

## **CORRELACIÓN DE EDEMA, PROTEINURIA, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RESULTANTE NEONATAL EN MUJERES CON PREECLAMPSIA**

Claudia Boloña Serrano  
Alejandra Lara Andrade  
Daniela León Jarrín

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

**Palabras clave:** Preeclampsia leve, preeclampsia severa, embarazo, morbi-mortalidad neonatal.

### **RESUMEN:**

La preeclampsia es un trastorno multisistémico que se diagnostica generalmente con presión arterial alta y proteinuria en gestantes de más de 20 semanas. Es muy importante su diagnóstico y prevención ya que puede llevar a consecuencias muy graves maternas, así como fetales. En Ecuador existe una alta incidencia de pacientes con preeclampsia, desorden común del embarazo que complica aproximadamente un 7% de todas las gestaciones a nivel mundial. Este estudio tiene como finalidad establecer la relación entre la hipertensión arterial, proteinuria, y la presencia de edema junto con la resultante neonatal. Establecer la frecuencia con que se encuentran estas alteraciones para concluir si el edema puede ser incluido como criterio diagnóstico dentro del síndrome de la preeclampsia. De esta manera si se podría realizar un mejor pesquizado de estas pacientes con la simple examinación de edema en unidades médicas donde no se posee los materiales necesarios para la cuantificación de proteinuria, como se da en países subdesarrollados. Se trata de un estudio observacional, longitudinal prospectivo realizado en la Maternidad Mariana de Jesús en el Servicio de Emergencia, entre octubre del 2011 a enero del 2012, donde se analizaron a 31 pacientes embarazadas con preeclampsia. Se encontró que un 70.9% de las pacientes presentaron preeclampsia leve con una edad gestacional en el momento del parto promedio de  $37.95 \pm 1.39$  semanas en comparación con  $35.66 \pm 1.11$  del 29% restante con preeclampsia severa. Se observó un mayor grado de edema, un mayor número de recién nacidos con bajo peso al nacer, de prematuros, así como una mayor morbi-mortalidad neonatal en el grupo de preeclampsia severa.

Preeclampsia is a multisystemic disorder diagnosed by the presence of high blood pressure and proteinuria in pregnant women at 20 weeks gestation or more. The diagnosis and prevention of this condition is very important because it can bring severe consequences to the mother and fetus. Ecuador has a high incidence of patients with preeclampsia; this complicates 7% of all pregnancies worldwide. The present study has as end point to establish a relationship between the arterial hypertension, proteinuria and edema and the neonatal outcome, to establish the frequency with which this signs occur in order to conclude if edema should be included as part of the diagnostic criteria for preeclampsia. These way physicians will be able to do a better screening of pregnant patients in underdeveloped countries where sometimes the resources required to make a diagnosis are not available. Our study is of observational, prospective character done at the emergency department of Maternidad Marianas de Jesús between October 2001 and January 2012. Thirty one pregnant patients with preeclampsia were analyzed during the making of this study. It was found

that 70.9% of patients presented mild preeclampsia with a average gestational age of  $37.95 \pm 1.39$  weeks in contrast to  $35.66 \pm 1.11$  weeks in the 29% of patients left with severe preeclampsia. A higher level of edema, small for gestational age neonates, preterm newborns and a higher neonatal mortality rate were seen in the group of patients with severe preeclampsia.

