

SÍNDROME HELLP. CINCO AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL "VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY"

Claudia Olivencia, Milagros Trelles, César Herrera, Luis Edwards, Gustavo Cornejo, Mario Olivencia

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la frecuencia, los resultados de laboratorio y morbimortalidad materna y perinatal en las pacientes con síndrome HELLP. **DISEÑO:** Estudio retrospectivo descriptivo. **MATERIAL Y MÉTODO:** Dieciséis casos de síndrome HELLP atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre marzo de 1997 y marzo de 2002. **RESULTADOS:** La frecuencia de síndrome HELLP fue 4,9% en gestantes con algún trastorno hipertensivo, 56,2% con criterios completos y 43,8% con HELLP parcial. De los 16 casos, 68,8% presentaba edades entre 25 y 34 años, 43,8% era nulípara y 37,5% tenía entre 35 y 39 semanas. El HELLP se presentó en 87,5% en el parto. Las complicaciones obstétricas principales fueron coagulación intravascular diseminada y desprendimiento prematuro de placenta. La mortalidad materna fue de 3 casos y la perinatal 10 casos. **CONCLUSIONES:** El síndrome HELLP es una entidad de alta morbimortalidad materna. El manejo médicoquirúrgico y el soporte de cuidados intensivos deberían reducir las complicaciones asociadas a esta entidad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome HELLP; Complicaciones maternas; Morbimortalidad materna; Morbimortalidad perinatal.

Rev Per Ginecol Obstet 2003; 49: 173-9

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine frequency, laboratory results and maternal and perinatal morbidity and mortality in patients with HELLP syndrome. **DESIGN:** Retrospective descriptive study. **MATERIAL AND METHODS:** Sixteen cases of HELLP syndrome attended at Víctor Lazarte Echegaray Hospital between March 1997 and March 2002. **RESULTS:** Frequency of HELLP syndrome was 4,9% in pregnant women with any hypertensive disorder, 56,2% with complete criteria and 43,8% with partial HELLP. From the 16 cases, 68,8% were 25 to 34 year-old, 43,8% nuliparous and 37,5% carried a 35 to 39 weeks pregnancy. HELLP presented in pre-partum in 87,5%. Main obstetrical complications were disseminated intravascular coagulation and abruptio placentae. Maternal mortality consisted in 3 cases and perinatal mortality 10 cases. **CONCLUSIONS:** HELLP syndrome

causes high maternal morbidity and mortality. Medical and surgical management and intensive care support should reduce associated complications.

KEY WORDS: HELLP syndrome; Maternal complications; Maternal morbidity and mortality; Perinatal morbidity and mortality.

Rev Per Ginecol Obstet 2003; 49: 173-9

INTRODUCCIÓN

HELLP, un síndrome caracterizado por hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas y recuento bajo de plaquetas, es una complicación obstétrica que es frecuentemente mal diagnosticada en su presentación inicial. Este síndrome es considerado por muchos investigadores como una variante de la preeclampsia, pero puede ser una variante separada que puede ocurrir por sí sola o en asocia-



Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome HELLP

Tipo HELLP		Clase de HELLP
Hellp Total	Hellp Parcial	Universidad de Mississippi
Hemólisis. Esquistocitos en lámina periférica LDH > 600 U/L	Por lo menos un criterio EL HEL ELLP LP	Clase I Plaquetas <50 000/mm ³ Clase III Pla >100 000 y < 150 000/mm ³
Disfunción hepática TGO < 70 U/L		Clase II Pla < 100 000/mm ³
Trombocitopenia Pla < 100 000/mm ³		Clase III Pla >100 000 y < 150 000/mm ³

ción con preeclampsia. Más que una complicación de la preeclampsia severa, es una asociación a ésta o bien una preeclampsia atípica, e identifica a un grupo de mujeres embarazadas con elevado riesgo de desarrollar un fallo multiorgánico progresivo. Fue inicialmente descrito por Pritchard y col. en 1954 y fue Louis Weinstein, en 1982, quién acuñó por nombre el acrónimo HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*).⁸

