

Artículo original

Perfil de la presión arterial en adolescentes embarazadas menores de 17 años

Parra-Carrillo J.Z (1), García de Alba-García J.E. (1), Fonseca-Reyes S. (1), Bravo-Barba N. (1), Nápoles-Rodríguez F.(1).

(1) Instituto de Investigación Cardiovascular, Universidad de Guadalajara. Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca.

Resumen

En la literatura existen distintos reportes sobre la utilidad del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) durante las diferentes etapas del embarazo así como los componentes de su variabilidad, sin embargo, no se ha publicado nada sobre una población de alto riesgo como lo es la adolescente, menor a 17 años, dado que las poblaciones estudiadas y reportadas son embarazadas mayores de 18 años.

Estudio: Observacional, prospectivo.

Método: Se tomo la presión, a partir de la semana 28 del embarazo, con técnica auscultatoria convencional con esfigmomanómetro de mercurio y se realizó (MAPA) de 24 horas, utilizando equipo SpaceLab modelo 90217.

Resultados: Se estudiaron 60 adolescentes en el tercer trimestre del embarazo, la edad promedio fue de 15.3 años y la edad gestacional de 32.8 semanas., la PA arterial, promedio, tomada con técnica convencional fue de 107.2/67.9 mmHg, y la FC de 86.7 latidos/m. Con MAPA los promedios de PA fueron: para 24 horas 108.4/62.9 mmHg; diurno de 111.0/65.9; nocturno de 102.6/56.2. Los valores de hipertensión (promedio más 2 DE) fueron: Convencional 123.1/85.4 mmHg; MAPA 24 horas 121.5/72.6 mmHg; MAPA diurno 124.8/76.1 mmHg; MAPA nocturno 115.2/67.1 mmHg. Se muestran las percentilas de PA obtenidas con MAPA.

Conclusiones: El presente estudio nos permitió conocer los valores normales de PA y sus percentilas, así como su perfil durante las 24 horas, en este grupo etáreo, durante el tercer trimestre del embarazo, en el cual no existe hasta el momento reporte alguno en la literatura

Abstract

Profile of Blood Pressure in Pregnant Teens Under 17 Years Old.

In the medical literature has been reported the utility and importance of ABPM during different stages of pregnancy as well as the components of its variability. However, has not been published on a high-risk population such as adolescents less than 17 years old since the population studied and reported are pregnant over 18 years old.

Kind of study: Observational, Descriptive.

Methods: Office Blood pressure was measured from the 28 weeks of pregnancy; a mercury sphygmomanometer was used under the traditional auscultatory technique. 24 hours ABPM was performed with the SpaceLab 90217 device.

Results: 60 adolescents were studied in third semester of pregnancy, the average age was 15.3 years old, and the gestational age was 32.8 weeks. The mean arterial pressure measured under the conventional techniques was 107.2/67.9 mmHg, and the mean heart rate was 86.7 beats/minute. Under ABPM the averages of Blood pressure were: 24 hours 108.4/62.9 mmHg; daytime 111.0/65.9; night-time 102.6/56.2. The values of hypertension (percentile 95) were: Conventional measurements 121.7/83.7 mmHg; ABPM 24 hours 120.0/72.8 mmHg; ABPM day-time 123.0/75.1 mmHg; ABPM night-time 113.7/68.8 mmHg.

Conclusions: Our study shows the normal values of BP and its percentiles in the third pregnancy trimester, as well as the 24h profile in this population, in which there's no report yet.

Introducción

Estudios prospectivos y observacionales realizados en mujeres mayores de 18 años con embarazo normal mostraron que el ritmo circadiano de la presión arterial es similar al de las no embarazadas; sin embargo, este ritmo se pierde en pacientes con pre-eclampsia y eclampsia¹. Se carece de información con respecto a la variación diaria de la presión arterial en la adolescente embarazada menor de 17 años.

La mayoría de las adolescentes embarazadas acuden a control prenatal en la etapa final del embarazo, habitualmente en el último trimestre. Este y otros hechos, incluyendo la relativamente alta prevalencia de pre-eclampsia en las adolescentes, requieren que se disponga de datos válidos sobre las características diferenciales de la presión arterial en este grupo etario para maximizar la calidad de su asistencia.