## **INTRODUCCIÓN:**

La preeclampsia es un trastorno multisistémico que se diagnostica generalmente con presión arterial alta y proteinuria; sin embargo, cuando es severa, la mujer puede presentar compromiso hepático, renal, cerebral y del sistema de coagulación con sus consecuencias clínicas. Su fisiopatología no se conoce claramente pero se ha relacionado con alteraciones genéticas e inmunológicas. Se ha encontrado en la mayoría de los casos un compromiso placentario caracterizado por una respuesta vascular anormal al momento de la formación de la misma, lo que a su vez conlleva a un menor flujo de oxígeno mostrando consecuencias maternas y fetales como lo son un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, de presentar un parto prematuro, y de muerte intrauterina. La preeclampsia es una complicación relativamente frecuente del embarazo y puede presentarse en cualquier momento durante la segunda mitad de la gestación o hasta las primeras semanas posteriores al parto. Es definida como un incremento en al menos 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación, un incremento en la presión sanguínea diastólica de al menos 15 mmHg respecto a un nivel previo a la semana 20 combinado con proteinuria (> 300 mg en 24 horas). La proteinuria se define cuando existe un resultado de al menos 30 mg/dl ó ++ en una muestra de orina recolectada al azar que deberá ser confirmada en una segunda muestra dependiendo del tipo de prueba. La preeclampsia y su compromiso a órganos vitales como hígado, riñón y cerebro es una causa importante de muerte materna y morbi-mortalidad fetal en todo el mundo (1, 10).

En Ecuador existe una alta incidencia de pacientes con preeclampsia, desorden común del embarazo que complica aproximadamente un 7% de todas las gestaciones a nivel mundial. A pesar de numerosos estudios e intentos de intervención, esta patología sigue siendo una causa importante de morbi-mortalidad materno-fetal, tanto en países desarrollados, como en aquellos en vías de desarrollo. Está bien establecido que la alteración de la circulación placentaria puede llevar a una insuficiente nutrición fetal y concomitante alteración en el desarrollo fetal en mujeres complicadas con preeclampsia. Se incluye dentro del síndrome la hipertensión arterial y la proteinuria, mas no se considera como un criterio diagnóstico la presencia de edema (1, 19, 20). Este estudio tiene como finalidad establecer la relación entre la hipertensión arterial, proteinuria, y la presencia de edema junto con la resultante neonatal. A su vez, establecer la frecuencia con que se encuentran estas alteraciones para concluir si el edema puede ser incluido como criterio diagnóstico dentro del síndrome de la preeclampsia. De esta manera si se podría realizar un mejor pesquizado de las pacientes con preeclampsia con la simple inspección y examinación de edema en unidades médicas donde no se posee los materiales necesarios para la cuantificación de proteinuria, como se da en países subdesarrollados.

Para llevar a cabo este estudio se seleccionaron a 31 pacientes embarazadas con preeclampsia que cumplan con los criterios de inclusión a las cuales se les midió los niveles de presión arterial, proteinuria, y el grado de edema (si este estuviese presente). Aunque el edema no forma parte de la definición de la misma en la literatura actual, ha mostrado ser indicador de mal pronóstico, así como lo son la proteinuria y la HTA; llevando así a una peor resultante neonatal. A lo largo del período de observación se estableció cuales fueron los criterios diagnósticos que se presentaron con mayor frecuencia en mujeres embarazadas con preeclampsia y si éstos pudieran ser clasificados como indicadores de severidad y mal pronóstico. Se observaron las complicaciones que se presentaron en este grupo de pacientes y se cuantificaron para observar la relación entre preeclampsia y la manifestación de complicaciones obstétricas y neonatales en el producto.

## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

Estudio observacional, longitudinal prospectivo realizado en la Maternidad Mariana de Jesús en el Servicio de Emergencia, en el periodo de tiempo comprendido entre octubre del 2011 a enero del año 2012.

Los datos fueron recolectados de las mujeres que cursaban el tercer trimestre de embarazo y acudían al servicio de emergencia de la Maternidad para realizar su control, o aquellas mujeres transferidas de otro hospital por presentar embarazo de alto riesgo.

Criterios de inclusión: mujeres gestantes mayores de 18 años de edad, que cursen con 20 semanas de gestación o mas, con una presión arterial de al menos 140/90 combinado con proteinuria que indique al menos 30 mg/dl o ++ en 2 muestras distintas de orina.

Criterios de exclusión: embarazo múltiple, hipertensión arterial crónica, otros síndromes hipertensivos durante el embarazo, infecciones intrauterinas, incertidumbre sobre la edad gestacional, preexistencia de otras comorbilidades, malformaciones congénitas mayores.

