Trabajos Originales

PERFIL CLÍNICO DE EMBARAZADAS CON PREECLAMPSIA Y EMBARAZOS NO COMPLICADOS

Verónica Chamy P. ^{1,2}, Eva Madrid A. ², Natalia Aránguiz G. ^a, Victoria Guerra H. ^{3,b}, Kurt Cárcamo C. ³, Alfredo Rejas C. ¹

¹Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. ² Hospital Naval Almirante Nef. ³ Hospital van Buren de Valparaíso.

^a Interna de Medicina, Universidad de Valparaíso. ^b Matrona.

Financiamiento: Proyecto interno de la Dirección de Investigación de la Universidad de Valparaíso (DIPUV). El financiamiento fue independiente de las etapas de diseño y ejecución del proyecto.

RESUMEN

Objetivo: Conocer las variables clínicas y de laboratorio de más frecuente presentación en pacientes con preeclampsia (PE) de dos hospitales de la Quinta Región. **Pacientes y Métodos:** Estudio prospectivo caso-control. Se estudiaron 44 mujeres con PE sin patología asociada divididas en dos grupos; uno con 25 embarazadas con PE moderada (PEM) y otro de 19 con PE severa (PES), y grupo control de 30 embarazadas normales. **Resultados:** El índice de masa corporal basal fue de $24,1 \pm 4$ para el grupo control, $25,8 \pm 5$ para el grupo con PEM y $26,1 \pm 4$ para el grupo PES, diferencias no significativas. La sintomatología clínica fue más frecuente en las pacientes con PES. Los valores de transaminasas y uricemia de ambos grupos con PE fueron mayores y los de plaquetas significativamente menores a los del grupo control. No hubo diferencia significativa en los valores de creatinemia y hematocrito. La proteinuria fue mayor en las pacientes con PES pero en la mayoría de estos se situó en rangos de 0,35 a 1,5 g/l. El Apgar de los recién nacidos fue similar en todos los grupos. **Conclusiones:** La sintomatología clínica es útil para la detección de PES. Valores de uricemia mayores de 4 mg/dl más cifras tensionales elevadas son altamente sugerente de PE. Un número importante de pacientes con PES presentó proteinuria inferior a 3 g/l, por lo que la ausencia de cifras mayores no debiera excluir la presencia de PES. .

PALABRAS CLAVES: *Preeclampsia, hipertensión gestacional, proteinuria, plaquetas, uricemia*

SUMMARY

Objective: The purpose of this study was to know the most frequent clinical profile and biochemical markers associated with preeclampsia (PE) in two Regional Hospitals of Chile. **Study design:** Prospective case control study. The studied subjects were 44 women with PE without any other comorbidities, and 30 healthy pregnant women (Control Group). The patients with PE were separated in two groups; mild PE (n=25) and severe PE (n=19). **Results:** The baseline body mass index was 24.1 ± 4 for the control group, 25.8 ± 5 for the patients with mild PE and 26.1 ± 4 for the patients with severe PE without significant difference between groups. Clinical symptomology was significantly more frequent in women with severe PE than women with mild PE. Values of liver enzymes activities and uricemia were significantly higher for both PE groups; platelet count was significantly lower in both PE groups. Proteinuria values were higher in patients with severe PE but in most of them values of proteinuria were between 0.35 and 1.5 g/l. No significant differences were observed in serum creatinine level and hematocrit between groups. Apgar

scores in the newborns were similar in all groups. **Conclusions:** Clinical symptomatology is useful to detect severe PE. Plasma levels of uricemia over 4mg/dl plus and elevated blood pressure pattern is strongly suggestive for PE. A significant number of patients with severe PE had 24 hour urine protein values lower than 3 g/L so the absence of higher levels of proteinuria shouldn't be used to exclude a severe PE.