En este estudio observacional, prospectivo y descriptivo, se evaluó la variación circadiana de la presión arterial, mediante monitorización ambulatoria, en adolescentes menores de 17 años con embarazo normal en su tercer trimestre. Los objetivos del estudio fueron dos. Primero, Conocer los valores normales y el perfil de la presión arterial en este grupo poblacional. Segundo, obtener datos que sirvan de base para la comparación de los resultados de estudios metodológicamente similares realizados en otros centros asistenciales.

Métodos

Este estudio se llevó a cabo en adolescentes menores de 17 años que cursaban el tercer trimestre de su embarazo, considerado normal en el Servicio de Obstetricia del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca donde eran asistidas. Todas las participantes llevaron el control habitual del embarazo de acuerdo con las normas y procedimientos del Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". La parte clínica del estudio se realizó entre el 16/ 04/2002 y el 06/04/2004.

No se incluyeron embarazadas que presentaban diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal crónica, cardiopatía previa, pre-eclampsia, eclampsia, enfermedad tiroidea, o que se encontraban bajo tratamiento con alguna droga con efecto sobre la presión arterial.

Se tomó la presión arterial convencional por el método auscultatorio,^{2,3} inmediatamente antes de iniciar el MAPA, entre las 08.00 y las 09.00 horas, con las adolescentes en posición sedente. Se tomaron tres mediciones con intervalo de dos minutos entre cada una y se utilizó el promedio de las tres tomas como valor convencional, conforme a las recomendaciones acreditadas.^{4,5} Se usó un

esfigmomanómetro de mercurio marca Tycos, fabricado por Welch Allyn, Arden, NC, USA.

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas se realizó con un equipo SpaceLabs modelo 90217 (Space Labs Inc., Redmond, WA, USA). El procedimiento se inició entre las 8:00 y las 9:00. La presión arterial fue medida cada 15 minutos hasta las 21:59 (período diurno) y cada 20 minutos entre las 22:00 y las 7:59 (período nocturno).

Se analizó si el modelo normal se ajusta a la distribución de las variables mediante inspección visual de histogramas con intervalos de clase adecuados y las pruebas de Kolmogorov-Smirnov-Lillefors y Shapiro-Wilks. La descripción estadística se hizo mediante estadígrafos de tendencia central y de dispersión. Se utilizó el programa SPSS versión 11.5 for Windows and Mac. SPSS INC. Chicago, USA. Se calcularon los valores percentilares de la muestra obtenida.

El protocolo fue aprobado por los comités de investigación y ética del Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca. Todas las participantes en el estudio y su padre, madre o el tutor legal y testigos dieron su consentimiento informado escrito.

Resultados

Se propuso su participación en este estudio a 86 adolescentes, 64 aceptaron participar, 60 concurren el día programado para el comienzo de monitoreo ambulatorio de la presión arterial y en estos 60 casos se obtuvo información clínica e instrumental suficiente y fueron incluidas en el análisis de los resultados. Se consideró insuficiente los registros de presión arterial ambulatoria con menos de 80% de las lecturas programadas o con algún intervalo entre lecturas sucesivas mayor de 60 minutos.

En la tabla 1, se muestran las principales características socio demográficas y antropométricas de las 60 adolescentes estudiadas cuya edad osciló entre 13 y 16 años. Diez estaban casadas, 29 solteras y 21 en unión libre. Fueron primigestas 55 y 5 secundigestas. No se investigó la escolaridad.

Los valores medios de presión arterial convencional y derivados por monitoreo ambulatorio se presentan en la Tabla 2.

La presión arterial sistólica medida por el método convencional fue similar a la presión arterial sistólica de 24 horas medida por monitoreo ambulatorio, pero la presión arterial diastólica medida por el método convencional fue significativamente mayor (Tabla 2, $P < 0.0001$, prueba de t para muestras apareadas, doble cola). Con respecto a la presión arterial diurna evaluada por monitoreo ambulatorio,

la presión arterial sistólica casual fue superior (Tabla 2, $P < 0.0001$, prueba de t para muestras apareadas, doble cola), pero la presión arterial diastólica no difirió.

