



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Estudio de factores bioquímicos, antropométricos y séricos durante la gestación en una cohorte de tipo longitudinal en el Hospital Engativá, Bogotá

Natalia Elvira Poveda Rey

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Maestría en Bioquímica

Bogotá, Colombia

2016

Estudio de factores bioquímicos, antropométricos y séricos durante la gestación en una cohorte de tipo longitudinal en el Hospital Engativá, Bogotá

Natalia Elvira Poveda Rey

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Bioquímica

Director:

Ph.D., Jorge Eduardo Caminos Pinzón

Codirector:

MD., Alejandro Antonio Bautista Charry

Grupo de Investigación:

Endocrinología y Nutrición Básicas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Maestría en Bioquímica

Bogotá, Colombia

2016

(Dedicatoria o lema)

Lo que importa verdaderamente en la vida no son los objetivos que nos marcamos, sino los caminos que seguimos para lograrlo.

Peter Bamm

Lo hermoso de aprender es que nadie puede arrebatárnoslo.

Agradecimientos

Un agradecimiento al grupo interdisciplinario de profesionales (profesores, médicos, bacteriólogas, trabajadora social, enfermeras, estadísticos) que participaron en el desarrollo del presente estudio longitudinal. Así mismo al hospital Engativá y a todo el grupo de mujeres que voluntariamente decidieron participar en el estudio.

Agradezco a la vida por permitirme aprender nuevas experiencias y por haber tenido la oportunidad de recibir educación de muy alta calidad.

Agradezco a mis profesores por su guía y por enseñarme a pensar, analizar y criticar con argumentos. Desde luego la maestría ha hecho eco no sólo en mi formación académica y profesional, sino también en mi vida. Un agradecimiento a mis compañeros, de quienes me llevo grandes recuerdos y de quienes aprendí muchas cosas.

Finalmente, un agradecimiento muy especial a mis padres, a mi familia y a mis amigos. Gracias por su apoyo incondicional, ya que este tipo de logros realmente valen la pena cuando los comparto con ustedes.

Resumen

Durante la gestación, en la mujer se producen profundos cambios adaptativos a nivel fisiológico y antropométrico, lo cual indica que los parámetros de atención en salud primaria y a nivel clínico basados en muestras de mujeres no gestantes sanas no necesariamente son útiles para tomar decisiones de atención en salud durante la gestación. Por lo tanto, el presente estudio tiene como fin describir algunos de estos cambios a lo largo de la gestación, así como se plantea definir intervalos de referencia fisiológicos de variables antropométricas, bioquímicas y clínicas durante el embarazo.

Metodología: el presente trabajo tiene dos componentes metodológicos, el primero es un estudio observacional longitudinal tipo cohorte y el segundo un estudio de casos y controles anidado en la cohorte longitudinal. El estudio parte de una muestra longitudinal de 440 mujeres gestantes aparentemente sanas que asistieron al Hospital Engativá en la ciudad de Bogotá, quienes aceptaron participar en el estudio. En el primer componente, se seleccionaron dentro del grupo de referencia 142 mujeres con embarazos de curso normal y se contó además con un grupo control de 47 mujeres no gestantes sanas. Se establecieron intervalos de referencia fisiológicos para cada variable en tres periodos de la gestación y a los tres meses postparto, al igual que se construyeron curvas de distancia para cada variable de acuerdo a la edad gestacional. En el segundo componente, se describen los cambios del biomarcador sérico adiposina a lo largo de la gestación, para lo cual se incluyeron como controles 54 mujeres con embarazos de curso normal y las 47 mujeres no gestantes y como casos 18 mujeres gestantes que desarrollaron preeclampsia.

Resultados: se reportan los intervalos de referencia y curvas de distancia para las siguientes variables: índice de masa corporal (IMC), proteína C reactiva, glucosa, insulina, índice HOMA-IR, perfil lipídico y tensiones arteriales durante los tres trimestres de la gestación, así como a los 3 meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes. Se observa que los datos de todas las variables muestran diferencias estadísticamente significativas en algún periodo de la gestación o incluso a lo largo de toda la gestación en comparación con el grupo de mujeres no gestantes y los datos postparto. Además, se muestra que los niveles séricos de adiposina son más bajos en las mujeres gestantes sanas cuando se comparan con los niveles de las mujeres no gestantes; sin embargo, tales niveles aumentan en el periodo postparto. Asimismo los niveles séricos de adiposina son significativamente altos en el tercer periodo de gestación en las mujeres con preeclampsia.

Conclusiones: este estudio piloto contribuye al conocimiento de la fisiología de la gestación y presenta una propuesta de intervalos fisiológicos de referencia y curvas de distancia de variables antropométricas, bioquímicas y clínicas a lo largo de la gestación, los cuales podrían convertirse en una futura herramienta usada como referente para

identificar aquellas mediciones que se alejan de la distribución de referencia como una posible alerta temprana de algún tipo de anormalidad en la mujer gestante.

Palabras clave: gestación, fisiología, intervalos de referencia, curvas de distancia, adiposina

Abstract

During pregnancy, profound maternal adaptive changes occur at a physiological and anthropometric level. This suggests that the usual clinical parameters utilized in primary health care based on samples of healthy non-pregnant women are not necessarily useful to take make clinical decisions during pregnancy. Therefore, this study aims to describe some of these changes throughout gestation and define reference intervals of physiological, anthropometric, biochemical and clinical variables during pregnancy.

Methodology: This paper consists of two methodological components. The first is a longitudinal observational cohort study and the second a nested case-control study in the longitudinal cohort. The study is a longitudinal sample of 440 apparently healthy pregnant women who attended the Engativa Hospital in Bogota and agreed to participate in the study. The first component included 142 women who were selected in the reference sample group with a normal pregnancy course and an additional control group of 47 healthy non-pregnant women. A physiological reference interval for each variable was established in the three periods of pregnancy and three months postpartum. Distance curves for each variable according to gestational age were built. In the second component, the changes in serum biomarker adiposin were determined throughout gestation in a sample of 54 women with normal pregnancies and 47 nonpregnant women as controls and as cases 18 pregnant women who developed preeclampsia.

Results: The reference intervals and distance curves for the following variables are reported: body mass index (BMI), C-reactive protein, glucose, insulin, HOMA-IR index, lipid profile and blood pressures during the three trimesters and at 3 months postpartum and in the nonpregnant group. It should be noted that all variables show statistically significant differences at some period of gestation or even throughout pregnancy compared to nonpregnant group and postpartum data. Also, serum levels of adiposin are lower in healthy pregnant women when compared with levels nonpregnant women; however, such levels increase in the postpartum period. Adiposin serum levels are significantly higher in the third period of gestation in women with preeclampsia.

Conclusions: This pilot study contributes to the understanding of the physiology of gestation and presents a proposal for physiological reference intervals and distance curves of anthropometric, biochemical and clinical variables throughout gestation. This could become a future tool used as a reference to identify those measurements that deviate from the reference distribution. In practice, it could be used as a possible early warning of clinical abnormalities in pregnant women.

Keywords: Pregnancy, physiology, reference intervals, distance curves, adiposin

Contenido

	Pág.
Resumen	VIII
Lista de figuras	XIV
Lista de tablas	XV
Lista de tablas suplementarias	XVI
Lista de Símbolos y abreviaturas	XVII
Introducción	18
1. Marco conceptual	20
1.1 Fisiología de la gestación	20
1.1.1 Adaptaciones endocrinas	21
1.1.2 Adaptaciones fisiológicas	22
1.1.3 Adaptaciones inmunológicas.....	23
1.2 Características de las variables bioquímicas, antropométricas y clínicas durante la gestación	24
1.2.1 Adaptaciones metabólicas y bioquímicas	24
1.2.2 Perfil lipídico.....	25
1.2.3 Glucosa e insulina	27
1.2.4 HOMA (Homeostasis Model Assessment).....	27
1.2.5 Proteína C Reactiva	28
1.2.6 Peso materno e índice de masa corporal (IMC)	29
1.2.7 Presión Arterial.....	31
1.3 Intervalos de referencia y límites de decisión clínica.....	32
1.4 Curvas	34
1.5 Biomarcador sérico.....	34
1.5.1 Sistema del complemento y adipina/factor D.....	35
1.5.2 Sistema del complemento en la gestación	36
1.5.3 Preeclampsia y sistema del complemento.....	36
1.5.4 Adipina y control metabólico.....	38
2. Antecedentes	39
2.1 Peso materno	39
2.2 Variables bioquímicas.....	43
2.3 Presión arterial	44

3. Problema.....	45
3.1 Planteamiento del problema	45
3.2 Formulación.....	48
3.3 Pregunta de investigación.....	49
3.4 Hipótesis.....	49
4. Justificación	50
5. Objetivos.....	52
5.1 Objetivo general.....	52
5.2 Objetivos específicos.....	52
6. Metodología.....	53
Componente 1.....	53
6.1 Consideraciones éticas.....	53
6.2 Sujetos y métodos	54
6.2.1 Tipo y diseño del estudio.....	54
6.2.2 Universo, población y muestra	54
6.2.3 Selección de pacientes	55
6.2.4 Mediciones.....	57
6.2.5 Toma de muestras sanguíneas y ensayos de laboratorio.....	57
6.2.6 Variables de análisis	58
6.2.7 Análisis estadístico.....	60
Componente 2.....	61
6.3 Sujetos y métodos	61
6.3.1 Tipo y diseño del estudio.....	61
6.3.2 Universo, población y muestra	61
6.3.3 Casos y controles.....	62
6.3.4 Criterios de inclusión, exclusión, mediciones, toma de muestras sanguíneas y ensayos de laboratorio	63
6.3.5 Variables de análisis	63
6.3.6 Medición sérica de adipina, leptina y factores anti y pro-angiogénicos (endoglina, sFLT1 y PIGF)	63
6.3.7 Análisis estadístico.....	65
7. Resultados.....	66
7.1 Selección de embarazos de curso normal-Individuos de referencia.....	66
7.2 Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas durante la gestación, el postparto y en el grupo de mujeres no gestantes	68
7.2.1 Mujeres gestantes adultas	68
7.2.2 Mujeres gestantes adolescentes	77
7.2.3 Comparación de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas entre mujeres gestantes adultas y mujeres gestantes adolescentes	77
7.3 Intervalos de referencia fisiológicos	79
7.4 Curvas de distancia	81
7.5 Biomarcador sérico-Adipina	87
7.5.1 Características de los casos y controles.....	87
7.5.2 Niveles séricos de adipina y leptina en los diferentes grupos de estudio	90
7.5.3 Comparación entre mujeres con embarazos de curso normal y mujeres gestantes con preeclampsia	91

7.5.4	Correlaciones entre los grupos de estudio	96
8.	Discusión.....	100
8.1	Componente 1: intervalos de referencia fisiológicos y curvas de distancia ..	100
8.1.1	Selección de individuos de referencia	100
8.1.2	Comportamiento de las variables y comparación de las mismas entre los grupos de estudio (mujeres gestantes, postparto y mujeres no gestantes)	101
8.1.3	Comparación entre mujeres gestantes adultas y mujeres gestantes adolescentes	106
8.1.4	Intervalos de referencia fisiológicos.....	107
8.1.5	Curvas de distancia.....	110
8.2	Componente 2: Biomarcador sérico adipina.....	112
8.2.1	Niveles séricos de adipina a través de la gestación y correlación con el peso y el índice de masa corporal (IMC).....	112
8.2.2	Regulación hormonal y niveles de adipina a través de la gestación	114
8.2.3	Niveles de adipina, leptina y factores angiogénicos (pro y anti) en mujeres con preeclampsia y complemento.....	115
8.2.4	Correlación entre el índice de masa corporal (IMC), la glucosa, el colesterol, la presión arterial y los niveles séricos de adipina a través de la gestación en mujeres que desarrollaron preeclampsia	117
9.	Conclusiones y recomendaciones.....	119
9.1	Conclusiones	119
9.2	Recomendaciones	120
A.	Anexo: Tablas suplementarias componente 1	123
B.	Anexo: Tablas suplementarias componente 2.....	133
	Bibliografía	134

Lista de figuras

Pág.

