



Características histopatológicas de placentas en condiciones de ruptura prematura de membranas fetales pretérmino en un hospital universitario de Colombia

Histopathological characteristics of the placenta with premature rupture of preterm fetal membranes in a university hospital in Colombia.

Fabián Andrés Mejía,¹ Cristhian Eduardo Hernández-Flórez,² Diana Katherine Sandoval³

Resumen

OBJETIVO: Evaluar si existen diferencias histopatológicas entre la ruptura prematura de membranas fetales, la corioamnionitis crónica y la infección intraamniótica ascendente en las placentas de pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas fetales pretérmino entre los distintos grupos de edad gestacional.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, de corte transversal, efectuado en placentas obtenidas por ruptura prematura de membranas fetales en el Hospital Universitario de Santander, Colombia, durante el 2016. Las variables clínicas y los hallazgos histopatológicos se relacionaron con la edad gestacional y se analizaron mediante razones y proporciones, con medidas de significación estadística (prueba t , χ^2) y considerando significativas las diferencias con $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se obtuvieron 65 placentas entre 22 y 36.6 semanas de gestación. Se encontraron 9 con diagnóstico de corioamnionitis, 30 con infección intraamniótica ascendente y 26 con respuesta inflamatoria fetal, más frecuente en semanas tempranas del embarazo. De las placentas sin infección intraamniótica ascendente, 14 tuvieron cambios de malperusión vascular materna.

CONCLUSIONES: La infección intraamniótica ascendente y la malperusión vascular materna fueron las principales causas de ruptura prematura de membranas fetales.

PALABRAS CLAVE: Rotura prematura de membranas fetales; placenta; enfermedades de la placenta; corioamnionitis; circulación placentaria

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate whether there are histopathologic differences between preterm premature rupture of fetal membranes, chronic chorioamnionitis, and ascending intraamniotic infection in placentas of patients a diagnosed with preterm premature rupture of fetal membranes among different gestational age groups.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive cross-sectional observational study was made with the placentas obtained by premature rupture of preterm fetal membranes in the Hospital Universitario de Santander, Colombia, during the year 2016. The clinical variables and histopathological findings were related to gestational age and analyzed by reasons and proportions, applying measures of statistical significance (t test, chi square), with acceptance of statistical significance for $p < 0.05$.

¹ Médico especialista en Patología, Universidad Industrial de Santander, Colombia.

² Médico y cirujano, residente de Patología, miembro del Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional y Clínica de la UIS, PAT-UIS, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander, Colombia.

³ Médica especialista en Patología, miembro del Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional y Clínica de la UIS, PAT-UIS, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander, Colombia.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: diciembre 2020

Correspondencia

Cristhian Eduardo Hernández Flórez
cresh234@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mejía FA, Hernández-Flórez CE, Sandoval DK. Características histopatológicas de placentas en condiciones de ruptura prematura de membranas fetales pretérmino en un hospital universitario de Colombia. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (3): 212-221. <https://doi.org/10.24245/gom.v89i3.4695>



RESULTS: Sixty-five placentas were obtained between 22 and 36.6 weeks of gestation. Nine were found with a diagnosis of chorioamnionitis, 30 with ascending intra-amniotic infection and 26 with a fetal inflammatory response, more frequent in early gestational ages. Of the placentas without ascending intraamniotic infection, 14 had maternal vascular malperfusion changes.

CONCLUSION: The ascending intra-amniotic infection and the maternal vascular malperfusion the main causes of premature rupture of preterm fetal membranes in the population studied.

KEYWORDS: Fetal membranes premature rupture; placenta; placenta diseases; chorioamnionitis; placental circulation.

ANTECEDENTES

La ruptura prematura de membranas fetales pretérmino es la que sucede antes de la semana 37 de la gestación; se asocia con elevadas morbilidad y mortalidad que, incluso, alcanza a 85% de los fetos, consecuencia de la prematuridad.^{1,2} La incidencia de parto pretérmino va de 7.6 a 12% en los países industrializados y es mayor del 15% en los países en vías de desarrollo.³ La ruptura prematura de membranas fetales ocurre en cerca del 1 al 3% de todos los embarazos y en el 30 a 40% de los partos pretérmino.¹

