



ESTUDIO DE REVISIÓN

Corioamnionitis Histológica Asociada a Muerte Fetal.

Histological Chorioamnionitis Associated with Fetal Death.

Priscila Lilibeth Aguilar Feijoo¹, Josefa Isabel Canchingre Campos².

CAMBios. 2022, v.21 (2): e698

¹Universidad Central del Ecuador. Posgrado de Anatomía Patológica. Quito-Ecuador.

plaguilar@uce.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5350-3483>

²Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Servicio de Anatomía Patológica. Quito-Ecuador.

isajoca666@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3765-5620>

Correspondencia autor:

Md. Priscila Lilibeth Aguilar Feijoo.

Calle Luis Cordero E12-22 y Av. Isabel La Católica.

Quito-Ecuador.

Código Postal: 170525

Teléfono (593) 996598080

Copyright: ©HECAM

Recibido: 2021-06-09 Aprobado: 2022-12-07 Publicado: 2022-12-30

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Anualmente ocurren más de 2 millones de muertes fetales a nivel mundial, siendo fundamental el estudio anatomopatológico placentario para disminuir el número de muertes inexplicadas. **OBJETIVO.** Revisar la literatura existente acerca de corioamnionitis histológica, los criterios para establecer su diagnóstico, su presencia y posible asociación en estudios de causas de muerte fetal. **METODOLOGÍA.** Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas para recopilar estudios de causas de muerte fetal que incluyeron corioamnionitis histológica. **RESULTADOS.** Se encontraron 13 estudios que evaluaron mortalidad fetal y que entre sus causas incluyeron corioamnionitis histológica. **DESARROLLO.** El estudio microscópico placentario en muertes fetales es esencial al investigar una muerte fetal. Las anomalías placentarias son la causa más común de muerte fetal, la corioamnionitis aguda es la lesión inflamatoria más frecuente. Se detallaron los criterios más relevantes para definir corioamnionitis aguda histológica pero aún no se establece un consenso. Estudios de causas de muerte fetal en años recientes han reportado corioamnionitis histológica entre 6,3% y 41,3% de casos. Las alteraciones inflamatorias del líquido amniótico son una causa importante de muerte fetal, siendo la corioamnionitis la más frecuente en este grupo. **CONCLUSIÓN.** En estudios para determinar las causas de muerte fetal se evidenció corioamnionitis aguda histológica en hasta el 41,3% de casos, por lo que podría estar asociada a dicho evento. Sin embargo, es necesario establecer un sistema de estadiaje de corioamnionitis histológica mediante un panel de expertos a nivel mundial.

Palabras clave: Corioamnionitis/patología; Enfermedades Fetales; Muerte Fetal; Complicaciones del Embarazo; Líquido Amniótico; Enfermedades Placentarias.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Annually more than 2 million fetal deaths occur worldwide, being fundamental the placental anatomopathological study to reduce the number of unexplained deaths. **OBJECTIVE.** To review the existing literature on histological chorioamnionitis, the criteria to establish its diagnosis, its presence and possible association in studies of causes of fetal death. **METHODOLOGY.** Electronic databases were searched to collect studies of causes of fetal death that included histologic chorioamnionitis. **RESULTS.** Thirteen studies were found that evaluated fetal mortality and that included histologic chorioamnionitis among their causes. **DEVELOPMENT:** Placental microscopic study in fetal deaths is essential when investigating a fetal death. Placental abnormalities are the most common cause of fetal death, acute chorioamnionitis being the most frequent inflammatory lesion. The most relevant criteria for defining histologic acute chorioamnionitis have been detailed but consensus has not yet been established. Studies of causes of fetal death in recent years have reported histologic chorioamnionitis in between 6.3% and 41.3% of cases. Inflammatory changes in the amniotic fluid are an important cause of fetal death, with chorioamnionitis being the most frequent in this group. **CONCLUSIONS.** In studies to determine the causes of fetal death, histological acute chorioamnionitis was evidenced in up to 41.3% of cases, so it could be associated with this event. However, it is necessary to establish a histological chorioamnionitis staging system by means of a worldwide panel of experts.