Se definió preeclampsia leve a la presencia de presión arterial sistólica (PAS)  $>140$  mmHg y  $<160$  mmHg y presión arterial diastólica (PAD)  $> 90$  mmHg y  $<110$  mmHg en al menos dos ocasiones separadas por 4-6 horas, después de la semana 20 de gestación, en mujeres sin antecedentes previos de hipertensión, asociado a la presencia de proteinuria con un valor  $>300$  mg/24h y  $< 5g$  o mediante una prueba rápida con tirilla reactiva (1+), diuresis  $> 500$  mL/día, edema moderado, sin compromiso neurológico, sin afectación sistémica. Mientras que la preeclampsia severa se definió como la presencia de PAS  $>160$  mmHg y/o PAD  $>110$  mmHg, proteinuria  $> 5g/24h$ , mediante una prueba rápida con tirilla reactiva (+++) oliguria  $< 500$  mL/día, con compromiso neurológico presentando cefalea intensa, hiperreflexias, fotopsia, tinnitus, y compromiso de otros sistemas presentando hemólisis, trombocitopenia, epigastralgia, elevación de enzimas hepáticas, insuficiencia cardiaca, edema agudo de pulmón.

Las variables a estudiarse fueron en la madre: presión arterial, proteinuria y edema. Para la valorización de la presión arterial se la realizó con la paciente en posición sentada y en reposo por lo menos 5 minutos, sin

previa ingesta de alimentos, bebidas alcohólicas, café, o medicamentos. Se realizó el análisis de proteinuria mediante el método de multistick, señalando de esta manera +, ++ o +++ según su severidad y realizando 2 muestras distintas de orina para la valorización certera de la misma. El edema se evaluó de forma semiológica siendo Grado 1: haciendo una leve depresión sin distorsión visible del contorno y desaparición instantánea, grado 2: depresión de hasta 4 mm y desaparición en 15 segundos, grado 3: depresión de hasta 6 mm y recuperación de la forma en 1 minuto, Grado 4: depresión profunda hasta de 1 cm con persistencia de 2 a 5 minutos.

Las variables neonatales estudiadas fueron edad gestacional, peso, talla, y apgar neonatal al minuto uno y cinco. Se evaluó además la morbilidad neonatal mediante las complicaciones consideradas como toda alteración médica que presenta el recién nacido de una madre con diagnóstico de preeclampsia considerándose pequeño para la edad gestacional (por debajo del percentil 10 de las curvas de crecimiento intrauterino), peso bajo al nacer (< 2500 g), síndrome de distrés respiratorio, prematuridad (< 37 semanas), sepsis y mortalidad. La edad gestacional fue determinada en base al dato cierto de la fecha de la última menstruación (FUM) y corroborada por el examen físico del neonato según el método de Capurro el cual identifica la edad gestacional a partir de cinco parámetros: forma de la oreja, tamaño de la glándula mamaria, formación del pezón, textura de la piel, pliegues plantares.

Para la tabulación de los datos se utilizaron tablas en donde consten las variables y se llenaran los datos y resultados de manera manual inicialmente para luego ser computarizadas para su mejor apreciación y análisis.

En la comparación de las características de las dos poblaciones se empleó el test exacto de Fisher en las variables dicotómicas y para comparar las medias aritméticas se utilizó el test de Student de variables independientes.

## **RESULTADOS:**

En total 31 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales el 70.96% (N=22) tuvieron preeclampsia leve y el 29% (N=9) preeclampsia severa. Todas las pacientes fueron sometidas a cesárea de emergencia sin encontrar complicaciones durante el acto quirúrgico.

Al determinar los resultados neonatales, la edad gestacional promedio de las pacientes con preeclampsia leve fue de 37.95 + 1.39 en comparación con las pacientes que presentaban preeclampsia severa en las cuales la edad gestacional promedio fue de 35.66 + 1.11, reportándose una diferencia de la media de 2.2879 ( $p=0.0001$ ) a favor del grupo con preeclampsia leve. De estos datos se encontró prematuridad en 18.18% (N=4) de los neonatos de madres con preeclampsia leve en contraste con 77.7% (N=7) de neonatos de madres con preeclampsia severa como se muestra en la Tabla No2.

