



Factor de necrosis tumoral alfa, perfil lipídico y presión arterial en adolescentes embarazadas controladas en el Hospital Materno Infantil “Doctor José María Vargas”. Junio 2013 – diciembre 2014.

Carlena Tahina Navas ¹.

¹Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses. Escuela de Ciencias Biomédicas y tecnológicas. Facultad de Ciencias de la salud. Universidad de Carabobo. carlenanavas@hotmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 10 de Noviembre del 2015 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue correlacionar los niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la presión arterial con el perfil lipídico durante el segundo y tercer trimestre de gestación en adolescentes embarazadas que acuden al Hospital Materno Infantil "Doctor José María Vargas" entre junio de 2013 y diciembre de 2014. En este estudio se evaluaron 22 embarazadas adolescentes, con edades entre 13 a 19 años. Los resultados obtenidos arrojaron que los niveles séricos de TNF- α estuvieron elevados en segundo trimestre (13,03 pg/mL) en comparación con el tercero (12,43 pg/mL) (p

PALABRAS CLAVE: Embarazo adolescente, Tnf- α ., colesterol, Trigliceridos, LDLc, HDLc, VLDLc

TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA , LIPID PROFILE AND BLOOD PRESSURE IN PREGNANT TEENAGERS BEING CONTROLLED AT THE MATERNITY HOSPITAL

SUMMARY

The aim of this study was to correlate serum levels of tumor necrosis factor alpha (TNF α), blood pressure and lipid profiles during the second and third trimester of pregnancy in pregnant adolescents attending the Maternal and Child Hospital "Doctor José María Vargas "it was between June 2013 and December 2014. This study evaluated 22 pregnant adolescents, aged 13-19 years. The results showed that serum TNF- α levels were elevated in second quarter (13.03 pg / mL) compared with the third (12.43 pg / mL) (p

KEY WORDS: Pregnant teenagers, TNF- α ., cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL, VLDL-C

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA, PERFIL LIPÍDICO Y PRESIÓN ARTERIAL EN ADOLESCENTES EMBARAZADAS CONTROLADAS EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL "DOCTOR JOSÉ MARÍA VARGAS". JUNIO 2013 -DICIEMBRE 2014.

INTRODUCCIÓN

El embarazo en la adolescencia puede calificarse como un problema de salud pública. El número de nacimientos de hijos de madres adolescentes asciende a 16 millones cada año en el mundo, con una tasa de 52 partos cada mil adolescentes⁽¹⁾.

Venezuela es el país de Sudamérica con mayor tasa de embarazo adolescente y el tercero de todo el continente. Según datos de la Organización de Naciones Unidas, 91 de cada 1 000 gestantes tiene menos de 18 años. Se presume que la edad media de iniciación sexual en Venezuela se sitúa entre los 12 y 14 años de edad, lo que se une a la aparición de los embarazos precoces. Los riesgos médicos asociados al embarazo en madres adolescentes, tales como enfermedad hipertensiva, anemia, bajo peso al nacer, parto pretérmino, nutrición insuficiente, malformaciones congénitas, entre otras, determinan elevación de la morbilidad materna y aumento estimado de 2 o 3 veces en la mortalidad infantil, cuando se compara con los grupos de edades entre 20 y 29 años. ⁽²⁾

El inicio del embarazo es considerado una fase anabólica, caracterizada por un aumento en la producción hepática de triglicéridos (TG), y la remoción de los TG circulantes resulta en un incremento en los depósitos grasos de los adipocitos maternos; en contraste el último trimestre de embarazo es referido como una etapa catabólica, donde se aumenta la liberación de los ácidos grasos desde los adipocitos debido al estímulo de la lipasa sensible a hormona placentaria.⁽³⁾ Estos cambios metabólicos permiten a la gestante almacenar energía en la primera etapa del embarazo para los altos requerimientos energéticos de la última etapa; como consecuencia de estos cambios el metabolismo lipídico materno está alterado en el embarazo.⁽⁴⁾

En este sentido el colesterol total (CT) aumenta moderadamente, mientras los TG plasmáticos aumentan drásticamente y producen una disminución en la sensibilidad a la insulina al interferir con los mecanismo de transducción de señales del receptor de insulina, produciendo un estado de insulino-resistencia (IR) e inflamación; esto sería un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. La hiperlipidemia en el embarazo puede significar un factor de riesgo para el desarrollo posterior de aterogénesis, pero la hipertrigliceridemia fisiológica del tercer trimestre se distingue de la de tipo aterogénico porque se acompaña de un incremento de la fracción de colesterol ligada a lipoproteínas de alta intensidad (HDL), por lo tanto la condición de riesgo aterogénico es menor. ⁽⁴⁾