KEY WORDS: *Preeclampsia, pregnancy hypertension, proteinuria, platelet, uricemia*

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un síndrome hipertensivo específico del embarazo. Si bien en los últimos años se han llevado a cabo numerosas investigaciones que han ampliado nuestra comprensión acerca de la fisiopatología de esta enfermedad, los criterios utilizados para definirla continúan siendo motivo de discusión y controversia (1). Varios grupos de trabajo, entre los que se incluyen The American College of Obstetricians and Gynecologists, The Australian Society for the Study of Hipertensión in Pregnancy, The Nacional High Blood Pressure in Pregnancy Working Group y The Canadian Hipertensión Society han publicado diversas pautas y criterios diagnósticos en los últimos años que difieren entre sí. Las controversias también han surgido con respecto a los criterios utilizados para clasificar una PE como de gravedad moderada o severa (2-4).

Si bien actualmente conocemos los factores de riesgo que hacen más susceptible a una embarazada de presentar PE, aún no podemos predecir que pacientes presentarán finalmente la enfermedad, ni tampoco si la podemos prevenir. Por lo tanto, el diagnóstico precoz y la clasificación certera de la severidad de ésta son las únicas medidas con las que contamos para realizar un manejo adecuado y oportuno (2, 5).

El objetivo de este estudio es determinar los parámetros que se encuentran con mayor frecuencia alterados en las pacientes con PE y determinar los índices de gravedad más significativos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se pesquisaron todas las embarazadas ingresadas con diagnóstico de preeclampsia, sin patologías asociadas, en los Hospitales Van Buren de Valparaíso (n=62) y el Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar (n=22), entre los meses de junio de 2001 y agosto de 2002. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Naval Almirante Nef. Se contactaron además 45 embarazadas normales, sin patologías asociadas, como

grupo control. Se eliminaron del estudio las pacientes que presentaran patologías asociadas, no dieran su consentimiento, por falta de exámenes o controles ecográficos y por abandono. Se logró el estudio completo de 74 pacientes, clasificadas en 3 grupos: Grupo A: PE moderada (n=25), Grupo B: PE severa (n=19) y Grupo C: normales (n=30).

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: Grupo A: diagnóstico de PE dado por presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg y menor de 160/110 mmHg en dos tomas separadas por 4 horas con proteinuria de 24 horas sobre 0,3 g en 24 horas; Grupo B: valores tensionales mayores o iguales a 160/110 con proteinuria sobre 0,3 g en 24 horas; Grupo C: grupo control constituido por embarazadas normotensas sin comorbilidad pregestacional o gestacional.

En los tres grupos de pacientes se realizó al momento del diagnóstico:

1- Evaluación clínica completa: anamnesis y examen físico con índice de masa corporal (IMC) al inicio del embarazo, incremento ponderal durante el embarazo, presión arterial y examen neurológico.

2- Laboratorio: hematocrito, recuento de plaquetas (Coulter MAXM y Celldyn 3700). Colesterol total y triglicéridos (test color enzimáticos CHOD-PAP y GPO-PAP respectivamente). Transaminasas oxaloacética (GOT) y pirúvica (GPT). Uricemia (test color enzimático UA plus) y creatininemia (Jaffé rate-blanked). Examen de orina completa con proteinuria de 24 horas (prueba calorimétrica UPRO y U/CSF).

3- Recién nacido: peso de nacimiento, Apgar al minuto y 5 minutos de vida.

Los resultados se analizaron mediante el programa Epi Info versión 6.0. Las variables cuantitativas fueron comparadas entre los grupos con el método ANOVA. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante Chi cuadrado. Se consideró significativo un $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los tres grupos fueron comparables en promedio de edad, paridad, e Índice de Masa Corporal

al inicio del embarazo (Tabla I). En todos los grupos predominó un IMC entre los límites de sobrepeso (mayor a 25) y normalidad (entre 20 y 24,9). Dentro del grupo de las pacientes con PES hubo dos pacientes con embarazo múltiple: una de ellas con embarazo triple y la otra con embarazo doble. No hubo casos de embarazos múltiples en los otros grupos.

La presión arterial fue mayor en los grupos de pacientes con PE y aún más en el grupo de PES (Figuras 1 y 2). La sintomatología de las pacientes con PE fue agravándose al aumentar la severidad de la PE (Tablas II A, B, C).