En la tabla 3 se muestran las percentilas de la presión arterial obtenidas mediante monitoreo ambulatorio de 24 horas, diurno, nocturno y convencional.

El descenso nocturno de la presión arterial sistólica y diastólica fue inferior a 10% en 46 y 47 casos respectivamente.

Los límites superiores de la presión arterial normal, definidos por la suma de dos desvíos estándar a la media, fueron 124.91/76.26 mmHg para la presión arterial diurna evaluada por monitoreo ambulatorio y 123.10/84.55 mmHg para la presión arterial casual medida por el método convencional.

En la figura 1, se observa el ritmo circadiano de los valores horarios promedio de presión arterial y frecuencia cardiaca en las 60 adolescentes embarazadas.

Discusión

Un problema fundamental al medir los valores de presión arterial es el de seleccionar métodos que sean válidos, reproducibles y repetibles, sobre todo cuando puede esperarse grandes variaciones intra e interindividuales e intra y/o interobservador. En este contexto, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, obtenido con aparatos adecuados, deben considerarse como el mejor método disponible ya que disminuye los sesgos señalados.^{6, 7} Los valores normales de presión arterial de común recibo fueron derivados de mediciones por el método convencional, que al no atenuar los sesgos de variación, requieren ser redefinidos por monitoreo ambulatorio.

En este estudio, el promedio de la presión arterial de 24 hs evaluada por monitoreo ambulatorio (Tabla 2) fue significativamente menor que el valor correspondiente de 115/70 derivado por Brown y col⁸ en 259 embarazadas con edades de 30 ± 4 años y gestaciones de 31-40 semanas ($P < 0.0001$, prueba de t para muestras independientes corregida según Welch debido a heteroscedasticidad de las muestras, doble cola). La frecuencia cardiaca en las adolescentes fue de 90.6 latidos por min, superior a los 85 de las embarazadas adultas ($P < 0.0001$). Los valores máximos (media + 2 desvíos estándar) publicados por Brown fueron de 131/82 mmHg y de 97 latidos por min.

En nuestras adolescentes durante el tercer trimestre del embarazo, la presión arterial arterial, promedio, tomada con técnica convencional, fue de 107.2/67.9 mmHg, y la FC de

86.7 latidos/m, cifras que se encuentran dentro de los valores de normotensión referidos. Respecto a la frecuencia cardiaca, se considera normal un incremento del 22 al 26% durante el embarazo, con valores entre 84 y 96 latidos por m⁹, cifras que también se encuentran dentro de límites normales.

En estas 60 adolescentes los valores limite donde inicia hipertensión (promedio + 2 desvíos estándar) para presión arterial tomada con el método convencional fueron similares a los reportados para esta edad en adolescentes no embarazadas (123.1/85.4 mmHg).¹⁰ Con MAPA: 24 horas 121.5/72.6 mmHg, diurno 124.8/76.1 mmHg, nocturno 115.2/67.1 mmHg.

Analizando los datos de PA (mmHg) de estas adolescentes en forma de percentilas encontramos que para la percentila 90 los valores fueron: medición convencional 117.6/79.2; MAPA 24 h 115.8/68.4; Diurno 118.4/71.4; Nocturno 110.8/64.0. Para la percentila 95: medición convencional 121.7/83.7; MAPA 24 h 120/72.8; Diurno 123.0/75.1; Nocturno 113.7/68.8.

Esto parece indicar que en el tercer trimestre del embarazo en adolescentes menores de 17 años atendidas en el Hospital Civil de Guadalajara de Abril de 2002 a Abril de 2004, tanto los valores promedio como los límites de hipertensión son similares a los encontrados en el National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents.¹⁰

Se ha reportado que una indicación importante para MAPA arterial durante el embarazo es la detección de hipertensión aislada del consultorio (HAC), también llamada hipertensión por la bata blanca, que puede presentarse hasta en un 30% de las mujeres embarazadas y que en este grupo de pacientes con HAC tienden a tener mayor número de cesáreas lo que puede reducirse evitando diagnósticos no pertinentes de HAC mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial.¹¹

El no descenso nocturno de la presión arterial definido como valores menores a 10% durante el periodo de reposo (nocturno) a los encontrados en periodo de actividad (diurno) lo encontramos en el caso de la sistólica en el 76,6 % de las adolescentes durante el tercer trimestre del embarazo, mientras que para la diastólica lo presentaron el 78,3 %