Evidencias obtenidas a partir de estudios epidemiológicos, experimentales y genéticos, muestran que los individuos que presentan niveles elevados de colesterol, especialmente el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), tienen un elevado riesgo a desarrollar enfermedad cardiovascular. Los TG altos y las partículas ricas en TG como las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se han asociados a pancreatitis, preeclampsia (PE) y diabetes. Es importante hallar en cada población los niveles normales de los lípidos plasmáticos para determinar cuándo una elevación de los mismo, deja de ser fisiológica y se convierte en un factor de riesgo asociado a desordenes del embarazo o enfermedades cardiovasculares. ⁽⁵⁾

Uno de los factores implicados en el aumento de los lípidos durante el embarazo es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), sustancia que tiene roles determinantes en la fisiología y fisiopatología del desarrollo humano, es producido por monocito/macrófagos, el TNF- α es una citocina proinflamatoria que estimula la fase aguda de la reacción inflamatoria. ⁽⁶⁾

Cuando se sintetizan grandes cantidades de TNF- α , se inhiben la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, lo que produce una acentuada disminución de la presión arterial. Tanto estas proteínas como sus receptores se expresan de manera constitutiva en el trofoblasto veloso. ⁽⁷⁾

Además un subgrupo de abortos recurrentes ha sido relacionado con la deficiencia de TNF- α en el sinciotrofoblasto, mientras que en aparente contradicción, la misma proteína, junto con el interferon gamma (IFN- γ), estimula la apoptosis del citotrofoblasto, función en el cual son antagonizados por el factor de crecimiento epitelial. ⁽⁷⁾

Este mensajero celular también tiene una importante participación en la PE, donde hace énfasis en su capacidad de producir estrés oxidativo, y llega a producir complicaciones

obstétricas como consecuencia de la alteración de los niveles de TNF- α durante el embarazo. Los genes relacionados con la producción del TNF- α han sido asociados con el origen de la PE.⁽⁸⁾

Esta investigación se realiza con la finalidad de correlacionar los niveles séricos de TNF α y la presión arterial con el perfil lipídico durante el segundo y tercer trimestre de gestación en adolescentes embarazadas que acuden al Hospital Materno Infantil “Doctor José María Vargas” teniendo en cuenta que las adolescentes no se encuentran preparadas fisiológicamente en su totalidad para estar embarazadas y que dicha condición puede causar daños irreversibles tanto para la madre como para el feto. Las moléculas evaluadas en este estudio pudieran aportar datos que alerten sobre posibles alteraciones de origen patológico durante la gestación.⁽⁹⁾

MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo correlacional con un diseño de campo transversal, no experimental, no probabilístico, intencionado o dirigido. Realizado en el Hospital Materno Infantil “Doctor José María Vargas” del Municipio Valencia Estado Carabobo, durante el periodo comprendido entre junio 2013 a diciembre 2014.⁽¹⁰⁾

La población del estudio fue constituida por 22 adolescentes embarazadas que asistieron a la consulta de control prenatal, con edades entre 13-19 años, edad gestacional entre 24-28 semanas (2do trimestre) y 34-38 semanas (3er trimestre), sin patología crónica conocida, ni tratamiento, no consumidoras de droga, no fumadoras y no alcohólicas; a las cuales se les aplicó una ficha de recolección de datos (historia clínica) de la cual se extrajeron las variables en estudio a través de una guía de observación con la finalidad de recolectar los datos de identificación de la paciente como, la edad, el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), y antecedentes obstétricos.⁽¹⁰⁾

Por otra parte las pacientes aceptaron voluntariamente participar en este estudio y firmaron el consentimiento informado realizado según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Donde se les informó a las participantes los beneficios y posibles riesgos del mismo, siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, establecido por el Ministerio del Poder Popular para la Ciencia y Tecnología (FONACIT).⁽¹⁰⁾

Procedimiento: Cada una de las mujeres se pesó en una balanza de pie, marca Health-o-Meter, con una precisión de 0,1 kg, descalza y con la menor cantidad de ropa posible, también, se les determinó su talla en centímetros, mediante el uso de una cinta métrica adosada a la pared con una precisión de 0,1 cm, colocada a 50 cm del suelo. Para dicha medición la mujer estuvo descalza y con la cabeza en plano de Frankfort.⁽¹¹⁾