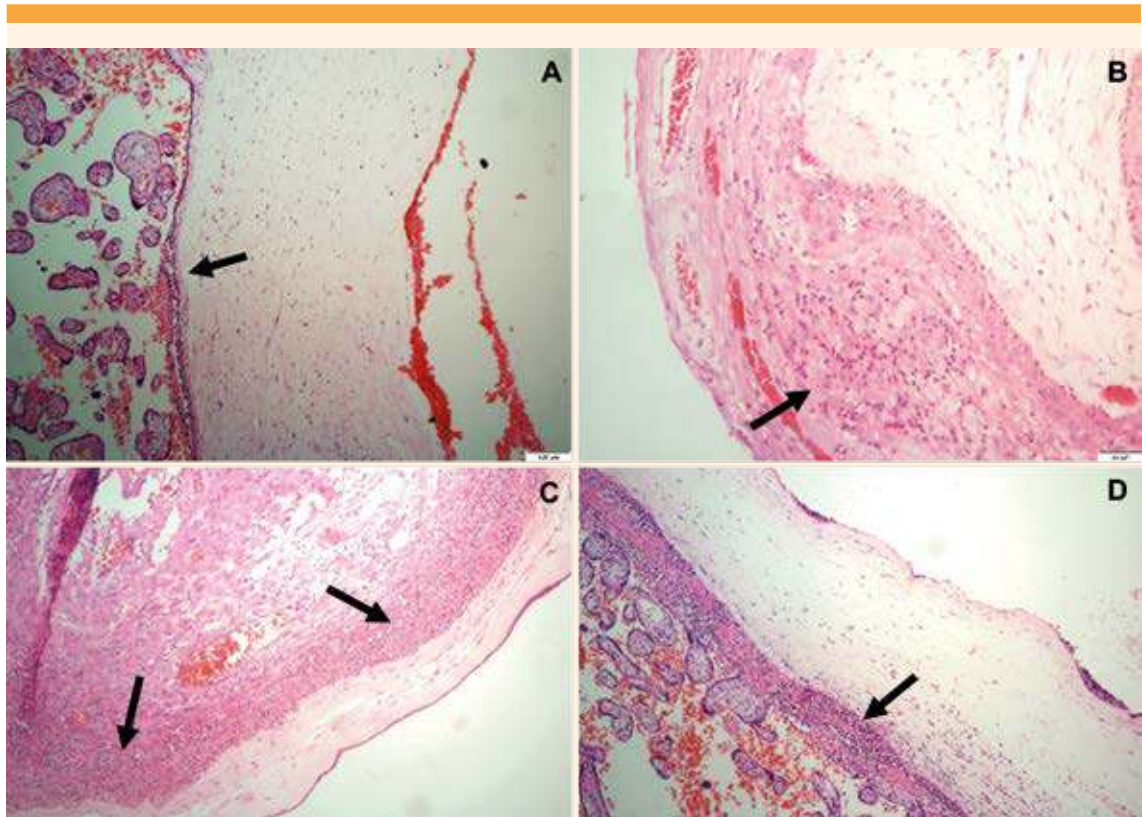
Una causa frecuente de parto prematuro es la infección intraamniótica ascendente, que es inversamente proporcional a las semanas de embarazo: se encuentra en la mayoría de los nacimientos pretérmino extremos (antes de semana 28), pero solo en el 16% de los pretérmino tardíos (después de semana 34).^{2,4} Si bien hay criterios clínicos que permiten sospechar la enfermedad y establecer el diagnóstico de corioamnionitis clínica,⁵ los patrones de referencia son: el cultivo, la reacción de cadena de polimerasa en el líquido amniótico y la evaluación histopatológica de la placenta. Esta última tiene un alto valor predictivo negativo de 97% y un

aceptable valor predictivo positivo de 79%.^{2,5,6,7} Además, hay una relación directa entre la inflamación placentaria y los desenlaces clínicos adversos neonatales: enfermedad pulmonar crónica neonatal, enterocolitis necrotizante y los trastornos del neurodesarrollo adquiridos.⁷⁻¹⁰

Debido a la importancia del reporte histopatológico de la placenta fue necesario estandarizar su terminología para mejorar la descripción y el análisis de los hallazgos morfológicos, aportando a una correlación clínico-patológica confiable que permita definir las intervenciones más adecuadas para los neonatos.^{8,11,12} En el 2016 se publicó el Consenso de Ámsterdam para el muestreo y definición de las lesiones placentarias.¹³ En ese documento se dividen los hallazgos de infección intraamniótica ascendente (corioamnionitis histológica) en respuesta inflamatoria materna y respuesta inflamatoria fetal, según las estructuras anatómicas afectadas. Éstas se clasifican, además, en estadios y grados, como se consigna en el **Cuadro 1** y se evidencia en las **Figuras 1 y 2**. La importancia de esta subclasificación recae en que la respuesta inflamatoria materna se asocia con más síntomas y la del feto con mayor probabilidad de complicaciones neonatales.^{2,5,7,8,12,13}

