

INFECCIÓN MATERNA, PREECLAMPSIA TEMPRANA Y SEPSIS NEONATAL: ¿SECUENCIA O CASUALIDAD?

Vicente Carmona MD*, Javier Cristo MD**; Alejandro Colmenares MD***; Nathalia Saavedra MD****

Resumen

Artículo de revisión mediante búsqueda de literatura en inglés y español en las principales bases de datos de ciencias de la salud: *Pubmed, Ovid, Ebsco host y Elsevier*. Se seleccionaron las referencias más relevantes y de preferencia con un tiempo de publicación inferior a cinco años, las de mayor antigüedad fueron artículos pioneros en la temática a menudo citados en las demás referencias. Se escogieron artículos de revisión y originales. El objetivo es revisar la relación de la infección amniótica con el origen de la preeclampsia y la sepsis neonatal.

Palabras clave: preeclampsia DeCS C13.703.395.249, trabajo de parto prematuro DeCS C13.703.420.491, Corioamnionitis DeCS C13.703.277.030, sepsis DeCS C01.539.757.

Abreviaturas: PRE-E, preeclampsia.

MATERNAL INFECTION, EARLY PREECLAMPSIA AND NEONATAL SEPSIS: A COINCIDENCE OR A CONSEQUENCE?

Abstract

Review article prepared by conducting a literature search in English and Spanish in the main health sciences data bases: *Pubmed, Ovid, Ebsco host and Elsevier*. We selected the most relevant references preferring those having a time of publication of less than five years, those that were older were pioneer articles on this topic and are frequently cited in the other references. Review articles and original articles were retrieved. The objective was to review the relationship of intra-amniotic infection with the origin of preeclampsia and neonatal sepsis.

Key words: preeclampsia, DeCS C13.703.395.249, preterm labor DeCS C13.703.420.491, Chorioamnionitis DeCS C13.703.277.030, sepsis DeCS C01.539.757

Abbreviations: PRE-E, preeclampsia

Fecha recibido: septiembre 16 de 2014 - Fecha aceptado: diciembre 10 de 2014

* Ginecoobstetra y perinatólogo, Hospital Militar Central. Bogotá DC, Colombia.

** Neonatólogo, Gestor Unidad Recién Nacidos, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá DC, Colombia.

*** Neonatólogo, Coordinador Unidad Recién Nacidos, Hospital Militar Central. Bogotá DC, Colombia.

**** Pediatra, Fellow segundo año, Neonatología, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La PRE-E es una de las patologías obstétricas más frecuentes en nuestro medio y explica un porcentaje importante de nacimientos pretérmino, además de contribuir con la morbimortalidad materna y neonatal de manera significativa. Es una práctica usual en las unidades neonatales el uso de antibióticos de amplio espectro en el manejo de los pacientes pretérmino y más en los casos de peso muy bajo, sin embargo la relación entre PRE-E y ocurrencia de sepsis neonatal temprana no se ha establecido con certeza. Por otro lado, el rol de la infección en el origen de los trastornos hipertensivos de la gestación se desconoce y aunque algunos modelos experimentales y ciertos estudios moleculares demuestran la presencia de múltiples microorganismos en placenta y cavidad amniótica de mujeres con PRE-E/eclampsia, su participación en el origen de la toxemia materna e infección neonatal se desconoce.

La PRE-E continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo a pesar de los avances en el control prenatal, la mejoría del acceso a los servicios de salud y novedosas herramientas para la estratificación del riesgo materno. El desenlace materno y perinatal dependen de varios factores, uno de los determinantes de la mortalidad perinatal es la edad gestacional del recién nacido, siendo los pacientes pretérmino el 75% de los fallecidos en el periodo neonatal.¹

El origen de la PRE-E es multifactorial, uno de los interrogantes continúa siendo la influencia de la infección materna en el desarrollo de los trastornos hipertensivos gestacionales y el riesgo de sepsis temprana del recién nacido, persistiendo la inquietud de modificar los desenlaces neonatales con el uso de esquemas antimicrobianos tempranos. Sin embargo, las bacterias no son los únicos microorganismos implicados y aún se desconoce si es necesaria la infección placentaria o si es suficiente con la respuesta inflamatoria sistémica en una infección distal a la unidad feto-placentaria para favorecer el desarrollo de PRE-E. Es un hecho que la presencia de infección placentaria e intraamniótica es inversamente proporcional a la edad gestacional, pero ¿puede la PRE-E temprana explicarse por un modelo infeccioso?