Keywords: Chorioamnionitis/pathology; Fetal Disease; Fetal Death; Pregnancy Complications; Amniotic Fluid; Placental Disease.

CAMBios

<https://revistahcam.iesg.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 21 (2) Jul-Dic 2022

revista.hcam@iesg.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v21.n2.2022.698>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

Aunque existe controversia al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda definir “muerte fetal” como el producto de la concepción que nace sin signos vitales a partir de las 28 semanas de gestación¹⁻³. Al basarse en general en la fecha de última menstruación, esta estimación puede resultar imprecisa^{3,4}.

Cada año ocurren más de 2 millones de muertes fetales a nivel mundial; en el 2015 en Latinoamérica se registraron 91 000 muertes fetales con una tasa de 8,2 muertes fetales por 1 000 recién nacidos totales^{4,5}.

Las mujeres con registro de muerte fetal tienen mayor riesgo de recurrencia en los embarazos siguientes^{3,6,7}. A pesar de ello; la auditoría de mortalidad perinatal no ha sido tan exitosa como la materna⁸.

Existen numerosos sistemas de clasificación de causas y factores contribuyentes de muerte fetal⁹⁻¹⁷; sin embargo, muchas de ellas permanecen inexplicables o no clasificables^{3,7,17-22}; ello puede obedecer a que los diferentes sistemas de clasificación requieren información que podría no estar disponible en países de bajos y medianos ingresos, en donde se reportan la mayoría de nacidos muertos⁶.

La infección es una causa frecuente de muerte fetal intrauterina en países de escasos recursos económicos^{23,24}.

El término “corioamnionitis” usualmente hace referencia a corioamnionitis clínica²⁵, la cual tiene algoritmos diagnósticos establecidos y constituye un factor de riesgo de morbilidad materna y perinatal²⁶⁻²⁸; sin embargo, el gold standard para el diagnóstico es el examen histopatológico placentario, el cual se ordena en presencia de sospecha clínica²⁷, resultando fundamental para disminuir el número de muertes no explicadas^{7,29}.

El presente artículo tiene como objetivo revisar la literatura existente acerca de corioamnionitis histológica, los criterios para establecer su diagnóstico, así como su presencia y posible asociación en estudios de causas de muerte fetal mediante la búsqueda de palabras claves en diferentes bases de datos electrónicas con la finalidad de contribuir a aportar información actualizada para disminuir la mortalidad fetal.

METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas (MEDLINE, Pubmed, Science Direct, Cochrane Library, Scopus, Google Scholar) para recopilar estudios de causas de muerte fetal que incluyeron corioamnionitis histológica publicados en inglés y español entre 2016 y 2020. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: (“stillbirth” OR “fetal death” OR “fetal demise”) AND (“histological chorioamnionitis” OR “acute histological chorioamnionitis” OR “acute chorioamnionitis” OR “intraamniotic infection” OR “amnionitis” OR “placental infection”) para identificar publicaciones sobre causa de mortinato y muerte perinatal que documentaron muerte fetal en presencia de corioamnionitis histológica. Además, se ejecutaron búsquedas manuales en las referencias de todas las publicaciones relevantes

identificadas para encontrar artículos o documentos adicionales. Se incluyeron los artículos que evaluaron mortalidad fetal, publicados entre 2016 y 2020 en los que se realizó el estudio anatomopatológico de la placenta para establecer el diagnóstico de corioamnionitis histológica, excluyéndose los que no cumplieron con este último criterio. La inclusión o exclusión de los artículos se determinó después de la revisión de las autoras. De la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos, como hallazgo se obtuvo 13 estudios, la mayoría fueron estudios descriptivos retrospectivos, de diversos grupos poblacionales a nivel global que evaluaron la mortalidad fetal y que entre sus causas incluyeron el diagnóstico de corioamnionitis mediante el estudio anatomopatológico de la placenta y sus membranas amnióticas.