El no descenso nocturno de la presión arterial se ha asociado a diferentes situaciones: actividad anormal del sistema nervioso simpático, normalmente su actividad es mayor durante el día y disminuye durante la noche y sus modificaciones farmacológicas o patológicas alteran el ritmo

de la presión arterial; la ingesta elevada de sodio y baja en potasio pueden disminuir o borrar el descenso nocturno de la presión arterial, lo mismo que la sensibilidad a la sal y las alteraciones del patrón del sueño.¹² El incremento del fenómeno de no descenso nocturno de la presión arterial durante el embarazo puede deberse al incremento del volumen circulante resultante del incremento en la reabsorción de sodio y agua durante la posición supina.¹³

Analizar el no descenso nocturno implica una serie de dificultades: por un lado tenemos que la reproducibilidad del fenómeno no es perfecta^{14, 15} y que se puede presentar el llamado efecto por bata blanca durante el primer día del primer MAPA y este incremento de la PA es significativo durante las primeras 6-8 hrs.¹⁶, este incremento durante el periodo diurno pudiera hacer que algunas personas no descendedoras pueden volverse descendedoras. La definición arbitraria de los periodos diurno y nocturno puede hacer que o se evalúen los periodos de reposo durante el día o, por otro lado, que la embarazada tenga que levantarse por la noche en varias ocasiones y así tener valores promedio nocturnos más elevados por este motivo.

Una debilidad en nuestro estudio fue que no logramos analizar las variaciones del sueño durante el embarazo como: insomnio, pesadillas, apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas, roncar, incremento de la frecuencia urinaria, dolor lumbar o de caderas y piroxi,¹⁷ lo anterior incrementa el tiempo nocturno en que la embarazada se encuentra despierta o de pie y, con esto, sus valores nocturnos de PA serán mayores lo que las clasificaría erróneamente como no descendedoras.

Es deseable conocer todos los aspectos del perfil de la presión arterial evaluada por monitoreo ambulatorio en el transcurso de todo el embarazo. En nuestra población no fue posible hacer una evaluación tal, dado que la mayoría de nuestras pacientes no acuden a control prenatal sino hasta el final del embarazo por factores socioculturales relacionados a su escaso poder económico, nivel educacional, al estigma social en el caso de las adolescentes solteras embarazadas o por la costumbre de acudir al médico hasta el último trimestre del embarazo.

Finalmente, creemos que el monitoreo ambulatorio de la presión arterial debe ser utilizado con mayor frecuencia en el embarazo, para evitar el efecto por la bata blanca y para predecir mejor ciertas complicaciones maternas y fetales;¹⁸ por ejemplo, la hipertensión nocturna en la embarazada, que conlleva una mayor incidencia de insuficiencia renal, disfunción hepática, trombocitopenia y episodios de hipertensión severa;¹⁹ en las adolescentes estudiadas, este valor se ubicó a partir de 115.2/67.1 mmHg (promedio más dos DE). Resta investigar si el no descenso nocturno de la presión arterial en el embarazo va más allá de una situación fisiológica compensatoria transitoria o enmascara un daño pre-existente en órganos o es un predictor de lo que suceda en etapas posteriores de la vida, como se ha encontrado fuera del embarazo.²⁰

El conocer los valores percentilares de la PA con MAPA nos puede permitir, poder conocer con mayor precisión los límites donde inicia presión normal alta o hipertensión definitiva.

Tabla 1.
Demografía de las 60 adolescentes incluidos en el análisis

	Tendencia central	Dispersión
Edad (años, mediana y rango)	16	13-16
Edad gestacional (semanas, media y desvío estándar)	32.9	3.5
Peso (kg, media y desvío estándar)	63.3	11.2
Talla (m, media y desvío estándar)	1.56	0.05
IMC (kg.m-2, media y desvío estándar)	25.8	3.4
Perímetro braquial (cm, media y desvío estándar)	26.1	2.8
Casadas	10	
Solteras	29	
Unión libre	21	
Primigestas	55	
Secundigestas	5	