A partir de estas variables se obtuvo el IMC, el cual se calculó dividiendo el peso corporal expresado en kilogramos entre la talla en m² (kg/m²). Se clasificaron las mujeres embarazadas

según su estado nutricional en bajo peso, normal, sobrepeso u obesa utilizando los puntos de corte según Átalah, 1997. ⁽¹¹⁾

Por otra parte utilizando el método auscultatorio a través de un esfigmomanómetro marca Omron® debidamente calibrado, se determinó la presión arterial a las pacientes, estas permanecieron en posición sentada y en reposo durante 5 minutos con el brazo apoyado en la mesa donde se hizo la medición. Se realizaron dos tomas de la PA separadas por intervalos de 5 minutos entre cada toma y se obtuvo la media de las dos medidas.

Se tomó como valor de referencia 70/110 mmHg, para las presiones sistólicas y diastólicas respectivamente.

Posteriormente a cada paciente se le extrajo 10 mL de sangre de la vena antecubital, en horas de la mañana, previo ayuno de 10-12 horas, la muestra se trasvasó a dos tubos de ensayo sin anticoagulante. Después del proceso de coagulación, se centrifugó y se separó el suero. Se determina inmediatamente el perfil lipídico y el resto del suero se colocó en tubos Ependorff y congelado a -70°C, hasta el momento de su análisis, en el cual la muestra de suero fue descongelada para la cuantificación sérica de TNF- α .

Determinación Bioquímica: La determinación analítica del colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos se realizó a través de métodos enzimáticos colorimétricos, hecho por WIENER LAB, empleando un analizador Bt 3000 plus. Se calcularon los índices de Castelli y los niveles de VLDL mediante las formulas correspondientes.

Se consideró como valores de referencia para colesterol ≥ 240 mg/dL Elevado, HDL-c <35 mg/dl Bajo, LDL-c ≥ 130 mg/dl Elevado, triglicéridos ≥ 130 mg/dL Elevado. Con respecto a los índices de Castelli se consideró elevado >4,5 para la relación colesterol/HDL-c y para la relación LDL-c/HDL-c elevado >3,5.

Factor de Necrosis Tumoral Alfa: Para la determinación cuantitativa del TNF- α humano en líquidos biológicos se usó un inmunoensayo (ELISA), basado en la sensibilización de noventa y seis (96) pozos de micro titulación con anticuerpos monoclonales para TNF- α humano, hecho por BioLegend LEGEND Max, donde la muestra analizada fue suero y se consideró elevado aquellos resultado > 15,6 pg/ml.

Análisis estadístico: Se realizaron los análisis estadísticos descriptivos para las distintas variables con el programa SPSS, versión 19.0, la verificación de la normalidad de las mismas se realizará a través de la Prueba Shapiro wilk. Para comparar el promedio de las variables con distribución normal se utilizó la prueba t-student y para las variables con distribución no normal el test Wilcoxon, el cual fue empleado para establecer comparación entre grupos. Se utilizó la correlación de Spearman. El nivel de significancia estadística utilizado $p < 0.005$.

RESULTADOS

En este estudio se evaluaron 22 pacientes embarazadas adolescentes, con edades

comprendidas entre 13 a 19 años, que asistieron a consulta de perinatología en el Hospital Materno Infantil “Doctor José María” Vargas de la Ciudad de Valencia, a las cuales se les determinó durante el segundo y tercer trimestre en semanas específicas, el peso, talla e índice corporal, la presión arterial, los niveles de perfil lipídico y TNF- α .

En cuanto al peso y al IMC se evidenció un aumento de ambos en el tercer trimestre de gestación con respecto al segundo trimestre. (Tabla 1)

Tabla 1. Medidas antropométricas (Peso- IMC).

