

# Predicción de los trastornos hipertensivos del embarazo mediante la relación calcio/creatinina y otros exámenes de laboratorio

Agustín Conde; Rodrigo Cifuentes\* ; José Belizan; Roberto Lede; Eduardo Bergel\*\*

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar la predicción de hipertensión gestacional y preeclampsia mediante la relación calcio/creatinina, hematocrito, recuento de plaquetas y concentraciones séricas de ácido úrico, proteínas y calcio.

**MATERIAL Y METODOS:** Una cohorte de 445 mujeres embarazadas nulíparas fueron seguidas prospectivamente desde la semana 20 de gestación hasta el parto. Los exámenes de laboratorio fueron realizados a la semana 20, 27 y 31. Se elaboró una curva ROC para cada prueba de laboratorio y posteriormente se compararon. Adicionalmente se calculó sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para hipertensión gestacional y preeclampsia.

**RESULTADOS:** Todos los exámenes de laboratorio tuvieron bajas sensibilidades para hipertensión gestacional y preeclampsia (27%-68%). Las especificidades fueron moderadas (43%-83%) mientras los valores predictivos positivos fueron bajos (2%-16%). Todas las curvas ROC fueron consideradas "inútiles" para predecir los trastornos hipertensivos del embarazo.

**CONCLUSION:** La Relación calcio/creatinina, hematocrito, recuento de las plaquetas y las concentraciones séricas de ácido úrico, proteínas y calcio total mostraron bajos valores predictivos para hipertensión gestacional y preeclampsia.

**PALABRAS CLAVES:** trastornos hipertensivos del embarazo, preeclampsia, predicción, tamizaje, relación Ca/creatinina.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** to evaluate the prediction of gestational hypertension and preeclampsia through the calcium/creatinine ratio, hematocrit, platelet count and serum concentrations of uric acid, proteins and calcium.

**MATERIAL AND METHODS:** A cohort of 445 pregnant nuliparous women were followed prospectively from week 20 to delivery. The laboratory tests were done at weeks 20, 27 and 31. A ROC curve was elaborated for each laboratory test and then, they were compared. In addition the sensibility, specificity and positive and negative predictive values for gestational hypertension and preeclampsia were calculated.

**RESULTS:** All the laboratory tests had low sensibility for gestational hypertension and preeclampsia (27%-68%), the specificity were moderated (43%-83%), while the positive predictive values were low (2%-16%). All the ROC curves were considered useless to predict the hypertensive disorders of pregnancy.

**CONCLUSION:** The calcium/creatinin ratio, hematocrit, platelet count and serum concentrations of uric acid, protein and total calcium showed low predictive values for gestational hypertension and preeclampsia.

**KEY WORDS:** Gestational hypertension, preeclampsia, prediction, screening, calcium/creatinine ratio.

## Introducción

La predicción temprana de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) es un punto importante en obstetricia para lograr prevenir las complicaciones de esta enfermedad. Además, la suplementación con calcio y la administración de bajas dosis de aspirina han mostrado resultados promisorios en la prevención de los THE (1-4). Esto ha generado la necesidad de identificar en forma temprana la población con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Se ha mostrado que diversos marcadores bioquímicos y hematológicos cambian en los THE. Hipocalciuria, bajas concentraciones de calcio total y proteínas séricas,

incrementos del ácido úrico sérico y hematocrito y trombocitopenia han sido asociados con la preeclampsia. Algunos de estos cambios se han propuesto como predictores del desarrollo de este desorden. Sin embargo, los valores predictivos de algunos exámenes de laboratorio permanecen controvertidos mientras otros no han sido evaluados adecuadamente (5-7).

El propósito de este estudio fue determinar la utilidad de la relación calcio/creatinina, hematocrito, recuento de plaquetas y concentraciones séricas de ácido úrico, calcio total y proteínas como predictores del desarrollo de THE.

## Materiales y métodos

Se seleccionaron 445 mujeres embarazadas que acudían al control prenatal y que cumplían los siguientes

\* Asociación Probienestar de la Familia Colombiana, PROFAMILIA. Cali.