Panorama

Los E.E.U.U presentan una ocurrencia de nacimientos pretérmino entre 12 y 13% de todas las gestantes, con una menor frecuencia para los países europeos (5-9%). Se estima que cerca del 30% de los nacimientos pretérmino obedecen a causas maternas o fetales específicas, menos del 5% suceden antes de la semana 28 y alrededor del 15% entre las semanas 28 y 32.¹ El parto pretérmino es mayor en naciones del tercer mundo donde nacen más del 95% de los prematuros del planeta², pero se ha observado un incremento de más del 50% en países europeos en la última década.³ El trabajo de parto espontáneo y la ruptura de membranas explican la mayoría de los nacimientos pretérmino y la PRE-E la terminación de la gestación en el 18% de los casos antes de la semana 28, aumentado su incidencia con edades gestacionales mayores y se asocia con menor peso al nacer en comparación con los prematuros hijos de madres sin PRE-E.⁴

Las principales causas de muerte de los pretérminos menores de 32 semanas durante la primera semana de vida son asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria y hemorragia intraventricular, siendo la infección protagonista después del séptimo día de vida.⁵ La enterocolitis es más frecuente en fetos con restricción del crecimiento intrauterino e hijos de madre con PRE-E, también después de la primera semana.⁵ La mortalidad neonatal global durante la hospitalización se encuentra alrededor de 13% y puede ser hasta de 25% en los países en desarrollo.⁶

Infección materna y PRE-E

Son extensos los trabajos de investigación que relacionan la infección materna local o sistémica con el parto pretérmino^{7,8}, pero aún no ha sido establecido el riesgo de presentación de PRE-E en presencia de corioamnionitis histológica, clínica o infecciones maternas distales a la unidad fetoplacentaria.

Está claro que la fisiopatología de la PRE-E involucra una respuesta inflamatoria mediada por muchas de las citoquinas observadas en la infección (IL 6, IL 8 y TNF α),⁹ a pesar de que su origen aún se plantea

como el resultado de una interacción desequilibrada de factores angiogénicos y antiangiogénicos.¹⁰ La asociación entre inflamación de origen extraplacentario y los trastornos de la invasión trofoblástica es incierta, pero muchos autores han evidenciado la presencia de múltiples patógenos en mujeres preeclámpicas, bien sea por serología o cultivo de fluidos diferentes al líquido amniótico¹¹⁻¹³ o por aislamiento específico del germen o su ADN en la placenta o líquido amniótico.¹⁴⁻¹⁶ Los niveles de citoquinas en la cavidad amniótica exhiben la dificultad de no contar con valores comparativos y sus concentraciones ordinarias en cada fase de la gestación normal se desconocen.^{17,18} Respecto a la relación con síndrome HELLP hay menos información disponible y por los hallazgos histopatológicos es probable que su fisiopatología difiera de la PRE-E.¹⁹ Las especies de *Chlamydia* son los microorganismos más relacionados con la ocurrencia de PRE-E, es conocida su presencia en las placas ateromatosas en la enfermedad arterial y persisten interrogantes sobre su participación en el daño vascular placentario.²⁰ Aunque es frecuente encontrar serología anti-*Chlamydia* positiva en mujeres preeclámpicas, no hay suficiente información para concluir que corresponde a una causa suficiente o necesaria.²¹ Otras especies de bacterias atípicas aisladas en placentas y cultivos de sangre de cordón en nacimientos pretérmino son a menudo *Ureaplasma sp* y *Mycoplasma sp*, hasta en 23% de los casos menores de 32 semanas de gestación.²² Su presencia se evidencia de manera especial por la reacción en cadena de la polimerasa en líquido amniótico, ya que su crecimiento es difícil en medios de cultivo estándar.²³ En algunos estudios con modelos animales se observa retraso del parto pretérmino tras la administración sistémica de macrólidos en infecciones por *ureaplasma*.²⁴ Cuando se utilizan por causa distinta a infección intraamniótica parece que disminuye la ocurrencia de toxemia.²⁵

