de 24-27, de 28-31 semanas y de 32-33 semanas; sabiendo que la maduración y organización cerebral finaliza aproximadamente a las 28 semanas de vida fetal, y la probabilidad de lesiones cerebrales asociadas a la prematuridad es mayor en estos grupos por la inmadurez cerebral (20).

Otras variables maternas registradas por su relación con mayor frecuencia de eventos neonatales fueron la edad materna, número de gestaciones, nivel educativo y tipo de parto. Las variables neonatales consideradas fueron la talla y peso de nacimiento, el sexo y el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU).

Finalmente, se contabilizó la prevalencia de lesiones cerebrales identificables por ecografía entre las que se incluyó la hemorragia intraventricular (HIV), la leucomalacia periventricular (LPV), encefalopatía neonatal (EN), vasculopatía lentículo estriada (VLE) e hipoplasia cerebral (HC) y diversas malformaciones

neurológicas. Todas estas variables solo fueron descritas en tablas de frecuencia y no recibieron un tratamiento de análisis estadístico.

### ***Consideraciones éticas***

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, y con el permiso escrito de los autores principales de los estudios madre. Ambos estudios originales, contaron con consentimiento informado y asentimiento informado, y con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Cayetano Heredia y del Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

### ***Análisis estadístico***

Los datos de ambos estudios fueron analizados utilizando el paquete estadístico STATA versión 13. Para el estudio de lactoferrina, se realizó un análisis de homogeneidad para verificar que los prematuros que recibieron lactoferrina tuvieron medidas similares de PC con los que no recibieron.

En la estadística descriptiva, se usó medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para las variables numéricas; las variables cualitativas fueron presentadas en tablas de frecuencias absolutas y relativas, y en gráficos. Para determinar las diferencias entre los grupos según presencia de CAH se aplicó la prueba T-Student para variables numéricas y la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. La relación entre la edad gestacional, el peso y la talla se determinó con la correlación de Pearson. Las variaciones del perímetro cefálico entre los tiempos: al nacer, a las 40 semanas y a los 2 años, se determinaron con la

prueba de ANOVA para medidas repetidas con 3 factores. En todas las pruebas de inferencia se utilizó un nivel de significancia de 0.05.

## **RESULTADOS**

Se analizó una población de 91 prematuros menores de 34 semanas de gestación nacidos entre mayo de 2012 a diciembre de 2015 en el Hospital Cayetano Heredia que contaron con estudio histopatológico de la placenta. Fueron 55 prematuros del estudio de cohorte prospectiva y 36 del ensayo clínico. De este último, 19 recibieron lactoferrina y 17 recibieron placebo.

### ***Características generales de la población de estudio***

El 41.8% (38/91) de los prematuros nacieron expuestos a CAH. La edad promedio de las madres de los prematuros sin CAH fue de  $27\pm 5.8$  años, y de  $28\pm 7.9$  para las madres de los casos. 86.8% (46/53) de madres con CAH tuvieron un nivel de instrucción de secundaria completa o inferior, mientras que esto fue observado en el 63.2% (24/38) de las madres sin CAH. El parto fue por cesárea en el 90.6% de no expuestos y en el 86.8% de expuestos. (Tabla 1)

La media de peso de nacimiento que en los prematuros con CAH fue de 1,513.2 (DE: 416.8 gramos) y en los que no tuvieron CAH fue de 1,577.4 (DE: 435.2 gramos). El 47.4% y el 60.4% de los prematuros eran de sexo femenino en los expuestos y no expuestos, respectivamente. En ambos subgrupos la mayoría de prematuros tenía entre 28 y 32 semanas de edad gestacional al nacer. El peso ( $r=0.626$ ,  $p<0.001$ ) y la talla ( $r=0.482$ ,  $p<0.001$ ) tuvieron relación con la edad gestacional.