Figura 1. Valores de presión arterial sistólica. Casos y controles ($p < 0,001$).

Figura 2. Valores de presión arterial diastólica. Casos y controles ($p < 0,001$).

Tabla I
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Variable	Control	PEM	PES
Edad (años)	24,5 ± 6	27,1 ± 6	27,4 ± 6
Paridad			
Primípara (n)	16	18	10
Múltipara (n)	14	9	7
IMC pregestacional	24,1 ± 4	25,8 ± 5	26,1 ± 4
Alza de peso (kilos)	16 ± 12	14 ± 6	12 ± 6

Tabla IIA
ESTADO DE LOS REFLEJOS OSTEOTENDÍNEOS EN RELACIÓN AL GRADO DE PE

Grado PE	Reflejos osteotendíneos		
	Normales	Aumentados	Hiperreflexia
PEM	24 (89%)	2 (7%)	1 (4%)
PES	5 (29%)	4 (24%)	8 (47%)

Sensibilidad PEM: 11%; PES: 70%; PE: 34% ($p < 0,001$).

Tabla IIB
ESTADO DE SÍNTOMAS NEUROSENSORIALES EN RELACIÓN AL GRADO DE PE

Grado PE	Síntomas neurosensoriales (*)			
	No	Uno	Dos	Tres
PEM	8 (30%)	10 (4%)	4 (15%)	5 (19%)
PES	1 (6%)	3 (18%)	5 (29%)	8 (30%)

* uno: cefalea o fopsia o tinitus. Sensibilidad PEM 70%; PES 94%; PE 76% ($p < 0,001$)

Tabla IIC
ESTADO DEL EDEMA EN RELACIÓN AL GRADO DE PE

Grado PE	Edema			
	No	+	++	+++
PEM	6 (22%)	13 (48%)	8 (30%)	0
PES	0	0	14 (82%)	3 (18%)

+: extremidad inferior (bajo rodilla), +++: generalizado. Sensibilidad PEM: 78%; PES: 100%; PE: 86% ($p < 0,001$).

Dentro de los parámetros bioquímicos estudiados, hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, en los valores de uricemia, plaquetas y transaminasas. La uricemia presentó un valor promedio de $3,52 \pm 1,12$ mg/dl en el grupo control, $5,14 \pm 1,43$ mg/dl en el grupo PEM y de $5,87 \pm 1,43$ mg/dl en PES (Figura 3). Si bien en todos los grupos el promedio en el número de plaquetas se encontraba dentro de límites normales, se observó una disminución en el número de éstas al aumentar la gravedad de la PE (Figura 4). Un 44% y un 19% de las pacientes con PES presentaron valores de plaquetas menores a 150.000 y de 100.000 respectivamente.

Figura 3. Valores de uricemia (mg/dl). Casos y controles ($p < 0,001$).

Figura 4. Recuento de plaquetas. Casos y controles ($p < 0,001$).

Los valores de transaminasas presentaron una diferencia significativa en los tres grupos, aún cuando todos los valores se encontraban dentro de los rangos establecidos como normales (Tabla III). Hubo diferencia significativa en la proteinuria de 24 horas entre los tres grupos (Figura 5). No se encontró diferencia significativa en los valores de hematocrito, creatinemia, colesterol total y triglicéridos (Tabla IV). La edad gestacional al momento del parto y el peso de nacimiento promedio de los recién nacidos fueron significativamente menores ($p < 0,001$) en las pacientes con PE (Tabla V). Los valores de Apgar promedio de los distintos grupos al minuto y a los 5 minutos se encuentran dentro de los valores aceptables como de bajo riesgo de hipoxia perinatal. Hubo un solo mortineonato en el grupo de PES debido a prematuridad extrema (peso de nacimiento de 830 g).