La presencia intraamniótica de adenovirus se ha relacionado con corioamnionitis, pero su papel en el desarrollo de PRE-E no ha sido estudiado. El virus más común hallado en el líquido amniótico es *Herpes virus 6*.²⁶ Un hecho importante es la mayor frecuencia de corioamnionitis crónica en los nacimientos a término con PRE-E (23%) frente a las gestaciones con normotensión (19%), patrón que no se observa en la

PRE-E pretérmino.²⁷ Aunque la histopatología de la placenta no predice los desenlaces de mortalidad, evidencia el compromiso inflamatorio y vascular.

Un hallazgo común en PRE-E y corioamnionitis es el desprendimiento placentario, siendo más bajo en nacimientos de extremado bajo peso en madres con patología sugestiva de infección. En nacimientos a término se observa en madres con hipertensión gestacional²⁸, lo que inquieta sobre el posible rol de la infección en la microangiopatía placentaria. No encontramos estudios que comparen la histología de madres con corioamnionitis concomitante con PRE-E en relación con maternas que solo padecen PRE-E y controles sanos.

Infección fetal

Ureaplasma es el microorganismo aislado con más frecuencia en mujeres con corioamnionitis, a menudo pueden encontrarse cultivos de líquido amniótico positivos en placentas con histología normal.²⁹ Se estima que de 20 a 45% de los pacientes menores de 1.500 gramos tienen colonización del tracto respiratorio por este patógeno y se ha asociado con mayor riesgo de displasia broncopulmonar y cambios enfisematosos tempranos en la radiografía de tórax.³⁰

Se ha observado mayor ocurrencia de sepsis neonatal en hijos de madre con PRE-E que padecen neutropenia severa, pero esta diferencia con los controles no tiene significación estadística.^{31,32} Otros autores plantean que dicha asociación es más evidente en los casos de madres con PRE-E severa asociada con síndrome HELLP.³³ No hay estudios sobre el beneficio de administrar antibióticos profilácticos en estos casos.³⁴ Se encuentra con menor frecuencia ADN de especies de *ureaplasma* en hijos de madres preeclámpicas sin corioamnionitis, en comparación con los hijos de madres con esta patología.³⁵

Perspectiva

El manejo de los recién nacidos pretérmino hijos de madres con corioamnionitis y de aquellos de madres con PRE-E suele ser como el de los neonatos prematuros

por cualquier otra causa, además de la necesidad de antibióticos iniciales en el primer grupo no hay otra terapéutica específica que diferencie el tratamiento de los pacientes.

La exposición intrauterina a mediadores de la inflamación tiene serias consecuencias en el desarrollo del sistema de respuesta inflamatoria fetal en los hijos pretérmino de madre con corioamnionitis. El diagnóstico clínico de la infección intrauterina es difícil y a menudo requiere laboratorio especializado para su evaluación.³⁶ Es conocido el alto riesgo de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral en esta población y aunque se considera la corioamnionitis como un fenómeno agudo, hay algunos estudios sugestivos de que podría tratarse de un proceso crónico.³⁷

Algunos investigadores han procurado identificar temprano las repercusiones neurológicas agudas de los pacientes expuestos a infección intrauterina³⁸, pero no se dispone de un método de evaluación fiable, tampoco es posible predecir los efectos en el neurodesarrollo desde el período neonatal temprano.

