



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1997; 43 (2) : 132-137

Tuberculosis y embarazo: Interacciones clínico patológicas

LUIS BARRETO, DINA BONIFACIO, NILO BONIFACIO

Resumen

OBJETIVO: Valorar la influencia de la tuberculosis (TBC) sobre la gestación parto y producto. Determinar los factores de reactivación y el curso de la TBC durante la gestación. Valorar la influencia del factor nutricional de la gestante tuberculosa sobre los resultados perinatales adversos. **DISEÑO:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de casos y controles, revisando correlativamente las historias clínicas de pacientes atendidos en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años de 1990-1995. **MATERIAL:** Se conformó un grupo con 31 gestantes con diagnóstico de tuberculosis y un grupo con 31 gestantes sin diagnóstico de tuberculosis. **RESULTADOS:** El 90% de las reactivaciones de TBC se presentó durante la gestación. Un gran porcentaje de gestantes con TBC, tenía antecedentes de TBC ($p < 0,048$). En estas pacientes, el tratamiento específico para la TBC anterior a la gestación fue irregular y/o de corta duración, a diferencia del grupo de gestantes que no presentó tuberculosis durante el embarazo, pero que si tenía antecedentes de la enfermedad, recibió un tratamiento adecuado o completo ($p < 0,046$ y $p < 0,049$ respectivamente). No se encontró diferencias significativas entre pacientes con TBC y sin TBC durante la gestación en relación a los resultados perinatales adversos: aborto (3% vs 0%), PBN (37% vs 33%), RCIU (27% vs 67%) y PEG (18% vs 0%) ($p > 0,05$). Por el contrario, los resultados perinatales adversos están relacionados al MEN, peso bajo del embarazo, poca ganancia de peso en la misma, aunque con $p > 0,05$. **CONCLUSIONES:** La gestación por sí sola no es un factor de riesgo para la reactivación de la tuberculosis. La reactivación está asociada al antecedente de tuberculosis con tratamiento irregular y de corta duración. En nuestro estudio, la tuberculosis no alteró los resultados perinatales. Las madres con peso bajo antes del embarazo y/o poca ganancia de peso durante la gestación, tienen mayor porcentaje de PBN, RCIU y PEG.

Palabras Claves: Tuberculosis, embarazo, puerperio.

Summary

OBJECTIVES: To establish the influence of tuberculosis on gestation, birth and newborn. To determine the reactivation factors and the course of tuberculosis during gestation. To estimate the influence of nutritional factor of tuberculous pregnant women on adverse perinatal outcome. **DESIGN:** Descriptive retrospective study of cases and controls, revising the clinical histories of patients attended at the Gynecologic Obstetrics service of Edgardo Rebagliati Martins Hospital during the years 1990-1995. **MATERIAL:** Group cases, were 31 pregnant with diagnosis of tuberculosis and the control group 31 pregnant without diagnosis of tuberculosis. **RESULTS:** Ninety percent of tuberculosis reactivated during gestation. A great percentage of patients with tuberculosis had history of tuberculosis ($p < 0,048$). In these patients specific treatment for tuberculosis prior to gestation was irregular and/or of short duration, in distinction from the pregnant group that did not show TBC during pregnancy, but who had history of the disease, and received a proper or complete treatment ($p < 0,046$ and $p < 0,049$ respectively). Significant differences between tuberculous and nontuberculous patients were not found in relation to adverse perinatal outcome: abortion (3% vs 0%), low birth weight (37% vs 33%), intrauterine growth retardation (27% vs 67%) and small for gestational age (18% vs 0%) ($p > 0,05$). On the other hand the adverse perinatal outcome are related to had nutritional condition, low weight before pregnancy, low weight increase $p > 0,05$. **CONCLUSION:** In our study, gestation itself is not a risk factor for reactivation of tuberculosis. Reactivation is associated with history of tuberculosis with irregular and short duration treatment. Tuberculosis did not alter perinatal outcome in our study. Mothers with low weight prior to pregnancy and/or little weight gain during gestation, have greater incidence of children with low birth weight, intrauterine growth retardation and small for gestational age.

Key words: Tuberculosis, pregnancy, puerperium.