Según la extensión de corioamnionitis en el análisis histopatológico, la distribución fue en el siguiente orden: 17.6% (16/91) corioamnionitis más funisitis, 6.6% (6/91) sólo corioamnionitis, y 17.6% (16/91) subcorionitis (Gráfico 1). Al respecto, los casos tuvieron en conjunto una mayor variación de PC pero esto dependió del subtipo de CAH analizada. Aunque a las 40 semanas todos los subgrupos manifestaron un incremento de percentiles. A los dos años, los no expuestos y expuestos a CAH tuvieron un descenso de 13.1 y 17.1, respectivamente. En cambio, los casos que presentaron CAH más funisitis y subcorionitis tuvieron un incremento de 5.4 y 4.6, respectivamente. (Tabla 2)

Adicionalmente, un factor que estuvo fuertemente asociado a la exposición a CAH pero no a las variaciones del PC fue la sepsis neonatal tardía que se presentó en el 42.1% de expuestos y en el 17.0% de no expuestos ( $p=0.005$ ). (Gráfico 2). Se debe mencionar que la CAH no tuvo asociación con ninguna de las siguientes patologías: enfermedad de membrana hialina ( $p=1.000$ ), enteritis necrotizante ( $p=0.418$ ), retinopatía del prematuro ( $p=1.000$ ), displasia broncopulmonar ( $p=0.304$ ), ni con la persistencia del conducto arterioso ( $p=0.304$ ).

En cuanto a la medida del PC, en los no expuestos a CAH la media al nacer fue de 28.3 cm al nacimiento, 34.3 cm a las 40 semanas de edad corregida y de 47.3 cm a los dos años. Para los expuestos a CAH la media de PC al nacer fue de 27.7 cm al nacimiento, 33.7 cm a las 40 semanas de edad corregida y de 47.9 cm a los dos años. Solo en la medición al momento del nacimiento la diferencia entre ambos grupos fue significativa ( $p=0.001$ ) (Tabla 3).

Por el análisis de la varianza (ANOVA) se encontró que la CAH ( $p=0.001$ ) y la edad gestacional al nacer ( $p<0.001$ ) tuvieron un efecto significativo en la variación de los PC.

### **Hallazgos complementarios**

La proporción de macrocefalia encontrada fue de 2.2% (2/9), un prematuro en los expuestos y uno en los no expuestos, los cuales normalizaron la medida de PC a partir de la segunda medición. No aparecieron nuevos casos de macrocefalia posteriormente.

La microcefalia tuvo una incidencia de 12.1% (11/91) en la muestra analizada, encontrándose en el 7.5% (4/53) de los controles y en el 18.4% (7/38) de los expuestos al nacer. Los cuatro prematuros del grupo de no expuestos se mantuvieron con microcefalia hasta la semana 40, pero de los expuestos a CAH solo uno prematuro presentó microcefalia a las 40 semanas. Finalmente, a los 2 años el porcentaje de prematuros con microcefalia aumentó a 8.0% (4/50) en los no expuestos y disminuyó a 8.6% (3/35) en los expuestos (Tabla 4).

## **DISCUSIÓN**

A través de este estudio exploratorio, se observó que la CAH pudiera tener un efecto deletéreo en el crecimiento cefálico, especialmente el subtipo corioamnionitis.

El análisis por subgrupos develó el aumento de percentiles en los prematuros que sufrieron subcorionitis y su disminución en los que tuvieron el subtipo corioamnionitis.

Se halló que el 41.8% de las prematuros presentaban CAH, un resultado parecido al de otros estudios nacionales e internacionales (21, 22). La relación entre parto prematuro y corioamnionitis está ampliamente documentada, siendo más frecuente

cuanto menor es la edad gestacional del prematuro. Sin embargo, considerando los limitados recursos de las instituciones públicas de salud en el país y los cuidados especializados necesarios para incrementar la supervivencia de prematuros extremos, planteamos que el escaso número de prematuros de menos de 28 semanas que tuvimos se debió probablemente a la mayor mortalidad de prematuros extremos.

Como reportan Soper (23) y Okumura (24) la CAH es más frecuente en hijos de madres adolescentes, primerizas, que afrontan condiciones de pobreza y que tienen bajos niveles de instrucción. En nuestro estudio, la CAH no fue indicación de cesárea pero la mayoría de los prematuros expuestos nacieron por esa vía de nacimiento sin labor de parto, sea por eventos agudos perinatales o razones maternas.

Si bien, se sabe que la corioamnionitis incrementa el riesgo de infección neonatal, por nuestros resultados pudimos colegir que los prematuros con CAH tuvieron una incidencia mayor de sepsis tardía (42.1% vs 17.0%,  $p < 0.001$ ).

