

El pronóstico de los hijos de madres con preeclampsia. Parte 2: efectos a largo plazo

The prognosis for children of mothers with preeclampsia. Part 2: long-term effects

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

RESUMEN

La preeclampsia es una entidad que afecta un 4-8% de las gestaciones y compromete tanto a las madres como a sus hijos. Los hijos se ven afectados no solo por las complicaciones derivadas de la prematuridad que muchos sufren, sino también por los problemas que enfrentan mucho más allá del período perinatal. En esta segunda parte se presenta la evidencia disponible en la bibliografía mundial sobre los efectos de la preeclampsia sobre la vida extrauterina. Se da especial atención a los datos surgidos de estudios de cohortes, algunos de los cuales llegan hasta los 60 años de seguimiento. Desde esta perspectiva, se ha encontrado que estos niños tienen mayor riesgo de presentar con más frecuencia, gravedad y precocidad trastornos cardiovasculares, y se plantea que algo similar puede ocurrir para trastornos neuropsiquiátricos u oncológicos.

Palabras clave: preeclampsia, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, apoplejía, cáncer de mama.

SUMMARY

Preeclampsia affects between 4% to 8% of all human pregnancies. It compromised both mothers and offspring beyond perinatal period. This is the second of two papers devoted to show the available evidence about the effect of preeclampsia on offsprings beyond perinatal period from cohort studies, some over 60-years follow-up. From this perspective, these children are at great risk to develop cardiovascular disorders as hypertension, as well as other disorders, as cancer or neuropsychiatric ones.

Key words: preeclampsia, hypertension, myocardial infarction, stroke, breast cancer.

doi:10.5546/aap.2011.519

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 La PE suele considerarse como causa importante de morbilidad neonatal por la gran cantidad de nacimientos antes del término de la gestación³ o por la afectación sobre el peso al nacer.⁴

Sin embargo, poco se conoce sobre cómo repercute a largo plazo el

ser hijo de una madre con PE durante la gestación, ni mucho menos sobre el impacto en una gestación alterna.⁵ Esto es particularmente relevante dado que en la patogenia de la PE están implicados múltiples factores genéticos e inmunológicos, tanto de la madre como de su producto,⁶ muchos de ellos heredables, y que igualmente están relacionados con los eventos cardiovasculares que se presentan en la vida adulta.⁷

La presente revisión pretende señalar la evidencia disponible sobre el pronóstico más allá del período neonatal de los hijos de mujeres con PE, con especial énfasis en los estudios de cohortes.⁸ Este artículo continúa otro previo en el que se explora el impacto de la PE en la vida neonatal. La idea es identificar algunos campos en donde es menester trabajar para adelantar los estudios e intervenciones necesarios para esclarecer las dudas o vacíos existentes; esto permitirá reducir en nuestro medio el impacto de la PE sobre la población.⁹

La preeclampsia y la vida postneonatal

Wu y cols.¹⁰ analizaron la historia clínica de más de un millón y medio de partos únicos en Dinamarca. Encontraron que los daneses hijos de mujeres con PE, independientemente de la edad gestacional, tienen un 11-25% más de probabilidades al año, de ser hospitalizados por cualquier causa durante los primeros 24 años de vida, riesgo que es más alto entre los que llegan al término de la gestación.

El asunto no termina ahí; dos estudios adicionales plantean que los hijos de mujeres con PE y que na-

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: 24-8-2011

cen prematuros tienen más riesgo de desarrollar trastornos hemorrágicos, endocrinos, nutricionales, metabólicos, digestivos, cutáneos y del tejido celular subcutáneo, mientras que tienen menos probabilidad de desarrollar anemia, neumonía y parálisis cerebral; este último fenómeno es más frecuente entre los expuestos *in utero* a PE, pero que alcanzan el término de la gestación. Los autores de estos dos últimos trabajos relacionados no se aventuran a dar una explicación a sus hallazgos, pero plantean que seguramente están involucradas respuestas epigenéticas del tipo adaptativo por parte del feto y el neonato, cambios que persisten a lo largo de la vida y que pueden afectar muchos sistemas.^{11,12}