Figura 1. Comportamiento del índice de masa corporal (IMC) durante los tres trimestres de la gestación en mujeres adultas, tres meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes.....	69
Figura 2. Presión arterial durante la gestación en mujeres adultas, 3 meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes.....	71
Figura 3. Niveles séricos de proteína C reactiva, glucosa, insulina e índice HOMA-IR durante los tres trimestres de la gestación en mujeres adultas, 3 meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes.....	72
Figura 4. Perfil lipídico durante la gestación en mujeres adultas, 3 meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes.....	74
Figura 5. Curva de distancia (percentiles 2,5 al 97,5) del Índice de Masa Corporal (IMC) según la edad gestacional en mujeres adultas.....	81
Figura 6. Curvas de distancia (percentiles 2,5 al 97,5) de la presión sanguínea según la edad gestacional en mujeres adultas.....	83
Figura 7. Curvas de distancia (percentiles 2,5 al 97,5) de la proteína C reactiva, glucosa, insulina e índice HOMA-IR según la edad gestacional en mujeres adultas.....	84
Figura 8. Curvas de distancia (percentiles 2,5 al 97,5) de los componentes del perfil lipídico según la edad gestacional en mujeres adultas.....	85
Figura 9. Niveles séricos de adiposina a lo largo de la gestación comparados con los niveles tres meses postparto y con un grupo de mujeres no gestantes en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual.....	90
Figura 10. Niveles séricos de leptina durante la gestación, tres meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes durante las fases folicular y lútea del ciclo menstrual....	91
Figura 11. Niveles séricos de adiposina en mujeres con embarazos de curso normal comparados con los niveles de mujeres con preeclampsia a lo largo de la gestación.....	94
Figura 12. Niveles séricos de leptina en mujeres con embarazos de curso normal comparados con los niveles de mujeres con preeclampsia a lo largo de la gestación. ...	95
Figura 13. Diagramas de dispersión de las variables antropométricas/clínicas correlacionadas con los niveles séricos de adiposina en los grupos de mujeres no gestantes y mujeres con embarazos de curso normal durante la gestación y tres meses postparto.....	97
Figura 14. Diagramas de dispersión de las variables antropométricas/clínicas correlacionadas con los niveles séricos de adiposina en el grupo de mujeres gestantes que desarrollaron preeclampsia	99

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Características de las mujeres gestantes adultas y de sus recién nacidos.....	67
Tabla 2. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas del grupo de mujeres no gestantes.....	68
Tabla 3. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas de las mujeres no gestantes y de las mujeres gestantes adultas en los diferentes trimestres de la gestación como a los tres meses postparto.....	75
Tabla 4. Comparación de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas entre mujeres gestantes adultas y mujeres gestantes adolescentes.....	78
Tabla 5. Intervalos de referencia fisiológicos durante los tres trimestres de la gestación en mujeres adultas.....	80
Tabla 6. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas y niveles séricos de adipina en las mujeres con embarazos de curso normal.....	88
Tabla 7. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas y niveles séricos de adipina en las mujeres gestantes con preeclampsia.....	89
Tabla 8. Comparación de variables antropométricas, clínicas, y bioquímicas y niveles séricos de adipina a través de la gestación entre las mujeres con embarazos de curso normal y las mujeres con preeclampsia.....	92
Tabla 9. Correlaciones parciales univariadas entre adipina y variables antropométricas, clínicas, bioquímicas y séricas (leptina).....	98

Lista de tablas suplementarias

	Pág.
Tabla suplementaria 1. Características de las mujeres gestantes adolescentes y de sus recién nacidos.....	123
Tabla suplementaria 2. Valores p de las hipótesis de diferencia entre las medianas del grupo de mujeres no gestantes y los diferentes trimestres de gestación en las mujeres adultas.	124
Tabla suplementaria 3. Valores p de las hipótesis de diferencia entre medianas en los diferentes trimestres y 3 meses postparto en el grupo de mujeres gestantes adultas.....	125
Tabla suplementaria 4. Magnitudes y porcentajes de cambio de cada variable al efectuar la comparación entre los diferentes periodos de gestación en las mujeres adultas y el grupo de mujeres no gestantes.	126
Tabla suplementaria 5. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas de las mujeres no gestantes y las mujeres gestantes adolescentes en los diferentes periodos de la gestación y a los tres meses postparto.....	127
Tabla suplementaria 6. Valores p de las hipótesis de diferencia entre las medianas del grupo de mujeres no gestantes y los diferentes periodos de gestación en las mujeres adolescentes.	128
Tabla suplementaria 7. Valores p de las hipótesis de diferencia entre medianas en los diferentes periodos de gestación y 3 meses postparto en el grupo de mujeres gestantes adolescentes.....	1289
Tabla suplementaria 8. Valores de los percentiles para cada variable en tres periodos de la gestación en mujeres adultas, tres meses postparto y en mujeres no gestantes.	130
Tabla suplementaria 9. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas y niveles séricos de adiposina en el grupo de mujeres no gestantes.	133

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura Término

ASP	Acylation stimulating protein
c-HDL	Colesterol de alta densidad
c-LDL	Colesterol de baja densidad
c-VLDL	Colesterol de muy baja densidad
CRP	Proteína C reactiva
Eng	Endoglina
HOMA	Homeostasis model assessment
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica
IMC	Índice de masa corporal
INS	Instituto Nacional de Salud
IOM	Instituto de Medicina de los Estados Unidos
ODM	Objetivos de desarrollo del milenio
ODS	Objetivos de desarrollo sostenible
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PDSP	Plan Decenal de Salud Pública
PIGF	Factor de crecimiento placentario
RNA	Ácido ribonucleico
sFLT1	sFMS-related tyrosine kinase 1 o también conocido como el receptor 1 soluble del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF R1)
SIVIGILA	Sistema de vigilancia epidemiológica
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

Unidades Término

dL	decilitros
kg	kilogramos
kg/m ²	kilogramos sobre metros al cuadrado
m	metros
mg	miligramos
mL	mililitros
mmHg	milímetros de mercurio
L	litros
ng	nanogramos
pg	picogramos
uUI	microUnidades Internacionales

Introducción

A partir de este año, se da inicio a la agenda de los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2016-2030, acordados por los países miembros de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), que esperan seguir reduciendo las tasas de mortalidad y morbilidad materna a nivel global y regional (1). Una de las estrategias es la planeación de programas enfocados al apoyo y cuidados preventivos a la mayoría de las mujeres que esencialmente son sanas, para que puedan tener gestaciones sin complicaciones, pero a la vez poder reconocer de manera temprana los embarazos de alto riesgo con el fin de poder aplicar intervenciones apropiadas y a tiempo (2).

Se sabe que durante la gestación, en la mujer se producen cambios adaptativos a nivel fisiológico, metabólico y antropométrico, necesarios para las demandas del desarrollo fetal y la lactancia. Estos cambios propios de la gestación hacen que la mujer gestante sea sustancialmente diferente de la mujer no gestante, lo cual puede llevar a que la interpretación de resultados de variables (bioquímicas, clínicas y antropométricas) que se miden en la gestación puedan llegar a ser erróneamente interpretados, conduciendo en muchos casos a la toma de acciones terapéuticas innecesarias y/o potencialmente peligrosas para la madre y/o el feto.

El presente trabajo está enmarcado en el proyecto de investigación denominado “Valores de biomarcadores séricos en la predicción del desenlace materno-perinatal de la gestante y su evolución a seis meses”, cuyo objetivo era evaluar el valor de algunos biomarcadores séricos, antropométricos y de imágenes diagnósticas, obtenidos durante diferentes periodos de la gestación. Este estudio observacional-longitudinal se llevó a cabo entre mayo de 2012 y octubre de 2015, y como resultado se obtuvo una base de datos con los registros de 440 gestantes atendidas en el Hospital Engativá, Bogotá.

Por lo tanto, en la presente tesis de maestría se analizaron los datos de esa cohorte longitudinal y se seleccionaron 142 mujeres con embarazos de curso normal, a partir de las cuales se establecieron intervalos fisiológicos de referencia y curvas de distancia para las variables de índice de masa corporal (IMC), presiones arteriales, glucosa, insulina, índice HOMA, proteína C reactiva (CRP) y componentes del perfil lipídico (colesterol total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos); variables de gran importancia clínica e impacto en la atención primaria en salud de las mujeres en estado de gestación.

Además, se analizó un biomarcador sérico a lo largo de la gestación humana. La elección de este biomarcador resultó de un estudio paralelo en modelo animal de rata, que llevó a cabo una integrante del grupo de investigación como parte de su tesis de doctorado. En este estudio previo, por medio de RNA-seq y análisis bioinformático se determinó la expresión diferencial de un gran número de genes durante diferentes periodos de la

gestación en modelo animal de rata. Uno de los genes detectado y con expresión diferencial, se traduce en la proteína adiposina. Por lo tanto en el presente trabajo se estudió el perfil sérico de adiposina en humano a lo largo de la gestación, en un estudio de casos y controles (mujeres gestantes sanas vs mujeres gestantes que desarrollaron preeclampsia) anidado en la cohorte de tipo longitudinal.

De esta manera, con estos dos abordajes metodológicos, se espera contribuir tanto al conocimiento de la fisiología de la gestación como al mejoramiento de la atención de la mujer gestante tanto en el contexto clínico como de atención primaria en salud con una herramienta sencilla y que facilita la interpretación de las variables de rutina que se miden a lo largo del embarazo. Acciones que se enmarcan dentro de la nueva agenda de objetivos y metas respecto a la salud materna.

1. Marco conceptual

1.1 Fisiología de la gestación

La fisiología de la mujer es altamente compleja, presentando cambios continuos desencadenados por las variaciones hormonales que comienzan desde la segunda fase del ciclo menstrual posterior a la ovulación. Cambios que se reconocen como fundamentales para el desarrollo de un nuevo individuo, puesto que el embarazo se considera como una fase progestacional hipermagnificada sostenida¹. Por lo tanto, luego de la formación del gameto, el cuerpo de la mujer experimenta una serie de cambios fisiológicos que posibilitan el desarrollo embrionario y posteriormente el desarrollo fetal. Esta serie de cambios fisiológicos abarcan modificaciones a nivel endocrino, metabólico, inmune y anatómico con la presencia conjunta de mecanismos contra-reguladores que evitan que la mujer sana presente algún riesgo. En tanto, cuando dichos mecanismos de contra-regulación y protección se afectan o alteran, se originan diversas patologías poniendo en riesgo la vida y salud tanto de la madre como del feto. De ahí la gran importancia de describir y conocer la fisiología de la gestación con el fin de entender y relacionar dichos cambios con el desenlace materno-perinatal.