\*\* Centro Rosarino de Estudios Perinatales, CREP, Rosario. Argentina.

requisitos: Nulíparas, embarazo único, <20 semanas en el momento del primer control prenatal y con tensión arterial <140/90 mm Hg (promedio de 5 medidas). La edad gestacional se estimó a partir de la fecha de la última menstruación y confirmada por ecografía. Las pacientes con una historia o evidencia de enfermedad renal, diabetes, proteinuria, hipertensión arterial crónica u otras enfermedades crónicas fueron excluidas. El estudio fue aprobado por el comité de ética médica y todas las mujeres firmaron un consentimiento escrito.

Una vez las pacientes ingresaron al estudio, la excreción urinaria de calcio, hematocrito, recuento de plaquetas y concentraciones séricas de ácido úrico, proteínas y calcio total fueron medidas a las 20, 27 y 31 semanas de gestación. Las concentraciones de calcio sérico total (mg/dl) y excreción urinaria de calcio fueron medidas por el método de calorimetría directa y la excreción urinaria de creatinina por el método de picrato alcalino. La excreción urinaria de calcio fue medida en el primer espécimen de orina matinal. La concentración de calcio fue dividida por la concentración de creatinina para obtener la relación calcio/creatinina. El ácido úrico sérico (mg/dl) fue medido por la reacción enzimática uricasa. Las proteínas séricas (g/l) fueron medidas por el método de Biuret. Los resultados de estos exámenes de laboratorio no fueron revelados a las pacientes, enfermeras o médicos responsables del control prenatal y tampoco registrados en las historias clínicas. Después que el estudio finalizó, un programa de computadora determinó si las pacientes tuvieron THE. Se consideraron pacientes con hipertensión gestacional, si las mediciones de la tensión arterial en dos ocasiones (al menos con 6 horas de diferencia) revelaron tensión arterial sistólica<sup>3</sup> 140 mm Hg y/o una tensión arterial diastólica<sup>3</sup> 90 mm Hg después de la semana 20 de embarazo en ausencia de proteinuria. Se consideraron preeclámpticas si cumplían los criterios de hipertensión gestacional y además tenían proteinuria (proteínas > 0.3 g/l) en el examen de, al menos, 2 muestras de orina tomadas al azar con una diferencia de 6 o más horas obtenidas después de las 120 semanas de gestación. El mejor umbral para cada examen de laboratorio a las 20 y 27 semanas de gestación para el desarrollo de hipertensión gestacional o preeclampsia fue establecido mediante el uso de curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic). El

punto sobre una curva ROC más cercano a la esquina supero-izquierda fue considerado el mejor punto de corte (8-9). Las curvas ROC fueron comparadas. La curva que tuvo la localización más alta en el gráfico denotó el examen de laboratorio que mejor predijo el trastorno hipertensivo (8-9). Las curvas ROC alrededor de la línea bisectriz fueron consideradas "poco útiles" para predicción (8). También fueron calculadas sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo. Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas mediante el análisis de varianza con el test de rangos múltiples de Duncan.  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa.

## Resultados

Cuatrocientas cuarenta y cinco mujeres fueron seguidas hasta el parto. 59 desarrollaron THE (15 tuvieron preeclampsia y 44 hipertensión gestacional). 386 permanecieron normotensas. Ninguna tuvo eclampsia. La incidencia de los THE fue de 13.3%.

La tabla 1 enseña las características de las pacientes estudiadas. La edad y semanas de gestación al ingreso al estudio y parto fueron similares en los tres grupos.

La tabla 2 resume los resultados de los exámenes de laboratorio a las 20, 27 y 31 semanas de gestación. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la relación calcio/creatinina en ninguno de los períodos considerados. El hematocrito fue más bajo en el grupo de normotensas que en los grupos con THE, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa y no se modificó a través del tiempo. Un incremento en los niveles de ácido úrico sérico fue observado en los grupos con THE a través de la gestación y en la semana 31 estos valores fueron significativamente mayores en las preeclámpticas comparadas con las normotensas. El recuento de plaquetas y la concentración de proteínas séricas disminuyeron a través de la gestación en todos los grupos de estudio; sin embargo, no se observaron diferencias significativas. Una disminución en las concentraciones de calcio sérico total en el grupo preeclampsia se observó a través del embarazo. En este grupo, se observaron niveles de calcio sérico significativamente mayores a las 20 semanas que en los otros grupos.