La preeclampsia como factor de riesgo cardiovascular de los hijos

Las mujeres que sufren PE tienen más riesgo de desarrollar posteriormente episodios cardiovasculares y diabetes mellitus de tipo 2; adicionalmente, existe una gran controversia sobre la asociación entre sufrir PE y el posterior desarrollo o no de cáncer, así como de enfermedades autoinmunitarias.¹³

Pero, ¿estas situaciones son extensivas a sus hijos?¹⁴ El informe más antiguo (1985) señala que el pronóstico de los neonatos nacidos luego de "gestosis" es favorable en la medida que los efectos de la alteración placentaria desaparecen luego de la vida intrauterina.¹⁵ Actualmente, se considera que el constructo definido como PE puede albergar varios fenómenos fisiopatológicos, por no decir varias entidades que coexisten o que reflejan un espectro de enfermedad sobre una base de susceptibilidad genética para episodios cardiovasculares,¹⁶ mucho más allá del mayor riesgo para las hijas de desarrollar PE, una vez llegadas a la edad reproductiva,¹⁷ o de los hijos para conferir mayor riesgo de PE a las mujeres que embaracen.^{18,19} Para hacer más ominoso el pronóstico de los bebés nacidos de embarazos con PE, el bajo peso al nacer, por sí solo e independientemente de los otros factores conocidos, confiere mayor riesgo de desarrollar PE^{11,12} u otras condiciones cardiovasculares.³

Como la PE se relaciona con incremento de la resistencia vascular, aumento de la agregación plaquetaria, activación del sistema de coagulación y disfunción endotelial,¹ no es descabellado pensar que ser hijo de un embarazo con PE implicará mayor riesgo para la resistencia a la insulina o el síndrome metabólico. En un estudio sobre la repercusión de los cambios lipídicos maternos

sobre el feto en la preeclampsia, que evaluó simultáneamente el perfil lipídico en sangre materna y del cordón umbilical, Catarino y cols., encontraron que las mujeres con PE tenían mayores valores de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, Apo A-I y Apo B, mientras que en las muestras fetales de las madres con PE observaron una menor concentración de HDL y Apo A-I, así como mayores de triglicéridos y de la razón LDL/HDL.²⁰ Pero, Tenhola y cols., al seguir durante 12 años a 60 nacidos de embarazos complicados con PE y a 60 controles pareados por edad gestacional y sexo, encontraron que las concentraciones de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, insulina y glucosa en ayunas, cortisol, dehidroepiandrosterona y norepinefrina eran similares entre los dos grupos, mientras que los de epinefrina eran mayores en el grupo expuesto a PE. Estos autores reconocen que no tienen una explicación verosímil para justificar esta diferencia ni si tiene que ver con la PE o se debe a factores genéticos.²¹

En cuanto a la diabetes mellitus de tipo 1, inicialmente se planteó que la PE era un factor de riesgo para este cuadro; sin embargo, un estudio de seguimiento de al menos 15 años de más de 1 300 000 nacidos en Noruega, no respalda esta hipótesis,²² como tampoco lo hace el metaanálisis de 16 estudios de alta calidad realizado por Henry y cols.²³

Un metaanálisis publicado en 2009,²⁴ en el que se evaluó la presión arterial de descendientes de madres con PE de entre 6 y 13 años de vida, apoya la hipótesis de que ser hijo de una madre con PE implica mayor riesgo cardiovascular. Los datos agrupados de los siete estudios que cumplieron con los criterios de buena calidad indican que la diferencia media en la presión arterial sistólica de los hijos de madres con PE es 2,28 torr (IC95% 1,57-2,99), mientras que en la diastólica es de 1,68 torr (IC95% 0,91-2,44). Varias son las explicaciones posibles, pero no hay datos que favorezcan a alguna de ellas.