Cuadro 1. Grados y estadios de la respuesta inflamatoria materna y fetal en la infección intraamniótica ascendente¹³

Respuesta inflamatoria materna	
Estadio 1: corionitis o subcorionitis aguda	Grado 1: sin criterios de severidad
Estadio 2: corioamnionitis aguda: neutrófilos dentro del corion fibroso o amnios	Grado 2: con criterios de severidad: neutrófilos confluentes o microabsceso subcoriónico
Estadio 3: corioamnionitis necrotizante: cariorrexis de neutrófilos, necrosis del amnios o hipereosinofilia de la membrana basal del amnios	
Respuesta inflamatoria fetal	
Estadio 1: vasculitis coriónica o flebitis umbilical	Grado 1: sin criterios de severidad
Estadio 2: afectación de la vena umbilical con una o más arterias umbilicales	Grado 2: con criterios de severidad: neutrófilos confluentes y atenuación del músculo liso vascular
Estadio 3: funisitis necrotizante: bandas inflamatorias perivasculares con daño en la gelatina de Wharton	

**Figura 1.** Respuesta inflamatoria materna. Flechas. Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo. **A.** Subcorionitis aguda, 4x. **B.** Corionitis aguda no severa, 20x. **C.** Corioamnionitis aguda severa, 4x. **D.** Corioamnionitis necrotizante, 4x.

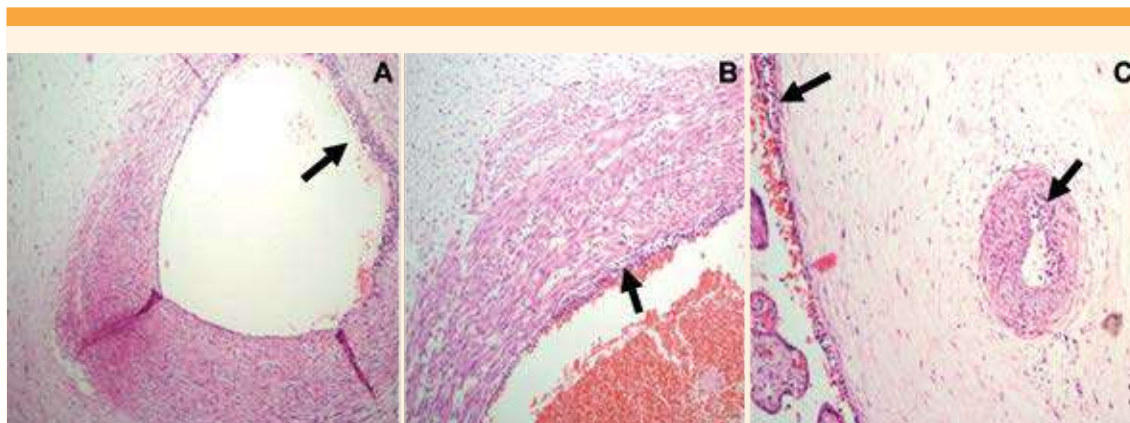


Figura 2. Respuesta inflamatoria fetal. **Flechas.** Infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo. **A.** Flebitis umbilical, 4x. **B.** Arteritis umbilical, 20x. **C.** Vasculitis umbilical con corioamnionitis aguda, 4x.

El alto valor predictivo negativo para infección intraamniótica ascendente del examen histopatológico, así como las diferencias de frecuencia de presentación según las semanas de embarazo sugieren otras causas quizá relacionadas: hipoxia crónica, desprendimiento prematuro de la placenta o villitis crónica.^{2,4,6,14} Por todo lo mencionado, el objetivo de esta investigación fue: evaluar si existen diferencias histopatológicas entre la ruptura prematura de membranas fetales, la corioamnionitis crónica y la infección intraamniótica ascendente en las placentas de pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas fetales pretérmino entre los distintos grupos conforme a las semanas de embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, de corte transversal, efectuado con las placentas obtenidas por ruptura prematura de membranas fetales en el Hospital Universitario de Santander, Colombia, durante el 2016. Criterios de inclusión: placentas con diagnóstico de ruptura prematura de membranas fetales, con parto pretérmino (menos de 37 semanas de ges-

tación) y feto único vivo. Criterios de exclusión: placentas obtenidas de partos con maniobras abortivas, con muerte fetal pre o intraparto o con signos de acretismo.