Introducción

1,700 millones de personas, la tercera parte de la población mundial, está infectada con el bacilo tuberculoso. Cada año se notifica 8 millones de casos de TBC en todas sus formas y 2,9 millones mueren por esta enfermedad cada año¹.

La tuberculosis en mujeres embarazadas ha sido siempre un tema de controversia desde los días de Hipócrates. A inicios de este siglo, Abdulgani reportaba influencia deletérea del embarazo sobre la TBC y de la TBC sobre la gestación, recomendando el aborto terapéutico². Actualmente, la tendencia general dada por los estudios de investigación de Morgono y James en países desarrollados sugieren que el embarazo de por sí no es un factor predisponente para el desarrollo o progresión de la TBC, encontrando además, que la incidencia de TBC en las mujeres embarazadas es la misma que la existente en la población femenina no embarazada^{2,3,4}. Sin embargo, Turner y Kending comunican efectos dañinos debidos a la TBC activa en gestantes y sus productos⁸⁻⁹, esto sería por invasión hematogena o linfática del bacilo tuberculoso, causando formación de abscesos tuberculosos hepáticos, TBC miliar, abscesos cerebrales o meningitis tuberculosa, y finalmente causando la muerte del neonato.

Existen sólo dos estudios peruanos sobre TBC y gestación, realizados en hospitales del MINSA por los doctores Bedoya y Cortijo¹⁰⁻¹¹ quienes concluyen que la gestación y el puerperio constituyen momentos críticos para la enfermedad tuberculosa, presentándose reactivaciones que pueden ser mortales; además concluyen que la TBC tiene efectos deletéreos sobre la gestación, relacionándose con la atención de productos prematuros, bajos de peso y pequeños para la edad gestacional.

Considerando que actualmente existen pocas investigaciones en nuestro medio, y diversas pero controversiales en distintas partes del mundo acerca de esta asociación tuberculosis y embarazo, es de nuestro interés la realización de un estudio que nos permita conocer su comportamiento en nuestro medio.

Es por esta razón que el presente estudio tiene como propósito valorar la influencia de la tuberculosis sobre la gestación, parto y producto, tratando de determinar los factores de reactivación y el curso de la tuberculosis durante la gestación. También valorar la influencia del factor nutricional de la gestante tuberculosa sobre los resultados perinatales adversos (aborto, RNPB, RCIU, prematuridad y PEG).

Material y métodos

El estudio tiene el diseño de casos y controles. Se estudió a todas las pacientes con el diagnóstico de embarazo y tuberculosis (TBC) atendidas en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (IPSS), durante los años de 1991-1995. Igualmente un grupo control con pacientes atendidas en el mismo servicio, durante el mismo período, con el diagnóstico de embarazo solamente.

La revisión retrospectiva de los registros del hospital, revelaron 45 pacientes embarazadas o púerperas con el diagnóstico de TBC, de las cuales 31 cumplieron los criterios de estudio.

Quedando conformado así el grupo de casos con 31 pacientes, que cumplieron los criterios de diagnósticos de TBC durante el embarazo o puerperio, y un grupo control con gestantes o púerperas sin TBC. Se utilizó en la asignación de este grupo control el método de apareamiento, tratando que fuera homogéneo y constituido con las características del grupo de casos, en relación a la edad, condición económica, paridad, estado civil y control prenatal, además, asignándose el mismo número de pacientes (31), con la finalidad de no tener diferencias significativas.

Se definió gestante con TBC pulmonar a aquellas que cumplían con los siguientes criterios:

- Evidencia clínica y/o radiológica de alteración pulmonar sugestiva de proceso específico.
- Baciloscopia en esputo para BAAR (bacilo ácido-alcohol resistente) positiva, según el método de Ziehl Neelsen.
- PPD > 10mm

Se excluyó las pacientes con clínica y/o radiología sugestiva de TBC pulmonar con baciloscopia negativa.

Se recolectó la información a través de las historias clínicas, utilizando formulario de datos y consignándose información específica:

1. TBC pulmonar.- Clínica, patrón radiológico, forma de presentación (sintomática, asintomática), ubicación y extensión pulmonar, tiempo de negativización del BK, momento de diagnóstico (embarazo o puerperio),



antecedentes de TBC, determinando el tipo de tratamiento recibido (regularidad y duración) y factores de riesgo para la (re) activación de la TBC.