Tres estudios posteriores al metaanálisis muestran igual fenómeno, que la presión arterial (sistólica, diastólica o media) de los hijos de 9-16 años de edad producto de embarazos con PE tiene un valor mayor que la de sus contrapartes con embarazo normal; estos estudios fueron realizados en lugares diferentes: Noruega (n= 537),²⁵ Inglaterra (n= 6343)²⁶ y Estados Unidos (n= 296).²⁷ Un cuarto estudio, hecho en Noruega, halló diferencias marginales en cuanto a las presiones arteriales, pero solo incluyó 23 hijos de madres con PE y 17 controles, y tan solo se los siguió hasta sus 5-8 años.²⁸

Finalmente, Wen y cols., luego de seguir 30 461 casos en el *Collaborative Perinatal Project* (5359 con PE), encontraron que, a los 7 años de edad, los hijos de embarazadas con PE tienen 0,44 (IC95% 0,13-0,76) torr más de presión arterial sistólica que los no expuestos. Estos autores plantean que una razón importante del cambio de la presión arterial, aparte de la PE o la historia de retardo intrauterino de crecimiento, es el patrón de cambio de peso en los primeros años de vida extrauterina.²⁹

Estos hallazgos de cifras de presión arterial superiores entre los hijos de embarazadas con PE se correlacionan con los hallazgos del *New England Family Study*.³⁰ En este informe, publicado en 2010, 1556 personas captadas entre 1959 y 1966 fueron seguidas desde su nacimiento hasta sus 34-44 años de edad. Así, el 8,8% de los individuos sin exposición perinatal a trastornos hipertensivos del embarazo había sido diagnosticado y medicado para hipertensión arterial, proporción inferior al 17,4% de los individuos que sí fueron expuestos. Luego de ajustar por factores como sexo o índice de masa corporal materno, la asociación entre PE y la prevalencia de hipertensión arterial en la adultez media se mantiene (OR 1,88, IC95% 1,00-3,55).

Las alteraciones cardiovasculares de la descendencia de embarazadas con PE no se limita a la presión arterial. Jayet y cols.³¹ evaluaron 48 hijos de embarazadas con PE de inicio en las semanas 37-41 de edad gestacional y los compararon con 90 nacidos de embarazos normales, quienes han vivido toda su vida por arriba de los 3600 metros por sobre el nivel del mar en La Paz, Bolivia. Todos los participantes se autoidentificaron como Aymará y fueron evaluados a una edad promedio de 14 años. Su objetivo era evaluar las alteraciones dependientes de la disfunción endotelial, la cual se torna más evidente entre los expuestos a la hipoxia de las grandes altitudes. Encontraron que el gradiente sistólico entre la aurícula y el ventrículo derecho era mayor entre los hijos de PE ($32,1 \pm 5,6$ contra $25,3 \pm 4,7$ torr), mientras que la vasodilatación mediada por flujo era menor entre los expuestos al final del embarazo a PE ($6,2 \pm 3,5\%$ contra $8,3 \pm 1,6\%$). Sus hallazgos señalan que la PE afecta, por sí misma, las funciones vasculares, tanto pulmonares como sistémicas.

Otra evidencia que apunta hacia la asociación entre PE y episodios cardiovasculares es el estudio de Kajantie y cols.³² quienes pudieron seguir a los nacidos de 6410 embarazos con feto único y parto atendido en dos hospitales de maternidad de Helsinki, Finlandia, entre 1934 y 1944 (164 embarazos con preeclampsia grave, 120 con

preeclampsia no grave, 1592 con hipertensión gestacional y 4271 normotensos); evaluaron la incidencia de enfermedad coronaria, hipertensión arterial y apoplejía entre 1971 y 2003. No detectaron diferencias en la incidencia de enfermedad coronaria entre estos cuatro grupos, pero sí en cuanto a hipertensión arterial (26,8%, 20,0%, 22,4% y 19,9%, respectivamente) y apoplejía (6,7%, 6,6%, 5,1 y 4,2%). La asociación entre apoplejía y PE grave se sostiene luego de ajustar por el peso al nacer o la duración del embarazo.