RESULTADOS

El número de muertes fetales con estudio anatomopatológico placentario osciló entre 828 y 58, respectivamente. El estudio que registró mayor porcentaje de muertes fetales con corioamnionitis histológica tuvo una población de 828 casos con 41,3% de muertes con corioamnionitis histológica registrada; mientras que en la publicación con menor porcentaje se incluyeron 298 casos con 6,3% de muertes fetales con corioamnionitis histológica documentada. La Tabla 1 detalla los hallazgos relevantes de la bibliografía recopilada.

Estudio microscópico placentario en muertes fetales.

El estudio microscópico de la placenta y sus membranas amnióticas resulta esencial al investigar una muerte fetal^{17,22,24,30-36}, puesto que permite determinar la lesión resultante de la condición obstétrica inicial que desencadenó dicho evento²².

Las anomalías placentarias son la causa más común de muerte fetal^{7,37-39}. A su vez, la corioamnionitis aguda es la lesión inflamatoria más frecuente y constituye el sello histológico de infección del líquido amniótico³⁵.

Existen varias guías de evaluación macroscópica y microscópica del disco placentario pero al no existir protocolos estandarizados y al realizarse un muestreo insuficiente, dicha valoración puede resultar muy limitada^{7,40}.

Mecanismo de corioamnionitis aguda.

En condiciones normales, la cavidad amniótica es estéril, los neutrófilos circulan en el espacio intervellositario y están ausentes en las membranas corioamnióticas migrando hacia esta estructura anatómica tras un estímulo quimiotáctico como la interleucina 8 (IL-8) y la citosina inhibidora de macrófagos derivadas de las quimiocinas de neutrófilos estableciéndose un gradiente quimiotáctico que favorece la migración de neutrófilos²⁵.

Los microorganismos alcanzan la cavidad amniótica fundamentalmente vía ascendente desde el tracto genital inferior^{25,41}; se estima que también podría ocurrir vía hematógena, por introducción accidental al realizar algún procedimiento invasivo y, menos frecuentemente, mediante siembra retrógrada de las trompas de Falopio a través de la cavidad peritoneal²⁵.

Numerosas especies bacterianas se han asociado a corioamnionitis aguda histológica, probablemente atraviesan las membranas amnióticas vía ascendente desde la flora cervicovaginal; se necesitan estudios para establecer su correlación con la evolución clínica³⁵. Sin embargo, la corioamnionitis aguda puede ocurrir como una inflamación intraamniótica estéril sin evidencia de infección y constituye una respuesta inflamatoria materna^{25,41}.

Sistemas de estadiaje para corioamnionitis aguda.

Aunque los diversos criterios para el diagnóstico y estadiaje de corioamnionitis aguda histológica existentes son similares entre sí, aún no establece un consenso^{27,32,42-45}. Sin embargo, su rasgo morfológico característico es la infiltración neutrofílica en las membranas corioamnióticas^{25,27,43} (Tabla 1). Las publicaciones de Hofman H.⁴⁶, Redline R. et al.⁴³, Khong T. Yee, et al.⁴² y la de Nakayama M.⁴⁷ son las más destacadas.

Corioamnionitis histológica asociada a muerte fetal.

Diversos estudios de causas de muerte fetal realizados en años recientes han reportado la presencia de corioamnionitis histológica entre el 6,3% y el 41,3% de casos^{7,17,18,21,22,29,36-38,48-51} (Tabla

2), siendo similar a lo documentado previamente en la literatura^{37,41,52,53}.

En un estudio regional de auditoría para mortinatos, los trastornos placentarios fueron la principal causa de muerte³⁸.

Las alteraciones inflamatorias del líquido amniótico son una causa importante de muerte fetal, siendo la corioamnionitis la más frecuente en este grupo^{17,37}.

Al evaluar la muerte fetal intrauterina se ha detectado corioamnionitis histológica en presencia de infección^{36,48,51}; registrándose cifras similares de mortinatos con procesos infecciosos ascendentes anteparto e intraparto²². Tanto las alteraciones inflamatorias¹⁷ como las infecciosas parecen disminuir a medida que incrementa la edad gestacional^{17,18,21,25,38}.