La corioamnionitis también genera importantes consecuencias a nivel neurológico e independientemente del agente causal, puede disparar el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS) que lleva a la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL- $\alpha$ , IL $\beta$ , IL-6 e IL-8) provocando lesión de la sustancia blanca y a largo plazo, parálisis cerebral (PAC) (25, 26). El estudio de Mir también encontró asociación entre la vilitis placentaria y *outcomes* anormales neonatales vinculados a la encefalopatía neonatal (EN) (27).

Como la fase de mayor proliferación celular en el cerebro está comprendida entre las 28 semanas en la vida fetal y los 2 años de edad, en un momento en el que la

prevalencia de CAH es aún muy frecuente, nos centramos en determinar si los neonatos expuestos a CAH tenían afectado el crecimiento cerebral mediante la medición seriada de PC.

El retraso del crecimiento cerebral suele estar relacionado a lesiones del sistema nervioso central (SNC). Múltiples causas pueden provocar este fenómeno como infecciones congénitas, tóxicos, uso de fármacos en el embarazo, entre otros. Sin embargo, el papel de la CAH en el crecimiento no está bien entendido aun, aunque un estudio en China falló en encontrar asociación entre la CAH y el retraso del crecimiento craneal (13).

Solo al nacimiento las mediciones de PC de ambos grupos fueron significativamente diferentes, teniendo los casos un menor PC. Sin embargo, en lo referente a la variación de PC, los diferentes subtipos de CAH tuvieron un comportamiento diferente. De acuerdo a como se esperaba, los prematuros con el subtipo subcorionitis tuvieron una mejor evolución recuperando percentiles. En contraste, los prematuros con el subtipo corioamnionitis mantuvieron pérdidas de percentiles en el tiempo.

Aunque la evidencia sobre si la CAH está asociada a mayor riesgo de lesiones cerebrales es cada vez más sólida (2,5,28,29), existe menos certidumbre si la CAH afecta el crecimiento cerebral en los prematuros por la escasa cantidad de artículos que han abarcado este tema (13,21). Nosotros mostramos que la CAH y la edad gestacional influyeron en la variación del PC.

La CAH sin embargo afecta de manera muy heterogénea al crecimiento del PC, siendo mayor el riesgo de un resultado anormal cuanto mayor es la extensión

inflamatoria. No es posible analizar de forma aislada el impacto de la CAH sino como parte de las complicaciones derivadas de la prematuridad.

Las limitaciones del estudio constituyeron el pequeño tamaño muestral analizado, el no haber contado con estudios microbiológicos. Asimismo, no se pudo analizar efecto por edades gestacionales por el pequeño número de prematuros menores de 28 semanas que sobrevivieron a los 2 años de edad corregida. Finalmente, no se contó con el registro de las variables antropométricas y de las variables patológicas que pudieron afectar el crecimiento de cada prematuro, para el análisis multivariado.

Las fortalezas del estudio fueron el contar con los exámenes e informes completos anatomopatológicos de la placenta de todos los prematuros que fueron incluidos en el estudio. Además, las evaluaciones neurológicas y las mediciones de PC fueron llevadas a cabo por un equipo homogéneo y especializado de neuropediatras que manejaban el procedimiento de atención clínico-ecográfica.

## **CONCLUSIONES**

Los prematuros menores de 34 semanas con CAH tuvieron menor percentil de PC al nacimiento con recuperación a las 40 semanas, y el subtipo corioamnionitis (afección del corion y del amnios) se relacionó con menor PC a los 2 años de edad corregida.