Trastornos neurológicos y de la salud mental

Parte del espectro de las patologías del sistema nervioso central que se han indagado desde la perspectiva de asociación con PE son las convulsiones. Tres estudios de cohortes indican que los hijos de madre con PE tienen más riesgo de epilepsia. Whitehead y cols. siguieron a unos 124 000 bebés que nacieron vivos en Nueva Escocia (Canadá), entre 1986 y 2000, y hallaron que la eclampsia es el antecedente con más fuerza de asociación para epilepsia (RR 14,2, IC95% 3,3-57,3), aunque tan solo explica el 0,3% de los casos.³³ Por su parte, Wu y cols. en otro estudio en el que se analizaron las bases poblacionales danesas de partos y de actividades hospitalarias, con información sobre el embarazo, el parto y las consultas hospitalarias, concluyeron que la PE es un factor de riesgo para desarrollar epilepsia en los primeros 15 años de vida, y que el riesgo es mayor cuando la PE es grave y cuando los neonatos sufren restricción intrauterina del crecimiento.³⁴ Finalmente, Mann y McDermott siguieron los hijos de 95 450 estadounidenses que dieron a luz entre 1996 y 2002, 5,7% de ellas con PE; después de ajustar por la posible confusión hallaron que la PE era un factor de riesgo solo cuando se diagnostica luego de la semana 37 de gestación.³⁵

Con la misma fuente de información que Wu y cols., Vestergaard y cols. descartaron que la PE se asociara con el desarrollo de convulsiones febriles y plantearon que la inicialmente aparente asociación entre estos dos cuadros está mediada por la menor edad gestacional de los bebés expuestos a PE.³⁶

En cuanto a los trastornos mentales, a partir de la observación de una frecuencia inusitada de problemas perinatales entre personas que desarrollan esquizofrenia,³⁷ se ha explorado una posible asociación. Inicialmente, se encontró entre finlandeses que la asociación entre PE y factores perinatales está dada más por bajo peso al nacer (<2500 g) o prematuridad (<37 semanas de edad gestacio-

nal).³⁸ Sin embargo, el tiempo de seguimiento fue relativamente corto (promedio 28 años), por lo que en otro estudio de población similar (suecos), pero con mayor tiempo de seguimiento, se encontró que nacer de una gestación con PE se asocia con esquizofrenia (RR 2,5, IC95% 1,4-4,5).³⁹

Por otro lado, Tuovenen y cols.⁴⁰ captaron 788 mujeres y hombres finlandeses nacidos, entre 1934 y 1944, de embarazos con PE, así como a 684 que no tuvieron complicaciones en el embarazo y parto; cuando tenían 60 y luego a los 63 años les aplicaron el Inventario de Depresión de Beck, y hallaron que los hijos de una madre primigestante con PE tenían un incremento promedio del 38,4% (IC95% -0,4%-77,1%) en el puntaje de la prueba, fenómeno que no se vislumbró entre los hijos de subsecuentes embarazos.

Finalmente, Mann y cols., en informes independientes pero con los mismos pacientes seguidos para evaluar la asociación entre PE y parálisis cerebral, plantean que la PE también es un factor de riesgo para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁴¹ y las enfermedades del espectro autista (EA).⁴² En el primer caso, encontraron que el 6,2% de los niños y niñas con diagnóstico de TDAH eran producto de embarazos con PE, frente al 5,5% de los otros 76 810 niños y niñas sin TDAH; el OR luego de ajustar por los factores de confusión fue de 1,19 (IC95% 1,07-1,32), siendo mayor si, además de la PE, la madre sufrió de cualquier infección genitourinaria durante la gestación (OR 1,53, IC95% 1,32-1,77). En el segundo, la PE era un antecedente del 11,02% de los pacientes con EA, mientras que estaba en el 6,28% de los no EA (OR 1,79, IC95% 1,24-2,58). Los autores no aventuran una posible explicación para esta asociación, ni plantean que exista una relación causal, pero sí que puede ser producto de algún tipo de asociación residual o vía del componente inflamatorio/inmunológico que se plantea ocurre en la PE, así como de una posible oxigenación inadecuada durante el período de maduración cerebral intrauterina.