Tabla 1  
CARACTERISTICAS DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

	Preeclampsia	Hipertensión gestacional (N=13)	Normal (N=39)	P (N=335)
Edad (años)	23.1 ± 6.7	23.2 ± 5.8	23.9 ± 5.7	NS
Semanas de gestación al ingresar al estudio	20.3 ± 0.6	20.5 ± 1.0	20.5 ± 1.0	NS
Semanas de gestación	39.3 ± 1.4	38.8 ± 2.6	39.3 ± 2.1	NS

Datos son presentados como promedio ± desviación standard.

NS = No significante.

Tabla 2

**RESULTADOS DE EXAMENES DE LABORATORIO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL**

Examen de Laboratorio	semanas de gestación	Preeclampsia	Hipertensión Gestacional	Normal
Relación Calcio/ Creatinina	20	0.15 ± 0.08	0.11 ± 0.09	0.14 ± 0.11
	27	0.11 ± 0.05	0.12 ± 0.07	0.13 ± 0.13
	31	0.12 ± 0.11	0.12 ± 0.08	0.13 ± 0.08
Hematocrito (%)	20	36.8 ± 2.6	37.3 ± 2.2	36.2 ± 2.4
	27	37.0 ± 1.6	37.0 ± 2.1	36.0 ± 2.4
	31	37.1 ± 1.6	37.0 ± 2.3	36.1 ± 2.3
Acido úrico Sérico (mg/dl)	20	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.8
	27	3.7 ± 0.8	3.6 ± 0.9	3.6 ± 0.8
	31	4.2 ± 1.1	3.9 ± 0.9	3.6 ± 0.8*
Proteínas séricas (g/L)	20	6.4 ± 0.4	6.5 ± 0.4	6.4 ± 0.4
	27	6.2 ± 0.3	6.3 ± 0.3	6.2 ± 0.3
	31	6.2 ± 0.2	6.3 ± 0.3	6.1 ± 0.3
Calcio sérico total (mg/dL)	20	9.7 ± 0.5	9.3 ± 0.8	9.2 ± 0.7«
	27	9.3 ± 0.7	9.3 ± 0.6	9.2 ± 0.6
	31	8.9 ± 0.6	9.2 ± 0.6	9.2 ± 0.6
Recuento de plaquetas (No x 1000 / µL)	20	257 ± 33	266 ± 30	263 ± 31
	27	255 ± 20	255 ± 20	258 ± 27
	31	252 ± 25	246 ± 28	247 ± 27

Datos son presentados como promedio ± desviación standard.

\*Para diferencias entre grupos preeclampsia y normal  $p < 0.05$ .

«Para diferencias entre grupos preeclampsia y hipertensión gestacional  $p < 0.05$ .

Las curvas ROC a las 20 y 27 semanas de gestación para los exámenes de laboratorio se muestran en las figuras 1 a 4. Todas las curvas fueron consideradas "poco útiles" para predecir los THE.

La tabla 3 presenta valores predictivos para los exámenes de laboratorio para preeclampsia a las 20 y 27 semanas de gestación. Globalmente, las sensibilidades fueron bajas con un rango de 60% (proteínas séricas) a 27% (ácido úrico sérico y calcio total) a las 20 semanas de embarazo. Las especificidades estuvieron entre 54% y 82% y los valores predictivos positivos fueron muy bajos para todos los exámenes de laboratorio (rango entre 2% y 9%). Los valores predictivos negativos fueron altos para todos los exámenes variando entre 95% y 97%.

La tabla 4 presenta valores predictivos para los exámenes de laboratorio para hipertensión gestacional a las 20 y 27 semanas de gestación. De nuevo, las sensibilidades oscilaron entre 27% y 67% y las especificidades entre 43% y 72%. Los valores predictivos positivos fueron muy bajos (rango 9% a 17%). Los valores predictivos negativos fueron altos para todos los exámenes de laboratorio (87%-93%).