El diagnóstico de síndrome HELLP requiere de la presencia de trombocitopenia (< 150 000 células/uL), evidencia de disfunción hepática (niveles elevados de aspartato aminotransferasa > 40 UI/L, de alanina aminotransferasa > 40 UI/L, o ambas, con niveles elevados de lactato deshidrogenasa > 600 UI/L) y evidencia de hemólisis (elevación de LDH, anemia progresiva), usualmente asociación con hipertensión o proteinuria (que representa preeclampsia o eclampsia).^{11,12} Son utilizados dos sistemas de clasificación. El primero está basado en el número de anomalías presentes. En este sistema, los pacientes son clasificados teniendo el síndrome HELLP parcial (una o dos anomalías) o un síndrome de HELLP total (las tres anomalías). Los pacientes con síndrome HELLP total tienen mayor riesgo para sufrir complicaciones, incluyendo CID. Por consiguiente, en estas pacientes debe considerarse el parto dentro de las 48 horas, mientras que las pacientes con síndrome HELLP parcial pueden ser candidatas para manejo conservador.¹²

El segundo sistema de clasificación, desarrollado en la Universidad de Mississippi⁸, se basa en el recuento de plaquetas (Tabla 1). Las pacientes con clase I tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad ma-

Tabla 2. Síndrome HELLP Hospital "Víctor Lazarte Echegaray", marzo 1997-marzo 2002.

	N	%
Total	16	100
Año		
• 1997 (marzo-diciembre)	1	6,3
• 1998	2	12,5
• 1999	4	25
• 2000	2	12,5
• 2001	6	37,5
• 2002 (enero-marzo)	1	6,3
Edad (años)		
• 20-24	2	2,3
• 25-29	5	31,3
• 30-34	6	37,5
• 35-39	2	2,3
• 40 a más	1	6,3
Paridad		
• Nulípara	7	43,8
• Primípara	3	18,8
• Multípara	6	37,5
• Gran multípara	-	-
Edad gestacional semanas		
• < 20	2	2,3
• 20-24	1	6,3
• 25-29	2	2,3
• 30-34	3	18,8
• 35-39	6	37,5
• > 40	0	-
Inicio del síndrome HELLP		
• Preparto	14	87,5
• Posparto	2	2,3
Vía de culminación del embarazo		
• Parto vaginal	4	25
• Cesárea	12	75



terna.^{12,11} A menor número de plaquetas, la severidad del cuadro y las complicaciones maternas son mayores. Los criterios mencionados son complementarios entre sí.

Debe sospecharse el cuadro sobre todo en multiparas mayores de 24 años, blancas, con incremento reciente y excesivo de peso, malestar general y molestias en el hemiabdomen superior.

El síndrome HELLP ocurre en aproximadamente 0,2 a 0,6% de todas las gestaciones. En cambio, la preeclampsia ocurre en 5 a 7% de gestaciones. Aproximadamente de 4 a 12% de pacientes con preeclampsia desarrollan síndrome HELLP.^{1,9,12} En cuanto al momento de aparición, tiene una incidencia de 69% en el anteparto; 16%, en el segundo trimestre y 85%, en el tercero. El síndrome generalmente se presenta en el tercer trimestre de gestación; sin embargo, ocurre en menos de 27 semanas en un 11% de pacientes. Y en el puerperio, en 31%,⁶ principalmente en las primeras 48 horas posparto; aunque, los signos y síntomas aparecen a los 7 días posparto.¹² El índice de recurrencia del síndrome HELLP varía de 4 a 27%; el riesgo de preeclampsia, de 23 a 43%; la mortalidad materna, de 1 a 10% y la mortalidad perinatal, de 10 a 25%.^{5,13}

En nuestro país, se ha realizado pocos estudios sobre el síndrome HELLP, lo que nos ha creado una motivación para realizar el presente. El objetivo de

nuestro estudio es determinar la frecuencia, y los resultados de laboratorio y de morbimortalidad materna y perinatal en las pacientes con síndrome HELLP hospitalizadas en el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, entre marzo de 1997 y marzo de 2002.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del presente estudio, empleamos el método retrospectivo-descriptivo, complementado con la revisión de historias clínicas y libros de registro de los servicios de emergencia obstétricas, centro Obstétrico, unidad de cuidados intensivos y neonatología. Con estas fuentes pudimos recolectar la información de cada paciente correspondiente a los resultados de exámenes auxiliares, reportes operativos, notas de ingreso a los diferentes servicios. Así se identificó y agrupó a todas las pacientes afectadas con el síndrome HELLP, según los aspectos más resaltantes de este cuadro clínico.