	PESO	IMC
2 TRIMESTRE	65,15 \pm 11,58	26,86 \pm 3,76
3 TRIMESTRE	68,10 \pm 11,42	28,11 \pm 3,74

De acuerdo a los valores obtenidos en la determinación sérica de TNF- α , se evidenció un descenso en el tercer trimestre al compararlo con el segundo trimestre, tomando en cuenta que la diferencia arrojada no es estadísticamente significativa ($P>0.005$) (Figura 1)

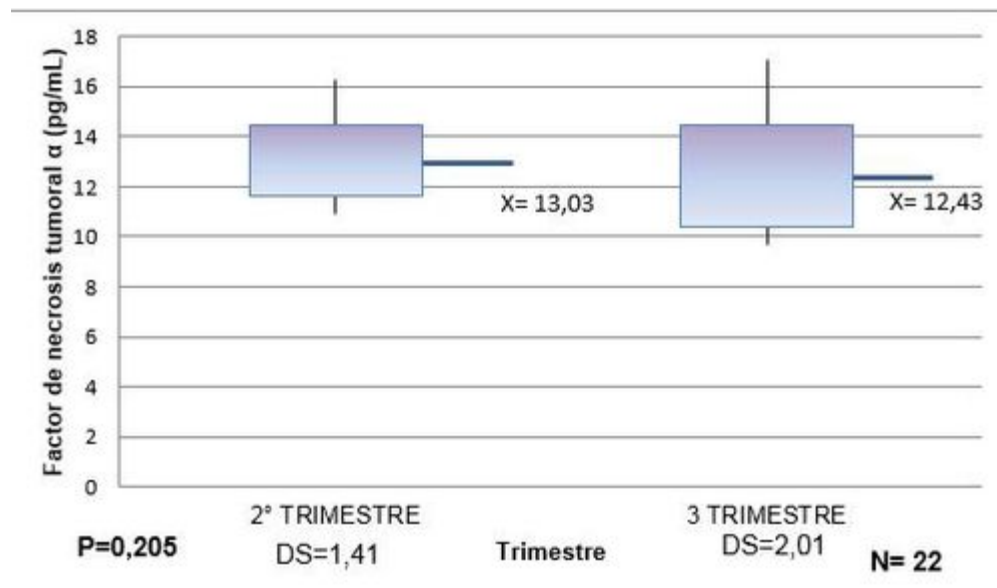


Figura 1. Concentración de TNF- α en el segundo y tercer trimestre de gestación.

En relación al perfil lipídico, se evidenció un aumento del colesterol y triglicéridos en ambos trimestres, con respecto al valor de referencia (colesterol <200mg/dL, triglicéridos <150mg/dL) siendo estadísticamente significativo ($p<0.005$) en el segundo y tercer trimestre. En cuanto a las lipoproteínas, tanto las LDL-c como las HDL-c descendieron en el tercer trimestre donde solo esta última se encontró con valores referenciales (LDL-c <129mg/dL, HDL-c 40-60mg/dL) siendo estadísticamente significativos, mientras que las VLDL-c presentaron un aumento que no fue estadísticamente significativo ($p>0.005$). (Tabla 2)

Tabla 2. Perfil lipídico en segundo y tercer trimestre

	MEDIA	DS	P
COL 2	222,41	47,73	0,000*
COL3	216,95	54,43	
TRIG 2	161,41	51,52	0,009*
TRIG 3	191,77	73,58	
HDL 2	55,73	9,81	0,001*
HDL 3	51,00	11,88	
LDL 2	136,27	41,87	0,000*
LDL 3	129,84	46,89	
VLDL 2	29,97	8,50	0,343
VLDL 3	36,11	11,43	

***p<0.005**

Con respecto a la presión arterial diastólica (PAD), en el tercer trimestre se observó un aumento al ser comparado con el segundo trimestre de gestación, siendo no significativo estadísticamente ($p>0.005$). Por otra parte la presión arterial sistólica (PAS) se mantuvo durante el segundo y tercer trimestre. (Figura 2)