DISCUSIÓN

Las características basales de las pacientes con PE evaluadas en este estudio no difieren significativamente del grupo de pacientes control con el cual fueron comparadas. Si bien se señala que las pacientes con edad extrema tienen mayor riesgo de presentar PE durante su embarazo (6-8), la edad promedio en todos los grupos fue similar y los rangos de edad evaluados no difieren significativamente entre sí. Se ha señalado un mayor riesgo de presentar PE cuando el peso materno preconcepcional se sitúa sobre los límites de normalidad (1, 7, 8, 9, 10, 11). Sin embargo, el IMC al inicio del embarazo de los 3 grupos fue comparable, situándose alrededor de un IMC de 25. Paralelamente, también se observa en los últimos años un aumento en la incidencia de sobrepeso y

Figura 5. Valores de proteinuria en orina de 24 horas. Casos y controles ($p < 0,05$).

Tabla III

VALORES DE TRANSAMINASAS EN RELACIÓN AL GRADO DE PE

Transaminasas (U/L)	Control	PEM	PES
GOT	16,4 ± 3,6	21,2 ± 9	44,4 ± 56,5
GPT	11 ± 5,2	13,6 ± 10,3	41,9 ± 50,5

p <0,005 y 0,027

Tabla V

DATOS DE LOS RECIÉN NACIDOS

	Control	PEM	PES
Edad Gestacional (sem.)	38,5 ± 2,1	36,1 ± 3,3	32,9 ± 3,5
Peso de nacimiento (g)	3441 ± 397	2992 ± 805	1979 ± 744
% PEG	0	8%	25%

obesidad durante el embarazo, lo que probablemente refleja el aumento de la obesidad en la población general (10, 12) y que pudimos observar en las embarazadas estudiadas.

Si bien el alza ponderal durante el embarazo fue excesiva para todos los grupos, no se pudo establecer relaciones ni diferencias entre ellos, por cuanto las edades gestacionales al momento del parto no eran comparables y no existió manera de cuantificar el factor edema en el grupo de las pacientes con PE.

Hubo relación entre la severidad de la sintomatología neurosensorial y la severidad de PE. La presencia de dos o más síntomas fue significativa para el grupo de pacientes con PES. En un estudio realizado por Williams y cols (13) se demostró que la existencia de cefalea y síntomas visuales y neurológicos (hiperreflexia) tienen una alta correlación con un aumento de la presión de perfusión cerebral, lo cual estaría prediciendo un mayor riesgo de presentar alteraciones cerebrales (eclampsia) y, por lo tanto, reflejarían una PE de mayor severidad.

La presencia de edema ha sido eliminada en varios consensos para el diagnóstico de PE por considerarse una herramienta poco sensible y específica (2). Si bien hubo pacientes con PEM sin edema, y cerca del 70% de resto del grupo fue leve, todas las pacientes con PES tuvieron edema de grado moderado a severo. En general, podemos apreciar que la sintomatología clínica no fue lo suficientemente sensible para diagnosticar los casos de PEM, pero sí los casos de PES.

Tabla IV

VALORES DE COLESTEROL TOTAL, TRIGLICÉRIDOS Y CREATININEMIA EN RELACIÓN AL GRADO DE PE

	Control	PEM	PES
Hcto (%)	34,36 ± 2,1	35,31 ± 3,3	35,38 ± 4,9
Colesterol Total (mg/dl)	257 ± 46	275 ± 80	274 ± 87
Triglicéridos (mg/dl)	303 ± 92	291 ± 109	245 ± 114
Creatininemia (mg/dl)	0,75 ± 0,18	0,72 ± 0,13	0,74 ± 0,08

Para interpretar los valores de laboratorio es necesario tener en cuenta los cambios que muchos de éstos sufren durante un embarazo normal. El nivel de ácido úrico, en la gestante normal desciende a un promedio de 3,1 ± 0,8 mg/dl, (± un tercio de los valores de la no gestante) (14, 15). En nuestra serie, en el grupo de embarazadas control, a pesar de estar en el tercer trimestre, mantienen valores bajos (promedio de 3,52 mg/dl); mientras, ambos grupos de PE elevan sus promedios sobre 5 mg/dl. Destaca entonces, una relación directa entre los niveles de ácido úrico y la gravedad de la PE; esto ya fue corroborado por diversos trabajos, destacándose el realizado por Chappell y cols (16). Se ha propuesto que el aumento de los niveles de ácido úrico en la PE se debería, además de la disminución de su clearance renal, por un aumento de la actividad de la xantina oxidasa secundario a fenómenos de hipoxia que generarían una activación endotelial difusa, contribuyendo a la producción de especies reactivas del oxígeno capaces, a su vez, de perturbar la función endotelial y de contribuir en la patogénesis de esta enfermedad (16-18). En nuestra serie el 75% de las pacientes con PE (ambos grupos) tiene valores de uricemia sobre 4 mg/dl, mientras que en el grupo control solo un 16% de las pacientes se encuentra sobre este valor.