VARIABLES DE ESTUDIO DE LAS MADRES: edad, semanas de embarazo, lugar de residencia, antecedentes de cesárea, aborto o mortinato, condiciones existentes del embarazo, criterios clínicos de corioamnionitis, tratamiento con antibiótico durante el embarazo, hallazgos macro y microscópicos de las placentas conforme a los lineamientos del Protocolo de Ámsterdam, que se aplica en el proceso asistencial de rutina de la institución. La información se analizó con razones o proporciones, según el tipo de variable. Para fines de estudio se integraron tres grupos, conforme a las semanas de embarazo: 22 a 29.6 semanas (grupo A), 30 a 33.6 semanas (grupo B) y 34 a 36.6 semanas (grupo C). La información de las plantillas de datos se importó de Microsoft Excel® v.2002 al programa Stata® 14, donde se llevó a cabo el análisis estadístico. Las diferencias se evaluaron por medio de la prueba estadística indicada (prueba *t*, χ^2), aceptando como significativas las diferencias con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 65 placentas: 6 del grupo A, 12 del grupo B y 47 del grupo C. Los límites de edad de las madres fueron 15 y 44 años, con mediana de 22 años y recorrido intercuartil (RIQ) entre 18 a 26 años; 51 residían en el área urbana; 33 eran primigestas; 28 tenían antecedente de cesárea, 3 de más de 3 partos; 14 con aborto previo y 2 manifestaron consumo de sustancias psicoactivas, pero ninguna de tabaco.

Durante su hospitalización, 9 de 65 pacientes recibieron diagnóstico de corioamnionitis clínica, 4 de trastorno hipertensivo asociado al embarazo, 4 infección de vías urinarias, 2 diabetes gestacional, 2 vaginosis bacteriana y 1 abrupcio placentario de 30% de extensión. En total, 42 de las 65 pacientes recibieron tratamiento antibiótico antes de la finalización del embarazo.

Los límites del peso de los recién nacidos fueron 730 y 3450 g, con mediana de 2330 g y RIQ entre 2070 y 2600 g; 3 tuvieron peso alto y 1 peso bajo para la edad gestacional y 34 fueron de sexo masculino. Ninguno tuvo hidropesía fetal o anomalías morfológicas congénitas.

Los límites del peso de la placenta fueron 157 y 535 g, con mediana de 344 g y RIQ entre 293 y 409 g, con 5 de peso alto y 25 de peso bajo para la edad gestacional. Los límites del espesor del disco placentario fueron 1.3 y 3.5 cm, con mediana de 2.5 cm y RIQ entre 2.3 y 2.9 cm, con 35 de espesor alto y 9 de espesor bajo para la edad gestacional. En 3 casos se detectó hematoma retroplacentario.

En el examen microscópico, la maduración vellositaria fue adecuada en 47 casos, acelerada en 13 y retardada en 5. Entre otros hallazgos se encontraron 6 casos con corioamnionitis crónica, 3 con intervillositis y 3 con villitis crónica, 2 de ellas de causa desconocida y una granulo-

matosa con células gigantes multinucleadas; no se reportó villitis aguda. Además, se observaron 16 placentas con vacuolización del corion, 10 con malperfusión vascular materna, 7 con corangiosis, 4 con malperfusión vascular fetal de bajo grado, 4 con microcalcificaciones y 3 con infarto placentario. No se detectaron placentas con signos de vasculopatía decidual, corangioma o corangiomas.

Solo en 30 casos se observó infección intraamniótica ascendente y de estos, en 12 con respuesta inflamatoria fetal. Las características de las placentas analizadas con ruptura prematura de membranas fetales con o sin infección intraamniótica ascendente se detallan en el **Cuadro 2** y con respuesta inflamatoria fetal en el **Cuadro 3**.