RESULTADOS

En la Tabla 2 se observa la variación en la incidencia de síndrome HELLP en los años de estudio. Así mismo, la edad, paridad y edad gestacional de las pacientes, así como la aparición del cuadro en antes o después del parto y la vía de culminación del parto.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para el síndrome HELLP

Paciente	Frotis de lámina periférica	BT (> 1,2)	TGO (< 70 UI)	Plaquetas (< 100 000)	LDH (> 600)	Ácido úrico (> 7,8)
• 1	—	4,4	105	50000	980	9,3
• 2	Glóbulos rojos: anisocitosis y anisocromía	0,9	4	71000	653	8
• 3	Esquistocitos	4,1	1060	47000	690	14,5
• 4	Esquistocitos escasos	3,7	1100	49000	870	13,8
• 5	Glóbulos rojos normocíticos	1,1	375	73000	960	7,6
• 6	Esquistocitos normocromía reticulocitos 2,5%	0,8	85	80000	782	5,1
• 7	Esquistocitos escasos	—	2,5	92000	1020	—
• 8	—	5,1	120	45000	900	9,1
• 9	Glóbulos rojos normocromicos-normocíticos	2,6	299	88000	1080	8,6
• 10	—	6,2	291	106000	702	8,2
• 11	—	2,9	—	66000	359	24
• 12	Glóbulos rojos normocromicos-normocíticos	2,1	33,2	90000	1017	8,4
• 13	Células atípicas mononucleares. Glóbulos rojos normocíticos hipocromicos	6,6	1185	70000	1110	21
• 14	Glóbulos rojos normocromicos normocíticos	2,1	332	90000	1017	8,4
• 15	—	3,1	710	116000	672	—



Tabla 4. Tipos de síndrome HELLP

	N	%
Total	16	100
• Según recuento plaquetario		
– I	5	31,3
– II	9	56,3
– III	2	2,3
• Siglas de tipos síndrome HELLP parcial		
– HELLP total		
– HELLP	7	43,8
– HELLP parcial		
– EL	-	-
– HEL	3	18,8
– ELLP	4	25
– LP	2	2,3

En la Tabla 3 se presentan los criterios de diagnóstico para el síndrome HELLP, en cada paciente motivo de este trabajo.

Tabla 5. Resultado de los recién nacidos de madres con síndrome HELLP.

	N	%		
Total	16	100%		
• Tipo de nacimiento				
– Óbito fetal	6	37,5		
– Natimuerto	4	25		
– Nacido vivo	6	37,5		
• Sexo del producto				
– Masculino	12	75		
– Femenino	4	25		
• Peso del producto (g)				
– < 1000	5	31,3		
– 1000- 2000	6	37,5		
– 2000 – 3000	3	18,6		
– > 3000	2	2,3		
• Muertes fetales y neonatales				
– Nacidos vivos de madres con s. Hellp	6			
– Muertes por s. Hellp	10			
• Apgar del producto				
	1'		5'	
	N	%	N	%
– 0 a 3	9	56,3	9	56,3
– 4 a 6	4	25	3	18,8
– 7 a 10	3	18,8	4	25
Total	16	100	16	100

Tabla 6. Complicaciones más frecuentes y muertes en las pacientes con síndrome HELLP.

	N
• Coagulación intravascular diseminada	3
• Insuficiencia renal aguda	2
• Daño hepático.	1
• Desprendimiento prematuro de la placenta	3
• Transfusión hemoderivados	1
• Insuficiencia respiratoria	1
• Histerectomía	1
• Accidente cerebrovascular	1
• Eclampsia	7
• Ascitis	14
• Muertes maternas por síndrome HELLP	
– Total de casos (1997-2002)	13
– Muertes maternas por síndrome Hellp	3
– Total	16

En la Tabla 4 están los tipos de síndrome HELLP, de acuerdo al recuento de plaquetas y HELLP parcial.