Las adaptaciones durante el embarazo, empiezan con la implantación y el mantenimiento de la gestación temprana, la modificación de la fisiología materna para el soporte de una adecuada nutrición al feto en desarrollo y finalmente la preparación para el parto y posterior lactancia (3). En el primer trimestre es fundamental que se generen diferentes procesos como la decidualización, la implantación del embrión, la placentación y la adaptación vascular (remodelación de las arterias uterinas) (4); pasos necesarios para que se establezca la gestación de manera exitosa. El desarrollo y remodelación de los vasos sanguíneos placentarios, son procesos esenciales para una gestación exitosa; sin embargo, es probable que la gestación dependa de al menos tres procesos vasculares diferentes: 1) adecuada angiogénesis y vascularidad uterina al momento de la implantación; 2) desarrollo y expansión de la vasculatura vellositaria tan pronto se ha dado la implantación y 3) remodelación de la circulación uterina materna cerca de la interface materno-perinatal (5).

Durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo, la estructura de la placenta se adapta a sus funciones cerca al término. En esta etapa final las vellosidades se componen principalmente de capilares fetales con un estroma de soporte disperso con una interfase membranosa extremadamente delgada entre la circulación materna y fetal, puesto que se reduce el número de citotrofoblastos y la capa sincitial se vuelve delgada y apenas visible.

¹ Definición dada por el Profesor Alejandro Bautista. MD, Gineco-obstetra. Universidad Nacional de Colombia, 2016.

En contraste a las vellosidades de la placenta temprana, donde los trofoblastos eran abundantes como parte de una capa continua de citotrofoblastos basales. Este arreglo estructural al final de la gestación se hace importante ya que facilita el transporte de compuestos como hormonas y sus precursores a través de la interfase materno-fetal (3). En este sentido, el transporte placentario de nutrientes y metabolitos se clasifica en tres categorías: difusión simple, difusión facilitada y transporte activo (6).

1.1.1 Adaptaciones endocrinas

Paralelo a los cambios desencadenados por la implantación del óvulo fertilizado y el inicio del desarrollo fetal, existe una regulación hormonal que se activa e interviene para que se dé la aparición de esta serie de cambios fisiológicos y se mantenga la gestación.

Una de las principales hormonas que contribuye a la aparición de tales cambios, es la progesterona, la cual es liberada por el cuerpo lúteo de manera normal en la segunda fase del ciclo menstrual posterior a la ovulación, y durante las primeras 10 semanas de gestación hasta que se da la formación de la placenta (7). La progesterona prepara al útero para la recepción y desarrollo del óvulo fertilizado (implantación), participa en la diferenciación endometrial desde una etapa proliferativa hasta una etapa secretoria, promueve la decidualización endometrial y tiene un papel en la inhibición de las respuestas inmunes maternas involucradas en el rechazo fetal debido a la presencia de antígenos paternos (4,7,8). Además, esta hormona ejerce funciones importantes como la inhibición de la contractibilidad del músculo liso, la disminución en la formación de prostaglandinas con el fin de mantener la quiescencia miometrial y la prevención del surgimiento de las contracciones uterinas propias del parto (3).

Del mismo modo, la placenta se convierte en la principal fuente de estrógenos circulantes - estrona, estradiol y estriol - que actúan sobre los órganos reproductivos maternos, incluyendo senos, útero, cérvix y vagina (4). Además de las hormonas esteroideas, se encuentran gran variedad de hormonas proteicas que cumplen diversas funciones pero que convergen en el sostenimiento de la gestación. Dentro de éstas se pueden mencionar, el lactógeno placentario (hPL), la gonadotropina coriónica humana (hCG), la adrenocorticotropina (ACTH), la variante de la hormona de crecimiento (GH-V), la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-rP), la calcitonina, la relaxina, la inhibina, la activina, el péptido natriurético atrial, la hormona liberadora de tirotropina (TRH), la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la somatostatina, la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), la α -fetoproteína, la prolactina y otras proteínas de la decidua (7).

Por otro lado, se ha establecido que en general hay cambios a nivel del eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal, necesarios para la regulación de diversas funciones. A nivel hipotálamico, las hormonas liberadoras aumentan y hay una producción adicional por parte de la placenta la cual segrega la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (9). A nivel hipofisiario, los lóbulos de la glándula pituitaria aumentan tres veces de tamaño; en el lóbulo anterior hay hiperplasia e hipertrofia de las células lactotropas durante el embarazo, las cuales se especializan en producir prolactina, hormona que aumenta a medida que la gestación progresa en preparación para la lactancia (9). Así mismo, la liberación de tirotropina (TSH-Hormona estimulante de la tiroides) por parte de la pituitaria anterior disminuye transitoriamente en

el primer trimestre como resultado del creciente aumento de la gonadotropina coriónica humana (HCG), la cual es estructuralmente similar a la TSH y tiene propiedades estimulantes sobre la glándula tiroides. Debido a que los estrógenos provocan un aumento de dos veces en la síntesis de la globulina fijadora de tiroxina desde el hígado, los niveles circulantes de tiroxina total (T4) y triyodotironina (T3) aumentan (10).

Por su parte, la glándula pituitaria posterior libera hormona antidiurética (ADH) y oxitocina. La primera sufre un aclaramiento incrementado en la placenta, que produce aminopeptidasa cisteína con actividad vasopresinasa y oxitocinasa. La segunda, aumenta continuamente a través de la gestación, está involucrada en el proceso del parto y en la eyección de la leche en el periodo postparto (9). Finalmente, se reporta que luego del parto, la glándula pituitaria puede tomar hasta 6 meses para volver a su tamaño normal (9).

A nivel adrenal, hay un aumento en los niveles plasmáticos de cortisol alcanzando un pico en el tercer trimestre, que se refiere como el triple en comparación a la mujer no gestante (9,11), en parte como consecuencia del aumento fisiológico de los estrógenos, los cuales estimulan a la proteína de unión a corticosteroides. No obstante, estos cambios fisiológicos son contrarrestados por la liberación de la enzima 11- β -deshidrogenasa de hidroxisteroides tipo 2 (HSD11B2) por parte de la placenta, para efectuar la conversión del cortisol a su forma inactiva, corticosterona, con el fin de proteger al feto de los elevados niveles de cortisol (11).

1.1.2 Adaptaciones fisiológicas

Las adaptaciones fisiológicas resultan de la regulación hormonal y son mecanismos que preparan el cuerpo de la mujer tanto para el embarazo como para el parto y la lactancia. Uno de los primeros cambios, es a nivel del volumen sanguíneo corporal, donde se produce hipervolemia como resultado de la retención de sodio y agua, que fisiológicamente protegen a la mujer de potenciales inestabilidades hemodinámicas causadas por la pérdida de sangre en el momento del parto, así como un mayor volumen de agua asegura el suministro adecuado de flujo sanguíneo a órganos como el útero, la placenta, los riñones, los senos y la piel (9,12,13). Estas modificaciones en la volemia se desencadenan por la acción conjunta de hormonas como los estrógenos, la desoxicorticosterona, las prostaglandinas, la prolactina, el lactógeno placentario, la hormona de crecimiento, la hormona adrenocorticotrófica y del óxido nítrico (12).

El volumen sanguíneo comienza a aumentar a las 7 semanas de gestación en un 10-15% y alcanza su máximo nivel de 4700 a 5200 mL en las 30 a 34 semanas (9,13). Así mismo hay una redistribución de los fluidos en los diferentes compartimentos, haciéndose evidente en el tercer trimestre un aumento del volumen intersticial y plasmático, con más fluido extracelular en el espacio intravascular (12).

El sistema hematológico también sufre cambios dramáticos en respuesta al embarazo. La masa de glóbulos rojos aumenta en aproximadamente 18% a 25% durante el curso de la gestación, estimulado por la secreción de eritropoyetina por parte de los riñones (13). Se ha reportado que la progesterona, la somatotropina coriónica placentaria y quizá la prolactina son las responsables del incremento en la eritropoyesis (12). Del mismo modo, debido a que el volumen plasmático aumenta en mayor medida que el volumen de glóbulos rojos, las mujeres embarazadas desarrollan una "anemia fisiológica o anemia dilucional".

Este aumento en la producción de células rojas junto con las demandas fetales para su propio desarrollo hematológico llevan a un aumento en los requerimientos de hierro, que se estiman en 1000 mg durante todo el embarazo (9,12,13).

Un aumento en el volumen sanguíneo también implica cambios a nivel del gasto cardíaco debido a que el corazón materno debe bombear más sangre en cada ciclo cardíaco. El gasto cardíaco se calcula como el producto del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca, y se puede considerar una medida de la capacidad funcional del corazón (12). Se ha reportado que el gasto cardíaco aumenta entre un 30 y un 50% durante la gestación, que se traduce en un bombeo de sangre de 4 a 6 L/min (13). De hecho, se ha estudiado la distribución del gasto cardíaco al término del embarazo, y se reporta que el flujo de sangre a la unidad útero-placentaria comprende entre el 20% y el 25% del gasto cardíaco materno (aproximadamente 500 mL/minuto), el flujo sanguíneo renal representa el 20% del gasto cardíaco materno, la piel y los senos reciben el 10% y 2% del gasto cardíaco de la madre, respectivamente (13).

El consumo de oxígeno comúnmente estimado por la medición de la cantidad de oxígeno extraído por los pulmones durante un período de tiempo dado, refleja la tasa de metabolismo corporal; esta captación está aumentada durante el embarazo debido a las necesidades de oxígeno durante la organogénesis del feto en crecimiento y para la formación de la placenta (9,12).

1.1.3 Adaptaciones inmunológicas

Se ha establecido que la unidad embrión/placenta es un semi-aloinjerto que no es atacado por el sistema inmune materno, a pesar que el embrión presenta un componente genético diferente. Este éxito en la implantación está fuertemente influenciado por adaptaciones inmunológicas que están protagonizadas por las células T, las células natural killer (NK) y los macrófagos, con una ausencia casi completa de la población de células B en la decidua materna (12). Se sabe que durante la gestación cambia la proporción de linfocitos T (Th1 y Th2), en donde los linfocitos Th1 son inferiores en cantidad respecto a los linfocitos Th2. Esta condición lleva a que las citoquinas liberadas por acción de las células Th2 (IL-4 e IL-6) incrementen sus niveles circulantes para estimular la producción de progesterona. Acción que se da de manera indirecta ya que las IL-4 y la IL-6 estimulan la liberación de gonadotropina coriónica, la cual a su vez actúa en el cuerpo lúteo y este es el que finalmente libera progesterona (7,14).