Se recomienda que futuros estudios tomen en cuenta el efecto del mayor número posible de variables concurrentes en el crecimiento de los prematuros y consideren el análisis de la muestra por subgrupos de edad gestacional.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores no tienen conflicto de interés que reportar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: Definition, pathologic features and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213 (4 Suppl):S29-52.
2. Guillén N, Llerena C, Samalvides S, Vila J, Juárez T, Cáceres J. Riesgo de daño cerebral en prematuros menores de 34 semanas expuestos a corioamnionitis histológica, Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020; 37(2):229-38.
3. Guillén-Pinto D. Diagnóstico de las lesiones cerebrales en los prematuros menores de 34 semanas: incidencia, factores asociados y pronóstico [Tesis de doctorado]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2004.
4. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology.* 2011; 99:177–87.
5. Anblagan D, Pataky R, Evans MJ, Telford EJ, Serag A, Sparrow S, Piyasena C, Semple SI, Wilkinson AG, Bastin ME, Boardman JP. Association between preterm brain injury and exposure to chorioamnionitis during fetal life. *Sci Rep.* 2016; 37932 (6); 1-9.
6. Ahlfors K, Ivarsson SA, Bjerre I. Microcephaly and congenital cytomegalovirus infection: a combined prospective and retrospective study of a Swedish infant population. *Pediatrics.* 1986; 78: 1058–63.
7. Carter RC, Jacobson SW, Molteno CD, Jacobson JL. Fetal alcohol exposure, iron-deficiency anemia, and infant growth. *Pediatrics.* 2007; 120: 559–67.
8. Berkowitz G, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Godbold JH, Holzman IR, Wolff MS. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase

- activity, and head circumference. *Environ Health Perspect.* 2004; 112(3): 388–9.
9. Hack M., Breslau N. Very low birth weight infants: Effect of brain growth during infancy on intelligence quotient at 3 years of age. *Pediatrics* 1986; 77: 196-202.
  10. Dobbing J. The later growth of the brain and its vulnerability. *Pediatrics.* 1974; 53(1):2-6.
  11. Freud A, Wainstock T, Sheiner E, Beloosesky R, Fischer L, Landau D, Walfisch A. Maternal chorioamnionitis & long term neurological morbidity in the offspring. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019; 23(3): 484-490.
  12. Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth. *BJOG.* 2017; 124(5):775-783.
  13. Mu SC, Lin CH, Chen YL, Ma HJ, Lee JS, Li MI, Chin-Cheng L, Tong-Jong C, Guey-Mei J, Tseng-Chen S. Impact on neonatal outcome and anthropometric growth in very low birth weight infants with histological chorioamnionitis. *J Formos Med Assoc.* 2008; 107(4): 304-310.
  14. Ochoa TJ, Zegarra J, Bellomo S, Cárcamo CP, Cam L, Castañeda A, Villavicencio A, Gonzalez J, Rueda MS, Turin CG, Zea-Vera A, Guillén D, Campos M, Ewing-Cobbs L. Randomized controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of sepsis and neurodevelopment impairment in infants weighing less than 2000 grams. *J Pediatr* 2020; 219: 118-25.

15. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2003; 6: 435–48.
16. Quero J, Salas-Hernández S, Martínez M, Sáenz de Pipaón M. Utilidad del perímetro cefálico en el recién nacido para anticipar problemas en el neurodesarrollo. *Rev Neurol.* 2004; 39(6): 548-54.
17. Onyango AW, Pinol AJ, De Onis M. Managing data for a multicountry longitudinal study: Experience from the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food Nutr Bull.* 2004; 25(1):S46-52.
18. Fenton T. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatrics.* 2003; 16(3):13.
19. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014; 31(2):358-63.
20. Xiao D, Zhu T, Qu Y, Gou X, Huang Q, Li X, Mu D. Maternal chorioamnionitis and neurodevelopmental outcomes in preterm and very preterm neonates: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(12):1-14.
21. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(5): 1094-99.
22. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2015 [Internet]. Lima: INEI; 2015. Disponible en:

[https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1356/](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1356/).

23. Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infection: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161(3):562-568.
24. Okumura JA., Maticorena DA., Tejada JE., Mayta-Tristán P. Embarazo adolescente como factor de riesgo para complicaciones obstétricas y perinatales en un hospital de Lima, Perú. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2014; 14(4): 383-392.
25. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol.* 1998; 44: 665-75.
26. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obs Gynecol.* 1997; 177(1):19-26.
27. Mir IN, Johnson-Welch SF, Nelson DB, Brown LS, Rosenfeld CR, Chalak LF. Placental pathology is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse developmental outcomes following hypothermia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(6):849e1-849e7.
28. Maisonneuve E, Ancel PY, Foix-L'Helias L, Marret S, Kayem G. Impact of clinical and/or histological chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017; 46(4):307-316.

29. Granger C, Spittle AJ, Walsh J, Pyman J, Anderson PJ, Thompson DK, Lee KJ, Coleman L, Dajia C, Doyle LW, Cheong J. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(63): 1-9.

