

El pronóstico de los hijos de madres con preeclampsia. Parte 1: Efectos a corto plazo

The prognosis for children of mothers with preeclampsia. Part 1: Short-term effects

Luis Alfonso Díaz Martínez, MD MSc^{a,b}, Natalia del Mar Díaz Pedraza, MD^a y Norma Cecilia Serrano Díaz, Ms MSc^b

RESUMEN

La preeclampsia es una entidad que afecta entre el 4 y el 8% de las gestaciones, comprometiendo tanto a las madres como a sus hijos. Los neonatos se ven comprometidos en muchas formas, no solo en términos de las complicaciones derivadas de la prematuridad que muchos sufren, sino mucho más allá del período perinatal. Este es el primero de dos artículos que presentan la evidencia disponible en la literatura mundial sobre el efecto que la preeclampsia tiene sobre la vida extrauterina de la descendencia a partir de estudios de cohorte. Está dedicado a presentar la evidencia relacionada con el período neonatal más allá de los conocidos problemas del peso al nacer o de las consecuencias derivadas del parto prematuro.

Palabras clave: preeclampsia, prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular.

SUMMARY

Preeclampsia affects between 4 to 8% of all human pregnancies. It compromised both mothers and offspring beyond perinatal period. This is the first of two papers related with this phenomenon and shows the available evidence about the effect of preeclampsia over the preeclamptic offspring from cohort studies. It is devoted to develop all facts related with respiratory distress syndrome, sepsis, neurological issues and other problems presented over neonatal period.

Key words: preeclampsia, prematurity, respiratory distress syndrome, sepsis, necrotizing enterocolitis.

doi:10.5546/aap.2011.423

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno de la gestación humana¹ que altera profundamente las condiciones de salud de la madre, tanto a corto como a largo plazo.² Desde el punto de vista pediátrico, la PE usualmente se ha considerado como una causa relevante de morbilidad neonatal, ya que genera gran parte de los nacimientos que se producen antes del término de la gestación³ o por el impacto negativo que sobre el peso neonatal tiene.⁴

La cantidad y calidad de la información disponible sobre la incidencia

de la PE en Colombia es pobre;⁵ aún así, la información más reciente en el país permite estimar que la PE se presenta en el 5-8% de todos los embarazos que son atendidos en servicios de atención primaria.^{6,7} Si se tiene en cuenta que nacen al año en Colombia alrededor de 700 000 bebés,⁸ es posible comprender la gran cantidad de personas que pueden ver afectada su vida posneonatal dado que nacieron de un embarazo con PE.

La presente revisión es la primera de dos artículos que van dirigidos a señalar la evidencia disponible sobre el pronóstico a corto plazo de los hijos e hijas de las mujeres que sufren de PE. EL segundo artículo está dedicado a las consecuencias a largo plazo, más allá del período perinatal; en ambos artículos se le da especial énfasis a los estudios de cohorte dado que éstos contienen la evidencia de mayor solidez en estas situaciones.⁹ Algunos puntos serán ilustrados con los datos que desde el Proyecto GENPE se han generado. Este proyecto es una iniciativa multicéntrica colombiana a gran escala que busca identificar los marcadores genéticos involucrados con el desarrollo de la PE, y que al diciembre 31 de 2010, ha captado 3070 primigestantes de hasta 25 años que sufrieron de PE y 3839 controles jóvenes primigrávidas de nueve ciudades de Colombia.¹⁰ Así, se señalan algunos campos en donde es necesario trabajar para adelantar estudios e intervenciones de calidad que son necesarios para esclarecer las dudas o vacíos existentes; esto permitirá reducir el impacto que la PE tiene en la población, mucho más allá de la prematuridad y el bajo peso que usualmente se considera.¹¹

a. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

b. Centro de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia:
Dr. Luis Díaz Martínez.
ladimar@uis.edu.co

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-8-2011
Aceptado: 31-8-2011

Consecuencias evaluables inmediatamente luego del parto

La PE es en muchas partes del mundo la principal causa de parto pretérmino, problema que en algunos países desarrollados está en incremento.¹² El riesgo de tener un parto pretérmino es mayor entre las mujeres con PE grave, ya sea como producto del parto anticipado que se hace como intervención médica del cuadro clínico¹³ o porque se inicia espontáneamente el trabajo de parto.¹⁴ Ahora bien, el resultado perinatal de los embarazos con PE es peor tanto en términos de mayor proporción de mortinatos como de muertes neonatales,¹⁵ particularmente en las formas más graves de PE.^{16,17} Esta situación no se agravaría si hay hipertensión crónica materna.¹⁸