### Discusión

En el presente estudio, nosotros confirmamos varios hallazgos previos mientras otros fueron diferentes a lo reportado en la literatura. En 1987, Taufield y Col. (10) concluyeron que la preeclampsia está asociada con

hipocalciuria, probablemente debido a un incremento en la reabsorción tubular de calcio; además, manifestaron que la hipocalciuria podría distinguir la preeclampsia de otros THE. Desde entonces, varios estudios han confirmado estos hallazgos (11-15). En 1988, Rodríguez y Col. (17) estudiaron el valor de la relación calcio/creatinina entre las semanas 24 y 34 como predictor de preeclampsia en 88 mujeres embarazadas. Una relación calcio/creatinina  $\leq 0.04$  tuvo una sensibilidad de 70%, una especificidad de 95% y valores predictivos positivo y negativo de 64% y 96% respectivamente. Sin embargo, 60% de las preeclámpticas fueron multíparas.

Recientemente, Sánchez-Ramos y Col. (18) evaluaron la excreción urinaria de calcio como predictor de preeclampsia en 99 embarazadas. Valores  $\leq 195$  mg/24 horas entre las semanas 10 y 24 de gestación tuvieron una sensibilidad de 86%, una especificidad de 84% y valores predictivos positivo y negativo de 46% y 98%. En nuestro estudio, que incluyó 445 nulíparas, la relación calcio/creatinina fue un pobre predictor para hipertensión gestacional y preeclampsia a las 20, 27 y 31 semanas de gestación.

Los resultados de varios estudios (10, 15, 19) sugieren que los niveles séricos de calcio ionizado o total no son diferentes entre mujeres embarazadas normotensas y preeclámpticas de término. Un estudio ha mostrado valores más bajos de calcio ionizado en mujeres preeclámpticas

Tabla 3  
**VALORES PREDICTIVOS PARA PREECLAMPSIA DE LOS EXAMENES DE LABORATORIO POR SEMANAS DE GESTACION**

Examen de laboratorio	Semanas de gestación	Punto de corte	S	E	VPP	VPN
Relación	20	0.07	33	78	5	97
Calcio/creat.	27	0.08	33	77	5	96
Hematocrito (%)	20	39.0	33	83	6	97
	27	37.3	53	75	8	97
Acido úrico sérico (mg/dL)	20	3.9	27	77	4	96
	27	3.8	53	65	6	97
Proteínas séricas (g/L)	20	6.5	60	54	5	97
	27	6.3	47	59	4	97
Calcio sérico total (mg/dL)	20	9.1	27	54	2	95
	27	9.0	47	65	5	97
Recuento de plaquetas (No x 1000/ $\mu$ L)	20	255	33	72	4	97
	27	253	47	59	5	96

S= Sensibilidad (%); E= Especificidad (%); VPP= Valor predictivo positivo (%); VPN= Valor predictivo negativo.