DISCUSIÓN

El estudio histopatológico de la placenta es de gran utilidad para determinar la causa de la ruptura prematura de membranas fetales. Si bien la relación principal se establece con la infección intraamniótica ascendente, esta solo se encontró en 30 de las 65 pacientes, con mayor fuerza de asociación según la prueba de χ^2 ($p = 0.027$) en las semanas de embarazo más tempranas, tal como está descrito en la bibliografía.^{2,7,10,15} Ahora bien, pese que solo 13 casos tuvieron corioamnionitis clínica, con un poder estadístico poco significativo ($p = 0.184$), ésta se correlaciona con el diagnóstico de infección intraamniótica ascendente, se encontró en 43 casos y fue ligeramente superior a lo reportado en la bibliografía.¹⁶ En otro estudio con 478 pacientes con parto pretérmino espontáneo, solo se concluyó infección en 38 casos, 1 con corioamnionitis clínica y 2 con infección intraamniótica ascendente, con una correlación parcial entre los hallazgos histológicos y clínicos.¹⁷

En el mismo sentido, se encontró una relación de 18.46% entre ruptura prematura de membranas



Cuadro 2. Características clínicas y anatomopatológicas de placentas con ruptura prematura de membranas fetales entre grupos con y sin infección intraamniótica ascendente (continúa en la siguiente página)

Características clínicas y anatomo-patológicas	Infección intraamniótica ascendente		Valor de p**
	Ausente (n = 35)	Existente (n = 30)	
Edad de las madres*	21	23	-
Residencia urbana	26	25	0.376
Respuesta inflamatoria materna	21	12	0.108
Corioamnionitis aguda clínica	3	6	0.184
Trastorno hipertensivo del embarazo	3	1	0.381
Infección de vías urinarias	2	2	0.873
Vaginosis bacteriana	2	0	0.184
Semanas de embarazo			
22.0-29.6 (grupo A)	1	5	0.027
30.0-33.6 (grupo B)	4	8	
34.0-36.6 (grupo C)	30	17	
Tratamiento con antibiótico	20	22	0.174
Recién nacido femenino	17	14	0.878
Peso del recién nacido según semanas de gestación			
Alto	1	2	0.505
Normal	33	28	
Bajo	1	0	
Peso de la placenta según las semanas de embarazo			
Alto	0	5	0.032
Normal	19	16	
Bajo	16	9	
Espesor de la placenta según las semanas de embarazo			
Alto	18	17	0.912
Normal	12	9	
Bajo	5	4	
Inserción del cordón umbilical			
Central	7	3	0.134
Marginal	4	9	
Paracentral	22	18	
Velamentosa	2	0	
Hematoma retroplacentario	1	2	0.466
Maduración placentaria			
Acelerada	9	4	0.413
Adecuada	23	24	
Retardada	3	2	
Corioamnionitis crónica	6	0	0.017
Intervellositis	1	2	0.466
Villitis crónica	2	1	0.648

Cuadro 2. Características clínicas y anatomopatológicas de placentas con ruptura prematura de membranas fetales entre grupos con y sin infección intraamniótica ascendente (continuación)

Características clínicas y anatomo-patológicas	Infección intraamniótica ascendente		Valor de p**
	Ausente (n = 35)	Existente (n = 30)	
Malperfusión vascular materna	8	2	0.071
Infarto placentario	2	1	0.648
Malperfusión vascular fetal	1	3	0.232
Corangiosis	0	7	0.002
Vacuolización del corion	12	4	0.051
Microcalcificaciones	4	0	0.056

*Mediana y rango intercuartil **Valor de la significación estadística obtenido mediante prueba de χ^2 .

Cuadro 3. Características clínicas y anatomopatológicas de placentas con ruptura prematura de membranas fetales de las pacientes con infección intraamniótica ascendente con respuesta inflamatoria fetal (continúa en la siguiente página)

Características clínicas y anatomo-patológicas	Respuesta inflamatoria fetal		Valor de p**
	Ausente (n = 18)	Existente (n = 12)	
Edad de la madre*	22	20	-
Residencia urbana	15	10	1.000
Respuesta inflamatoria materna	7	5	0.879
Cesárea	7	6	0.547
Aborto	4	2	0.709
Mortinato	1	0	0.406
Corioamnionitis aguda clínica	1	5	0.015
Diabetes mellitus gestacional	0	2	0.073
Infección de vías urinarias	1	1	0.765
Semanas de embarazo			
22.0-29.6	1	4	0.061
30.0-33.6	4	4	
34.0-36.6	13	4	
Tratamiento con antibiótico	14	8	0.500
Recién nacido femenino	9	5	0.654
Peso del recién nacido según semanas de gestación			
Alto	2	0	0.232
Normal	16	12	
Bajo	0	0	
Peso de la placenta según semanas de gestación			
Alto	3	2	0.396
Normal	8	8	
Bajo	7	2	