Se ha determinado infección bacteriana ascendente en presencia de ciertas condiciones clínicas durante el embarazo con hallazgos placentarios agudos, tales como corioamnionitis, funisitis e intervallositis²². Además, se han documentado casos de corioamnionitis con afecciones concomitantes como restricción del crecimiento fetal e hiper enrollamiento del cordón umbilical⁴⁹.

Tabla 1. Definición de Corioamnionitis Histológica en Estudios de Muerte Fetal.

Publicación	Autor/es Año	Definición
Patología de la placenta y el cordón en infección ascendente y hematogena	Blanc W	1. Evidencia más temprana: infiltración de PMN maternos en el polo inferior del saco amniótico en el punto de ruptura de la membrana amniótica.
	1980	2. Infiltración difusa de PMN maternos a las membranas reflejadas y marginación en los espacios intervallosos debajo del corion, migrando hacia arriba (corionitis) al amnios (corioamnionitis).
Síndrome de infección amniótica: nosología y reproducibilidad de los patrones de reacción placentaria	Redline R, et al	Estadio 1 - temprano (corionitis o subcorionitis aguda): PMN en la fibrina subcoriónica y/o membrana del trofoblasto.
	2003	Estadio 2 - Intermedio (corioamnionitis aguda): PMN en parches difusos en el corion fibroso y/o el amnios.
		Estadio 3 - avanzado (corioamnionitis necrotizante): cariorrexis de PMN, necrosis de amniocitos y/o engrosamiento/hipereosinofilia de la membrana basal del amnios.
		Grado 1 - leve a moderado: no severo como se define a continuación. Grado 2 - severo: PMN confluentes ($\geq 10 \times 20$ células de extensión) entre el corion y la decidua; ≥ 3 focos aislados o banda continua.
Muestreo y definiciones de lesiones placentarias Declaración de consenso del grupo del taller placentario de Amsterdam*	Khong T. Yee, et al	Estadio 1 - subcorionitis o corionitis aguda.
	2016	Estadio 2 - corioamnionitis aguda: PMN se extienden al corion fibroso y/o amnios.
		Estadio 3 - corioamnionitis necrosante: cariorrexis de PMN, necrosis de amniocitos y/o hipereosinofilia de la membrana basal del amnios.
		Grado 1 - no severo. Grado 2 - severo: PMN confluentes o con microabscesos subcoriónicos.
Importancia del examen patológico de la placenta, con especial atención a la infección intrauterina y la restricción del crecimiento fetal**	Nakayama M	Estadio 1: se observan leucocitos en el espacio subcoriónico. Pueden estar presentes algunos leucocitos en la membrana coriónica inferior.
	2017	Estadio 2: leucocitos presentes en la membrana coriónica.
		Estadio 3: leucocitos presentes más allá de las membranas coriónica y amniótica.

*Propuesto por la Sociedad de Patología Pediátrica / **Clasificación de Blanc revisada por Nakayama. ***PMN: polimorfonucleares.

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autoras.

En un estudio de casos y controles en que se evaluaron los hallazgos placentarios en mortinatos únicos, el examen microscópico placentario fue notablemente anormal en mortinatos en comparación con nacidos vivos. Sin embargo, la corioamnionitis aguda no tuvo diferencia significativa en ambos grupos [OR: 2,16 (IC 95%: 0,80 – 5,86), $p = 0,21$]⁷. En contraste, en el estudio de Bukowski R., la corioamnionitis aguda fue más frecuente en mortinatos que en nacidos vivos; lo cual podría deberse al deterioro súbito y severo que ocurre en la función placentaria tras la muerte⁵⁰.