2. De embarazo.- Complicaciones; amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, forma de culminación: aborto, parto instrumentado, eutócico;
3. Del producto obtenido.- Edad gestacional (EG), peso, crecimiento intrauterino (CIU). Además, se consideró algunos datos personales de comparación: estado de nutrición (albúmina), peso materno antes del embarazo, ganancia de peso en el embarazo (para evaluar resultados perinatales adversos: todos tuvieron control prenatal) y factores de riesgo para la reactivación (desnutrición, inmunodepresión: infección por VIH, tratamiento inmunodepresor y cáncer).

Se definió bajo peso bajo a mujeres con menos de 45 kg, se definió poca ganancia de peso durante el embarazo a aquellas que tuvieron un incremento menor de 9 kg o menor del 20% de su peso basal.

Desnutrición leve.- Albúmina = 3 - 3,5 grs/100 mL

Desnutrición moderada.- Albúmina = 2,1-3 grs/100 mL

Desnutrición grave.- Albúmina < de 2,1 grs/100 mL

La evaluación del comportamiento de los datos del estudio se realizó a través del análisis e interpretación descriptiva, utilizando la siguiente medida descriptiva de resumen: proporciones (%). Las comparaciones estadísticas fueron realizadas a través de la prueba de Yates Correct y Mantel Yhaenzel (Chi cuadrado). En el presente estudio se utilizó el nivel alto de significación estadística (5% $p < 0,05$).

Los resultados son presentados en tablas y gráficos.

Resultados

La edad media de las pacientes fue de 30 años (rango 16-41 años), la situación socioeconómica fue el nivel medio (62 pacientes) y la paridad prevalente fue la multiparidad (35%); todas tuvieron control prenatal. Sin diferencias significativas.

La TBC pulmonar fue la presentación más frecuente (30 pacientes), sólo una paciente presentó TBC renal. La presentación clínica más frecuente fue la sintomática (90%), fiebre (80%), pérdida de peso (43%).

Antecedente de TBC	Gest. c/TBC		Gest. s/TBC		Valor p
	N	%	N	%	
C/Antecedente	16	52	6	19	$p < 0,048$
S/Antecedente	15	48	25	81	$p: N.S.$
N(31): Total de Pacientes con TBC.					

Los hallazgos radiográficos de tórax fueron anormales en todos, siendo el patrón más frecuente: infiltrado acinar (83%) y patrón cavitario (43%). El lóbulo superior fue el más afectado (80%), el lóbulo medio en 7% y la localización inferior en 3%, los 2/3 superiores se afectaron en 10%. La ubicación unilateral se produjo en el 77% y 23% fue bilateral, siendo el pulmón derecho el más afectado.

En 31 pacientes los datos de baciloscopía estaban disponibles, todas fueron BK positivos, los tiempos de negativización fueron: 1 mes (70%), 1,5 meses (20%), 2 meses (7%) y cuatro meses en una paciente drogoresistente (3%).

Se encontró cuatro pacientes en mal estado de nutrición (albúmina < 2,5), las que tuvieron compromiso clínico y radiológico más extenso; las cuatro tenían compromiso bilateral, de ellas, 3 tuvieron compromiso de los 2/3 superiores del pulmón y 1 compromiso basal (linfocitos < 10%); la paciente drogoresistente también hizo compromiso bilateral, presentando dificultad respiratoria.



Tabla 2. Comparación de gestantes con TBC y controles según tratamiento anterior

Tratamiento anterior	Gest. c/TBC N(16)		Gest. s/TBC N(6)		Valor p
	(n)	%	(n)	%	
<i>Duración:</i>					
< 6 meses	5	31	0	0	<0,049
6-12 meses	8	50	4	67	N.S.
> 12 meses	3	19	2	33	N.S.
<i>Regularidad:</i>					
Regular	3	19	6	100	N.S.
Irregular	13	81	0	0	<0,046