Cuadro 3. Características clínicas y anatomopatológicas de placentas con ruptura prematura de membranas fetales de las pacientes con infección intraamniótica ascendente con respuesta inflamatoria fetal (continuación)

Características clínicas y anatomo-patológicas	Respuesta inflamatoria fetal		Valor de p**
	Ausente (n =18)	Existente (n = 12)	
Espesor de la placenta según semanas de gestación			
Alto	9	8	0.426
Normal	7	2	
Bajo	2	2	
Inserción del cordón umbilical			
Central	1	2	0.587
Marginal	6	3	
Paracentral	11	7	
Velamentosa	0	0	
Hematoma retroplacentario	2	0	0.232
Maduración placentaria			
Acelerada	2	2	0.855
Adecuada	15	9	
Retardada	1	1	
Intervallositis	1	1	0.765
Villitis crónica	1	0	0.406
Malperfusión vascular materna	0	2	0.073
Infarto placentario	1	0	0.406
Malperfusión vascular fetal	1	2	0.320
Corangiosis	6	1	0.113
Vacuolización del corion	3	1	0.511

*Mediana y rango intercuartil **Valor de la significación estadística obtenido mediante χ^2 .

fetales y respuesta inflamatoria fetal, con 41.7% entre corioamnionitis clínica y respuesta inflamatoria fetal ($p = 0.015$), menor a lo reportado por Moraes y su grupo quienes encontraron una relación de 75% entre corioamnionitis clínica y respuesta inflamatoria fetal¹⁸ y Suzuky, que establece una razón de momios incluso de 56 ($p < 0.001$) entre algunos síntomas de corioamnionitis clínica y la funisitis histológica (respuesta inflamatoria fetal estadio 2-3).⁵ Esto resalta la importancia del diagnóstico clínico adecuado en casos con alta probabilidad de complicación fetal. Además, existe una relación inversa entre

infección intraamniótica ascendente y las semanas de embarazo, sucedió en 23 de 65 placentas de 34 a 36.6 semanas, en 54 de 65 en las de 22 a 29.6 semanas ($p = 0.061$).^{2,19,20}

La corioamnionitis crónica solo se reportó en las placentas entre 34 y 36.6 semanas, con una frecuencia del 12.8% en ese grupo, similar a lo que reportaron Lee y su grupo, quienes sugieren que la corioamnionitis crónica podría ser la manifestación de un patrón de rechazo inmunitario materno antifetal que aumentó el riesgo de parto pretérmino en el periodo tardío.²¹

También se han reconocido noxas no inflamatorias asociadas con el parto pretérmino que se clasifican, en su mayoría, en el rubro de “pérdidas de la integridad de la pared arterial-venosa-capilar de la circulación materna”, y se asocian con hallazgos de malperfusión vascular materna en el parénquima placentario.^{9,14} Así, se encontraron signos histológicos de malperfusión vascular materna en un 22.3% de las placentas con ruptura prematura de membranas fetales sin infección intraamniótica ascendente *versus* 6.7% con infección intraamniótica ascendente ($p = 0.071$), pudiendo ser la hipoperfusión una causa independiente de morbilidad pretérmino. Esto apoya los hallazgos de Kim y su grupo en su estudio de 14,786 embarazos, quienes reportaron que la aterosclerosis aguda de las arterias espirales genera un 60% menos de probabilidad de asociarse con infección intraamniótica ascendente ajustada conforme a las semanas de embarazo (OR 0.4; IC95%: 0.3-0.5).²²

CONCLUSIONES

Si bien esta investigación tiene limitaciones relativas al tamaño de muestra y ausencia de un grupo control de partos a término, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la ruptura prematura de membranas fetales, la corioamnionitis crónica y la infección intraamniótica ascendente, lo que también se relaciona con la corioamnionitis clínica y aún más a semanas de embarazo tempranas. De los hallazgos no inflamatorios, los más relacionados con ruptura prematura de membranas fetales fueron los cambios en la hipoperfusión materno-fetal.