CONCLUSIONES

En estudios para determinar las causas de muerte fetal se evidenció corioamnionitis aguda histológica en hasta el 41,3% de casos, por lo que podría estar asociada a dicho evento. Sin embargo, es necesario establecer un sistema de estadiaje de corioamnionitis histológica mediante un panel de expertos a nivel mundial, el cual pueda ser reproducible en los laboratorios de patología en todos los niveles de atención hospitalaria.

La presente revisión se ve limitada por el empleo de evidencia en idioma inglés y español, lo que pudo excluir otras poblaciones estudiadas con evidencias publicadas en otras lenguas, pese a que pudo compensarse parcialmente mediante la búsqueda manual de artículos referenciados que pudieron no localizarse en las búsquedas por palabras clave.

RECOMENDACIONES

Las autoras recomiendan realizar el estudio anatomopatológico de la placenta y sus membranas amnióticas en todos los casos de muerte fetal.

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud; IL-8: interleucina 8; PMN: polimorfonucleares; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; p: probabilidad.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORAS

PA: Concepción y diseño del trabajo, Recolección / obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). JC: Documentación, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE).

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitados. La información utilizada está disponible bajo requisición al autor principal.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de las autoras.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero,

Intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Muerte Prenatal [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/stillbirth#tab=tab_3
2. Sharma B, Prasad GRV, Aggarwal N, Siwatch S, Suri V, Kakkar N. Aetiology and trends of rates of stillbirth in a tertiary care hospital in the north of India over 10 years: a retrospective study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2019;126(S4):14–20. DOI: 10.1111/1471-0528.15850.
3. Da Silva FT, Gonik B, McMillan M, Keech C, Dellicour S, Bhange S, et al. Stillbirth: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine* [Internet]. diciembre de 2016;34 (49):6057–68. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16300275?via%3Dihub>
4. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: Rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016; 387(10018): 587–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26794078/>
5. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: A systematic analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2016;4(2):e98–108. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(15\)00275-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(15)00275-2/fulltext)
6. Aminu M, Bar-Zeev S, van den Broek N. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(5):519–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28295150/>
7. Ananthan A, Nanavati R, Sathe P, Balasubramanian H. Placental Findings in Singleton Stillbirths: A Case-control Study. *J Trop Pediatr*. 2019;65(1):21–8. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article/65/1/21/4840703>
8. Kerber KJ, Mathai M, Lewis G, Flenady V, Erwich JJHM, Segun T, et al. Counting every stillbirth and neonatal death through mortality audit to improve quality of care for every pregnant woman and her baby. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(Suppl 2):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391558/>
9. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* [Internet]. el 12 de noviembre de 2005;331(7525):1113–7. Available from: <https://www.bmj.com/content/331/7525/1113>
10. Varli IH, Petersson K, Bottinga R, Bremme K, Hofsjö A, Holm M, et al. The Stockholm classification of stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1202–12. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016340802460271?journalCode=iobs20>
11. Goldenberg RL, Muhe L, Saleem S, Dhaded S, Goudar SS, Patterson J, et al. Criteria for assigning cause of death for stillbirths and neonatal deaths in research studies in low-middle income countries. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019 Jun;32 (11): 1915–1923. DOI: 10.1080/14767058.2017.1419177
12. Dudley DJ, Goldenberg R, Conway D, Silver RM, Saade GR, Varner MW, et al. A new system for determining the causes of stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2010 ;116 (2) :254–60. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e7d975>