En GenPE, desde 2006 se hicieron evidentes las peores condiciones al nacer de los hijos de las mujeres con PE: entre 665 casos y 1046 controles la proporción del puntaje Apgar al minuto anormal (<7) fue de 12,4% entre los hijos e hijas de madres con PE, mientras que fue de 6,5% entre los controles; igual sucedió con el Apgar bajo a los 5 minutos (5,1% contra 0,5%, respectivamente). Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).¹⁹

Uno de los elementos de la fisiopatogenia de la PE es la reducción de la perfusión placentaria, punto convergente de varios procesos comprometidos en la enfermedad.^{20,21} Esta alteración se cree que tiene efecto negativo sobre el crecimiento fetal.^{22,23} Varios informes presentan datos en los que se encuentra que la PE es un factor de riesgo para bajo peso al nacer entre mujeres de los Estados Unidos,²⁴ China²⁵ y México,²⁶ entre otros. Sin embargo, varios factores confusores hacen que la interpretación del impacto de la PE sobre el peso fetal sea difícil, como lo son particularmente la edad gestacional, el tabaquismo durante el embarazo o la paridad de la madre, así como el estado nutricional materno o su talla.²⁷ De hecho, grandes estudios de cohorte han mostrado que todos los trastornos hipertensivos del embarazo implican mayor riesgo para bajo peso y para macrosomía.^{28,29}

En el Proyecto GenPE es posible comparar el peso al nacer de los casos y controles que llegan al término, ya que como controles solo se aceptan primigestantes con parto al término de la gestación sin evidencia de PE. Entre ellas es evidente que la PE grave sin síndrome Hellp, implica un impacto negativo sobre el peso neonatal promedio de 102,4 g (intervalo de confianza [IC] del 95% de 66,4 a 138,4 g), mientras que para los neonatos

de madres con el síndrome, el impacto es mucho mayor (reducción media de 326,6 g, IC95% 221,1 y 432,1 g); no se halló impacto sobre el peso neonatal entre las madres con PE leve. Se encontró que el 18,0% de los neonatos de madres con PE presentaron bajo peso para la edad gestacional, mucho más que entre las madres control (10,6%; OR 1,86, IC95% 1,52 a 2,27), pero esta asociación es de menor intensidad entre las madres con PE sin síndrome Hellp (OR 1,58, IC95% 1,20 a 2,09) que entre las madres con el síndrome (OR 3,15, IC95% 1,66 a 5,98), pero no entre las madres con PE leve (OR 0,84, IC95% 0,51 a 1,39).³⁰

Impacto de la preeclampsia en la patología neonatal

El solo hecho de nacer antes de alcanzar la plena madurez para sobrevivir al ambiente extrauterino implica mayor riesgo de no lograrlo o de tener secuelas a largo plazo.³¹ Pero, ¿los neonatos que nacen de embarazos con PE tienen con más frecuencia o con mayor gravedad los cuadros producidos propios del período neonatal o la prematuridad? Es un punto muy cuestionado, ya que la información disponible es escasa y contradictoria. En la *Tabla 1*, se encuentra la relación de estudios de cohortes que evalúan la situación de algunas enfermedades propias del período neonatal entre los neonatos con y sin antecedentes de preeclampsia.

Síndrome de dificultad respiratoria

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es uno de los problemas en los que la evidencia es contradictoria. Por ejemplo, Szymonowicz y cols., encontraron mayor frecuencia de dificultad respiratoria en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer hijos de madres con PE;⁴⁰ Habli y cols., encontraron esta misma asociación en recién nacidos cercanos al término,⁴¹ mientras que Friedman y cols., no hallaron diferencias entre los RN de madre preeclámpticas y madres normotensas;⁴² a su vez, Shah et al describen menor frecuencia de SDR en RN pretérminos de madres con PE.³² Otro estudio que contribuye a esta contradicción es la cohorte histórica de los partos de entre 24 y 37 semanas atendidos entre 1996 y 2002 en la Universidad Médica de Carolina del Sur que Chang y cols. presentaron en 2004, en donde hay un incremento significativo de enfermedad de membrana hialina entre los hijos de las madres con PE (odds ratio -OR- 1,35, IC95% 1,03 a 1,78), siendo más pronunciado entre los neonatos que nacieron antes de las 32 semanas de edad gestacional (OR 1,93, IC95%