La trombocitopenia, aunque rara vez severa, es el hallazgo hematológico más frecuentemente observado en la PE. En su patogenia, se han propuesto mecanismos inmunológicos y de daño endotelial difuso (2) que producen agregación plaquetaria en las paredes endoteliales. En este trabajo encontramos que el número de pacientes PE con trombocitopenia, clásicamente descrita como un recuento de plaquetas menor a 150.000 plaquetas/mm³, fue mayor a medida que aumentaba la gravedad de la PE; aproximadamente un 44% de las pacientes con PES tuvieron trombocitopenia versus un 11,5% de las pacientes con PEM.

No existe consenso acerca de las modificaciones en los niveles de transaminasas en la embarazada sana. Sin embargo, en un estudio reciente se observó que los valores de transaminasas no varían en forma significativa durante el embarazo (19). En nuestro estudio, en el grupo de embarazadas normales y en el grupo PEM los valores promedio de AST y ALT se mantuvieron bajo 21,2 U/L, encontrándose niveles sobre 41,9 U/L en el grupo de PES. La elevación de AST es más marcada que de ALT, probablemente por isquemia hepática, hemólisis e isquemia muscular.

En un embarazo normal está descrito que los valores de triglicéridos aumentan un 100 a 200% y el colesterol total aumenta 30 a 50% en los embarazos normales (14, 15). Durante la gestación, ocurre un alza progresiva de la concentración de lípidos séricos en la sangre; en el caso de los triglicéridos desde valores inferiores a 100mg/dl hasta valores de 200 a 300 mg/dl al término del embarazo, mientras que el colesterol sérico llega a cifras que fluctúan entre 150 a 300 mg/dl a las 40 semanas de gestación (14). Tomando estas consideraciones, podemos entender mejor las altas cifras obtenidas en todos los grupos de esta serie, en los cuales no se observó diferencia estadísticamente significativa en los marcadores del metabolismo lipídico entre las embarazadas controles y ambos grupos de embarazadas con PE.

No existe consenso actual acerca del valor de la proteinuria de 24 horas que permita clasificar a una PE como PEM o PES. Clásicamente, el límite se ha trazado en 3 g/24 horas, pero los últimos trabajos fijan el corte en 5 g/24 horas (2, 20, 21). Un número significativo de pacientes con PES presentaron proteinuria bajo 1,5 g/L en orina de 24 horas (40%), por lo que la ausencia de proteinuria mayor no descarta la presencia de una PES.

No se observó diferencia estadísticamente significativa en los valores de hematocrito de los diferentes grupos. Se ha descrito que en la PE ocurriría una hemoconcentración y una hipovolemia relativa proporcional al grado de severidad de esta condición (2, 22). En este estudio, si bien se observó tendencia a un aumento del hematocrito en las pacientes PE y dentro de ellas en las con PES, esta diferencia no fue significativa, y los valores de hematocrito se encontraban en todos los grupos en rangos normales.

Los valores de creatininemia durante el embarazo normal tienden a disminuir, siendo el límite superior de 0,8 mg/dl (2, 14). Los promedios de

creatininemia para todos los grupos se encontraron dentro de límites normales, sin diferencia significativa entre ellos. Es probable que, como en el embarazo normalmente ocurre un aumento de la función renal entre 35 a 50% con respecto a su estado pre-gestacional, las cifras de creatininemia de las pacientes con PE se mantengan en rangos normales (2), aún cuando el flujo plasmático renal y la filtración glomerular se encuentren comprometidos.