Tabla 3. Resultados perinatales de las gestantes según diagnóstico de TBC

Diagnóstico	Peso R.N.			CIU		Relación (Peso-EG)			Culminación del embarazo		
	<2,500	2,500 4,000	>4,000	Normal	RCIU	PEG	AEG	GEG	Aborto	Prematuro	Término
Gestante c/TBC	4	27	0	28	3	2	29	0	1	2	28
Gestante s/TBC	1	28	2	29	2	1	26	4	0	1	30
Valor p.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
N(31): Todos los pacientes EG: Edad gestacional				RN: Recién nacido GEG: Grande para la edad gestaciona				CUI: Crecimiento intrauterino			

El momento de diagnóstico clínico, confirmado por BK, fue: I trimestre 8 pacientes (26%), II trimestre 5 pacientes (16%), III trimestre 15 pacientes (48%) y puerperio 3 pacientes (10%). Antecedentes de la TBC pulmonar fueron descubiertos en 16 gestantes con TBC (52%); en cambio sólo 6 gestantes (19%) del control tuvo antecedentes de TBC ($p < 0,048$). (Tabla 1). Las pacientes que presentaron reactivación tuberculosa tuvieron tratamiento irregular (81%) ($p < 0,046$) o tratamiento de corta duración (< de 6 meses) ($p < 0,049$), a diferencia del grupo de control en el que todas tuvieron tratamiento regular y completo (> de 6 meses) (Tabla 2). Ninguna presentó otros factores de riesgo para desarrollar TBC, a excepción de la desnutrición, que sólo se observó en 4 pacientes (albúmina < 2,5) y una paciente con diagnóstico de cáncer epidermoide cervical.

Tabla 4. Situación del recién nacido según peso materno antes del embarazo y ganancia de peso en el embarazo

- En pacientes con tuberculosis*

Situación	PBAE y/o PGPE N(11)		PAAE y/o AGPE N(1)		Valor p
	(n)	%	(n)	%	
PBN	4	37	0	0	N.S.
RCIU	3	27	0	0	N.S.
Prematuro	2	18	1	100	N.S.
PEG	2	18	0	0	N.S.

- En pacientes sin tuberculosis*

Situación	N(3)		N(2)		Valor p
	(n)	%	(n)	%	
PBN	1	33	0	0	N.S.
RCIU	2	67	0	0	N.S.
Prematuro	0	0	2	100	N.S.
PEG	0	0	0	0	N.S.

PBAE: Peso bajo antes del embarazo
 PGPE: Poca ganancia de peso en el embarazo
 PBN: Bajo peso al nacimiento
 PAAE: Peso adecuado antes del embarazo
 AGPE: Adecuada ganancia de peso en el embarazo



La población gestante en estudio no tuvo diferencias significativas en relación a los antecedentes obstétricos ($p > 0,05$) y, como antecedente patológico de importancia, 1 paciente del grupo control tuvo diabetes mellitus, cuyo producto fue macrosómico.

Las complicaciones durante la gestación no tuvieron diferencias significativas, al igual que la forma de culminación del embarazo ($p > 0,05$). Esto se observa en la Tabla 3, la cual revela los resultados perinatales concernientes a la EG, peso, CIU y aborto en relación de la TBC y sin ella.

No hubo diferencias significativas en relación al peso bajo de la madre antes del embarazo (BPAE) y/o poca ganancia de peso (PGPE), con los resultados perinatales adversos (prematuridad, RCIU, PEG, PBN) en comparación con las gestantes que presentaron (PAAE) y (AGPE), tanto en el grupo casos y control ($p > 0,05$) (Tabla 4). Las pacientes de BPAE y/o PGPE de ambos grupos (c/s TBC) tampoco tienen diferencias significativas en la determinación de resultados perinatales adversos ($P > 0,05$) (Tabla 5).

Tabla 5. Situación del RN según peso materno antes del embarazo y ganancia en el embarazo (inadecuado) en gestantes con TBC y sin TBC

Situación	PBAE y/o PGPE Gest. c/TBC N(11)		PAAE y/o AGPE Gest. s/TBC N(3)		Valor p
	(n)	%	(n)	%	
PBN	4	37	1	33	N.S.
RCIU	3	27	2	67	N.S.
Prematuro	2	18	0	0	N.S.
PEG	2	18	0	0	N.S.