Declaración ética, financiamiento y conflictos de interés

Este proyecto tuvo en cuenta todos los parámetros de protección de los participantes y los lineamientos legales vigentes para la investigación en seres humanos. El Comité de Ética en

Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) otorgó su aval con el código de proyecto 12780. Los autores no declaran relaciones personales que pudieran generar ganancia secundaria para ellos ni para las pacientes con la publicación del texto, por lo que no se generan conflictos de interés. Todos los coautores aportaron de manera equitativa a la redacción del artículo. Las imágenes son de autoría propia y los recursos necesarios para esta publicación fueron aportados en su totalidad por los autores.

Agradecimientos

Al doctor Luis Alfonso Díaz por su apoyo y colaboración para la ejecución y análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. López-Osma FA, Ordoñez-Sánchez SA. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2006; 57 (4): 279-90. <https://doi.org/10.18597/rcog.466>.
2. Palmsten K, Nelson KK, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. Subclinical and Clinical Chorioamnionitis, Fetal Vacuolitis, and Risk for Preterm Birth: A Cohort Study. *Placenta.* 2018; (67): 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.06.001>.
3. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *J Pregnancy.* 2013; 2013: 1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/412831>.
4. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2008; 94 (1): F13-F16. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.135889>.
5. Suzuki S. Association between clinical chorioamnionitis and histological funisitis at term. *J Neonatal Perinat Med.* 2019; 12 (1): 37-40. doi:10.3233/NPM-17155.
6. Morgan T. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol.* 2016; 33 (03): 258-66. doi:10.1055/s-0035-1570379.
7. Algerian K. Chorioamnionitis: Establishing a correlation between clinical and histological diagnosis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2020; 63 (1): 44. doi:10.4103/IJPM.IJPM_464_19.
8. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CEL. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association



- with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2005; 112: 4-9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00576.x>.
9. Raghavan R, Helfrich BB, Cerda SR, et al. Preterm birth subtypes, placental pathology findings, and risk of neurodevelopmental disabilities during childhood. *Placenta.* 2019; 83: 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.06.374>.
 10. Hockney R, Waring GJ, Taylor G, et al. Fetal membrane bacterial load is increased in histologically confirmed inflammatory chorioamnionitis: A retrospective cohort study: Fetal membrane bacterial load is increased in HCA. *Placenta.* 2020; 91: 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.006>.
 11. 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 (5): 435-48. <https://doi.org/10.1007/s10024-003-7070-y>.
 12. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9 (6): 459-70. doi:10.1016/j.siny.2004.08.004.
 13. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140 (7): 698-713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>.
 14. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, et al. The placental factor in spontaneous preterm labor with and without premature rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2011; 39 (4): 423-29. <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.038>.
 15. Gündoğan F, De Paepe ME. Ascending Infection. *Surg Pathol Clin.* 2013; 6 (1): 33-60. <https://doi.org/10.1016/j.path.2012.11.002>.
 16. Smulian J. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol.* 1999; 94 (6): 1000-1005. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00416-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00416-0).
 17. Garmi G, Okopnik M, Keness Y, Zafran N, Berkowitz E, Salim R. Correlation between Clinical, Placental Histology and Microbiological Findings in Spontaneous Preterm Births. *Fetal Diagn Ther.* 2016; 40 (2): 141-49. <https://doi.org/10.1159/000441518>.
 18. Moraes M, Cancela M, Repetto M, Gutierrez C, Fiol V, Piriz G. Corioamnionitis histológica en el recién nacido menor de 1000 gramos. Incidencia y resultados perinatales. *Rev Chil Pediatr.* 2008; 79 (1): 53-59. doi:10.4067/S0370-41062008000100014.
 19. Armstrong-Wells J, Post MD, Donnelly M, Manco-Johnson MJ, Fisher BM, Winn VD. Patterns of placental pathology in preterm premature rupture of membranes. *J Dev Orig Heal Dis.* 2013; 4 (3): 249-55. doi:10.1017/S2040174413000056.
 20. Lee Y, Kim H-J, Choi S-J, et al. Is there a stepwise increase in neonatal morbidities according to histological stage (or grade) of acute chorioamnionitis and funisitis?: effect of gestational age at delivery. *J Perinat Med.* 2015; 43 (2): 259-67. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0035>.
 21. Lee J, Kim J-S, Park JW, et al. Chronic chorioamnionitis is the most common placental lesion in late preterm birth. *Placenta.* 2013; 34 (8): 681-89. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.04.014>.
 22. Kim YM, Chaemsaitong P, Romero R, et al. Placental lesions associated with acute atherosclerosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28 (13): 1554-62. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.960835>.