Figura 1  
**CURVAS ROC PARA LOS EXAMENES DE LABORATORIO EN LA PREDICION DE PREECLAMPSIA A LAS 20 SEMANAS DE GESTACION**

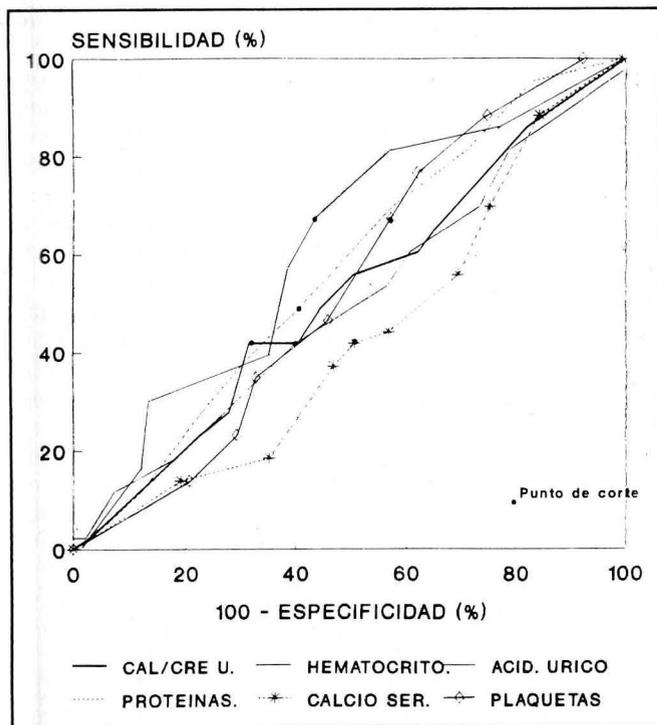
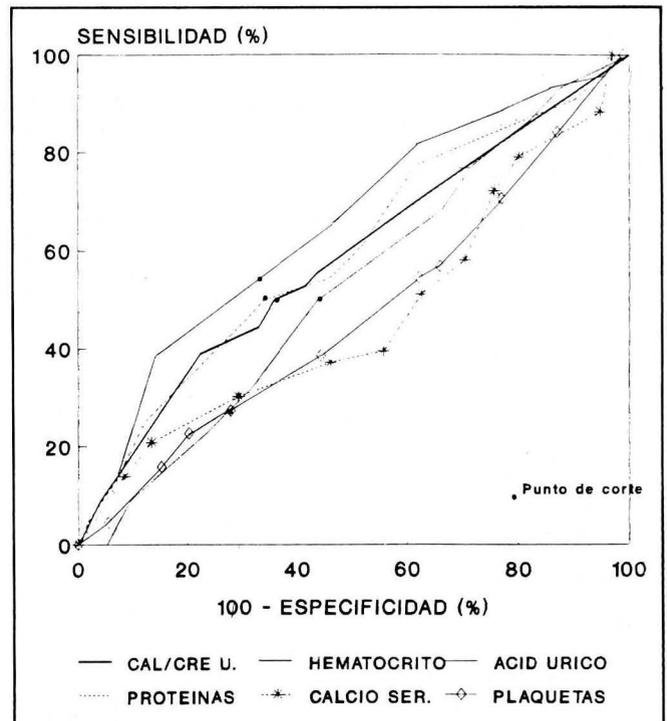
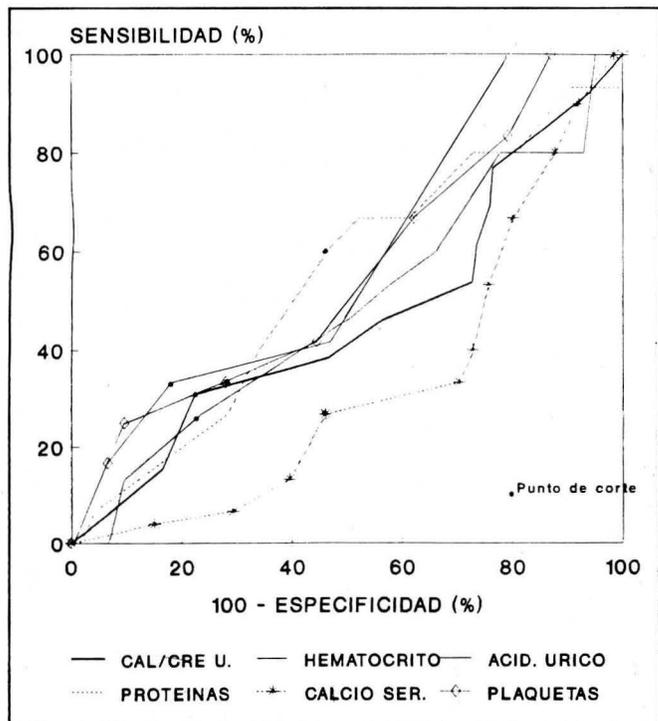


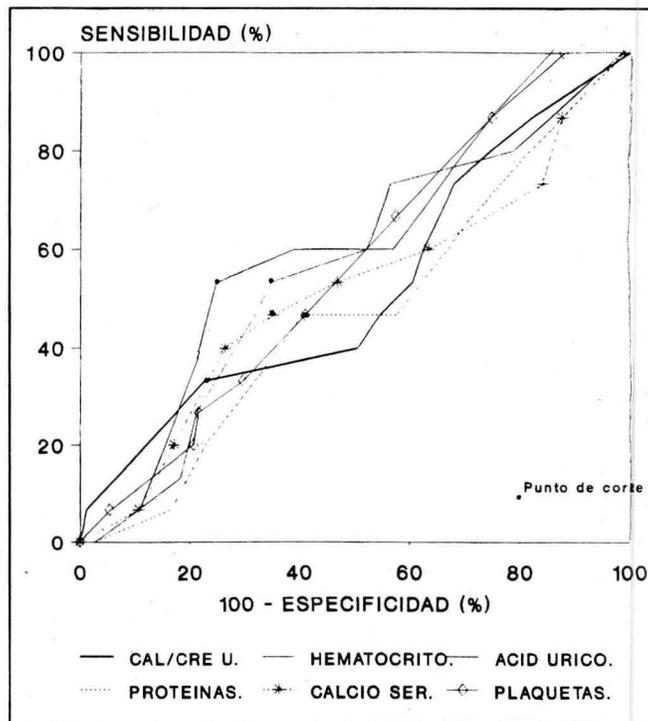
Figura 2  
**CURVAS ROC PARA LOS EXAMENES DE LABORATORIO EN LA PREDICION DE PREECLAMPSIA A LAS 27 SEMANAS DE GESTACION**