En la Tabla 5, se muestra los resultados en los recién nacidos.

Catorce de las pacientes ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (87,5%).

En la Tabla 6 se observa la evolución de los casos presentados.

Por último, en la Tabla 7 se presenta las complicaciones y las muertes en las pacientes con síndrome HELLP

DISCUSIÓN

La eclampsia y el síndrome de Hellp son la causa fundamental de muertes maternas en los Estados Unidos, Inglaterra y muchos países del mundo. La mayoría de estas muertes está asociada al daño hepático y a la eclampsia, así como a los trastornos graves de la coagulación. El costo social es bastante elevado, porque la morbilidad fetal y neonatal se incrementan. El parto prematuro, a veces necesario para salvar la vida de la madre, supone un riesgo para el recién nacido.^{14,15} La incidencia de esta patología en la mayoría de los



Tabla 7. Evolución de las pacientes con síndrome HELLP.

Caso	Diagnóstico de ingreso a Maternidad	Parto		Ingreso a UCI		Alta		Condición	
		Fecha	Tipo	Sí	Fecha	Diagnóstico	Fecha		Diagnóstico
• 1	EU 39 sem + LPFL+ hiperdinámica uterina + SFA + DPP + PE severa D/ Hellp	14/12/97	CSTP	X	14/12/97	Hellp + CSTP	23/12/97	Hellp	Aliviada Maternidad
• 2	EU 18 sem + HTA severa IRC + óbito fetal + anemia aguda	12/6/98	CSTI	X	12/06/98	Hellp + CSTI	14/06/98	PE + HTA	Aliviada Nefrología
• 3	EU 35 sem + TP fase activa + eclampsia + D/ Hellp	29/7/98	PE	X	29/07/98	Hellp + eclampsia	06/08/98	Hellp + eclampsia	Fallecida
• 4	EU 36 sem + óbito fetal + eclampsia	4/6/99	PE		04/06/99	Eclampsia + Hellp	06/06/99	Eclampsia + Hellp	Fallecida
• 5	EU 26 sem + óbito fetal + eclampsia	7/9/99	CSTP	X	07/09/99	Eclampsia severa + Hellp	08/09/99	Eclampsia + Hellp	Mejorada Maternidad
• 6	EU 32 sem+ óbito fetal+ PE severa + Hellp + insuficiencia placentaria	22/9/99	CSTP	X	22/09/99	PE severa	28/09/99	PE + CSTP	Aliviada Maternidad
• 7	EU 37 sem + PE severa + Hellp	30/9/99	CSTP	X	30/09/99	Hellp	01/10/99	CST + Preeclampsia	Aliviada Maternidad
• 8	EU 34 sem + PE severa + d/ Hellp	15/1/00	CSTP	X	15/01/00	Eclampsia severa Hellp	16/01/00	Hellp	Fallecida
• 9	EU 37 sem + PE severa + Hellp	11/08/00	CSTP	X	-	-	-	-	-
• 10	EU 19 sem + crisis hipertensiva + d/ óbito fetal + coagulopatía de consumo	9/3/01	PE	X	9/3/01	Hellp	12/03/01	Hellp + posthisterectomía	Mejorada Maternidad
• 11	EU 38 sem + Hellp	30/4/01	CSTP	X	30/04/01	PE severa + coagulopatía	05/05/01	PE severa + coagulopatía	Aliviada Maternidad
• 12	EU 30 sem + PE severa + Hellp	13/08/01	CSTP	X	13/08/01	Eclampsia + insuf. respiratoria	15/08/01	Eclampsia + insuficiencia respiratoria	Aliviada Medicina
• 13	EU 38 sem + PE + Hellp	11/11/01	CSTP	X	11/11/01	Hellp + eclampsia Lic. + CST	16/11/01	Hellp + eclampsia	Aliviada UCIN
• 14	EU 30 sem+ RCIU + APP oligohidramnios severo + PE severa + óbito fetal + Hellp	06/12/01	CSTP		X	-	-	-	-
• 15	EU 24 sem + HIE + Hellp	29/03/02	CSTP	X	29/03/02	Hellp + CST	31/03/02	Hellp	Aliviada-Maternidad
• 16	EU 27 sem+ eclampsia DPP + ACV + coma profundo	04/09/01	PE	X	04/09/01	Eclampsia + coagulopatía	07/06/01	Eclampsia + Hellp + DPP	Aliviada UCIN