Los valores de la presión arterial sistólica (PAS) en el grupo de preeclampsia leve fue  $150.63 + 4.94$  ( $148.44 - 152.82$ ), en comparación con los pacientes con preeclampsia grave en quienes la PAS fue de  $190 + 17.85$  ( $176.27 - 203.72$ ) encontrándose una diferencia significativa de  $39.36 + 4.06$  ( $31.04 - 47.68$ )  $p < 0.0001$ . Los valores de presión arterial diastólica (PAD) en el grupo con preeclampsia leve fue de  $101.36 + 5.51$  ( $98.81 - 103.80$ ) en contraste con las pacientes que presentaron preeclampsia severa en las cuales los valores de PAD fueron de  $121.66 + 5.00$  ( $117.82 - 125.51$ ) indicando una diferencia de la media de  $20.30 + 2.12$  ( $15.95 - 24.65$ )  $p < 0.0001$ .

La determinación del grado de edema fue; grado I= 13.63% (N=3); grado II 45.45% (N=10); grado III 22.72% (N=5) grado IV 4.55% (N=1) y en 13.63% (N=3) no se encontró edema en pacientes con preeclampsia leve, en comparación con las pacientes que presentaron preeclampsia severa en las cuales los grados de edema fueron: grado III: 33.33% (N= 3) y grado IV 66.66% (N=6).

Las variables antropométricas analizadas como el peso de los neonatos de madres con preeclampsia leve fue de  $2722 + 343.5$  gr en contraste con los neonatos de madres con preeclampsia severa que tuvieron un peso de  $2200 + 346.4$  gr encontrándose una diferencia significativa de la media de  $522.727$  gr ( $p=0.0006$ ) La media de la talla de neonatos con preeclampsia leve fue de  $47.54 + 3.48$  en contraste con  $43.55 + 2.77$  del grupo con preeclampsia severa.

La evaluación de la morbilidad neonatal se realizó mediante la aparición de síndrome de dificultad respiratoria transitoria, enfermedad de membrana hialina o la presencia de sepsis como se muestra en la Tabla No 3.

Evaluación del test de Apgar:

La evaluación del test de Apgar al primer minuto reportó un promedio de  $7.54 + 1.47$  y de  $8.13 + 1.28$  a los 5 minutos en pacientes con preeclampsia leve; en comparación con los neonatos de madres con preeclampsia severa en los cuales el test de Apgar dio como resultado un promedio de  $5.33 + 1.5$  al primer minuto y  $5.66 + 2.29$  a los 5 minutos.

Evaluación de la mortalidad:

La mortalidad en el grupo de neonatos de madres con preeclampsia severa fue del 6.41% (N=2 pacientes) en contraste con los neonatos de madres con preeclampsia leve.

TABLAS

Tabla No 1 Características basales de las pacientes incluidas en el estudio		
	Preeclampsia leve	Preeclampsia severa
Edad (años)	25.22 ± 8.27 (21.55 – 28.89)	31.66 ± 9.24 (24.55 – 38.77)
PAS	150.63 ± 4.94 (148.44 – 152.82)	190 ± 17.85 (176.27 – 203.72)
PAD	101.36 ± 5.51 (98.81 – 103.80)	121.66 ± 5.00 (117.82 – 125.51)
Edema (%)	Grado I= 13.63% Grado II= 45.45% Grado III= 22.72 % Grado IV= 4.55 %	Grado III: 33.33% Grado IV: 66.66%