**Figura 3**  
**CURVAS ROC PARA LOS EXAMENES DE LABORATORIO EN LA PREDICCIÓN DE HIPERTENSION GESTACIONAL A LAS 20 SEMANAS DE GESTACION**



**Figura 4**  
**CURVAS ROC PARA LOS EXAMENES DE LABORATORIO EN LA PREDICCIÓN DE HIPERTENSION GESTACIONAL A LAS 27 SEMANAS DE GESTACION**



**Tabla 4**  
**VALORES PREDICTIVOS PARA HIPERTENSION GESTACIONAL DE LOS EXAMENES DE LABORATORIO POR SEMANAS DE GESTACION**

Examen de laboratorio	Semanas de gestación	Punto de corte	S	E	VPP	VPN
Relación Calcio/creat.	20	0.09	50	64	14	92
	27	0.09	42	68	13	91
Hematocrito (%)	20	38.0	55	66	16	93
	27	36.5	68	56	15	94
Acido úrico sérico (mg/dL)	20	3.4	50	56	12	91
	27	3.7	43	60	11	90
Proteínas séricas (g/L)	20	6.6	52	65	15	92
	27	6.3	48	59	12	91
Calcio sérico total (mg/dL)	20	8.9	30	71	11	90
	27	9.2	43	49	9	88
Recuento de plaquetas (No x 1000/ $\mu$ L)	20	255	27	72	10	90
	27	263	68	43	12	92

S= Sensibilidad (%); E= Especificidad (%); VPP= Valor predictivo positivo (%); VPN= Valor predictivo negativo.

de término (14). En el presente estudio, los niveles séricos de calcio total a las 20 semanas de gestación fueron significativamente más altos en las mujeres preeclámplicas que en los otros dos grupos bajo estudio. Aunque los niveles disminuyeron a las 27 y 31 semanas en las mujeres preeclámplicas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Infortunadamente, en nuestro estudio no se midieron niveles séricos de hormona paratiroidea y 1,25-dihidroxivitamina D para evaluar su asociación con los niveles séricos de calcio total.

Con respecto al recuento de plaquetas y hematocrito, nosotros encontramos que ellos son pobres predictores de preeclampsia, en acuerdo con el estudio de Walker y Col. (20) quienes no encontraron diferencias entre mujeres normotensas y preeclámplicas entre las semanas 28 y 32. En el reporte de Balleger y Col. (21) el hematocrito y el recuento de plaquetas fueron similares entre embarazadas normotensas y preeclámplicas tomados 4, 2 y 1 semanas antes del inicio de los síntomas clínicos. Solamente en la semana donde se desarrolló la preeclampsia hubo una significativa caída en el recuento de plaquetas y una elevación en los valores de ácido úrico en comparación con embarazos normales. Un hallazgo similar fue reportado por Fay y Col. (22).

Los resultados de algunos estudios (23-24) sugieren que los niveles séricos de ácido úrico pueden elevarse

antes de la aparición de la preeclampsia. Sin embargo, en estos estudios se incluyeron mujeres nulíparas y multíparas, algunas de ellas con hipertensión arterial crónica o enfermedades renales. Además, el valor predictivo del ácido úrico no fue evaluado en una forma doble ciego en estos estudios. Fay y Col. (22) encontraron que el ácido úrico se elevó significativamente solamente en la semana previa al parto en pacientes que desarrollaron preeclampsia. En nuestro estudio, que solamente incluyó mujeres nulíparas sanas, una elevación en los niveles de ácido úrico a las 20, 27 y 31 semanas de gestación fue un pobre predictor de preeclampsia.