Tabla 2.
**Presión arterial y frecuencia cardíaca evaluados mediante monitoreo ambulatorio
y con técnica convencional en 60 adolescentes con embarazo normal (media $\pm$ desvío estándar).**

	Valores promedio y límites de su intervalo de confianza de 95% evaluados por monitoreo ambulatorio			Presión arterial convencional
	24 horas	Diurno	Nocturno	
Presión arterial sistólica (mmHg)	108.3 $\pm$ 6.7	110.9 $\pm$ 7.0	102.6 $\pm$ 6.28	107.1 $\pm$ 8.0
Presión arterial diastólica (mmHg)	63.0 $\pm$ 4.9	65.9 $\pm$ 5.2	56.2 $\pm$ 5.4	67.6 $\pm$ 8.5
Presión arterial media (mmHg)	79.4 $\pm$ 4.6	81.8 $\pm$ 5.0	73.8 $\pm$ 4.8	-----
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	90.8 $\pm$ 10.0	94.5 $\pm$ 10.4	80.9 $\pm$ 8.1	87.4 $\pm$ 10.6

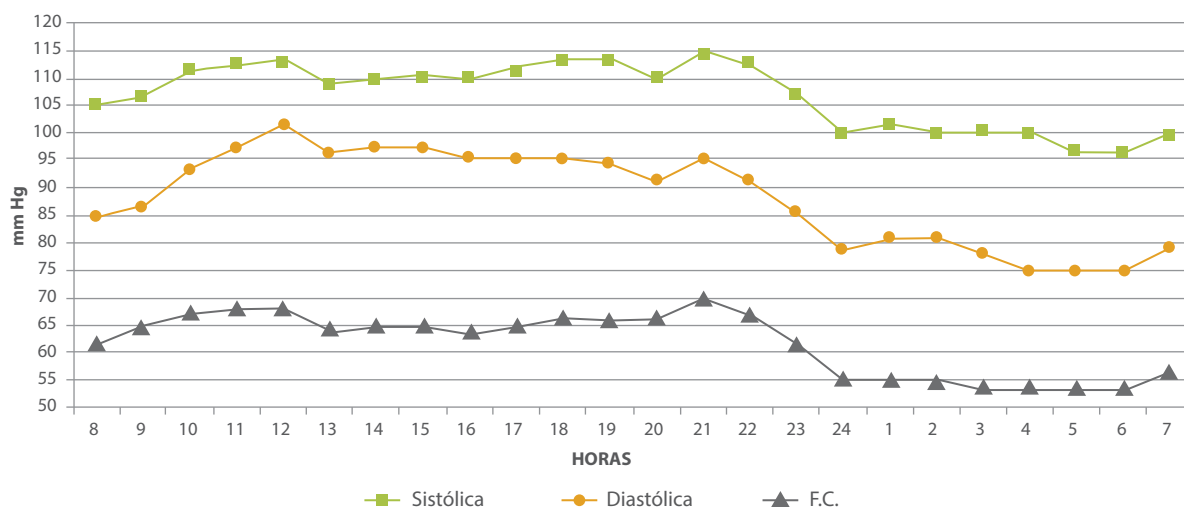
Tabla 3.
Valores percentilares de PA (mm Hg) en 60 pacientes adolescentes embarazadas