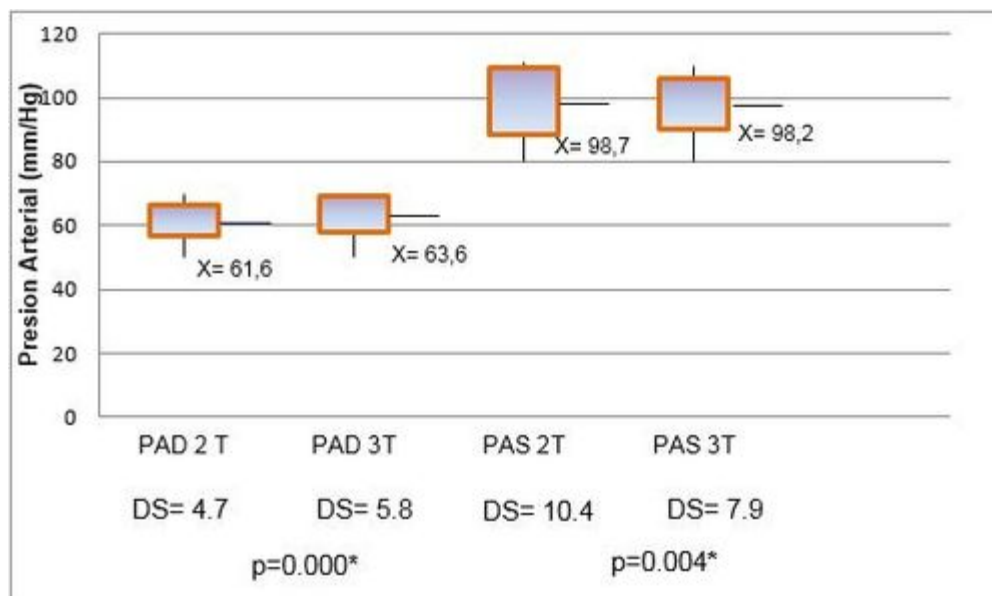


Figura 2. Valores de Presión arterial durante el segundo y tercer trimestre de gestación. *p<0.005
 PAD 2T: presión arterial diastólica segundo trimestre. PAD 3T: presión arterial diastólica tercer trimestre. PAS 2T: presión arterial sistólica segundo trimestre. PAS 3T: presión arterial sistólica tercer trimestre.

De acuerdo a los resultados obtenidos de perfil lipídico, presión arterial y TNF- α se realizó una correlación de todos estos valores en segundo trimestre (Tabla 3) y en tercer trimestre (Tabla 4) dando como resultados valores estadísticamente no significativos ($p>0.005$).

Tabla 3. Correlación entre la presión arterial y TNF- α con las variables en estudio en el segundo trimestre de gestación.

	Col	Tg	HDLc	LDLc	VLDLc	PAD	PAS	TNF- α
C. de correlación PAD	0,369*	0,321	0,355	0,402	0,338		0,690	0,121
Sig	0,091	0,146	0,105	0,064	0,124		0,000*	0,592
C. de correlación PAS	-0,223	0,479	-0,258	0,293	0,413	0,690		0,016
Sig	0,318	0,024	0,247	0,186	0,056	0,000*		0,943
C. de correlación TNF-α	0,054	0,242	0,270*	0,097	0,186	0,121	0,016	
Sig	0,812	0,279	0,225	0,669	0,408	0,592	0,943	

*p<0.005

Tabla 4. Correlación entre presión arterial y TNF con las variables en estudio en el tercer trimestre de gestación.

	Col	Tg	HDLc	LDLc	VLDLc	PAD	PAS	TNF- α
C. de correlación PAD	0,102	0,034	0,419	0,006	-0,008		0,471	-0,062
p	0,653	0,880	0,052	0,980	0,972		0,027	0,783
C. de correlación PAS	0,025	0,388	0,080	0,054	0,398	0,471		0,072
p	0,912	0,074	0,722	0,810	0,067	0,027		0,751
C. de correlación TNF-α	0,042	0,227	-0,312	0,050	0,333	-0,062	0,072	
p	0,853	0,310	0,158	0,825	0,130	0,783	0,751	

*p<0.005

PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. Col: colesterol total. Tg: triglicéridos. HDLc: HDL colesterol. LDLc: LDL colesterol. VLDLc: VLDL colesterol. TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

DISCUSIÓN

El estado nutricional durante el embarazo se refleja en el IMC que influye en el crecimiento fetal y en el peso que tendrá el recién nacido. Los cambios metabólicos que se producen en la madre y en el feto en crecimiento producen en el organismo materno demandas nutricionales adicionales las cuales deben ser satisfechas mediante el aumento de la ingesta de algunos nutrientes.⁽¹²⁾

En el presente estudio se observó un aumento del IMC en tercer trimestre en comparación con el segundo trimestre considerando que las pacientes estaban en un nivel de sobre peso. Los resultados de este estudio fueron similares a los encontrados por Caniuque y col.⁽¹³⁾ Este aumento progresivo se debe al peso del feto en crecimiento, de la placenta y al aumento del tamaño de los órganos de la madre, es decir del útero y las mamas.