También se ha reportado la presencia de células NK en la gestación, especialmente con una localización a nivel uterino, presentando marcadores específicos de membrana que las diferencian de otras células NK que están en sangre. Se ha detectado su presencia desde la fase secretoria de la etapa lútea del ciclo menstrual, por lo tanto una vez el óvulo es fecundado, las células NK se mantienen de forma constante en la decidua materna cuya unión se presenta gracias a la intermediación de integrinas. Este reclutamiento de células NK dura hasta más o menos la mitad de la gestación (semana 20), lo que indica que al final de la gestación hay una ausencia casi completa de esta población celular en la mucosa uterina (15).

En la decidua materna predominan los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos, entre las que se encuentran los macrófagos y las células dendríticas. En el caso

de los macrófagos, comúnmente se reconoce que ejercen una fuerte respuesta inmune, sin embargo, los macrófagos placentarios parecen presentar una respuesta más baja, por lo tanto las encargadas de presentar los antígenos fetales a las células CD4⁺ son las células dendríticas. De este modo se lleva a cabo la respuesta inmune, a través de la estimulación de los linfocitos Th1 y Th2, donde las citoquinas de los segundos inhiben la acción de las moléculas liberadas por los primeros, con el fin de evitar un rechazo del embrión y lograr la implantación para dar continuidad a la gestación (16).

1.2 Características de las variables bioquímicas, antropométricas y clínicas durante la gestación

1.2.1 Adaptaciones metabólicas y bioquímicas

Las adaptaciones metabólicas de la gestación son orquestadas por las hormonas producidas por la placenta, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal materno y el tejido adiposo materno.

De modo general, el metabolismo lipídico se altera en la gestación normal, observándose un aumento en los triglicéridos, los ácidos grasos, el colesterol y las lipoproteínas a medida que avanza la gestación. Se piensa que tanto los estrógenos como el incremento de la resistencia a la insulina contribuyen a la elevación de los triglicéridos y se reconoce que a nivel molecular las citoquinas son una conexión importante entre el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina (3). Se ha descrito que los estrógenos mejoran el consumo de colesterol LDL a través receptores; sustrato destinado a la producción de esteroides placentarios, la síntesis de prostaglandinas endometriales y la secreción y síntesis de prolactina en preparación para la lactancia (14).

En la primera mitad de la gestación hay un estado anabólico facilitado cuyo fin es la síntesis de colesterol total y triglicéridos, y el almacenamiento de componentes grasos (9). Este efecto está mediado por la acción conjunta de la insulina, la progesterona, la prolactina y una reducción en los niveles de la hormona de crecimiento proveniente de la glándula pituitaria (GH-N) en la gestación temprana, que conduce a un aumento en la sensibilidad a la insulina (17).

En la segunda mitad de la gestación hay proceso de catabolismo acelerado, cuyo objetivo es la movilización de los depósitos grasos (ácidos grasos y glicerol), como sustratos energéticos para la madre mientras que hay un ahorro de glucosa y aminoácidos para la liberación transplacentaria y el crecimiento fetal (3,9). Por lo tanto, la acción hormonal cambia, observándose un aumento en los niveles de la hormona de crecimiento proveniente de la placenta (GH-V) que en combinación con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el cortisol libre, la progesterona y una disminución en los niveles de adiponectina plasmática, conducen a la aparición de resistencia materna a la insulina en los tejidos adiposo y músculo-esquelético (17).

La variante placentaria de la hormona de crecimiento (GH-V) es un potente antagonista de la insulina que estimula la lipólisis materna y la gluconeogénesis hepática a través del incremento de p85 α , la subunidad reguladora de la enzima fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Subunidad que de forma competitiva inhibe a la enzima (PI3K) y la actividad

asociada a IRS-1 (insulin receptor substrate 1), que en consecuencia lleva a una reducción de la translocación del transportador de glucosa (GLUT-4) en el músculo y el tejido adiposo y a una disminución en la captación de glucosa (17).

La secreción de insulina materna se incrementa al doble para el tercer trimestre de embarazo como consecuencia de la expansión de las células β y por la estimulación de la glucosa (3). Los incrementos en la masa de células β y la producción de insulina son dirigidos por los incrementos en la disponibilidad de nutrientes y por los cambios en las hormonas maternas, dentro de las que destacan los lactógenos, la prolactina y el lactógeno placentario humano (hPL) (17). Cabe mencionar que la glucosa en ayunas se reduce entre un 10 y 20%, debido al aumento de la utilización de glucosa periférica, mientras que los niveles posprandiales de glucosa son superiores debido al estado de resistencia periférica a la insulina que previamente se mencionó (9). Así mismo, la insulina no atraviesa la placenta y la producción fetal de esta hormona empieza de manera temprana, estimulada tanto por valores promedio como por altos niveles de glucosa. Se sabe que la insulina producida por el feto es un factor importante en el crecimiento fetal (3).

Otras hormonas que tienen efectos a nivel metabólico y energético, son la leptina y la adiponectina, que principalmente son secretadas por el tejido adiposo. No obstante, los altos niveles séricos de leptina durante la gestación se asocian además con una producción significativa por parte de la placenta. El significado fisiológico de la hiperleptinemia está ligado al estado de resistencia central a la leptina, lo cual puede favorecer la acumulación energética durante la gestación que asegure el crecimiento placentario, que supla las demandas energéticas fetales y que favorezca un balance energético positivo en la madre en preparación para las elevadas demandas metabólicas de la lactancia (18). Por su parte, los niveles séricos de adiponectina se relacionan con la sensibilidad a la insulina, observándose un aumento en la gestación temprana en comparación con los niveles pre-gestacionales, con el fin de favorecer la lipogénesis. En contraste, en la segunda mitad de la gestación hay una disminución de las concentraciones de adiponectina a nivel sérico como en el tejido adiposo, que llevan a una resistencia periférica a la insulina, lo cual posibilita la distribución de nutrientes al feto (19).

1.2.2 Perfil lipídico

La gestación normal es un estado fisiológico tendiente a la hiperlipidemia. Todos los lípidos circulantes se incrementan, pero el mayor aumento se observa en los triglicéridos. Después de las primeras 10 semanas de embarazo, las concentraciones séricas de triglicéridos en las mujeres gestantes son 20% más altas que en las mujeres no gestantes. Se ha reportado que estas concentraciones alcanzan valores 3 veces más altos al término del embarazo en comparación con los valores de las mujeres no gestantes (20,21). Después del parto, los triglicéridos en plasma se reducen a niveles pregestacionales dentro de las dos primeras semanas, aunque esto depende de la lactancia materna, siendo más rápida la disminución en aquellas madres que lactan (22,23).

La hipertrigliceridemia se da principalmente como consecuencia de una mayor circulación sanguínea de lipoproteínas ricas en triglicéridos junto con una reducción de la lipasa hepática y de las lipoproteínas de baja densidad y un aclaramiento reducido de las lipoproteínas de muy baja densidad. De igual forma, la promoción de la lipogénesis y la

supresión de la lipólisis en la fase de almacenamiento anabólico están mediadas por el progresivo aumento de la insulina y por acción de la progesterona y el cortisol (22,23).

Otros lípidos séricos como los fosfolípidos, el colesterol, el glicerol y los ácidos grasos también se aumentan durante el embarazo, pero el cambio neto es menor que el de los triglicéridos (20). El colesterol y los ácidos grasos juegan un papel clave en el desarrollo embrionario y fetal ya que son componentes esenciales de las membranas celulares a las cuales les confieren la fluidez y permiten su permeabilidad pasiva a través de su interacción con los fosfolípidos y esfingolípidos (24). El colesterol es usado por la placenta como precursor de los ácidos biliares y esteroides, por ejemplo, durante la gestación tardía, en las glándulas adrenales del feto hay una intensa síntesis de glucocorticoides. El colesterol además juega roles importantes en la proliferación celular, en la diferenciación celular y en la comunicación célula-célula; por lo tanto las demandas de colesterol en el embrión y el feto son relativamente altas (24).

El colesterol plasmático total disminuye un poco en el embarazo temprano y luego se eleva constantemente como lo hacen las demás fracciones lipídicas, alrededor de un 30% en comparación con las concentraciones plasmáticas de mujeres no gestantes (21). Estos cambios no son aterogénicos y las apoproteínas en gran parte no se ven afectadas (22,23). El colesterol HDL se incrementa a las 12 semanas de gestación en respuesta a los estrógenos y permanece elevado durante la gestación. Aunque las concentraciones de colesterol LDL disminuyen inicialmente, posteriormente se incrementan en el segundo y tercer trimestre (25). Las concentraciones de colesterol VLDL disminuyen en las primeras 8 semanas de gestación y luego se incrementan continuamente hasta el término de la gestación. En la segunda mitad de la gestación, el aclaramiento del c-VLDL es alterado a causa de la actividad disminuida de la lipoprotein lipasa (LPL) en el tejido adiposo y en el hígado así como consecuencia de la actividad incrementada de esta enzima en la placenta (26). Se ha mostrado un aumento de casi el 50% en la tasa de lipólisis en mujeres con gestaciones normales ($3,06 \pm 0,66 \mu\text{mol/kg/min}$) en comparación con los datos reportados de mujeres no gestantes ($1,65 \mu\text{mol/kg/min}$) (27).

Por otro lado, varios estudios demuestran que alteraciones en el perfil lipídico durante la gestación tiene efectos adversos sobre la salud de la madre, el feto y el desenlace materno-perinatal. En la literatura se refiere que la forma de dislipidemia encontrada en la preeclampsia tiene similitudes con la dislipidemia que generalmente se asocia con la aterosclerosis (28). Esta alteración en los lípidos se produce por un aumento en los niveles de los triglicéridos y el colesterol LDL (c-LDL), mientras que hay una disminución en el colesterol HDL (c-HDL) (28). Así mismo, en un meta-análisis realizado por Gallos y colaboradores, se concluyó que la hipertrigliceridemia se asociaba y precedía el inicio de la preeclampsia (29). También se ha encontrado que un elevado nivel de colesterol materno representa un riesgo 6,89 veces más alto de dar a luz neonatos con bajo peso al nacer, y un riesgo 7,99 veces más alto de parto pretérmino (30). A su vez, bajas concentraciones de colesterol total, c-HDL y c-LDL se han asociado con un riesgo incrementado de parto pretérmino (31). Ye y colaboradores, mostraron que las madres de los recién nacidos con peso alto para la edad gestacional presentaban niveles más altos de triglicéridos y niveles más bajos de c-HDL. Además, los modelos de asociación indicaron que los triglicéridos y el c-LDL se asocian de manera positiva con el peso y la talla del bebé, mientras que el c-HDL se asocia con estas variables de forma negativa (32).

Estos resultados indican la importancia del perfil lipídico durante la gestación, con el fin de detectar anomalías que puedan tener una asociación con resultados gestacionales desfavorables como la preeclampsia, el bajo y alto peso al nacer y el parto pretérmino, que representan un alto riesgo de complicaciones para la madre y su hijo.