1,28 a 2,91), datos que hacen que los autores afirmen que la madurez pulmonar no se acelera con la presencia de preeclampsia.³⁷

Problemas del sistema nervioso central

Un punto que ha sido motivo de preocupación es el impacto adverso que puede tener sobre el neonato el manejo del cuadro materno de la PE con sulfato de magnesio, dado el efecto hipotensor, anticonvulsivante y miorelajante que este medicamento tiene sobre madre e hijo.³⁸ La evidencia es relativamente contradictoria, pero parece que el uso de sulfato de magnesio en condiciones y dosis adecuadas no aumenta el riesgo de mortalidad perinatal;³⁹ los problemas que se ven con el uso del sulfato de magnesio están dados más por la edad gestacional del bebé y el grado de compromiso materno que por la administración del mismo,⁴³ y que luego de dos años de vida extrauterina, los bebés nacidos de embarazos con PE y tratados con sulfato de magnesio

no tienen diferencias en su desarrollo neurológico con respecto a sus contrapartes de igual edad gestacional.⁴⁴

Impey y cols. encuentran que el 4,8% de los 124 neonatos hijos de mujeres a término con PE presentan encefalopatía moderada o grave contra solo el 0,2% de los 6039 controles; esta diferencia no puede ser explicada por otras condiciones de la gestación como paridad, peso neonatal, duración del trabajo de parto, vía de parto, uso de oxitocina, temperatura corporal materna o pH arterial del cordón. Ellos plantean que esta diferencia está dada por una respuesta inflamatoria fetal secundaria al estrés oxidativo que genera la PE, la cual también puede acompañarse de vasoconstricción cerebral, fenómenos que van más allá del efecto que el trabajo de parto mismo puede producir.⁴⁵ Este tipo de asociación se ha planteado en estudios de casos y controles ya fuera de encefalopatía como un todo,^{46,47} o de apoplejía perinatal como diagnóstico específico.⁴⁸

TABLA 1. Incidencia de condiciones neonatales según se tenga o no el antecedente de embarazo con preeclampsia

Síndrome de dificultad respiratoria					
	Preeclampsia	Normal	p	Cohorte	Observaciones
Szymonowicz ³²	29/35 (83%)	15/35 (43%)	<0,005	Prospectivo	RN <1500 g
Habli ³³	2/124 (2%)	4/42 (10%)	<0,050	Prospectivo	RN 36 sem
Friedman ³⁴	48/100 (48,0%)	43/100 (43%)	0,530	Prospectivo	RN <32 sem
	4/32 (12,0%)	2/61 (3%)	0,040	Prospectivo	RN 31-33 sem
Carvalho ³⁵	42/271 (15,5%)	44/271 (17,2%)	0,855	Retrospectivo	RN 28-34 sem
Shah ³⁶	4/21 (19,1%)	18/39 (46,2%)	0,005	Retrospectivo	RN: 26-30 sem
	4/32 (12,5%)	20/62 (32,8%)	0,040	Retrospectivo	RN: 31-33 sem
Cherif ³⁷	71/97 (73,2%)	51/97 (52,6%)	0,003	Prospectivo	RN: < 2000 g
Sepsis					
	Preeclampsia	Normal	p	Diseño	Observaciones
Bhaumik ³⁸	6/90 (6%)	2/90 (2%)	0,150	Prospectivo	
Friedman ³⁴	9/23 (39%)	9/23 (39%)	0,851	Prospectivo	RN <35 sem
Cheng ³⁹	8/28 (28%)	22/61 (36%)	0,498	Prospectivo	RN <32 sem
Hemorragia intraventricular					
	Preeclampsia	Normal	p	Diseño	Observaciones
Cheng ³⁹	14/28 (50%)	16/61 (26%)	0,031	Prospectivo	HIV grado 1-4
	2/28 (7%)	4/61 (6%)	0,451		HIV grado 3-4
Friedman ³⁴	5/100 (5%)	5/100 (5%)	0,722	Prospectivo	HIV grado 3-4
Shah ³⁶	1/21 (4,8%)	8/39 (20,5%)	<0,001	Prospectivo	RN: 26-30 sem
	1/32 (3,1%)	2/62 (3,6%)	0,405		RN: 31-33 sem
Recuento leucocitario					
	Preeclampsia	Normal	p	Diseño	Observaciones
Szymonowicz ³²	16,8/35 (48%)	19,0/35 (54%)	0,0125	Prospectivo	RN <1500 g
Cheng ³⁹	9,3/28 (33%)	11,9/61 (19%)	0,030	Prospectivo	