Los niveles séricos de TNF- α en este estudio con adolescentes embarazadas se observaron más elevados en segundo trimestre en comparación al tercero pero encontrándose igual dentro de los valores referenciales (>15,6 pg/mL). Este estudio coincide con el realizado por Núñez y col.¹⁴ Estos niveles aumentados en un trimestre más que en el otro se debe a la inflamación de diferentes partes del cuerpo que presentan normalmente las mujeres embarazadas ya que el TNF- α es una citoquina pro-inflamatoria producida por células esenciales en el sistema de defensa inmunitario como son los monocitos. Lo que implica que esta citoquina aumenta sus niveles de tres a cinco veces por encima de lo normal en segundo y tercer trimestre cuando existe un diagnóstico de PE lo que sugiere que esta citoquina es un indicador de dicha patología.⁽¹⁴⁾

Los niveles de triglicéridos, y VLDLc aumentaron en tercer trimestre en comparación con el segundo lo que coincide con un estudio realizado por Gonzales y cols¹⁵ pero a diferencia de su estudio en este disminuyeron los niveles de colesterol, LDLc y HDLc. A pesar de que los niveles de colesterol y LDLc disminuyeron en tercer trimestre se encontraban de igual forma por encima de los valores referenciales (colesterol <200mg/dL, LDLc <129mg/dL), los niveles de HDLc también disminuyeron en tercer trimestre pero se mantuvieron dentro de los valores referenciales (40-60 mg/dL).

Los niveles aumentados de lípidos son normales en el embarazo esto se debe a que toda paciente embarazada presenta cierto grado de resistencia a la insulina lo que promueve la liberación de ácidos grasos libres por parte de los adipocitos, esto permite que haya un incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol, LDLc y VLDLc y niveles séricos más bajos de HDLc.⁽¹⁶⁾

El último trimestre de embarazo es referido como una etapa catabólica, donde se aumenta la liberación de los ácidos grasos desde de los adipocitos debido al estímulo de la lipasa sensible a hormona placentaria es por esto que los Triglicéridos, y VLDLc aumentan sobre sus valores referenciales a medida que transcurren los trimestres.⁽¹²⁾

En nuestra investigación se observaron valores normales de presión arterial en el segundo y tercer trimestre de gestación al igual que en el estudio de Camacho y cols.⁽¹⁷⁾

No hubo correlación entre el TNF- α y la presión arterial ni entre el TNF- α con el perfil lipídico, esto ocurrió tanto en el segundo trimestre como en el tercero. Esto se asemeja a estudios realizados por Kupferminc y col ⁽¹⁸⁾ donde no encontraron relación entre el TNF- α y presión arterial en embarazadas sanas, al igual que Reyna y col, si no que encontraron diferencias significativas en embarazadas con preeclampsia. Esto puede deberse a que en mujeres sanas, se piensa que el TNF- α modula el crecimiento e invasión del trofoblasto en las arterias espirales, pero en bajas concentraciones de este factor puede contribuir a la invasión placentaria anormal, daño de las células endoteliales y estrés oxidativo. ⁽¹⁹⁾ Por el contrario Schiff y col no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de TNF-alfa de pacientes con preeclámpsia y controles sanos, pero reportan que los valores de la citocina son inferiores, tanto en plasma fetal como materno, cuando existe restricción intrauterina del crecimiento del feto de causa indeterminada. ⁽²⁰⁾

En relación al perfil lipídico este trabajo difiere de lo estudiado por Reyna y col quienes indican que diferentes datos sugieren que el TNF- α contribuye a las alteraciones endoteliales y a la dislipidemia que caracteriza a la preeclapmsia⁽¹⁹⁾.

Durante la gestación ocurren alteraciones complejas en el metabolismo, los rangos de concentración obtenidos en la determinación de las diferentes moléculas en estudio, durante ambos trimestres reflejan una ligera elevación, lo cual podría representar un cambio fisiológico propio del embarazo o por el contrario el inicio de una alerta que predice complicaciones a futuro. Por lo tanto es importante el monitero adecuado y constante durante los diferentes trimestres de gestación para obtener información que nos oriente a establecer cuando una elevación de los mismos deja de ser fisiológica y se convierte en un factor asociado a enfermedades o desordenes del embarazo.