1.2.3 Glucosa e insulina

Hay dos adaptaciones subyacentes del estado de gestación, que pueden ser consideradas como necesarias para facilitar un óptimo desarrollo fetal. La primera, la caída de los valores de glucosa en ayunas en la gestación temprana y la segunda, el progresivo aumento en la glucosa postprandial y una respuesta asociada por parte de la insulina posteriormente durante el curso del embarazo (22).

Se ha descrito que en la gestación temprana, las concentraciones basales de glucosa e insulina no difieren significativamente de los valores de las mujeres no gestantes (26). Sin embargo, se describe en la literatura que para el final del tercer trimestre las concentraciones basales de glucosa son 10-15 mg/dL más bajas y la insulina es casi dos veces más altas en comparación con las concentraciones de las mujeres no gestantes (26). En estudios clásicos, se ha determinado por ejemplo que la concentración de glucosa plasmática basal en la gestación tardía es de 58 ± 6.1 mg/100 mL, concentración más baja que en mujeres no gestantes (78 ± 4.6 mg/100 mL), aunque la tasa sistémica de producción de glucosa fue un 16% mayor en las mujeres gestantes (33).

La respuesta de la insulina a la glucosa oral es también más alta en el primer trimestre de embarazo en comparación con mujeres no gestantes. Estudios longitudinales de tolerancia a la glucosa durante la gestación han mostrado un incremento progresivo en la resistencia a la insulina. Los estudios con clamps de glucosa en la gestación tardía han indicado que la sensibilidad a la insulina es 16% más baja en el primer trimestre y 50% más baja en el tercer trimestre en comparación con las mujeres no gestantes, y para el tercer trimestre, la insulina basal y media a las 24 horas puede ser del doble (34,35).

Cada vez más estudios demuestran que la medición tanto de la glucosa como de la insulina, no sólo permiten detectar cambios y anomalías en la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa que puedan dar indicios de hiperglicemia y diabetes gestacional; sino que además de manera indirecta se convierten en un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia (36,37) y un aumento del riesgo de desenlaces materno-perinatales adversos como alto peso al nacer, distocia de hombros y lesiones al nacimiento (37). Igualmente, se han mostrado efectos desfavorables a corto plazo en la antropometría del neonato como una relación de la circunferencia craneal/circunferencia torácica menor al percentil 10, un índice ponderal mayor al percentil 90 y macrosomía fetal, que sugieren un crecimiento anormal del feto (38); y secuelas a largo plazo como consecuencia de los elevados niveles de glucosa materna que confieren un riesgo de aumento de la presión arterial sistólica y diastólica y mayor circunferencia de cintura en los hijos de estas mujeres a la edad de 7 años (39).

1.2.4 HOMA (Homeostasis Model Assessment)

El estado de equilibrio de las concentraciones de glucosa e insulina basales es determinado por su interacción en un bucle de retroalimentación. Este bucle entre las fuentes endógenas de glucosa y las células β pancreáticas es central para el modelo ya

que la concentración de glucosa plasmática basal se regula por la producción de glucosa endógena dependiente de insulina y la concentración de insulina plasmática es dependiente de la respuesta de la célula β (secreción de insulina) a las concentraciones de glucosa plasmática (40,41).

EL índice HOMA (homeostasis model assessment) es un modelo que ha sido usado para predecir las concentraciones sanguíneas homeostáticas de glucosa e insulina en ayunas para estimar el grado de deficiencia de la célula β y la sensibilidad a la insulina (40). La comparación de los valores basales de los pacientes con las predicciones del modelo permiten una evaluación cuantitativa de la contribución de la resistencia a la insulina y la función deficiente de la célula β a la hiperglucemia en ayunas (41).

El índice HOMA-B evalúa la función de la célula β al calcular la proporción de insulina basal sobre las concentraciones de glucosa basal (con factores de conversión metabólicos determinados empíricamente y que se incluyen en la ecuación). Un cálculo similar usando la ecuación reversa es hecho para determinar el índice HOMA-IR, un índice de la resistencia a la insulina durante el ayuno, y de modo opuesto se encuentra el índice HOMA-S que se relaciona con sensibilidad a la insulina (40).

Ecuación

Índice HOMA-IR= (concentración de insulina basal * concentración de glucosa basal) / 22,5
*Los cálculos se basan en mmol/L para la glucosa y μ U/mL para la insulina

Por convención, una persona sana menor de 35 años, con un peso normal podría tener un HOMA-B (marcador de la función de las células β) del 100% y un HOMA-IR (resistencia a la insulina) de 1.0. Estas calibraciones reflejan el balance entre la producción endógena de glucosa y la secreción de insulina por las células β , pero sólo en el estado basal (ayunas) (40).

El HOMA-IR se ha correlacionado con otros métodos que miden la sensibilidad a la insulina. El estimado de insulinoresistencia obtenido por el HOMA mostró correlación con los estimados obtenidos por el uso de clamp euglucémico ($r=0.88$, $p<0.0001$), con las concentraciones basales de insulina ($r=0.81$, $p<0.0001$) y con el clamp hiperglucémico ($r=0.69$, $p<0.01$). El estimado de función deficiente de la célula β obtenido por el HOMA se correlacionó con los resultados del clamp de hiperglucemia ($r=0.61$, $p<0.01$) y con los estimados del test de tolerancia a la glucosa intravenosa ($r=0.64$, $p<0.05$) (41).

1.2.5 Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva (CRP) es una proteína plasmática filogenéticamente conservada y un miembro de la familia de proteínas pentraxinas, con homólogos en vertebrados y muchos invertebrados, que participa en la respuesta sistémica a la inflamación. La CRP está conformada por cinco protómeros idénticos asociados de manera no covalente, con una masa molecular de 23 KDa aproximadamente, arreglados simétricamente alrededor de un poro central. Cada protómero tiene una cara de reconocimiento con un sitio de unión a la fosfocolina a través de dos iones de calcio adyacentes coordinados en un bolsillo hidrofóbico (42).

La amplia distribución de fosfocolina en los polisacáridos de patógenos y en membranas celulares permite que la CRP reconozca un rango de blancos patogénicos así como de

membranas de células dañadas y necróticas del huésped. La CRP se une a un ligando multivalente que puede iniciar eficientemente el ensamblaje de la C3 convertasa a través de la vía clásica, también puede interactuar con los receptores Fc en células fagocíticas y actúa como una opsonina. Así que la principal función biológica de la CRP parece ser la defensa del huésped en contra de patógenos bacterianos y el aclaramiento de células apoptóticas y necróticas (43).

La CRP es secretada por el hígado en respuesta a una variedad de citoquinas de inflamación. El rápido incremento en su síntesis dentro de horas después de la lesión del tejido o la infección sugiere que esta proteína contribuye a la defensa del huésped y que hace parte de la respuesta inmune innata (42,44). En humanos, los niveles plasmáticos de CRP pueden aumentar rápidamente y marcadamente hasta 1000 veces o más después de un estímulo inflamatorio agudo (42). Aunque los niveles de CRP incrementan muy rápidamente en respuesta al trauma, la inflamación y la infección, éstos disminuyen muy rápido con la resolución de la condición. Por lo tanto, la medición de la CRP es ampliamente usada para monitorear varios estados inflamatorios y su concentración es una característica empleada con propósitos clínicos (42,44).

Durante la gestación se ha descrito que hay un aumento de la CRP a medida que avanza el embarazo, aunque este valor difiere dependiendo del grupo de mujeres estudiadas como lo mostraron Picklesimer y colaboradores, quienes comprobaron que hay una diferencia inter-racial, ya que las mujeres de raza negra presentaban niveles mucho más altos que las mujeres blancas (7,68 mg/L vs 2,59 mg/L) (45). Se ha demostrado además que las gestantes obesas presentan un aumento en este marcador de inflamación (46), así como las mujeres que desarrollan preeclampsia en quienes se ha reportado un aumento frente a las mujeres gestantes sanas (47), incremento que es evidente desde la semana 28 hasta el parto (48). Por su parte Hermes y colaboradores, mostraron que mujeres con historia de desórdenes hipertensivos durante el embarazo muestran niveles más altos de CRP ultrasensible 2,5 años después de su gestación, el cual es un marcador de riesgo cardiovascular (49). Del mismo modo, niveles muy elevados de esta proteína (≥ 25 mg/L) se han asociado con mayor probabilidad de dar a luz bebés pequeños para la edad gestacional (50) y de manera contraria los niveles bajos se han encontrado en mujeres con embarazos extrauterinos (51).

Todos estos hallazgos demuestran que la medición de CRP también puede mostrar anomalías en la gestación que se pueden relacionar con resultados desfavorables para la madre y el feto.

1.2.6 Peso materno e índice de masa corporal (IMC)

La gestación de manera directa se asocia con ganancia de peso materno. Tal ganancia se define como la cantidad de peso que una mujer embarazada gana entre el tiempo de la concepción y el inicio de la labor de parto (52). Esta ganancia de peso es esencial para el soporte nutricional del crecimiento fetal y para el mantenimiento de depósitos energéticos maternos en preparación para la lactancia. Por lo tanto, la ganancia total está compuesta por las ganancias de los tejidos maternos como fetales. Dentro de los componentes responsables de este aumento se pueden enumerar el aumento de agua, de proteína (masa libre de grasa) y de grasa (masa grasa) en el feto como en la placenta, el útero y el fluido amniótico, la expansión del volumen sanguíneo de la madre, la expansión de las

glándulas mamarias y el aumento del tejido adiposo materno (visceral y subcutáneo) (53,54).

No obstante, el grado de incremento de cada compartimento es susceptible de variaciones inter-individuales, lo que hace que el entendimiento de la ganancia de peso total sea importante ya que se relaciona con la potencial actividad metabólica de la fisiología materna y fetal (54). Debido a estos cambios fisiológicos y anatómicos que sufre el cuerpo de la mujer, se ha reportado que en promedio en una gestación normal hay un aumento de 10 a 12 kg, con una ganancia mayor hacia la segunda mitad del embarazo de aproximadamente 8 kg en comparación a los 4 kg de ganancia en la primera mitad (55). Del mismo modo, el estado nutricional materno antes y durante la gestación es reconocido como un determinante de los resultados al nacimiento. El estado nutricional durante la gestación puede ser descrito por indicadores como el tamaño corporal dado en términos de la cuantificación de la masa corporal total, el consumo de alimentos y nutrientes, y la valoración sérica de varios analitos (56). Dentro de estos indicadores del estado nutricional, el peso materno pre-concepcional y la ganancia de peso durante la gestación han mostrado asociaciones positivas consistentes con el peso al nacer del bebé (57). Por lo tanto, el índice de masa corporal (IMC), definido como la relación entre el peso en kilogramos y la estatura en metros al cuadrado, es un índice simple y útil para evaluar el estado nutricional pre-gestacional y gestacional no sólo a nivel clínico sino poblacional y es el parámetro antropométrico que se estudia con más regularidad, quizá por su facilidad de medición y economía.

En consecuencia, tanto las mujeres gestantes como los profesionales de la salud están interesados en determinar una probable ganancia de peso ideal con el fin de lograr un desenlace adecuado tanto para la madre como el feto. No obstante, este deseo no es sencillo. De acuerdo con estudios observacionales se ha demostrado que la relación entre la ganancia de peso gestacional y el desenlace materno-perinatal dependen del estado nutricional materno previo o al inicio de la gestación (53).