Respecto al impacto de la PRE-E en la morbimortalidad y neurodesarrollo las cifras no son más alentadoras. Varios modelos animales han demostrado el incremento de apoptosis neuronal en los fetos sometidos a hipoxia intrauterina³⁹, además la exposición in útero a procesos inflamatorios podría influir en la producción de factores neurotróficos reguladores de la muerte, diferenciación y protección neuronal.⁴⁰ El riesgo de secuelas cognitivas en cualquier población de recién nacidos sometidos a una noxa prenatal suele ser mayor si ocurren de manera simultánea infección y nacimiento pretérmino, con 28% del total de prematuros con algún tipo de compromiso y hasta 49% si los pretérminos están infectados.⁴¹

En los trastornos hipertensivos gestacionales incluso los nacimientos pretérminos tardíos (semana 34 a 36) implican mayor riesgo de fetos pequeños para la edad gestacional, ingreso a unidad de cuidado neonatal y estancia hospitalaria prolongada, comparados con pretérminos tardíos por otra causa.^{42,43} El riesgo basal de

muerte en los hijos de madres preeclámpticas es dos veces mayor y es posible que se extienda más allá del período neonatal.⁴⁴

La restricción del crecimiento intrauterino puede encontrarse en 15 a 50% de las mujeres con PRE-E e incrementa el riesgo de muerte neonatal.⁴⁵ Los efectos de la administración de corticoides prenatales en este grupo son discutibles y hay controversia sobre el uso rutinario que podría modificar los desenlaces neurológicos de los fetos pequeños.⁴⁶

Tanto los hijos de madre con PRE-E como los de madre con corioamnionitis tienen mayor riesgo de compromiso neurológico, sin embargo los desenlaces cognitivos pueden depender principalmente del manejo médico posnatal. Al comparar los dos grupos no se encuentra una diferencia significativa en el neurodesarrollo, aunque no hay estudios que evalúen a recién nacidos de madres con coexistencia de las dos patologías.⁴⁷

Conclusión

A pesar del incremento del parto pretérmino la mortalidad neonatal se redujo en las últimas décadas gracias al mejoramiento de la atención obstétrica y perinatal. Las principales patologías que explican estos nacimientos son la PRE-E y la corioamnionitis. Muchos investigadores han estudiado la relación entre la infección sistémica materna y corioamnionitis⁴⁸ con la PRE-E temprana, pero no hay suficiente evidencia para afirmar que la presencia de infección placentaria tiene un rol determinante en el origen de los trastornos hipertensivos gestacionales, ya que muchas placentas de madres con PRE-E no presentan signos histológicos o microbiológicos compatibles con invasión microbiana.⁴⁹ Aunque no puede catalogarse como una causa suficiente, es claro que la infección materna de cualquier origen incrementa el riesgo de padecer PRE-E.

Muchos casos de corioamnionitis son subdiagnosticados ya que una proporción importante tienen presentación clínica silenciosa y su diagnóstico se realiza en el estudio anatomopatológico. Muchas pacientes con PRE-E temprana cuyas placentas no han sido evaluadas pudieran padecerla. En apariencia la

corioamnionitis también tiene evolución crónica y aún desconocemos su repercusión en la unidad fetoplacentaria y la forma ideal de diagnóstico antenatal. En este escenario clínico no hay suficiente información que establezca si siempre causa infección fetal, trabajo de parto pretérmino y PRE-E o si el manejo antimicrobiano modifica su historia natural. Algunos estudios encontraron menor ocurrencia de PRE-E en madres que ingerían macrólidos durante la gestación por otras razones médicas.

Hasta el momento no hay recomendaciones para el uso sistemático de antibióticos en los recién nacidos pretérminos hijos de madre con PRE-E temprana en tanto no se evidencie sepsis. No se encontró mayor frecuencia de sepsis temprana comparados con los pretérminos por otra causa distinta de corioamnionitis.