PE = preeclampsia

servicios de obstetricia oscila entre el 5 y 10% del total de embarazos, lo cual hace de este grupo más propenso al aumento de la mortalidad materna y perinatal; la primera debida a coagulación intravascular diseminada, edema cerebral, insuficiencia renal aguda y edema de pulmón y la segunda debida a muerte fetal, retardo del crecimiento intrauterino y prematuridad.^{2,16,18}

En Sudamérica, específicamente en Colombia, los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las complicaciones más frecuentes en su población obstétrica y son la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación. El síndrome Hellp en Colombia se encuentra casi en el 10% de las pacientes con preeclampsia-eclampsia y es más frecuente cuando existe desprendimien-



to prematuro de placenta y cuando se hace manejo conservador de la preeclampsia.

Tiene una mortalidad materna del 3 al 10% y perinatal del 22,6%.² Las causas más frecuentes de muerte materna son la falla renal aguda y la coagulación intravascular diseminada.

Según el Instituto Especializado Materno Perinatal –ex Maternidad de Lima– 4 a 12% de pacientes con preeclampsia severa o eclampsia desarrollan el síndrome HELLP⁽¹⁰⁾. En la población estudiada, en cinco años (marzo 1997 a marzo 2002), encontramos 324 pacientes con alguna variedad de los trastornos hipertensivos del embarazo y de éstas 16 desarrollaron el síndrome HELLP, con las características comunes tanto epidemiológicas como de alteraciones de laboratorio que permiten emitir un oportuno diagnóstico.

El síndrome HELLP se presentó con mayor frecuencia en nulíparas, con edades que fluctúan entre los 25 y 34 años y edades gestacionales que van desde las 30 hasta las 39 semanas. Para EsSalud en sus protocolos de atención en Emergencia Obstétrica y Neonatales, se afirma que 70% de los casos ocurre entre las 27 y 36 semanas de gestación, en múltiparas con edad promedio de 25 años y se produce en el periodo preparto en 2/3 de las gestantes y en 1/3 en el periodo posparto.⁴

La mayor cantidad de casos registrados de pacientes con síndrome HELLP en nuestro Hospital se presentaron en el preparto, siendo el tipo predominante, el síndrome HELLP parcial, con presencia de enzimas hepáticas aumentadas y plaquetopenia (ELLP). El diagnóstico del síndrome HELLP se realizó por medio de exámenes de laboratorio, entre las cuales figuraban recuento de plaquetas, enzimas hepáticas (TGO, TGP, LDH), bilirrubinas totales y fraccionadas, ácido úrico y estudio de lámina periférica. Se presentaron 3 muertes maternas debidas a eclampsia y a complicaciones propias del síndrome HELLP.

La vía de elección para la culminación del embarazo fue la cesárea, aunque también se registraron 3 partos vaginales con productos no viables. De estos partos producidos, el mayor porcentaje consistió en óbitos fetales de sexo masculino, con pesos menores a 1000 g y Apgar de 0-3 al minuto y 0-3 a los 5 minutos. Se presentaron 10 muertes neonatales debidas a prematuridad y muerte fetal

Por la gravedad de los casos, fue necesario el ingreso de la paciente a la unidad de cuidados intensivos para su manejo especializado, predominantemente en soporte hematológico y renal. Fue necesario la transfusión de hemoderivados tipo plasma y plaquetas globular para la recuperación de las pacientes (normalización del recuento de plaquetas y tratamiento). La resolución de los casos se suscitó durante las 2 primeras semanas del puerperio.