## TABLAS Y GRÁFICOS

**Tabla 1.** Características maternas y neonatales de los prematuros menores de 34 semanas expuestos a corioamnionitis histológica.

Características	Corioamnionitis histológica			
	No (n=53)		Sí (n=38)	
<b>Maternas</b>				
<b>Nivel educativo</b>				
Primaria/secundaria	32	(60.4%)	18	(47.4%)
Superior	21	(39.6%)	20	(52.6%)
<b>Gestaciones</b>				
1	15	(28.3%)	16	(42.1%)
2	15	(28.3%)	12	(57.9%)
3	13	(24.5%)	5	(13.2%)
4+	10	(18.9%)	5	(13.2%)
<b>Tipo de parto</b>				
Vaginal	5	(9.4%)	5	(13.2%)
Cesárea con trabajo de parto	36	(67.9%)	19	(50.0%)
Cesárea sin trabajo de parto	12	(22.6%)	14	(36.8%)
<b>Neonatales</b>				
<b>Sexo</b>				
Femenino	32	(60.4%)	18	(47.4%)
Masculino	21	(39.6%)	20	(52.6%)
<b>Edad gestacional (semanas)</b>				
24-27	2	(3.8%)	2	(5.3%)
28-31	41	(77.3%)	22	(57.9%)
32-33	10	(18.9%)	14	(36.8%)
Peso	1513.2	(416.8)	1577.4	(435.2)
Talla	40.6	(3.6)	40.6	(4.2)
RCIU	6	(11.3%)	3	(7.9%)
<b>Lesiones cerebrales</b>				
<b>Ecografía cerebral antes de las 40 semanas</b>				
Normal	31	(58.5%)	24	(63.2%)
HIV	6	(11.3%)	7	(18.4%)
VLE	6	(11.3%)	3	(7.9%)
LPV	3	(5.7%)	0	(0.0%)
Malformaciones	4	(7.5%)	1	(2.6%)
Otros	3	(5.7%)	3	(7.5%)
<b>Ecografía cerebral después de las 40 semanas</b>				
Normal	28	(52.8%)	18	(47.4%)
Hipoplasia	9	(17.0%)	9	(23.7%)
VLE	6	(11.3%)	5	(13.2%)
LPV	6	(11.3%)	2	(5.3%)
Otros	4	(7.5%)	2	(5.3%)

RCIU: Retraso de crecimiento intrauterino. HIV: Hemorragia intraventricular.  
VLE: Vasculopatía lentículo-estriada. LPV: Leucomalacia periventricular.

**Tabla 2.** Variaciones de los percentiles del PC según el subtipo de corioamnionitis.

Subtipos CAH	40 semanas			2 años		
	Dif*	EE†	IC 95%	Dif*	EE	IC 95%
Controles	1.7	3.5	-5.3 – 8.7	-13.1	4.1	-21.4 – -4.9
Corioamnionitis + funisitis	7.1	5.5	-3.9 – 18.0	5.4	10.3	-15.1 – 25.8
Corioamnionitis	3.9	16.5	-28.9 – 36.7	-17.1	24.9	-66.6 – 32.4
Subcorionitis	13.6	8.5	-3.3 – 30.5	4.6	9.5	-14.4 – 23.5

\*Dif: Diferencia con respecto al promedio de percentil al nacimiento.

†EE: Error estándar.

\*DE: Desviación estándar

**Tabla 3.** Perímetro cefálico (cm) de acuerdo a la presencia de CAH.

Perímetro cefálico	No expuestos CAH (n=53)			Expuestos CAH (n=38)		
	Media†	DE	IC95%	Media	DE	IC95%
Nacimiento	28.3	2.1	27.7 – 28.9	27.7	2.4	26.9 – 28.5
40 semanas	35.0	2.5	34.4 – 35.7	35.1	2.5	34.2 – 35.9
2 años	47.3	1.9	46.8 – 47.8	47.9	1.5	47.3 – 48.4