El peso de los recién nacidos fue menor a medida que la PE progresaba en severidad, sin embargo, el peso de los recién nacidos fue adecuado para su edad gestacional. Esto último, más que desnutrición fetal, es más bien reflejo de que en las PES los embarazos fueron interrumpidos a edades gestacionales más precoces.

CONCLUSIONES

La PE afecta a mujeres de todos los grupos etarios y tanto a múltiparas como a primíparas. El índice de masa corporal se encuentra en valores límite entre normalidad y sobrepeso en todos los grupos. Los niveles de presión arterial como signo único, son la primera aproximación para discriminar entre una PEM y PES. Los síntomas neurosensoriales y edema, presentan utilidad para la detección de PES, pero no tiene una adecuada sensibilidad para realizar el diagnóstico de PE, especialmente de PEM. Un valor de uricemia sobre 4 mg/dl, en ausencia de nefropatía, asociado a cifras tensionales altas nos debería hacer considerar la presencia de una preeclampsia. Del análisis de las transaminasas, plaquetas y proteinuria, podemos concluir que la alteración de estos parámetros representa casi siempre un signo de gravedad.

AGRADECIMIENTOS: a la Dirección de Investigación y Postgrado Universidad de Valparaíso. Hospital Naval Almirante Nef. Hospital van Buren de Valparaíso. Sr. Dunny Casanova, bioestadístico).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chamy V, Madrid E. Preeclampsia y Stress Oxidativo: Una década de observaciones. Rev Chil Obstet Ginecol 2001; 66(55): 439-444.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(1): 1-22.

3. Management of hypertension in pregnancy: executive summary. Australian Society for the Study of High Blood Pressure in Pregnancy. *Med J Aust* 1993; 158: 700-2.
 4. Helena ME, Burrows WM. Report of the Canadian Society Consensus Conference: 1 Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157: 715-25.
 5. Lain K, James R. Contemporary Concepts of the Pathogenesis and Management of Preeclampsia. *JAMA* 2002; 287(24): 3183-86.
 6. Sibai B, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul R. Obstetrics: Risk Factors for Preeclampsia in Healthy Nulliparous Women: A Prospective Multicenter Study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2): 642-48.
 7. Eskenazi B, Fenster L. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237-41.
 8. National High Blood Pressure Education Working Group. High Blood Pressure during Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689-712.
 9. Wolfe H. High Prepregnancy Body-Mass Index. A Maternal-Fetal Risk Factor. *N Engl J Med* 1998; 338(3): 191-2.
 10. Ehrenberg H, Dierker L, Milluzzi C, Mercer B. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1189-93.
 11. Streven H, Kristensen K, Langhoff-Roos J, Wide-Svensson D. Blood Pressure trough consecutive pregnancy are influenced by body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1343-48.
 12. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys 1960-1991. *JAMA* 1994; 272: 205-11.
 13. Williams K, Bianco K, Lim K, Wilson S, Galerneau F.. Can clinical symptomology predict maternal cerebral perfusion pressure in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (6 part 2): 213.
 14. Frank E. Índices para el diagnóstico durante el embarazo. Ed CIBA- GEGY; 1974: 46-50.
 15. Walech J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. Ed Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
 16. Chappell L, Seed P, Briley A, Kelly F, Hunt B, Charnock-Jones D. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 127-36.
 17. Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians. Is Hyperuricemia associated with placental infarction in preeclamptic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (1s): 106 s.
 18. Many A, Hubel C. Hyperuricemia and xantin oxidase in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1): 228-91.
 19. Bacq Y, Zarka O. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996; 23(5): 1030-4.
 20. Oyarzún E, Muñoz H. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Guía Perinatal. González R, Gómez R, Castro R (eds). Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2002.
 21. Oyarzún E, Valdés G. Síndromes hipertensivos del embarazo. En: Obstetricia. Pérez-Sánchez A, Donoso Siña E (eds). Tercera edición. Editorial Mediterráneo, 1999; 594-621.
 22. Stephansson O, Dickman P, Johansson A, Cnattingius S. Maternal Hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 284(20): 2611-17.
-