RN: recién nacidos. LMPV: leucomalacia periventricular. HIV: hemorragia intraventricular. CyC: casos y controles.

Sin embargo, al evaluar la evidencia sobre la relación entre PE y condiciones neurológicas específicas, como la hemorragia intraventricular, la evidencia no es concluyente. Por un lado, Cheng y cols.³⁵ plantean que hay mayor frecuencia de hemorragia intraventricular entre los hijos de madres con PE, principalmente por cuadros leves (grado 1), diferencia que no fue hallada en los grados de mayor gravedad correlacionados por Friedman y cols.⁴¹ Shah y cols. encontraron que la PE era factor protector para hemorragia intraventricular entre neonatos, en especial entre los más prematuros.³² Por otro lado, aunque no hay estudios de cohorte sino de casos y controles, en relación con leucomalacia periventricular y PE el fenómeno es el mismo: Hatzidaki y cols. encontraron mayor frecuencia de leucomalacia periventricular en neonatos expuestos a PE,⁴⁹ mientras que Szymonowicz⁴⁰ o Murata,⁵⁰ no pudieron establecer que la PE fuera factor de riesgo para desarrollar esta entidad.

Finalmente, se ha planteado desde estudios de casos y controles que la PE está asociada con el desarrollo posterior de parálisis cerebral, pero la evidencia desde estudios de cohorte es contradictoria: Wu y cols.⁵¹ señalan que, si existe la asociación, esta sería de naturaleza protectora, no de riesgo, y tan solo en los niños que alcanzan el término de la gestación. Por otra parte, Mann y McDermott⁵² señalan que es posible que exista un efecto directo de la PE sobre el desarrollo del cerebro fetal pero que éste está relacionado con la inmadurez que aqueja a los neonatos que nacen antes del término por razón del manejo de la PE.

Sepsis y otros problemas primordialmente infecciosos

Se ha planteado asociación entre sufrir PE y el riesgo de sepsis neonatal, pero los hallazgos de los estudios de cohorte son igualmente contradictorios: Bhaumik y cols.³⁴ encontraron aumento de riesgo, aunque estadísticamente no significativo, para desarrollar sepsis en hijos de madres preeclámpicas, pero esta asociación no fue encontrada por las colaboraciones lideradas por Szymonowicz,³¹ Friedman⁴¹ o Cheng.³⁵ A esta falta de definición se le unen los hallazgos tanto de Szymonowicz y col.³¹ como de Cheng y cols.,³⁵ quienes hallaron asociación entre preeclampsia y un menor recuento leucocitario en los recién nacidos hijos de madres con esta condición.

Al igual que lo anterior, hay hallazgos contradictorios en las dos únicas cohortes que han analizado si la PE implica mayor riesgo de entero-

colitis necrozante (ECN) entre los prematuros. Por un lado, Zalapa y cols. encontraron a la PE como un factor de riesgo independiente y estadísticamente significativo para ECN (RR 1,4, IC95% 1,0 a 1,9),⁵³ mientras que Friedman y cols.,⁴¹ no (RR 1,44, IC95% 0,03 a 3,31). Los resultados de otros tipos de estudios también muestran esta asociación. Esto se sustenta en la fisiopatología de la PE (reducción del volumen plasmático, activación de la cascada de coagulación con formación de microtrombos, aumento del tono vascular producido por hiperreactividad vascular a vasopresores circulantes, reducción de perfusión con estados de bajo flujo placentario por vasoconstricción e hipoxia fetal secundaria que afecta todos los sistemas⁵⁴) pero su naturaleza intrínseca plantea dudas sobre la causalidad de ésta. Por ejemplo, Bashri y cols.⁵⁵ en Israel encontraron en un estudio de casos y controles que la PE es un factor de riesgo independiente para ECN (OR 5,21, IC95% 1,64 a 16,58), mientras que Erchs y cols., apuntan a que los problemas de alimentación son más serios y frecuentes entre los prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional hijos de madres con PE frente a prematuros por infecciones amnióticas o por otras causas (46%, 11% y 13%, respectivamente), pero sin que en su informe refiera nada sobre la incidencia de ECN.⁵⁶