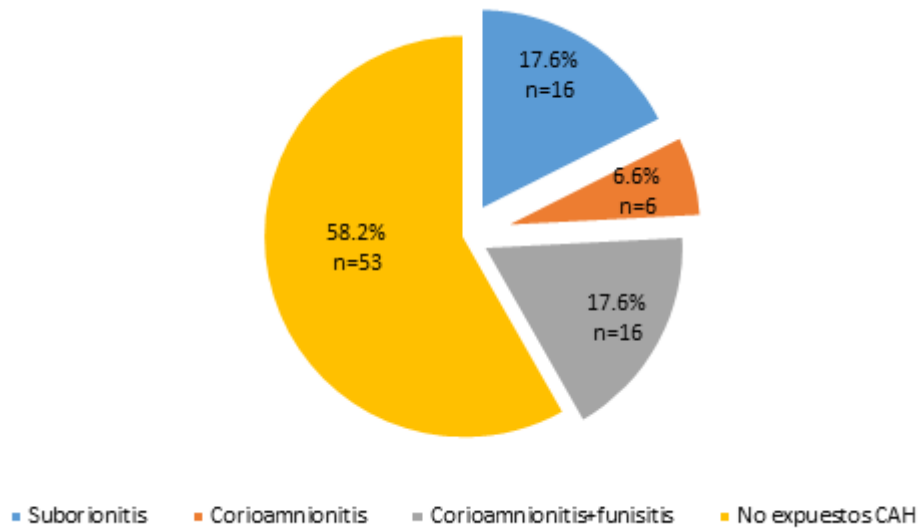
\*DE: Desviación estándar. IC: Intervalo de confianza †Medida en centímetros.

**Tabla 4.** Frecuencia de microcefalia y macrocefalia.

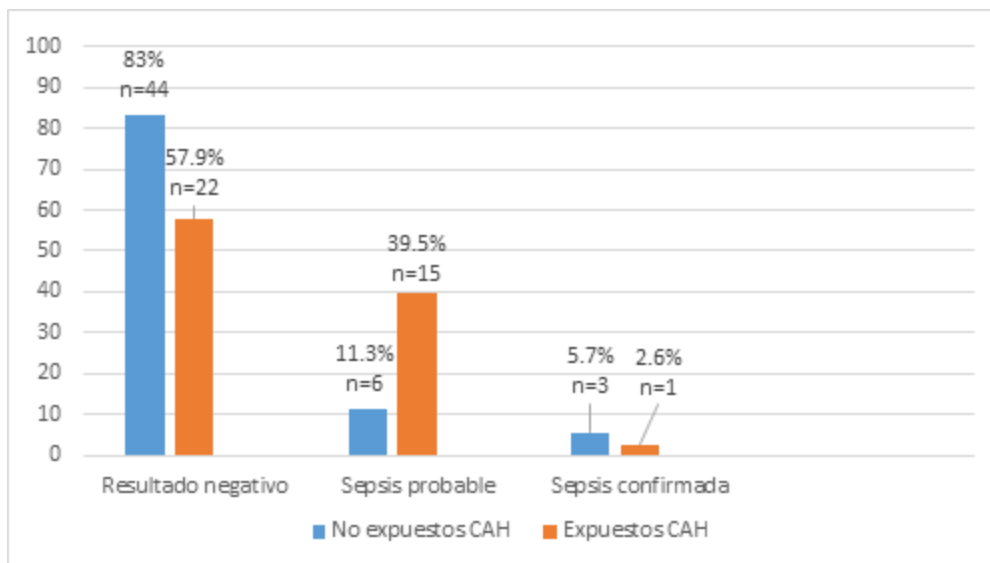
	No expuestos CAH (n=53)		Expuestos CAH (n=38)	
	n	%	n	%
	<b>Microcefalia</b>			
Nacimiento	4	7.5	7	18.4
40 semanas*	7	13.2	3	7.9
2 años**	9	17.0	6	15.8
<b>Macrocefalia</b>				
Nacimiento	1	1.9	1	2.6
40 semanas	1	1.9	1	2.6
2 años	0	0.0	0	0.0

\*Casos n=35 Controles =53, \*\* Casos=35 Controles=50.

**Gráfico 1.** Distribución de los subtipos de corioamnionitis histológica en los prematuros menores de 34 semanas.



**Gráfico 2.** Frecuencia de sepsis neonatal al nacimiento y su relación con corioamnionitis histológica.



**Gráfico 3.** Dispersión de la diferencia de los percentiles entre el nacimiento y los 2 años de los prematuros menores de 34 semanas expuestos a corioamnionitis histológica.