13. Chan A, King JF, Flenady V, Haslam RH, Tudehope DI. Classification of perinatal deaths: Development of the Australian and New Zealand classifications. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(7): 340–7. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2004.00398.x
14. Leisher SH, Teoh Z, Reinebrant H, Allanson E, Blencowe H, Erwich JJ, et al. Classification systems for causes of stillbirth and neonatal death, 2009–2014: an assessment of alignment with characteristics for an effective global system. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):1–16. DOI: 10.1186/s12884-016-1040-7
15. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Erwich JJHM, Bergman KA, Bouman K, et al. The Tulip classification of perinatal mortality: Introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2006; 113 (4): 393–401. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00881.x
16. Hey EN, Lloyd DJ, Wigglesworth JS. Classifying perinatal death: fetal and neonatal factors. *Br J Obstet Gynaecol*. Dec 1986; 93(12):1213–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3801351/>
17. Mantakas X, Dalivigkas I, Aravantinos L, Goutas N, Goudeli C, Vlahos N. Placenta and Umbilical Cord Cause in Antepartum Deaths. *Cureus*. Nov 2018;10(11):33556. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648088/>
18. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Levine S, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death at autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(5):566–73. DOI: 10.1002/uog.16016
19. Flenady V, Wojcieszek AM, Ellwood D, Leisher SH, Erwich JJHM, Draper ES, et al. Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017; 22 (3): 176–85. DOI: 10.1016/j.siny.2017.02.009
20. Ovalle SA, Valderrama C O, Alvarado Ch JS, Kakarieka W E. El método de clasificación de mortinatos “condición Obstétrica Relevante de la Muerte Fetal” (CORM) reduce la frecuencia de muerte fetal de causa inexplicable. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2019; 84(2): 91–102. DOI: 10.4067/S0717-75262019000200091
21. Pacora P, Romero R, Jaiman S, Bhatti G, Panaitescu B, Benshalom- N, et al. Mechanisms of death in structurally normal stillbirths. *J Perinat Med*. 2019; 47(2): 222–40. DOI: 10.1515/jpm-2018-0216
22. Ovalle A, Fuentes A, Chacón V, Espinoza C, González R, Ramos M, et al. Método de clasificación de mortinatos según condición obstétrica relevante de la muerte fetal, en un hospital público de Chile (Método CORM). *Rev Med Chil*. 2016;144 (8): 1020–8. DOI: 10.4067/S0034-98872016000800009
23. Reinebrant HE, Leisher SH, Coory M, Henry S, Wojcieszek AM, Gardener G, Lourie R, Ellwood D, Teoh Z, Allanson E BH. Making stillbirths visible: a systematic review of globally reported causes of stillbirth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(2):212–24. DOI: 10.1111/1471-0528.14971
24. Goldenbreg RL, McClure EM, Saleem S, Reddy UM. Infection-related stillbirths. *Lancet*. 2010;375(9724):1482–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61712-8
25. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015; 213 (4): S29–52. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.040
26. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis*. 1982;145(1): 1–8. DOI: 10.1093/infdis/145.1.1
27. Kachikis A, Eckert LO, Walker C, Bardaji A, Varricchio F, Lipkind HS, et al. Chorioamnionitis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2019;37(52):7610–22. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.05.030
28. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):426–36. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001246
29. Madhi SA, Briner C, Maswime S, Mose S, Mlandu P, Chawana R, et al. Causes of stillbirths among women from South Africa: a prospective, observational study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2019;7(4):e503–12. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30541-2
30. Baergen RN. Indications for submission and macroscopic examination of the placenta. *Apmis*. 2018;126(7):544–50. DOI: 10.1111/apm.12830
31. Turowski G, Tony Parks W, Arbuckle S, Jacobsen AF, Heazell A. The structure and utility of the placental pathology report. *Apmis*. 2018;126(7):638–46. DOI: 10.1111/apm.12842
32. Cox AP, Women B, Foundation NHS. Tissue pathway for histopathological examination of the placenta. 2017;(September):1–18. Available from: <https://www.rcpath.org/static/ec614dfa-007c-4a93-8173cb202a071a72/tissue-pathway-for-histopathological-examination-of-the-placenta.pdf>
33. Langsten C, Kaplan C, Macpherson T, Mancini E, Peevy K, Clark B, et al. Practice guideline for examination of the placenta: Developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(5):449–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9167599/>
34. Quintela V, Lacerda Y, Citrín E CF. Evaluación de la muerte fetal en la maternidad del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre junio de 2016 y junio de 2018. *Arch Ginecol Obstet*. 2020;58(1):33–45. Disponible en: <https://ago.uy/publicacion/1/numeros/10/articulo/evaluacion-de-la-muerte-fetal-en-la-maternidad-del-centro-hospitalario-pereira-rossell-entre-junio-de-2016-y-junio-de-2018>
35. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *Apmis*. 2018;126(7):570–88. DOI: 10.1111/apm.12847
36. Shabir A, Madhi, Jayani Pathirana, Vicky Baillie, Clare Cutland, Yasmin Adam, Alane Izu, et al. An Observational Pilot Study Evaluating the Utility of Minimally Invasive Tissue Sampling to Determine the Cause of Stillbirths in South African Women. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019; 69 (Issue Suppl 4): S342–50. DOI: 10.1093/cid/ciz573
37. Redondo de Oro K, Gómez-Villa J, Barrios-García L, Alvis-Estrada L. Identificación de las causas de muerte fetal en una institución hospitalaria de atención materna de cartagena, colombia, 2012–2014. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2016;67(3):187–96. DOI: 10.18597/rcog.766