Se han demostrado bajas concentraciones de albúmina en el plasma de mujeres preeclámplicas secundario a la pérdida urinaria o a la reducción en la síntesis por daño hepático (25). Nosotros no encontramos diferencias en las concentraciones séricas de proteínas entre los grupos bajo estudio y su valor predictivo fue bajo.

En conclusión, la relación calcio/creatinina, hematocrito, recuento de plaquetas y las concentraciones séricas de ácido úrico, proteínas y calcio total fueron pobres predictores de hipertensión gestacional y preeclampsia, sugiriendo que los cambios en estos parámetros bioquímicos y hematológicos ocurren solamente cuando la preeclampsia se ha establecido.

## BIBLIOGRAFIA

- López-Jaramillo P., Narvaez M., Weigel RM., Yopez R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 96: 648-655.
- Belizan JM., Villar J., Gonzalez L., Campodonico L., Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1399-1405.
- Wallenburg HCS., Dekker GA., Makovitz JW., Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin sensitive primigravidas. *Lancet* 1986; i: 1-3.
- McParland PM., Pearce JM., Chamberlain GVP. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 1990; 335: 1552-1555.
- O'Brien W. Predicting preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 445-452.
- Dekker GA., Sibai BM. Early detection of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165: 160-172.
- Wallenburg HCS. Detecting hypertensive disorders of pregnancy. In Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth.* Oxford: Oxford University Press, 1989; 382-402.
- Feinstein AR. *Clinical epidemiology: The architecture of clinical research.* Philadelphia: WB Saunders, 1985; 601-609.
- Sackett DL., Haynes RB., Guyatt GH., Tugwell P. *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine, ed. 2.* Boston: Little Brown, 1991; 117-119.
- Taufield PA., Ales KL., Resnick LM., Druzin ML., Gertner JM., Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 715-718.
- Huikeshoeven FJM., Zuijderhoudt FMJ. Hypocalciuria in hypertensive disorder in pregnancy and how to measure it. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1990; 36: 81-85.
- Hutchesson ACJ., Macintosh MC., Duncan SLB., Forrest ARW. Hypocalciuria and hypertension in pregnancy: A prospective study. *Clin. Exp. Hypertens. Pregnancy* 1990; 2: 115-134.
- Sanchez-Ramos L., Sandroni S., Andres FJ., Kaunitz A. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 510-513.
- Seely EW., Wood RJ., Brown EM., Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calcitropic hormone levels in preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 1436-1440.
- August PA., Marcaccio B., Gertner JM., Druzin ML., Resnick LM., Laragh JH. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 1295-1299.
- Roelofsen JMT., Berkel GM., Uttendorfsky OT., Slegers JFG. Urinary excretion rates of calcium and magnesium in normal and complicated pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1988; 27: 227-236.
- Rodriguez MH., Masaki DI., Mestman J., Kumar D., Rude R. Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 1452-1455.
- Sanchez-Ramos L., Jones DC., Cullen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 685-688.
- Richards SR., Nelson DM., Zuspan FP. Calcium levels in normal and hypertensive pregnant patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 149: 168-171.
- Walker JJ., Cameron AD., Bjornsson S., Singer CRJ., Fraser C. Can platelet volume predict progressive hypertensive disease in pregnancy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 676-679.
- Balleger VC., Spitz B., De Baene LA., Van Assche AF., Hidajat M., Criel AM. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 629-633.
- Fay RA., Bromham DR., Brooks JA., Gebski VJ. Platelets and uric acid in the prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152: 1038-1039.
- Gallery EDM., Saunders DM., Boyce ES., Györy AZ. Relation between plasma volume and uric acid in the development of hypertension in pregnancy. In: Bonnar J, MacGillivray I, Symonds EM, eds. *Pregnancy hypertension.* Lancaster, England: MTP Press, 1980: 175-179.
- Redman CWG., Williams GF., Jones DD., Wilkinson RH. Plasma urate and serum deoxycytidylate deaminase measurements for the early diagnosis of preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 84: 904-908.
- Studd JWW., Shaw RW., Bailey DE. Maternal and fetal serum protein concentration in normal pregnancy and pregnancy complicated by proteinuric pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1972; 114: 582-588.