El manejo de estas pacientes debe ser multidisciplinario, con la participación de los médicos ginecoobstetras, intensivistas, hematólogo, laboratorio clínico y personal de apoyo. Los objetivos terapéuticos y las medidas iniciales de tratamiento son los mismos que se aplica en la preeclampsia severa. El tratamiento definitivo del síndrome HELLP es concluir la gestación por vía vaginal o por cesárea, en el más corto tiempo posible, y constituye el aspecto más importante para lograr el control de la enfermedad. Después del parto o la intervención quirúrgica, la paciente debe ser transferida a la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización y manejo agresivo de la hipertensión arterial, trastorno de la coagulación, falla renal y otras disfunciones. Los cuidados intensivos deben continuarse un mínimo de 48 horas, pudiendo extenderse este período en función a la evolución clínica y presencia de otras complicaciones. Si la presión arterial está controlada, la terapia antihipertensiva intravenosa puede ser retirada gradualmente y ser reemplazada con tratamiento oral. Si se ha comenzado el sulfato de magnesio (en caso de eclampsia), debe continuarse por lo menos durante 24 horas y mantener un generoso aporte de fluidos estricto hasta que la diuresis natural ocurra.

El aporte de hemoderivados debe continuarse hasta lograr cohibir el sangrado activo secundario a la CID y la normalización del perfil de coagulación. La existencia de CID en este síndrome es controvertida, ya que TTPa, actividad de protrombina y fibrinógeno son normales, y el hemograma nos revela anemia hemolítica microangiopática. Sin embargo, se ha detectado cifras bajas de fibrinógeno y un aumento de productos de degradación de fibrina (PDF) en 38% en los pacientes con este síndrome, que sugerían CID.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Family Physician. HELLP syndrome and your pregnancy. *Am Fam Phys* 1999; 60: 839-42.
2. Cifuentes, BR. *Obstetricia de alto riesgo*. Cuarta Edición. Colombia: Editorial Aspromédica. 1994: 525, 549-50, 734-5.
3. Diedrich F, Renner A, Rath W, Kuhn W. Lipid hydroperoxides and free radical scavenging enzyme activities in preeclampsia and HELLP syndrome: no evidence for circulating primary products of lipid peroxidation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (1).
4. EsSalud. *Protocolos de atención en emergencias obstétricas y neonatales*. Primera Edición. Lima: Editorial EsSalud. 2001: 69-77.
5. Grennold DD. Síndrome HELLP. *Rev Cortl For* 1999; 10: 37.
6. Hunt CM. Liver disease in pregnancy. *Am Fam Phys* 1999; 59 (4).
7. Ibach AJ. Síndrome de HELLP y coagulopatía. *NEJM* 1999; 340: 1723-32.
8. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW. Maternal mortality associated with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (4).
9. Instituto Materno Perinatal. *Cuidados intensivos de la gestante y del recién nacido: terapia intensiva de la gestante*. Primera Edición. Lima: Editorial INMAPE. 2001.
10. Key WS. Síndrome HELLP. ¿Qué es? Riesgos y estadísticas. *Genther Week* 1999; 156: 6-8.
11. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (6).
12. O'Hara PM. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *Am Fam Phys* 1999; 60 (3).
13. Pérez SA. *Obstetricia*. Segunda Edición. Santiago de Chile Editorial Mediterráneo. 1999; 621.
14. Pitkin RH. *Year Book de Obstetricia y Ginecología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1985: 157-9.
15. Pitkin RM. *Clínica Obstétrica y Ginecología*. Vol III. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1999: 480-95.
16. Pritchler AJ. *Williams Obstetricia*. Tercera edición. Barcelona: Editorial Salvat Editores. 1996: 595-6.
17. Ravetty OT. Síndrome HELLP, una complicación de la preeclampsia. *Rev Post Grad Cat Vía Med* 2001; 103: 29-31.
18. Rubin LE. *Patología*. Primera Edición. Santiago de Chile: Editorial Panamericana. 1990: 709.
19. Whitfield CR. *Clínica de Obstetricia y Ginecología*. México: Editorial Interamericana. 1999: 297-300, 989-92.