En referencia a este tema, desde hace varias décadas ha habido un creciente aumento de las evidencias que relacionan un peso o un IMC superior al percentil 90 o ganancias por encima de las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM, 1990 y 2009) con resultados gestacionales adversos como preeclampsia, diabetes gestacional, distocia de hombro, parto por cesárea, parto pretérmino, hemorragia postparto, preeclampsia, desórdenes hipertensivos y retención del peso materno en el corto, mediano y largo plazo (36,58–67), así como riesgo de macrosomía fetal, bebés grandes para la edad gestacional y recién nacidos con mayor IMC, circunferencia de cintura, masa grasa, mayores niveles de leptina, proteína C reactiva, interluquina 6 (IL6), presión arterial sistólica y niveles disminuidos de colesterol HDL y apolipoproteína A (61,68). Igualmente se ha reportado que los hijos de aquellas mujeres con mayor ganancia de peso en el embarazo, tienen mayor adiposidad y marcadores de riesgo cardiovascular a la edad de 9 años y en su infancia en general (65,68); esta misma asociación se encontró en hijos de mujeres que tenían un mayor peso pregestacional (68).

Mientras que un peso o un IMC por debajo del percentil 10 o ganancias de peso por debajo de las recomendaciones del IOM se asocian con parto pretérmino, bajo peso para la edad gestacional, bebés pequeños para la edad gestacional, impedimentos para iniciar la lactancia materna y muerte perinatal (59,61,64,69). Estas pequeñas ganancias presentan riesgos tanto para las madres obesas o con sobrepeso como para las madres con bajo

peso; en mujeres con exceso de peso se ha mostrado que una ganancia de peso menor a 5 kg se asocia con bebés pequeños para la edad gestacional con un OR (odds ratio) de 2,6 (70), mientras que las mujeres con bajo peso al inicio de la gestación que tienen una baja ganancia de peso (<10 kg) durante el embarazo, también presentan un riesgo incrementado de tener bebés pequeños para la edad gestacional (60) y hay un riesgo mayor de parto pretérmino (66,71).

En conclusión, éstos son algunos estudios provenientes de diferentes grupos poblacionales y raciales que dejan ver la importancia de establecer metas de ganancia de peso durante la gestación y en cada etapa de la misma dadas de acuerdo al estado nutricional de la mujer al inicio de la gestación, con el fin de prevenir complicaciones en el embarazo y secuelas futuras en la salud de la madre y el niño. Puesto que la gestación es la única situación clínica en la que el profesional de la salud tiene dos pacientes, la madre y el feto, es esencial un balance en la cantidad de peso necesario para optimizar el tamaño del bebé sin poner en peligro la salud de la madre tanto en el corto como en el largo plazo (8).

1.2.7 Presión Arterial

La presión sanguínea es la presión que ejerce la sangre en las paredes de los vasos sanguíneos cada vez que el corazón se contrae para bombear la sangre a través del cuerpo (72).

Se ha demostrado una reducción en la presión sanguínea, la cual empieza con la fase lútea del ciclo menstrual y progresa si la concepción se lleva a cabo (73). Durante la gestación una disminución en la resistencia vascular sistémica (SVR) conduce a modificaciones en la presión arterial. Durante esta etapa la presión arterial (PA) se ve disminuida a las 7 semanas alcanzando su punto más bajo a mitad del embarazo (20 semanas de gestación), momento a partir del cual la PA inicia un aumento gradual, volviendo a los niveles previos al embarazo o superándolos cerca de la semana 40 de gestación (12,73). La presión arterial media (PAM), definida como la presión media arterial durante un solo ciclo cardíaco (importante para la perfusión de órganos), es directamente proporcional al gasto cardíaco y a la resistencia vascular sistémica. Esta medida de la presión arterial cae durante el embarazo alcanzando su punto más bajo en las semanas 16 y 20, aunque se refiere que esta reducción es mínima ya que la disminución de la resistencia vascular sistémica se corresponde en magnitud por el aumento del gasto cardíaco (9,73). Por su parte, la presión arterial sistólica se mantiene estable durante el embarazo, mientras que la diastólica disminuye de 8-10 mmHg o su descenso es menor al 10% en comparación con los niveles pregestacionales, mostrando su punto mínimo a las 28 semanas antes de subir de nuevo hacia el final de la gestación (9,73).

En cuanto a la valoración clínica, el seguimiento de la presión arterial, es más que justificado ya que en el caso de la preeclampsia y los trastornos hipertensivos asociados al embarazo, este parámetro clínico se encuentra alterado debido a la disfunción endotelial que sufre la madre. De hecho, se ha mencionado que la medición de la presión sanguínea es una medida de prevención secundaria (74), la cual se puede combinar con otros signos para detectar alguna anomalía en la gestante y prevenir los riesgos asociados a esta condición. Se ha reportado que las gestantes con desórdenes hipertensivos presentan 1,6 veces más riesgo de dar a luz bebés con bajo peso para la edad gestacional y 1,4 veces

más riesgo de muerte fetal en comparación con las gestantes normotensas (75), al igual que presentan mayor riesgo de nacimientos pretérmino (76).

Además se han determinado riesgos a largo plazo para la salud de las madres y sus hijos; en este caso Tooher y colaboradores, con datos de más de 70000 mujeres, encontraron que el grupo que había presentado desórdenes hipertensivos durante el embarazo tenía un OR más alto para presentar hipertensión y accidentes cerebro-vasculares en el futuro y a más temprana edad en comparación con el grupo de mujeres con presión normal durante su embarazo (77). James y colaboradores, en el Reino Unido con una cohorte de 6619 madres y sus hijos, compararon los datos de presión arterial de los niños y adolescentes (7-18 años) de las mujeres con hipertensión crónica, hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia con el grupo de hijos de mujeres con presión normal. Estos autores demostraron que el primer grupo presentaba en promedio, mayores valores de presión arterial sistólica y diastólica tanto a los 7 años de edad como en toda su adolescencia en comparación con el grupo control (78).

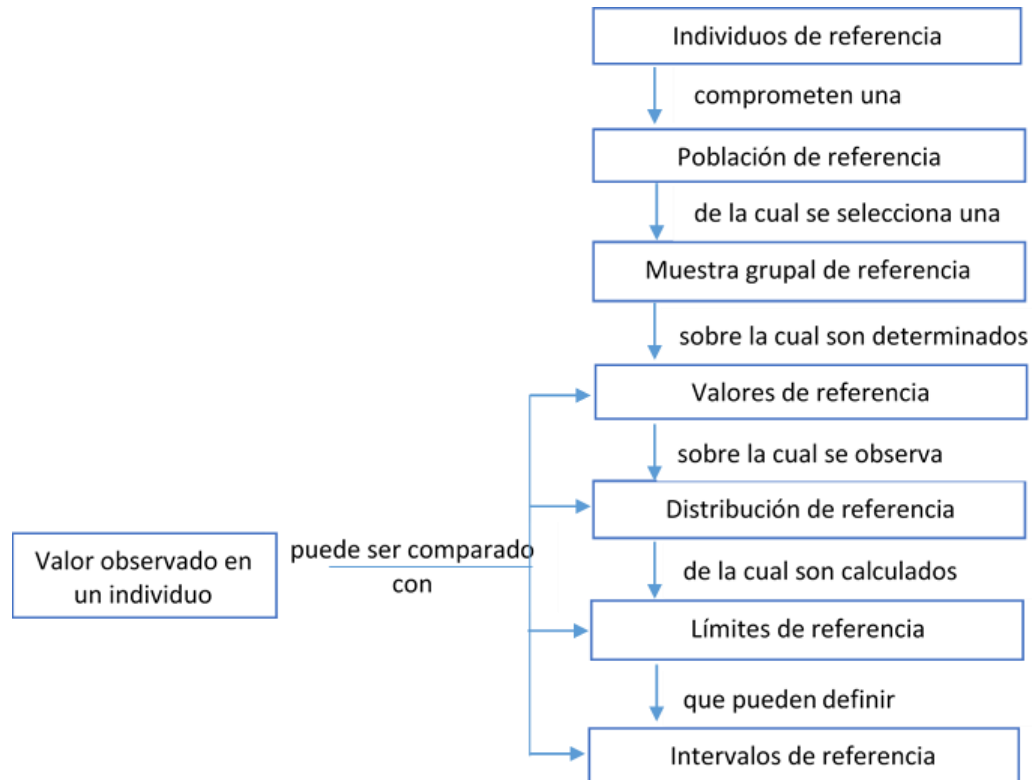
1.3 Intervalos de referencia y límites de decisión clínica

Los resultados de laboratorio de componentes bioquímicos y otros resultados de parámetros como el peso y la presión arterial sólo pueden ser juzgados al hacer una comparación, aunque esto depende de diferentes preguntas clínicas las cuales requieren del uso de diferentes tipos de referencias. Por lo tanto existen varios conceptos que se pueden usar para hacer tal comparación:

1) Intervalos de referencia: son un conjunto de resultados de individuos aparentemente sanos para el tamizaje o el chequeo de salud, o también se definen como características biológicas o descriptivas de una población bien definida (79). El conocimiento de los cambios fisiológicos es un prerrequisito para el entendimiento y el desarrollo de intervalos de referencia que se requieren cuando tales cambios fisiológicos son significativos que necesitan ser reconocidos (80).

Metodológicamente, un intervalo de referencia es el intervalo entre, e incluye, dos límites de referencia, los cuales son valores que se derivan de la distribución de resultados obtenidos a partir de una muestra de la población de referencia. La población de referencia es una entidad hipotética que incluye un número desconocido de individuos de referencia. Un individuo de referencia es una persona seleccionada para su valoración sobre la base de criterios definidos; en el caso de intervalos de referencia relacionados con la salud (también llamados intervalos de referencia fisiológicos o biológicos), los criterios de selección son diseñados para excluir la mayoría de condiciones patológicas que se conoce afectan los valores de la medida que está siendo objeto de investigación. Es esencial notar que los límites de referencia son definidos a partir de una distribución de referencia (usualmente con un intervalo de confianza del 95%) y a través de varios métodos estadísticos, así que una fracción establecida (usualmente 2,5%) de los valores de referencia son menores que o iguales a, o mayores que o iguales a, los respectivos límites superiores e inferiores (81).

La IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) en el año 1979 publicó una serie de recomendaciones conceptuales acerca de los intervalos de referencia, que se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1. Concepto de valores de referencia; relación entre los términos recomendados (82).

2) Intervalos de referencia comunes y/o multicéntricos: han sido desarrollados con el fin de evitar que los laboratorios tengan que producir sus propios valores de referencia. Se determinan intervalos de referencia biológicos comunes en amplias áreas geográficas para parámetros bioquímicos y para grandes poblaciones de referencia (79). Esta idea de intervalos de referencia comunes es extremadamente atractiva y varios intentos se han hecho, por ejemplo para los electrolitos séricos y algunos metabolitos parece posible establecer intervalos de referencia comunes dentro de los grupos étnicos y en áreas geográficas seleccionadas, pero para muchos otros componentes es sólo posible dentro de grupos más pequeños y bien definidos, y todavía es necesario evaluar si se pueden establecer intervalos de referencia comunes (79).