Discusión

En la historia médica, las opiniones con respecto a la relación entre embarazo y la susceptibilidad del huésped a la TBC han variado ampliamente. Por ello el estudio de esta asociación es fundamental para conocer su comportamiento en nuestro medio, el que permita hacer un manejo racional de nuestra población y de cada uno de sus factores. Bedoya y Cortijo estudiaron esta asociación en hospitales del MINSA (Perú), en 141 gestantes con diagnóstico de TBC, concluyendo que la gestación, en especial el puerperio, es un momento crítico para la reactivación de la TBC.10-11

Se encontró que el 52% de pacientes con diagnóstico de TBC tuvo antecedentes de TBC, la mayoría con tratamiento de corta duración (< 6 meses) y/o irregular. En cambio las gestantes sin TBC presentaron antecedentes de TBC en un 19%, las cuales tuvieron tratamiento con duración mayor de 6 meses y en forma regular, lo cual nos permite decir que el riesgo de reactivación durante la gestación y puerperio no aumenta si la paciente ha sido tratada adecuadamente y que la reactivación está asociada a otros factores: duración insuficiente e irregularidad del tratamiento quimioterápico.

Si comparamos nuestros resultados con los estudios peruanos, si bien ellos encontraron alta reactivación, su población tuvo otro factor de riesgo, la desnutrición en más del 50%. Nosotros sólo encontramos desnutrición en 6% de la población tuberculosa, similar al control (5%). Por ello se dice que la desnutrición es otro factor de reactivación. 14-15

Aunque la tuberculosis ha declinado en frecuencia en los Estados Unidos, es aún lo suficientemente común entre mujeres jóvenes. La infección con HIV y el tratamiento inmunosupresor incrementan la incidencia de la tuberculosis entre mujeres en edad

reproductiva; estos factores no encontramos en nuestro estudio.3,16,17 Al tratar de estudiar mejor las gestantes que no tuvieron antecedentes de TBC pero que presentaron TBC en la gestación o puerperio, no encontramos datos del nivel inmunitario en la mayoría de pacientes, lo que nos podría haber orientado mejor; probablemente dentro de este grupo están pacientes con infección por VIH (la mayoría no tuvo ELISA, para VIH), puesto que en nuestro país la infección por VIH está incrementándose rápidamente, informada en 1992 por la OPS con tasas altas para el Perú18; además la TBC es una forma de presentación de SIDA.19,20,21

El momento de diagnóstico en un 90% fue en la gestación: 26% en el I trimestre, 16% en el II trimestre y 48% en el III trimestre; durante el puerperio se diagnóstico sólo el 10%. Estos resultados no están de acuerdo con los encontrados por Bedoya y Cortijo, quienes señalan que el puerperio es el período más crítico, con alta tasa de reactivación, incluso indicando quimioprofilaxis con isoniazida, sobre todo en aquellas que tuvieron un tratamiento no definido.5-32



La presentación y evolución clínica bacteriológica y radiológica de la TBC es similar a la población no gestante con TBC: con clínica sugestiva (tos, fiebre, hemoptisis), patrón radiográfico parénquimo-cavitario, con negativización del BK de 1 mes; en muy pocos casos relacionados a mal estado de nutrición y drogoresistencia a la TBC más severa lo que evidencia que el embarazo por si solo no altera negativamente el proceso tuberculoso.

Los resultados indican que la TBC no afecta ni complica el curso del embarazo, puesto que las complicaciones ocurrieron con igual frecuencia en los dos grupos, sin diferencias estadísticas. También se evidenció que la TBC no afecta el momento y tipo de parto requerido; sólo una paciente con TBC severa necesitó parto instrumentado para acortar el expulsivo.

La TBC, como único factor de riesgo para resultados perinatales adversos no fue responsable, puesto que se observó número similar de prematuros con PBP, RCIU y PEG en ambos grupos. Por el contrario, los resultados perinatales adversos estaban relacionadas a MEN: BPAE y PGPE, al igual que los estudios^{23,24}; si bien es cierto con diferencias no significativas en relación a las pacientes con adecuado estado de nutrición: peso antes del embarazo y ganancia adecuada en la misma. Se observa mayor frecuencia de resultados perinatales adversos en las pacientes con la primera condición (BPAE y PGPE), en ambos grupos (c/s TBC), lo cual sugiere que la TBC no es responsable directa de RCIU, PEG, PBN y prematuridad, sino el estado de nutrición: peso bajo antes del embarazo y poca ganancia de peso. A diferencia de lo encontrado por Cortijo y Bedoya, quienes concluyen que la TBC produce resultados perinatales adversos, nosotros creemos que dichos resultados fueron producto del estado de desnutrición materna y no por acción directa de la TBC, puesto que su población en más del 50% fue desnutrida.