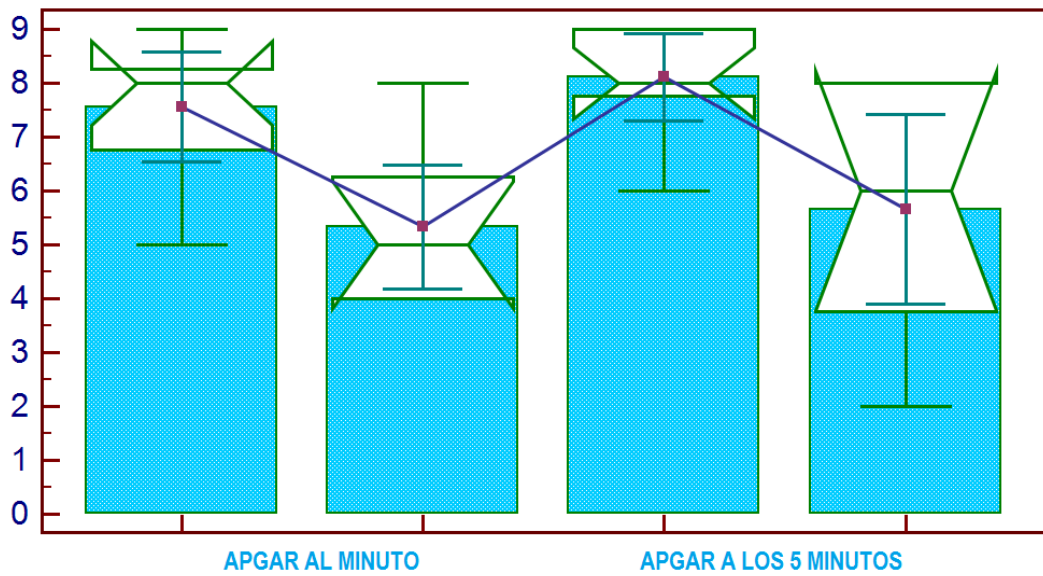
Tabla No 2 Resultante neonatal			
	Preeclampsia leve	Preeclampsia severa	P*
< 37 Semanas de gestación	4	7	0.003
Peso < 2500 gr	5	6	0.045
Talla < P10	5	6	0.037
Apgar <7 al minuto 1	5	7	0.011
Apgar < 7 al minuto 5	2	5	0.011

\*Test exacto de Fisher

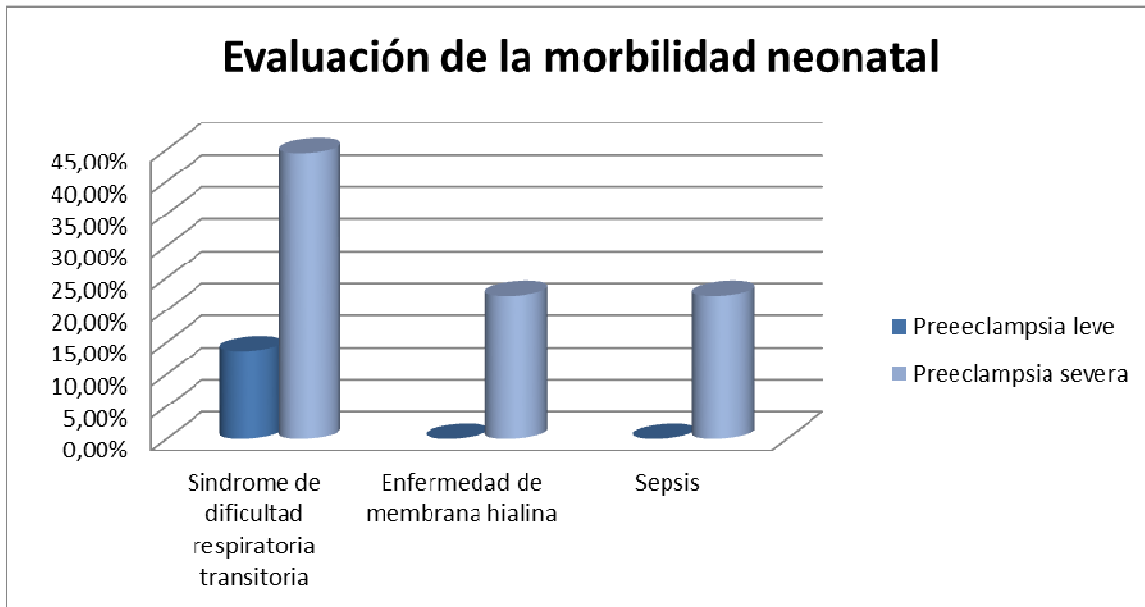
Tabla No 3 Evaluación de la morbilidad neonatal			
	Preeclampsia leve	Preeclampsia severa	P*
Síndrome de dificultad respiratoria transitoria	3	4	0.150
Enfermedad de membrana hialina	0	2	0.077
Sepsis	0	2	0.077