Preeclampsia y desarrollo postnatal de cáncer

Se plantea que dado el menor nivel de estrógenos que suele ocurrir durante un embarazo con PE, podría existir un menor riesgo de cáncer de mama entre las hijas de estos embarazos.⁴³ Sin embargo, los resultados del único estudio de cohortes que aborda este problema indica que, a partir del seguimiento de más de 248 000 niñas nacidas en Suecia entre 1955 y 1972, la incidencia de cualquier tipo de cáncer, incluidos los de ma-

ma o cuello uterino, es similar si hubo exposición intrauterina o no a PE.⁴⁴

Además, se ha planteado que la PE materna se asocia con la aparición de neuroblastoma adrenal o de otros sitios en menores de 18 meses. Bjørge y cols. siguieron más de 2 100 000 neonatos noruegos vivos nacidos entre 1967 y 2004, entre quienes hallaron 178 casos de esta neoplasia, que fue más frecuente entre los hijos de mujeres con PE (RR 2,3; IC95%: 1,0-5,2).⁴⁵ Este hallazgo es similar a otros dos de estudios de cohortes que apuntan en idéntica dirección;^{46, 47} sin embargo, dados la muy baja incidencia de esta patología y el costo que representaría hacerlo, no ha sido posible desarrollar estrategias de tamizaje eficaces en función de los costos, ni en países desarrollados y con gran capacidad económica, ni entre los hijos de las mujeres con PE.

A manera de perspectiva

La comprensión de cómo interpretan las personas y el personal de salud el fenómeno de la PE y sus consecuencias a mediano y largo plazo permitirá desarrollar intervenciones de peso, tanto sobre los factores de riesgo convencionales como sobre los no convencionales.⁴⁸ Desde esta perspectiva, se podrá ayudar a reducir la carga que representa para nuestra sociedad esta entidad, no solo durante la gestación sino también para las mujeres luego del embarazo y para su descendencia.⁴⁹

Las estrategias de prevención para mejorar las condiciones de salud de la población deben tener en cuenta: a) las perspectivas que las personas tienen del problema;⁵⁰ b) lo que la comunidad percibe sobre el riesgo y, c) la utilidad de las medidas de control para reducirlo.⁵¹ Con frecuencia, las creencias y actitudes que de ellas se tienen, no suelen ser las que los médicos suponen.⁵²

Los hijos nacidos de embarazos con preeclampsia tienen un mayor riesgo cardiovascular que quienes no fueron expuestos *in utero* a este problema, y no es posible descartar el papel que tiene la preeclampsia en los problemas neurológicos o de la esfera mental. Gran parte de la evidencia es débil,⁵³ existe falta de entendimiento de los procesos complejos propios del embarazo con preeclampsia como de la vida extrauterina,⁵⁴ las muestras de población estudiada son pequeñas,⁵⁵ y no hay estudios de seguimiento con tiempos adecuados.⁵⁶

Por ende, corresponde desarrollar investigaciones que permitan evaluar el impacto que la PE tiene sobre nuestra población, tanto de madres

como de hijos. Y es menester efectuarlos entre los pacientes y entre los profesionales de la salud, pues la actitud de unos y otros, como sus conocimientos frente al riesgo de desarrollar PE o lo que ésta implica para la vida futura de la madre y el niño, son clave para que la información tenga impacto.⁵⁷ De hecho, los médicos y demás profesionales de la salud deben estar convencidos del papel que tienen como asesores de sus pacientes, tanto de las que concurren a control prenatal cuanto de quienes velan por la salud de las madres luego del parto y de sus hijos.⁵⁸