3) Límites de decisión: es un límite para decidir sobre un nivel específico de riesgo o probabilidad para la presencia de cierta enfermedad. Valores por encima o por debajo de este umbral son considerados como diagnóstico para la presencia de una enfermedad específica o están asociados con un riesgo significativamente alto para resultados clínicos adversos (80,81). Los límites de decisión pueden cambiarse de tiempo en tiempo a medida que nueva información científica aparece disponible (por ejemplo, el límite de decisión para los triglicéridos cambió de 250 mg/dL a 200 y eventualmente a 150 mg/dL en los tres documentos consecutivos del "Adult Treatment Panel-ATP") (81). A su vez, estos límites están basados en directrices de grupos de expertos nacionales e internacionales que definen concentraciones específicas de ciertos componentes como límites para la decisión acerca de diagnósticos o acciones específicas bien definidas (83). Estos límites además

pueden ser definidos a través de un enfoque Bayesiano, o por estudios epidemiológicos o de acuerdo a la experiencia clínica (10).

3) El cambio del valor de referencia (Reference Change Value): son resultados previos del mismo paciente para el seguimiento (81). Es la diferencia entre 2 valores sucesivos, que puede ser significativa ($p \leq 0,05$) en el 95% de estas personas y se refiere que es el enfoque más efectivo a través del cual se pueden detectar cambios significativos en un individuo (84).

1.4 Curvas

Otra forma que se ha desarrollado para hacer la comparación entre el dato observado y los datos de referencia han sido gráficos o curvas del comportamiento de las variables de estudio en una población de referencia. Esta aplicación es más común para valorar la variable peso, especialmente en las curvas de crecimiento utilizadas en pediatría ((85).

1) Curvas de distancia y velocidad: la distancia es el valor actual de una medida y la velocidad es la tasa de cambio de esa medida. Aunque las dos se correlacionan de manera muy fuerte, los dos términos se deben considerar por separado (85,86). La mayoría de curvas de ganancia de peso son en realidad curvas de distancia, indicando el peso alcanzado en cierto punto de la gestación. La velocidad de la ganancia de peso ha sido descrita en tablas o gráficas en diferentes intervalos de tiempo: por semana, por mes o por trimestre (85). Por ejemplo, si el peso a la concepción se muestra como cero, estas curvas pueden considerarse como medidas de la velocidad desde el tiempo cero (usualmente la fecha de la última menstruación) hasta el punto de la medida, dado que la ganancia de peso es dividida por el tiempo transcurrido hasta ese momento (86).

2) Estándar condicional: una alternativa de la distancia o la velocidad es un estándar condicional o un estándar basado en una regresión, el cual toma en cuenta la posibilidad que la velocidad óptima se relaciona linealmente con la distancia, como propuso Rosso. El estándar condicional responde a la pregunta: ¿Qué peso (o qué ganancia de peso) se espera al final de la gestación, dado el peso pregestacional? (86).

1.5 Biomarcador sérico

Las citoquinas son proteínas regulatorias o glicoproteínas que pueden ser producidas prácticamente por todos los tipos celulares del cuerpo, las cuales tienen efectos regulatorios pleiotrópicos sobre células hematopoyéticas, células endocrinas, células neurales y muchos otros tipos celulares (8). A diferencia de las hormonas, las citoquinas con frecuencia actúan como señales intercelulares (paracrinas) y/o intracelulares (autocrinas) en tejidos locales y sólo en ocasiones se extienden dentro de la circulación para actuar como mediadores endocrinos. Las citoquinas están involucradas de manera muy cercana en la reproducción, por ejemplo, el desarrollo folicular del ovario, la implantación del embrión, el desarrollo del endometrio, el crecimiento y diferenciación del trofoblasto y los cambios metabólicos de la gestación (8).

Las adipoquinas son citoquinas producidas por el tejido adiposo. En el presente trabajo se hablará de adiposina, que fue una de las primeras adipocitoquinas que se descubrió, de ahí

su nombre. Además dentro del conocimiento de la fisiología y patología de la gestación el comportamiento de muchas de estas adipoquinas aún es objeto de estudio, por lo cual se midieron las concentraciones séricas de adiposina tanto en un grupo de gestantes sanas como en un grupo de gestantes que desarrollaron preeclampsia.

1.5.1 Sistema del complemento y adiposina/factor D

El complemento es un sistema efector importante del sistema inmune innato para la defensa del huésped. Este sistema está compuesto por múltiples proteínas plasmáticas unidas funcionalmente que reaccionan unas con otras en una cascada proteolítica en pasos sucesivos de amplificación enzimática para mediar reacciones inflamatorias agudas, el aclaramiento de células y moléculas extrañas y la destrucción de células susceptibles (87,88). El evento clave en la activación del complemento es el clivaje de un enlace peptídico sencillo en la cadena α del tercer componente del complemento, C3. La reacción es catalizada por dos endopeptidasas, denominadas convertasas C3, una de la vía clásica y la otra de la vía alternativa. En la activación de la vía alternativa del complemento, la reacción enzimática que lleva a la formación de la convertasa C3 es catalizada por una serina proteasa, llamada factor D del complemento, adiposina o activador de la convertasa C3 (89).

El factor D o adiposina está compuesto por 228 residuos de aminoácidos con un peso molecular aproximado de 24376 Da. La concentración en sangre es $1,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$, la más baja de cualquiera de las proteínas del complemento. Estos bajos niveles de adiposina la hacen la enzima limitante en la secuencia de activación de la vía alternativa (87). Además, esta baja concentración en sangre es mantenida por una tasa catabólica extremadamente alta, estimada en cerca del 60% por hora, lo que a vez implica una alta tasa de síntesis (90).

Esta enzima exhibe propiedades funcionales únicas que se adecúan idealmente a su rol como enzima inicial de la cascada de activación. A diferencia de otras serinas proteasas de mamíferos en el torrente sanguíneo, adiposina no requiere ni de clivaje enzimático para la expresión de su actividad proteolítica ni de inactivación por parte de un inhibidor para su control. En lugar de eso, la transición de adiposina de un estado catalíticamente inactivo a un estado activo parece estar afectado por cambios conformacionales completamente reversibles (87).

Adiposina como una serina proteasa tiene una especificidad muy restringida por su sustrato natural, el factor B del complemento, catalizando el clivaje de un enlace simple arginina-lisina (Arg233-Lys234) sobre este factor, pero sólo cuando el factor B está acoplado con la forma activa del componente C3 del complemento, es decir el fragmento C3b que resulta de la hidrólisis de un enlace tioéster de C3 (89,90). El clivaje del factor B unido a C3b por parte de adiposina lleva a la formación del complejo C3bBb, el cual es la convertasa C3 de la vía alternativa del complemento, que va actuar sobre más moléculas de C3, de esta manera activando la vía. Adiposina es la única enzima en sangre capaz de catalizar esta reacción y por lo tanto se requiere de forma absoluta para la activación de la vía alternativa del complemento (87).

Posterior al clivaje de C3 quedan las fracciones C3a y C3b, donde la función principal del componente C3a circulante es actuar como anafilotoxina para aumentar la respuesta

inmune en diferentes tejidos (91) y C3b actúa como una opsonina que se une covalentemente a las superficies celulares. Sin embargo, esta fracción C3a en el torrente sanguíneo es rápidamente procesada por la carboxipeptidasa B (CpB), que actúa sobre la arginina del carboxilo terminal de C3a dando como resultado la C3adesArg o también conocida como ASP (Acylation Stimulating Protein) (92,93).

Se ha descrito que adiposina se expresa y secreta en altos niveles en el tejido adiposo (89), también se ha visto que se expresa en el nervio siático, por los macrófagos y en niveles mínimos en el hígado (94,95). Cabe destacar que adiposina fue una de las primeras adipoquinas estudiadas y al ser secretada tanto por células inmunes como por el tejido adiposo, podría tener influencia no sólo a nivel inmunológico sino posiblemente a nivel del metabolismo y el balance energético (95).

1.5.2 Sistema del complemento en la gestación

Durante la gestación se ha descrito que hay un incremento en la activación del sistema del complemento (88). Richani y colaboradores, mostraron que durante la gestación normal, el sistema inmune innato se activa y aumentan las concentraciones plasmáticas de C3a, C4a y c5a (88). Además, se ha demostrado que los complejos terminales del complemento y la proteína S se depositan en la placenta tanto de mujeres sanas como con preeclampsia, con una mayor cantidad depositada en estas últimas (96). Así que, se ha propuesto que la elevación de los componentes del complemento podría compensar la supresión de la inmunidad adaptativa durante la gestación normal. No obstante, esta activación del complemento se regula íntimamente por una serie de proteínas. En humanos, las proteínas de membrana DAF o CD55 (decay accelerating factor) y MCP o CD45 (membrane cofactor protein) cumplen la función como reguladoras del complemento. Ambas actúan de manera temprana en la cascada del complemento para controlar la activación de C3 y C4 (97,98). En ratas y ratones se ha encontrado que además de producirse estas dos proteínas, también se produce una proteína adicional, conocida como Crry, que se distribuye ampliamente como un regulador del complemento (97,98). En estudios con ratones deficientes de Crry (Crry^{-/-}), éstos mostraron letalidad embrionaria, como si fueran incapaces de suprimir la activación espontánea del complemento y la inflamación del tejido en la decidua y las áreas del trofoectodermo de la placenta (99). Respecto a los estudios con adiposina, se reportó que hay un aumento de adiposina en las gestantes obesas en comparación con las gestantes con normopeso (100).

1.5.3 Preeclampsia y sistema del complemento

La preeclampsia se ha denominado como un síndrome hipertensivo multifactorial de la gestación, de etiología desconocida que es muy probable que involucre factores maternos, fetales, placentarios, componentes inmunes, inflamatorios (a nivel de citoquinas), genéticos, y factores vasculares (5,101). La participación de estos componentes culmina en una disfunción general de las células endoteliales maternas que es característica de la preeclampsia. Clásicamente, las patologías vasculares que se asocian con la preeclampsia involucran la invasión inadecuada del trofoblasto y una alteración en el remodelamiento de las arterias uterinas espirales. Hay variabilidad tanto en el número de arterias del miometrio y la decidua así como en la extensión de la invasión del trofoblasto en arterias individuales, lo que conduce a una invasión superficial del trofoblasto y a una reducción en la perfusión placentaria (5,102).

Esta hipoperfusión placentaria resulta en la hipersecreción de péptidos anti-angiogénicos placentarios capaces de provocar las manifestaciones difusas de la preeclampsia en los órganos blanco. Los péptidos anti-angiogénicos incluyen el sFlt-1 (fms-like tyrosine kinase 1) y la endoglina soluble (sEng). De forma paralela hay una subexpresión de péptidos angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PlGF), la proteína placentaria 13 (PP-13) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) (102,103). Por lo tanto, se evidencia que la síntesis y acción de factores de crecimiento angiogénicos (VEGF, PlGF) y sus receptores en las células uterinas y en la placenta misma, son cruciales para el desarrollo normal de la placenta y el embarazo (104). Sin embargo, aún hay muchos resultados contradictorios y la base molecular de la desregulación de la placenta permanece incierta, además aún es objeto de investigación el rol de proteínas angiogénicas (pro y anti) en el desarrollo vascular de la placenta.