\*Test exacto de Fisher

### GRÁFICOS



Valoración del Apgar neonatal al primer minuto y a los 5 minutos



## DISCUSIÓN

Los desordenes hipertensivos complican entre 5-10% de embarazos, siendo la preeclampsia el más común de estos afectando al 3-14% de todos los embarazos a nivel mundial (1, 16). Esta condición es responsable del 15% de mortalidad materna y la primera causa de morbimortalidad fetal (8).

El diagnóstico de preeclampsia se realiza mediante la presencia de los siguientes signos clínicos: presión arterial >140/90 mmHg, preteinuria >300mg en 24 horas o 1+ en varias ocasiones en tirillas reactivas. Además de la hipertensión y proteinuria, las pacientes preeclámpicas suelen presentar edema facial, de extremidades inferiores, manos y espalda. En la literatura publicada actualmente, diversos autores afirman que el edema no debe ser parte del diagnóstico ya que este signo se presenta en la mayoría de mujeres embarazadas así presenten preeclampsia o no (1, 10).

Las complicaciones que acompañan a la preeclampsia afectan tanto a la madre como al neonato. El manejo actual en todas las pacientes con preeclampsia es la intervención de emergencia con cesárea, razón suficiente para aumentar el riesgo de complicaciones durante el parto. Entre las principales complicaciones para el neonato está la prematuridad y todas las condiciones clínicas que esta conlleva: valores de APGAR peso y talla bajos al nacer, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad de membrana hialina, sepsis, entre otros (3, 9).

En nuestro estudio se encontró que la mayoría de las pacientes presentaron preeclampsia leve (N=22; 70.96%) en comparación a preeclampsia severa (N=9; 29%). Se realizó una comparación de la resultante neonatal entre las pacientes con preeclampsia leve y severa observándose lo siguiente. En cuanto a la edad gestacional en el momento del parto, el promedio fue de  $37.95 \pm 1.39$  semanas y  $35.66 \pm 1.11$  para



preeclampsia leve y severa respectivamente ( $p < 0.0001$ ), menor a la que se presentó en estudios similares realizados anteriormente (15, 17).

Por lo tanto el número de prematuros fue mayor en el grupo de preeclampsia severa ( $N=7$ ; 77.7%) que en el de preeclampsia leve ( $N=4$ ; 18.8%). Se observó un mayor número de recién nacidos con bajo peso al nacer en el grupo de preeclampsia severa lo cual ocurrió en estudios ya realizados con muestra de pacientes con preeclampsia severa (15, 17). Además también se observó mayor número de complicaciones como síndrome de dificultad respiratoria transitoria, enfermedad de membrana hialina, sepsis y valores de APGAR por debajo de lo normal con un promedio de  $5.33 \pm 1.5$  al primer minuto y  $5.66 \pm 2.29$  a los cinco minutos. La mortalidad neonatal fue de 6.41% ( $N=2$ ) en el grupo de pacientes con preeclampsia severa comparado con el de preeclampsia leve que fue de 0.

Durante la realización de nuestro estudio nos encontramos con varias limitantes, no existen estudios anteriormente realizados que comparen el grado de edema con la resultante neonatal con los que podamos comparar nuestros resultados, otra limitante importante fue que en los estudios anteriores los niveles de proteinuria fueron obtenidos mediante muestras de orina recolectadas en 24 horas mientras que en este estudio se evaluó proteinuria usando las tirillas multistix.

De lo anteriormente mencionado se puede concluir que la resultante y la mortalidad neonatal se ve afectada por el grado de preeclampsia que presente la paciente, por lo tanto existe una relación de los valores de presión arterial, proteinuria y grado de edema con el número de complicaciones que se presentan y con la mortalidad neonatal.