BIBLIOGRAFÍA

- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-9.
- Gammill HS, Roberts JM. Emerging concepts in preeclampsia investigation. *Front Biosci* 2007;12:2403-11.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
- Xiong X, Mayes D, Demianczuk N, Olson DM, et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:207-13.
- Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, et al. Diseases in children born to mothers with preeclampsia: a population-based sibling cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:157.e1-5.
- Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol* 2007;179:3391-5.
- Diehl CL, Brost BC, Hogan MC, Elesber AA, et al. Preeclampsia as a risk factor for cardiovascular disease later in life: validation of a preeclampsia questionnaire. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e11-3.
- Woolf SH, DiGiuseppi CG, Atkins D, Kamerow DB, 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.
- Althabe F, Bergel E, Cafferata ML, Gibbons L, 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.
- Mann JR, McDermott S, Gruffith MI, Handin J, Gregg A. Uncovering the complex relationship between pre-eclampsia, preterm birth and cerebral palsy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:100-10.
- Rasmussen S, Irgens LM. Pregnancy-induced hypertension in women who were born small. *Hypertension* 2007;49:806-12.
- Innes KE, Marshall JA, Byers TE, Calonge N. A woman's own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease. *Epidemiology* 1999;10:153-60.
- Díaz LA, Serrano NC. Oportunidades de investigación en preeclampsia desde la perspectiva de prevención primaria. Un artículo de reflexión. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2008;59:206-15.
- Anderson CM. Preeclampsia: exposing future cardiovascular risk in mothers and their children. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007;36:3-8.
- Manzke H, Reinhold G. Kinder von Müttern mit späten Gestose in der Schwangerschaft. *Monatsschr Kinderheilkd* 1985;133:246-9.
- Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:298-302.
- Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A* 2004;130A:365-71.
- Lie RT. Intergenerational exchange and perinatal risks: a note on interpretation of generational recurrence risks. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:13-8.
- Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, et al. Maternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:867-72.
- Catarino C, Rebelo I, Belo L, Roch-Pereira P, et al. Fetal lipoprotein changes in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol* 2008;87:87:628-34.
- Tenhola S, Rahiala E, Martikainen A, Halonen P, Voutilainen R, et al. Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1217-22.
- Stene LC, Magnus P, Lie RT, Søvik O, Joner G. The Norwegian Childhood Diabetes Study Group. *Pediatr Res* 2003;54:487-90.
- Henry EB, Patterson CC, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between pre-eclampsia and childhood-onset Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 2011 (Accepted article). DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03291.x.
- Ferreira I, Peeters LL, Stehouwer CDA. Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring: metaanalysis and critical review of the evidence. *J Hypertension* 2009;27: 1555-9.
- Oglaend B, Forman MR, Romunstad PR, Nilsen ST, Vatten LJ. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies. *J Hypertens* 2009;27:2051-4.
- Greelhoe JJ, Fraser A, Tilling K, Benfield L, et al. Preeclampsia and gestational hypertension are associated with childhood blood pressure independently of family adiposity measures. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation* 2010;122:1192-9.
- Vohr BR, Allna W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr* 2010;99:1812-8.
- Kvehaugen AS, Andersen LF, Staff AC. Anthropometry and cardiovascular risk factors in women and offspring after pregnancies complicated by preeclampsia or diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol* 2010;89:1478-85.
- Wen X, Triche EW, Hogan JW, Shenassa ED, Buka SL, et al. Prenatal factors for childhood pressure mediated by intrauterine and/or childhood growth? *Pediatrics* 2011;127: e713-e721.
- Palmsten K, Buka SL, Michels KB. Maternal pregnancy-related hypertension and risk for hypertension in offspring later in life. *Obstet Gynecol* 2010;116:858-64.
- Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, Salmón CS, et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation* 2010;122:488-94.
- Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, Thornoburg K, Baker DJ. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: The Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke* 2009;40:1176-80.
- Whitehead E, Dodds L, Joseph K, Gordon KE, et al. Relation of pregnancy and neonatal factors to subsequent development of childhood epilepsy: A population-based cohort study. *Pediatrics* 2006;117:1298-306.
- Wu CS, Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, et al. Preeclampsia and risk for epilepsy in offspring. *Pediatrics* 2008;122:1072-8.
- Mann JR, McDermott S. Maternal pre-eclampsia is associ-