		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
Convencional	PAS	94.15	95	96.9	98.2	100.25	101.24	103.6	105	106.21	107	107.15	109.0	109.9	110.0	112.75	114.5	116.1	117.6	121.7
	PAD	50.3	56	58.96	60.12	63.0	63.4	64	64.7	66	67.5	68.15	69.0	71.0	71.5	72.65	75.6	77.65	79.2	83.7
PA de 24 h.	PAS	98.3	99.6	100.9	102.0	104.5	105.0	106.0	107.0	108.0	109.0	110.0	110.0	111.0	111.0	112.5	113.0	114.1	115.8	120.0
	PAD	55.0	56.6	58.0	59.0	60.0	61.0	61.0	62.0	62.0	62.0	63.0	63.0	64.0	64.0	66.0	66.0	67.0	68.4	72.8
	PAM	71.3	73.6	76.0	76.0	76.5	77.0	77.0	78.0	78.0	79.0	79.0	80.0	80.0	81.2	82.0	82.0	83.0	84.4	88.7
PA Diurna	PAS	99.6	101.6	102.9	104.2	106.5	107.0	108.1	109.4	111.0	111.0	112.0	112.0	113.9	114.2	115.0	116.0	116.0	118.4	123.0
	PAD	58.0	59.0	60.0	61.2	62.5	63.0	64.0	65.0	65.0	66.0	66.0	66.0	67.0	68.0	68.5	69.8	70.0	71.4	75.1
	PAM	73.6	75.0	77.0	78.2	79.0	79.0	80.0	80.0	81.0	81.0	82.3	83.0	83.0	83.2	84.5	85	86.0	87.4	89.7
PA Nocturna	PAS	92.0	95.0	97.0	99.0	100.0	100.0	101.0	101.0	101.0	101.0	102.3	103.0	104.9	106.2	107.0	107.8	109.1	110.8	113.7
	PAD	48.3	50.0	51.0	52.0	52.5	53.0	54.0	54.0	55.0	55.0	56.0	56.6	57.0	57.0	58.5	59.8	62.1	64.0	68.8
	PAM	66.0	67.6	69.0	69.0	71.0	72.0	72.0	73.0	73.0	74.0	74.0	74.0	74.0	75.0	76.0	77.6	80.0	81.0	83.7

PA, presión arterial; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media

Figura 1.

Ritmo circadiano de la presión arterial y FC en 60 adolescentes embarazadas. Valores promedio de cada hora



Referencias bibliográficas

- Oney T, Mayer-Sabellek W. "Variability of arterial blood pressure in normal and hypertensive pregnancy". *J Hypertens* 1990; 8(suppl 6):s77-s81.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- Parra Carrillo JZ, Calvo Vargas CG. "Errores más comunes en la toma correcta de la presión arterial. *AMJ Revista de la Asociación Médica de Jalisco, Colegio Médico, A.C.* 1992;20:18-19.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, y cols. "On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement". *J Hypertens* 2003; 21:821-848.
- Gupta HP, Singh RK, Singh U, Mehrotra S, et al. "Circadian pattern of blood pressure in normal pregnancy and pree-clampsia". *J ObstetGynaecol India* 2011; 61:413-417.
- Parati G. "Assessing circadian Blood pressure and Heart rate changes: advantages and limitations of different methods of mathematical modeling". *J Hypertens* 2004; 22:2061-2064.
- Parati G, Bilo G, Mancia G. "Blood pressure measurement in research and in clinical practice: recent evidence". *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:343-357.
- Brown MA, Robinson AR, Bowyer L, Buddle M, Martin A, Hargood JL, Cario GM. "Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: What is normal?". *Am J ObstGynec* 1998; 178: 836-843.
- Clapp JF, Capeless E. "Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies". *Am J Cardiol* 1997; 80:1469-1473.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics* 2004; 114:555.
- O'Brien E. "Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice". *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 2):S11-S18.
- Sica DA, Wilson DK. "Sodium, Potassium, the Sympathetic Nervous System, and the Renin-Angiotensin System. Impact on the Circadian Variability in blood Pressure. En *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. White WB Editor. Humana Press, Totowa, New Jersey. 2001 pp 171-189.
- Stolarz K, Staessen JA, O'Brien ET. "Night-time blood pressure: dipping into the future?". *J Hypertens* 2002; 20:2131-2133.
- Celis H, Staessen JA. "Circadian Variation of the Blood Pressure in the Population at Large". En *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. White WB Editor. Humana Press, Totowa, New Jersey. 2001 pp 139-170.
- Parati G, Bilo G, Mancia G. "Blood pressure measurement in research and clinical practice: recent evidence". *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:343-357.
- Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Ruilope LM, López JE. "Evaluation of the extent and duration of the ABPM effect in hypertensive patients". *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:710-717.
- Sahota PK, Jain SS, Dhand R. "Sleep disorders in pregnancy". *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:477-483.
- "Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome". Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P; Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Blood Press Monit* 2001; 6:355-370.
- Brown MA, Davis GK, McHugh L. "The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy". *J Hypertens* 2001; 19:1437-1444.
- Williams D. "Pregnancy: a stress test for life". *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15:465-471.