Las intervenciones que modifican los desenlaces maternos y neonatales continúan siendo el control prenatal óptimo y el uso de corticoides antenatales en los esquemas establecidos, ya que no se ha mostrado mayor beneficio con aquellos de múltiples dosis.⁵⁰ Por último parece que los desenlaces del neurodesarrollo se verán más influenciados por el manejo médico y las noxas posnatales que por la patología intrauterina.

Referencias:

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75-84
2. Goldenberg RL, McClure EM, Bhutta Z, JM Belizán, Reddy UM, Rubens CE, et al. Stillbirths: the vision for 2020. *Lancet*. 2011; 377: 1798-805
3. Ringer S, Norwitz E, Robinson J. Core concepts: understanding term and preterm labor: mechanisms, course, and attempts at suppression. *Neoreviews*. 2012; 13:e642
4. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol*. 2008;168:980-89
5. Corchia C, Ferrante P, Da Frè M, Di Lallo D, Gagliardi L, Carnielli V, et al. Cause-specific mortality of very preterm infants and antenatal events. *J Pediatr*. 2013; 162(6): 1125-32
6. Gadzinowski J, Mazela J, Papiernik E, Draper ES, Kollée LA, Agostino R, Zeitlin J. International perspectives: the european MOSAIC cohort of very preterm births a polish perspective. *Neoreviews*. 2010;11:543-50
7. Guinn D, Gibbs R. Infection-related preterm birth: a review of the evidence. *Neoreviews*. 2002;3: 86-95
8. Goldenberg R, McClure E, Saleem S, Reddy U. Infection-related stillbirths. *Lancet*. 2010; 375: 1482-90
9. Pasca A, Penn A. The placenta: the lost neuroendocrine organ. *Neoreviews*. 2010;11: 64-77
10. McDonnold M, Olson G. Preeclampsia: pathophysiology, management, and maternal and fetal Sequelae. *Neoreviews*. 2013;14: 4-12
11. Von Dadelszen P, Magee L, Krajdén M, Alasaly K, Popovska V, Devarakonda R, Money D, et al. Levels of antibodies against cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae are increased in early onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2003; 110: 725-30.
12. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198 (1):7-22.
13. Karmon A, Sheiner E. The relationship between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: causal, confounded or spurious?. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277(6): 479-481.
14. Gomez LM, Parry S. Trophoblast infection with Chlamydia pneumoniae and adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(5): 526e1-7.
15. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *J Perinat Med*. 2010; 38(5): 503-513.
16. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med*. 2010; 38(5): 495-502.
17. Bamberg C, Fotopoulou C, Thiem D, Roehr C, Dudenhausen J W, Kalache KD. Correlation of midtrimester amniotic fluid cytokine concentrations with adverse pregnancy outcome in terms of spontaneous abortion, preterm birth, and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(6): 812-17.
18. Marusic J, Kuzmic I, Zekic S, Resic J, Roje D. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(7): 680-85.
19. Vinnars MT, Wijnaendts LC, Westgren M, Bolte AC, Papadogiannakis N, Nasiell J. Severe preeclampsia with and without HELLP differ with regard to placental pathology. *Hypertension*. 2008; 51(5), 1295-99.
20. Xie F, Hu Y, Magee L, Money D, Patrick D, Brunham R, et al. Chlamydia pneumoniae infection in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010; 29(04): 468-77.
21. Chrisoulidou A, Goulis D, Iliadou P, Dave J, Bili H, Simms C et al. Acute and chronic Chlamydia pneumoniae infection in pregnancy complicated with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2011; 30(2): 164-68.
22. Goldenberg R, Andrews W, Goepfer A, Faye-Petersen O, Cliver S, Carlo W, et al. The Alabama Preterm Birth Study: Umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(1): 43e1-5.
23. Bastek J, Gómez L, Elovitz M. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Clin Perinatol*. 2011; 38(3): 385-406.
24. Grigsby P, Novy M, Sadowsky D, Morgan T, Long M, Acosta E, et al. Maternal azithromycin therapy for Ureaplasma intra-amniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207: 475e1-14
25. Todros T, Verdiglione P, Oggè G, Paladini D, Vergani P, Cardaropoli S. Low incidence of hypertensive disorders of pregnancy in women treated with spiramycin for toxoplasma infection. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(3): 336-40.
26. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, Chaiworapongsa T, Erez O, Dong Z, et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(10): 2002-13.
27. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, Kim, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol*. 2010; 23(7):1000-11.
28. Verma RP, Kaplan C, Southern K, Niwas R, Verma R, Fang H. Placental histopathology in the extremely low birth weight infants. *Fetal Pediatr Pathol*. 2008; 27(2): 53-61.
29. Reilly S, Faye-Petersen OM. Chorioamnionitis and funisitis: their implications for the neonate. *Neoreviews*. 2008; 9: e411.
30. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in diseases of prematurity. *Clin Perinatol*. 2010; 37(2): 393-409.