- ated with childhood epilepsy in South Carolina children insured by Medicaid. *Epilepsia Behavior* 2011;20:506-11.
36. Vestergaard M, Basso O, Henriksen TB, Ostergaard D, et al. Pre-eclampsia and febril convulsions. *Arch Dis Child* 2003;88:726-7.
 37. Cannon M, Hutten MO, Tanskanen AJ, Arsenault L, et al. Perinatal and childhood risk factors for later criminality and violence in schizophrenia. Longitudinal, population-based study. *Br J Psychiatry* 2002; 180:496-501.
 38. Jones PB, Rantakallio O, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipilä P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland General Population Birth Cohort. *Am J Psychiatry* 1998;155:355-64.
 39. Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, Grunewald C, Köster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:234-40.
 40. Tuovinen S, Räikkönen K, Kajantie E, Pesonen AK, et al. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to pre-eclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2010;117:1236-42.
 41. Mann JR, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with AD/AD in school-aged children? *J Attent Dis* (Accepted article). DOI: 10.1177/1087054710370566.
 42. Mann J, McDermott S, Nao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010;40:548-54.
 43. Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC, Lan SJ. Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet* 1992;340:1015-8.
 44. Mogren I, Damber L, Tavelin B, Högberg U. Characteristics of pregnancy and birth and malignancy in the offspring (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:85-94.
 45. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Heuch I. Birth and parental characteristics and risk of neuroblastoma in a population-based Norwegian cohort study. *Br J Cancer* 2008;99:1165-9.
 46. Buck GM, Michalek AM, Chen CJ, Nasca PC, Baptiste MS. Perinatal factors and risk of neuroblastoma. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:47-53.
 47. Hamrick SE, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:328-37.
 48. Galea S, Riddle M, Kaplan GA. Causal thinking and complex system approaches in epidemiology. *Int J Epidemiol* 2009;39:1-10.
 49. Holtzman NA. What role for public health in genetics and vice versa? *Comm Genet* 2006;8:20.
 50. Geib LT, Vargas Filho EF, Geib D, Mesquita DI, Nunes ML. Prevalência e determinantes maternos do consumo de medicamentos na gestação por classe de risco em mães de nascidos vivos. *Cad Saúde Pública* 2007;23:2351-62.
 51. Kerber KJ, de Graft-Johnson JE, Bhutta ZA, Okong P, et al. Continuum of care for maternal, newborn, and child health: from slogan to service delivery. *Lancet* 2007;370:1358-69.
 52. Guimarães GP, Monticelli M. Falta de motivación de las madres puerperas para la práctica del método de Mamá Canguro. *Rev Gaucha Enferm* 2007;28:11-20.
 53. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005;95:S144-S150.
 54. Broadbent A. Causation and models of disease in epidemiology. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2009;40:302-11.
 55. Boffetta P. Causation on the presence of weak associations. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:13-6.
 56. Poole C. How many are affected? a real limit of epidemiology. *Epidemiol Perspect Innovat* 2010;6.
 57. Repke JT, Power ML, Holzman GB, Schulkin J. Hypertension in pregnancy and preeclampsia. Knowledge and clinical practice among obstetrician-gynecologists. *J Reprod Med* 2002;47:472-6.
 58. Leeners B, Rath W, Kuse S, Neumaier-Wagner P. Satisfaction with medical information in women with hypertensive disorders in pregnancy. *J Psychosom Res* 2006;60:39-44.