38. Po G, Monari F, Zanni F, Grandi G, Lupi C, Facchinetti F, et al. A regional audit system for stillbirth: A way to better understand the phenomenon. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):276. DOI: 10.1186/s12884-019-2432-2
39. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Jeffrey I, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(5):579–84. DOI: 10.1002/uog.16019
40. Kulkarni AD, Palaniappan N, Evans MJ. Placental Pathology and Stillbirth: A Review of the Literature and Guidelines for the Less Experienced. *J Fetal Med*. 2017;4 : 177–85. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40556-017-0133-3>
41. Lahra MM, Gordon A, Jeffery HE. Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(3):229.e1-229.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.10.900
42. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and definitions of placental lesions Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698–713. DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC
43. 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. DOI: 10.1007/s10024-003-7070-y
44. Pinar H, Koch MA, Hawkins H, Heim-Hall J, Shehata B, Thorsten VR, et al. The stillbirth collaborative research network (SCRN) placental and umbilical cord examination protocol. *Am J Perinatol*. 2011;28(10):781–92. DOI: 10.1055/s-0031-1281509
45. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid interleukin-6: A sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(3):960–70. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90028-4
46. Hofman H, Rawska I. Perinatal infections. *Pediatr Pol*. 1980; 55 (10): 1173–80. PMID: 6256714
47. Nakayama M. Significance of pathological examination of the placenta, with a focus on intrauterine infection and fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(10):1522–35. DOI: 10.1111/jog.13430
48. Page JM, Bardsley T, Thorsten V, Allshouse AA, Varner MW, Debbink MP, et al. Stillbirth Associated with Infection in a Diverse U.S. Cohort. *Obstet Gynecol*. 2019;134 (6): 1187–96. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003515
49. Blythe C, Vazquez REZ, Cabrera MS, Zekic Tomas S, OC Anumba D, Cohen MC. Results of full postmortem examination in a cohort of clinically unexplained stillbirths: undetected fetal growth restriction and placental insufficiency are prevalent findings. *J Perinatol [Internet]*. 2019; 39(9): 1196–203. DOI: 10.1038/s41372-019-0412-z
50. Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, et al. Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth. *PLoS One [Internet]*. 2017;12(8):e0182874. DOI: 10.1371/journal.pone.0182874
51. Beltramo P, Maciel N. Mortalidad prenatal en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo. Análisis de 845 casos de autopsia entre 2005 y 2016. *Arch Pediatr Urug [Internet]*. 2018;89(1):5–14. DOI: 10.31134/AP.89.1.2
52. Ovalle S. A, Kakarieka W. E, Correa P. Á, Vial P. MT, Aspillaga M. C. Estudio Anátomo-Clinico De Las Causas De Muerte Fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005; 70(5). DOI: 10.4067/S0717-75262005000500005
53. Bukowski R, Carpenter M, Conway D, Coustan D, Dudley D, Goldenberg R, et al. Causes of Death Among Stillbirths. *JAMA [Internet]*. el 14 de diciembre de 2011;306(22):2469–506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562291/>