A manera de perspectiva

La comprensión de cómo entienden las personas y personal de salud el fenómeno de la PE y sus consecuencias a corto, mediano y largo plazo permitirá desarrollar intervenciones de impacto, tanto de los factores de riesgo convencionales con los no convencionales.⁵⁷ La información aquí presentada sobre el impacto que tiene en la vida extrauterina de los hijos de embarazos con preeclampsia señala que la evidencia actualmente disponible es débil,⁵⁸ tanto por la falta de entendimiento de los procesos complejos que se dan durante el embarazo con preeclampsia como de la vida extrauterina⁵⁹ o las muestras pequeñas de población estudiada.⁶⁰ Así, es necesario desarrollar investigaciones que permitan evaluar el impacto que la PE tiene sobre los neonatos que nacen con este antecedente más allá de los obvios efectos sobre el peso o secundarios a la prematuridad. Pero en todo caso, subsiste la impresión de que estos bebés pueden presentar cuadros más serios que los de otros neonatos igualmente prematuros pero sin dicho historial, lo que obliga a considerarlos con mucho más cuidado y detenimiento. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-9.
2. Gammill HS, Roberts JM. Emerging concepts in preeclampsia investigation. *Front Biosci* 2007;12:2403-11.
3. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
4. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:207-13.
5. Herrera JA, Moreno CH. Comportamiento gráfico de la presión arterial diastólica durante el embarazo en gestantes con riesgo de preeclampsia. *Colomb Méd* 2000;31:158-63.
6. Salazar JA, Triana JC, Prieto FE. Caracterización de los trastornos hipertensivos del embarazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004;55:279-84.
7. Haelterman E, Qvist R, Barlow P, Alexander S. Social deprivation and poor access to care as risk factors for severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:25-32.
8. República de Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas. Nacimientos 2007. [Acceso: 25 de octubre de 2009]. Disponible en: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&task=category§ionid=16&id=536&Itemid=1036.
9. Woolf SH, DiGiuseppi CG, Atkins D, et al. Developing evidence-based clinical practice guidelines: lessons learned by the US Preventive Services Task Force. *Annu Rev Public Health* 1996;17:511-38.
10. Proyecto GenPE. Genética y preeclampsia. [Acceso: 21 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://genpe.org>.
11. Althabe F, Bergel E, Cafferata ML, et al. Strategies for improving the quality of health care in maternal and child health in low- and middle-income countries: an overview of systematic reviews. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22(Suppl 1):42-60.
12. Paul DA, Mackley A, Locke RG, et al. Increased preeclampsia in mothers delivering very low-birth-weight infants between 1994 and 2006. *Am J Perinatol* 2009;26:467-72.
13. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER, et al. Preeclampsia and preterm birth subtypes in Nova Scotia, 1986 to 1992. *Am J Perinatol* 1997;14:17-23.
14. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66-71.
15. Flores-Nava G, Lino-Araujo M, López-Padilla M. Morbilidad y mortalidad en neonatos de madres con preeclampsia severa. *Rev Mex Pediatr* 2002;69:14-8.
16. Al-Mulhim AA, Abu-Heija A, Al-Jamma F, et al. Pre-eclampsia: maternal risk factors and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:275-80.
17. Haddad B, Mercer BM, Livingston JC, et al. Obstetric antecedents to apparent stillbirth (Apgar score zero at 1 minute only). *Obstet Gynecol* 2001;97:961-4.
18. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, et al. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001;64:129-43.
19. Serrano NC, Díaz LA, Páez MC, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and preeclampsia risk: evidence of small sample bias. *PLoS Med* 2006;3:e520.
20. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-6.
21. Redman C, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
22. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Pre-eclampsia and factor growth. *Obstet Gynecol* 2000;96:950-5.
23. Thompson JM, Clark PM, Robinson E, et al. Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *J Paediatr Child Health* 2001;37:369-75.
24. Chauhan SP, Scardo JA, Magann EF, et al. Detection of growth restricted fetuses in preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1999;93: 687-91.
25. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:207-13.
26. Flores-Nava G, Lino-Araujo M, López-Padilla M. Morbilidad y mortalidad en neonatos de madres con preeclampsia severa. *Rev Mex Pediatr* 2002;69:14-8.
27. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, et al. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:157-62.
28. Xiong X, Fraser WD. Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:186-91.
29. Habli M, Levine RJ, Qian C, et al. 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;197:e1-7.
30. Díaz LA, Serrano N, Monterrosa A, et al. Efecto de la preeclampsia sobre el peso del recién nacido: Estudio en primigestantes jóvenes con embarazo único a término. XIX Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología, FLASOG, Mendoza (Argentina), Octubre de 2008.
31. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive care for extreme prematurity. Moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358:1672-81.
32. Carvalho MA, Faúndes A, Santos LC. Pregnancy-induced hypertension and hyaline membrane disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:197-202.
33. Shah DM, Shenai JP, Vaughn WK. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol* 1995;15:264-7.
34. Cherif A, Benjemaa W, Kacem S, et al. La prééclampsie augmente le risque de maladie des membranes hyalines chez le prématuré: étude rétrospective contrôlée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37:597-601.
35. Shah D, Shenai JP, Vaughn WG. Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol* 1995;15:264-7.
36. Cheng S, Chou H, Tsou K, et al. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia: neonatal outcome and developmental outcome 2-year developmental outcome. *Early Human Dev* 2004;76:39-46.
37. Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, et al. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1414-7.
38. Pryde PG, Mittendorf R. Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contraindication, and relevance of dose. *Obstet Gynecol* 2009;114:669-40.
39. Teng RJ, Wu TJ, Sharma R, et al. Early neonatal hypotension in premature infants born to preeclamptic mothers. *J Perinatol* 2006;26:471-5.
40. Szymonowicz W, Yu VY. Severe pre-eclampsia and infants of very low birthweight. *Arch Dis Child* 1987;62:712-6.
41. Habli M, Levine R, Qian C, et al. 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;4:406 e1-7.
42. Friedman SA, Schiff E, Kao L, et al. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1785-8.

43. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:478-88.
44. Smyth RM, Spark P, Armstrong N, et al. Magpie Trial in the UK: methods and additional data from women and children at 2 years following pregnancy complicated by pre-eclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:15.
45. Impey L, Greenwood C, Chell O, et al. The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2001;85:F170-F172.
46. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 2998;317:1549-53.
47. Locatelli A, Incerti M, Paterlini G, et al. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. *Am J Perinatol* 2010;27:649-54.
48. Wu YW, March WM, Croen LA, et al. TB. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population-based study. *Pediatrics* 2004;114:612-9.
49. Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:110-5.
50. Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, et al. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005;27:17-21.
51. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, et al. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:269.e1-10.
52. Mann JR, McDermott S, Gruffith MI, et al. Uncovering the complex relationship between pre-eclampsia, preterm birth and cerebral palsy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:100-10.
53. Zalapa D, Gómez A, Álvarez C. Complicaciones abdominales tempranas en neonatos de madres con preeclampsia leve o severa. *Ginecol Obstet Méx* 2003;71:238-43.
54. Hawfield A, Freedman B. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:65-73.
55. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, et al. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:404-7.
56. Ersch J, Baenziger O, Bernet V, et al. Feeding problems in preterm infants of preeclampsic mothers. *J Paediatr Child Health* 2008;44:651-5.
57. Galea S, Riddle M, Kaplan GA. Causal thinking and complex system approaches in epidemiology. *Int J Epidemiol* 2009;39:1-10.
58. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005;95:S144-S150.
59. Boffetta P. Causation on the presence of weak associations. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:13-6.
60. Poole C. How many are affected? A real limit of epidemiology. *Epidemiol Perspect Innov* 2010; Aug 24;7:6.