#### **BIBLIOGRAFÍA:**

1. August, Phyllis MD MPH, Baha, Sibai MD. Clinical features, diagnosis and long term prognosis of preeclampsia. 2012 UpToDate [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Sep 2011.
2. Magee, Laura A. MD, Helewa, Michael MD, Moutquin, Jean-Marie MD, von Dadelszen, Peter MBChB. Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. Mar 2008; Volume 30, Number 3; S1-S48.
3. Backes, Carl H, Markham, Kara, Moorehead, Pamela, Cordero, Leandro, Nankervis, Craig A, Giannone, Peter J. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy*. Feb 2011; Volume 2011, Article ID 214365, 7 pages.
4. Stella, Caroline L, Sibai, Baha M. Preeclampsia: Diagnosis and Management of the atypical presentation. *Journal of Maternal- Fetal and Neonatal Medicine*. July 2006; 19(7): 381–386.
5. Koyama, Takahiro, Yamada, Takashi, Morikawa, Mamoru, Tanaka, Rieko, Yamamura, Mie, Araki, Naoto, Yamada Takahiro, Shimada, Shigeki, Minakami Hisanori. Marked gestational edema as a clinical sign of life-threatening condition. Aug 2010; *J. Obstet. Gynaecol. Res*. Vol. 36, No. 4: 861–865.
6. Sugeran, Harvey J. Hypothesis: Preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure. *Medical Hypotheses*. Jul 2011; 77: 841–849.
7. Yung-Chi Hsu, Shun-Tsung Huang, Shung-Tai Ho, Chih-Cherng Lu, Tso-Chou Lin, Go-Shine Huang, Wen-Jinn Liaw. An Unusual Case of Peripartum Cardiomyopathy in a Parturient With Preeclampsia. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2010;48(1):33–36.
8. Lelia Duley, MD. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology* 2009; 33:130-137.

9. Eastbrook, Genevieve MD, Brown, Mark MBBS, Sargent, Ian PhD. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2011; 25: 435–447.
10. Uzan, Jennifer, Carbonnel, Marie, Piconne, Olivier, Asmar, Roland, Ayoubi, Jean-Marc. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Dove Press Journal. Vascular Health and Risk Management*. Jul 2011; 7: 467–474.
11. Airoldi, James MD, Weinstein, Louis MD. Clinical Significance of Proteinuria in Pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2007; Volume 62, Number 2: 117-124.
12. Young, Brett C, Levine, Richard J, Karumanchi, S. Ananth. Pathogenesis of Preeclampsia. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2010. 5:173–92
13. Cade, Thomas J, Gilbert, Stacey A, Polyakov, Alex, Hotchin, Anne. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012; 52: 179–182.
14. Muller-Deile, Janina, Schiffer, Mario. Renal Involvement in Preeclampsia: Similarities to VEGF Ablation Therapy. *Journal of Pregnancy*. Volume 2011, Article ID 176973, 6 pages.
15. Newman, Mark GMD, Robichaux, Alfred G. MD, Stedman, Charles M. MD, Jaekle, Ronald K. MD, Fontenont, M. Todd MD, Dotson, Tony MD, Lewis, David F. MD. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 2002; Volume 188, Number 1: 264-268.
16. Khan, Khalid S, Wojdyla, Daniel, Say, Lale, Gülmezoglu, Metin, Van Look, Paul F A. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066–74.
17. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. Apr 2010; 37(4): 466-70.
18. Alvarez Fernandez, Lucía con la colaboración de los doctores Francisca Munar Bauzá, Susana Manrique Muñoz, Manel Armengol Carrasco. Preeclampsia grave en una unidad de alto riesgo obstétrico: Estudio retrospectivo en el Area Materno-Infantil en el Hospital Valle de Hebrón durante el año 2009. Universidad Autonoma de Barcelona.
19. Leeman, Lawrence MD MPH, Fontaine, Patricia MD. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *American Family Physician*. Jul 2008; 78 (1): 93-100.
20. Seely, Ellen MD, Ecker, Jeffrey MD. Chronic Hypertension in Pregnancy. *N engl j med*. Aug 2011; 365: 439-446.