31. Procianoy RS, Silveira RC, Mussi-Pinhata MM, Souza Rugolo LM, Leone CR, de Andrade Lopes JM, et al. Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia. *J Pediatr*. 2010; 157(3): 434-38.
32. Bhaumik S, Ghosh S, Haldar K, Mitra P, Manna B. Risk of early onset neonatal septicemia in babies born to mothers with pre-eclampsia. *Indian Pediatr*. 2000; 37: 775-79.
33. Suppo de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Petean Trindade CE. Preeclampsia early and late neonatal outcomes. *NeoReviews*. 2012; 13(9): e532-41.
34. Moallem M, Koenig JM. Preeclampsia and neonatal neutropenia. *Neoreviews*. 2009; 10: e454.
35. Fonseca LT, Silveira RC, Procianoy RS. Ureaplasma bacteremia in very low birth weight infants in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(12): 1052-55.
36. Ferrazzi E, Muggiasca ML, Fabbri E, Fontana P, Castoldi F, Lista G, et al. Assessment of fetal inflammatory syndrome by "classical" markers in the management of preterm labor: a possible lesson from metabolomics and system biology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 (S5), 54-61.
37. Romero R, Chaiworapongsa T. Preterm labor, intrauterine infection, and the fetal inflammatory response syndrome. *Neoreviews*. 2002; 3: e73.
38. Amin S, Hongyue W. Histologic chorioamnionitis and acute neurologic impairment in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(10): 1165-71.
39. Cosar H, Ozer E, Topel H, Kahramaner Z, Turkoglu E, Erdemir A, Ozer EA. Neuronal apoptosis in the neonates born to preeclamptic mothers. *The J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(11): 1443-6.
40. Casciaro A, Arcuri F, Occhini R, Toti MS, De Felice C, Toti P. Expression of placental neurotrophin-3 (NT-3) in physiological pregnancy, preeclampsia and chorioamnionitis. *Clin Med Pathol*. 2009; 2: 9-15.
41. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012; 379 (9814), 445-52.
42. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct; 197(4):406.e1-7.
43. Jelin AC, Kaimal AJ, Kuzniewicz M, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Preterm preeclampsia: 32 to 37 weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Nov;25(11):2198-201.
44. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA*. 2006; 296(11): 1357-62.
45. Suppo de Souza L, Bentlin M, Petean C. Preeclampsia: effect on the fetus and newborn. *Neoreviews*. 2011; 12: e198.
46. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started?. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012; 39(1):47-63.
47. Schlapbach LJ, Ersch J, Adams M, Bernet V, Bucher HU, Latal B. Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. *Acta Paediatr*. 2010; 99(10): 1504-9.
48. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, Campbell O, Smeeth L. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *PLoS one*. 2013; 8(9): e73047.
49. Mostajeran F, Arbabi B. Is there any difference between preeclamptic and healthy pregnant women regarding the presence of periopathogenic bacteria in the placenta?. *Int J Prev Med*. 2013; 4(3): 322-6.
50. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics*. 2012; 126(5): e1045-55.