Los resultados perinatales dependen de otros factores, como antecedentes obstétricos y patológicos. En ambos grupos dichos antecedentes tuvieron igual frecuencia, sin diferencia estadística. Tampoco se encontró antecedentes patológicos importantes que contribuyeran en los resultados perinatales. Encontramos sólo una paciente del grupo control que presentó diabetes, cuyo producto fue macrosómico y grande para la edad gestacional.

Por lo anterior, podemos concluir que en nuestro estudio, la gestación por si sola no es un factor de riesgo para la reactivación de la TBC. La reactivación está asociada al antecedente de TBC con tratamiento irregular de corta duración. En nuestro estudio, la TBC por si sola no afecta el curso de la gestación, parto y puerperio, tampoco altera los resultados perinatales (peso del recién nacido, RCIU, relación peso, edad gestacional). Las madres con peso bajo antes del embarazo y/o poca ganancia de peso tienen con mayor frecuencia niños con PBN, RCIU y PEG, independientemente del diagnóstico de TBC.

Referencias bibliográficas

1. Barnes PF, Susan A. Tuberculosis in the 1990. *Annals of Internal Medicine*. Setiembre 1993, 119(5): 400-410.
2. Abdulgany HM, Glassroth J. Tuberculosis and Pregnancy. *Chest* abril 1992; 10(4):1114-20.
3. Franz M. Resurgence of active tuberculosis among pregnant women. *Obstetrics & Gynecology* 1994; 83: 911-914.
4. James T. Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J. Obstet. Gynecol* 1991; 140: 492-497.
5. P de March A. Tuberculosis and pregnancy. *Chest* 1975; 68:
6. Lowe C. Congenital defect among children born to women under supervision treatment for pulmonar y TBC *J Prev Soc Med* 1964, 08: 14.
7. Williams L. Pregnancy after pneumonectomy for pulmonar y TBC, *Bit Med J* 1957, 2: 1087.
8. Turner M. Pregnancy and pulmonar and TBC. *Lancet* 1950, 1:697.
9. Kending E. The place of BCG vaccine in the management of infants born to tuberculous mothers *N. Engl. J. Med* 1969; 281:520.
10. Bedoya Pacheco P. Tuberculosis y Gestación. TB - UPCH. Año 1982.
11. Cortijo Hernández R. Gestación y Tuberculosis. TB - UPCH Año 1982.
12. MINSA Programa de control de la TBC y SIDA 1993.
13. Fargo Víctor. Tuberculosis pulmonar. 2da Ed. Chile: Mediterráneo 1992.
14. Kruppma Chatton M. Current medical diagnosis and treatment. Lange Med. Publications. California 1982.



15. Isselbacher K. Harrison's principles of internal medic. Dozavo Ed. London, Mc. Graw-Hill 1980.
16. Riulin M. Manual of clinical problema in obstetrics and gynecology. Boston, 1982.
17. Scheefer G. Pregnancy and pulmonar TBC. Obstet Gynecol 1971; 46: 786.
18. Murillo J. Infección por HIV y SIDA en Latinoamérica. Infections disease clinics of North America 1994, 8: 2-6.
19. Bonifacio M. TBC pulmonar en pacientes HIV positivos vs. HIV negativos. Libro de memoria del 9 cc. de FELSOCM 1994 , pag. 33.
20. Chaison R. Tuberculosis in patients with the Adquirid Inmumodeficiency Sindrome. Am Rev Resp Dis 1987; 136: 570-574.
21. Barnes PF. Tuberculosis in patients with human inmunodeficiency virus Infection. N Engel J Med. 1991, 324: 1644-1650.
22. Pridit R. Pregnancy and pulmonary TBC. Br J Tuberc. 1954; 48: 97.
23. Benson R. Current obstetrics and ginecologic diagnosis and treatment. 3ra Ed. Lange Med Pub California 1980.
24. King J. Metabolismo Proteico durante el embarazo. Clin Perinat. 1975; 2: 245.