Conclusión

Los niveles séricos de TNF- α estuvieron elevados en segundo trimestre en comparación con el tercero, los triglicéridos y VLDLc aumentaron a medida que avanzaban los trimestres, el colesterol y las HDLc y LDLc disminuyeron en el tercer trimestre por debajo de los valores del segundo trimestre y la presión arterial aumentó en el tercer trimestre en comparación con el segundo trimestre de embarazo. No se encontró correlación en el segundo y tercer trimestre de gestación entre TNF α y perfil lipídico, así como tampoco entre presión arterial y perfil lipídico en adolescentes embarazadas que acudieron al Hospital Materno Infantil "Doctor José María Vargas" entre junio de 2013 y diciembre de 2014.

REFERENCIAS

1. Mancilla J. Embarazo en adolescentes: Vidas en riesgo. Perinatol Reprod Hum. 2012; 26(1): 05-07.
2. Fleites N, Álvarez Y., González I, Díaz J. Intervención educativa sobre embarazo en la adolescencia. Consejo Popular San Francisco. Venezuela.MediSur. 2015; 13(2): 248-253.

3. Osorio J. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2000; 51:113-7
4. Ywaskewycz L, Bonneau G, Castillo M, Lopez D, Pedrozo W. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. Rev Chil Obstet Ginecol. 2010; 75 (4): 227-233. Disponible en <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262010000400003>. Consultado Mayo 13, 2013.
5. Rached De Paoli I, Azuaje A, Henriquez G. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. An Venez Nutr. 2002; 15: 11-7.
6. Villasmil E, Montilla J, Villasmil N, Cepeda D, Bolívar J. Concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con preeclampsia a término y pretérmino. MedULA: revista de la Facultad de Medicina. 2012; 27(2): 104-108.
7. Abbas A, Lichtman A, Pillai s. Inmunología Celular y Molecular. 7ma edición. España. Elseiver. 2012.
8. González J, Vera C, Adrián T. Determinación de las Concentraciones Séricas del Factor de Necrosis Tumoral y de sus Receptores Solubles en Embarazadas Normales y Preeclámpticas. Invest Clin. 2001; 42(3).
9. Carter J, Ladhani A, Ricca L, Valeriano J, vasey K. Evaluación de la seguridad de antagonistas del factor de necrosis tumoral durante el embarazo. R. de Reumatología. 2008; 36 (3): 635-641. Disponible en <http://jrheum.org/content/36/3/635.short>. Consultado junio 6, 2013.
10. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio M. Metodología de la Investigación. 5ª Ed. México. Mc Graw Hill. 2010.
11. Atalah E, Castillo C, Castro R. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. Rev Med Chil. 1997; 125: 1429-1436.
12. Rojas D, Rojas J, Navas C, González D. Correlación entre leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en gestantes normoglicémicas. Avances en ciencias de la salud 2013; 2: 38-42.
13. Caniuqueo A, Fernandez J, Quiroz G, Rivas R. Cinética de la marcha, balance postural e índice de masa corporal durante el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo. Rev Peru Ginecol Obstet. 2014; 60(2): 109-116.
14. Núñez J, Charles S, Romero T, Núñez L, Montiel I, Boscan L, Boccechiampe E. Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores soluble en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclampsia. Gac Med Caracas. 2010; 109 (3): 352-360.
15. González D, Vásquez E, Romero E, Rolón J, Troyo R, Hidalgo J. Composición corporal y perfil de lípidos en mujeres en el tercer trimestre del embarazo. Ginecol Obstet Mex. 2014; 82: 207-215.
16. Sosa P, Salinas L, Corella I. Dislipidemia en el síndrome de preeclampsia. Corsalud. 2013; 5 (2): 221-225.

17. Camacho J, Castaño J, Chaves J, Correa J, Giraldo J, Lozana J. Evolución de la tensión arterial durante la gestación, en gestantes sanas inscritas en el programa de control prenatal de una entidad del primer nivel de atención en Manizales, Colombia. Archivos de medicinas. 2014; 14(02): 1657-320X.
18. Kupferminc M, Peaceman A, Wigton T, Tamura R, Rehnberg K, Socol M. Immunoreactive tumor necrosis factor-alpha is elevated in maternal plasma but undetected in amniotic fluid in the second trimester. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171:976-9
19. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Perozo-Romero J. Concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. Clin Invest Ginecol y Obstet. 2012; 39(6): 236-240.
20. Chiff E, Friedman S, Baumann P, Sibai B, Romero R. Tumor necrosis factor-alpha in pregnancies associated with preeclampsia or small-for-gestational-age newborns. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170:1224-9.