Se ha reportado que ciertos factores metabólicos están involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia, donde el adipocito cumple un papel importante en términos de la producción de citoquinas proinflamatorias con múltiples funciones endocrinas y roles en el balance oxidativo (38). Además, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia pueden contribuir al síndrome metabólico de la gestación, el cual se asocia con estrés oxidativo y disfunción endotelial (38). En el estudio de Kaaja y colaboradores, se demostró que las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia presentaban una reducción significativa en los niveles de c-HDL y un aumento tanto en los niveles de triglicéridos como en los niveles de insulina, al compararlas frente a un grupo de mujeres gestantes sanas (105)(65).

La relación entre la activación del complemento y la preeclampsia ha sido descrita por décadas (106–108). La medición de los productos de la activación del complemento ha demostrado que la activación del complemento es mayor en las mujeres con preeclampsia comparados con gestaciones normales (106,107). Derzsy y colaboradores, mostraron que la proporción de C3a/C3 y los niveles de SC5b9 se incrementan y los niveles de C3 disminuyen en las pacientes con preeclampsia cuando se comparan con mujeres gestantes sanas (109). Además, se encontró una relación entre la activación del complemento y resultados gestacionales adversos tales como restricción del crecimiento intrauterino (109).

Wang y colaboradores, demostraron un aumento significativo en las concentraciones urinarias de adiposina frente a las gestantes normotensas, así mismo mostraron un ligero aumento (no significativo estadísticamente) de los niveles séricos de adiposina al final de la gestación en los casos de preeclampsia (110). En cuanto a otras moléculas del complemento, estudios previos han determinado los niveles del fragmento Bb (resultante del clivaje hecho por adiposina al factor B) en mujeres gestantes sanas y con preeclampsia tanto en etapas tempranas como tardías del embarazo, observándose un aumento significativo en los niveles del Factor Bb en el grupo de mujeres con preeclampsia (111–113). Debido a estos hallazgos los autores sugieren que el aumento en la activación de la cascada del complemento posiblemente tiene alguna relación con la patogénesis y desarrollo de la preeclampsia (111,113).

1.5.4 Adipsina y control metabólico

Directamente el control metabólico puede estar mediado por moléculas corriente abajo de la cascada proteolítica que adipsina desencadena cuando actúa sobre el factor B acoplado a C3b. Se ha demostrado que a medida que los adipocitos humanos se diferencian se vuelven competentes para sintetizar y secretar tres proteínas del complemento: C3, el factor B y adipsina, necesarias para generar ASP (114).

Respecto al control metabólico, se ha descrito que esta última proteína, ASP, aumenta la síntesis de triglicéridos por dos mecanismos coordinados. Uno es aumentar la actividad de la diacilglicerol aciltransferasa, la enzima que controla el último paso en la síntesis de la molécula de triglicéridos (115). El otro es incrementar el transporte de glucosa específico de membrana a través de efectos sobre la translocación de los transportadores de glucosa (114,116). Estudios en humanos han mostrado que los niveles de adipsina y de ASP se encuentran aumentados en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, mientras que el ejercicio o la pérdida de peso disminuyen tales niveles (117–120). Igualmente, se ha encontrado que diferentes proteínas del complemento se expresan en el tejido adiposo, incluyendo adipsina, y posiblemente la vía alternativa del complemento tenga un rol en la resistencia a la insulina y la obesidad (121).

Recientemente, se demostró que la vía de adipsina y C3a pueden ser la conexión entre el adipocito y las células β pancreáticas (122). Los ratones a los que se les hizo un knockout de adipsina mostraron cambios significativos en los parámetros relacionados con la homeostasis de glucosa cuando estaban sujetos a una dieta que inducía obesidad (122). En el mismo estudio, se demostró la expresión del receptor C3AR1 en células β pancreáticas y se confirmó en experimentos *in vitro* que C3a pero no C3, inducen significativamente la secreción de insulina en las células β en la presencia de altas concentraciones de glucosa (122). Del mismo modo, ASP, otra molécula corriente abajo en la vía del complemento, además de su participación en la regulación local de la formación de lípidos en los adipocitos, incrementa la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas, un efecto que es dependiente de glucosa (123). Estos estudios demuestran que algunos componentes del complemento tienen efectos directos sobre las células β pancreáticas, promoviendo la liberación de insulina. Por su parte en el tejido adiposo, ambos, C3a y ASP, interactúan con el receptor C5L2 para estimular la síntesis de triglicéridos en los cultivos de adipocitos (124,125), así como ASP estimula la captación de glucosa de manera independiente de la insulina, en este mismo tipo de cultivos (114).

2. Antecedentes

2.1 Peso materno

A nivel mundial, se han propuesto un gran número de recomendaciones tanto de ganancia de peso durante la gestación como instrumentos para evaluar esa ganancia en las diferentes etapas del embarazo. Los primeros instrumentos propuestos se desarrollaron con base en estudios que estimaron el promedio de ganancia de peso durante la gestación observado en grupos de mujeres gestantes sanas; aunque éstos tienen la desventaja de un tamaño de muestra pequeño o un enfoque teórico en su diseño (126,127). En cambio, las propuestas de las últimas décadas se basan la mayoría en estudios longitudinales, aplicando nuevos métodos estadísticos y considerando la categoría de peso pregestacional para hacer las diferentes recomendaciones de ganancia de peso durante el embarazo (126).

En los años 30's y hasta el inicio de los años 70's, una recomendación común para todas las mujeres gestantes era una ganancia de peso total entre 8-9 kg, puesto que se creía que comer en exceso era una causa de bebés grandes y como consecuencia, partos con más dificultades (126). También está el caso, muy criticado, del "National Center for Clinical Excellence" (NICE) en el Reino Unido, que recomendaba que las mujeres no debían ser pesadas durante la gestación para evitar ansiedad en la madre (126).

En los años 70's, el "Food and Nutrition Board's Committee on Maternal Nutrition" del IOM (Instituto de Medicina de los Estados Unidos), determinó que la restricción en la ganancia de peso era perjudicial para la salud de la madre y el feto, por lo cual las recomendaciones determinaron que la ganancia de peso total durante el embarazo debería estar entre 9 y 11,5 kg (128). Este incremento se basó en nuevas evidencias, en las que el bajo peso se relacionaba con un riesgo incrementado de dar a luz neonatos con bajo peso al nacer, con el consecuente riesgo aumentado de mortalidad y de desarrollo de problemas mentales (128).

Algunos de los estudios en los que el IOM se basó y a partir de los cuales se propusieron gráficas de aumento de peso son los siguientes: Tompkins y Wiehl, en el año de 1951 en un estudio con una muestra de 60 mujeres gestantes de Filadelfia, Estados Unidos, quienes tuvieron resultados gestacionales adecuados. Los autores observaron una ganancia de peso promedio de 10,9 kg y propusieron una gráfica sencilla sin rangos, desviaciones estándar o percentiles. Fue el primer gráfico de ganancia de peso ampliamente usado y ha sido el antecedente para generar las curvas posteriores que se usaron principalmente en Estados Unidos (86,126).

Thompson y Billewicz, en el año 1957 realizaron un estudio con 2868 mujeres británicas primigestantes normotensas, quienes mostraron buenos resultados gestacionales. Ellas ganaron en promedio 12,5 kg de peso en la gestación, aunque los investigadores no

relacionaron el patrón de ganancia de peso con el desenlace del embarazo (86). Posteriormente, también en Inglaterra, Hytten y Leitch en 1971, establecieron la ganancia fisiológica de peso durante la gestación, la tasa de ganancia en la última mitad del embarazo y la tasa de ganancia de peso asociada con los mejores resultados reproductivos. Para lograr esta finalidad, los investigadores utilizaron datos de dos estudios hechos con mujeres británicas, el primero hecho por Humphreys en 1954 y el segundo llevado a cabo por Thompson y Billewicz en 1957. Por lo tanto, la muestra incluyó más de 3800 mujeres gestantes y los autores concluyeron que la ganancia promedio total de peso en mujeres sanas primigrávidas sin ninguna restricción alimenticia era de 12,5 kg (86).

Gueri y colaboradores en 1982, con un grupo de 340 gestantes de Dominica propusieron una tabla de referencia de peso para la talla por semana de gestación. Esta tabla fue creada con bases teóricas, basadas en premisas como que el incremento de peso promedio en la gestación es del 20% en comparación con el peso pregestacional y que la mayoría de los incrementos son lineales durante el segundo y tercer trimestre de gestación (126).

En el año de 1990, el “Food and Nutrition Board” del Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM), de nuevo hizo una revisión de la evidencia hasta ese momento y notaron que era improbable que una sola recomendación beneficiara a todas las mujeres y sus hijos. Por lo tanto, este comité elaboró unas guías con parámetros estandarizados, que sugería rangos de ganancia de peso durante la gestación, con base en el IMC pregestacional de las mujeres de acuerdo a las categorías derivadas de las tablas de la “Metropolitan Life Insurance”. Se recomendó que las adolescentes y las mujeres Afroamericanas debían esforzarse por tener ganancias en el extremo superior de los rangos recomendados y las mujeres con baja estatura (< 157 cm) debía tener ganancias del extremo inferior de estos mismos rangos (127,128).

En el año 1996, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó los resultados del “Collaboartive Study” que incluyó 25 grupos de diferentes poblaciones del mundo, con una muestra total de 111.000 mujeres gestantes. Se determinaron la talla, el peso y el IMC en la gestación temprana así como el peso y el IMC alcanzados en las semanas 20, 28 y 26 de gestación. Se calcularon los OR para bajo peso al nacer, parto pretérmino, bebés pequeños para la edad gestacional y otros resultados para cada indicador. Se desarrollaron curvas de ganancia de peso para cuatro grupos de países, las cuales incluían la mediana del peso para la edad gestacional, junto con las desviaciones estándar (-2,-1,+1, y +2). La recomendación de ganancia peso fue de 10-14 kg (129). A su vez, la OMS propuso el percentil 25 como punto de corte, basado en su asociación con un riesgo incrementado de bebés pequeños para la edad gestacional y recomendó un algoritmo para calcular este percentil 25 en varias etapas de la gestación (129).

En este mismo año, 1996, un panel de expertos del “Maternal and Child Health Bureau of the US Health Resources and Services Administration”, discutieron el tema de si las mujeres afroamericanas y las adolescentes debían ganar mayor peso y si las mujeres de baja estatura deberían ganar menor peso. Ellos concluyeron que la evidencia hasta ese momento no soportaba tales recomendaciones y por lo tanto, concluyeron que se debían seguir las recomendaciones de ganancia de peso del Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) dadas a partir del IMC pregestacional (130).

Wong y colaboradores en el año 2000, con un grupo de 504 mujeres gestantes de China, determinaron objetivos de ganancia de peso que se asociaban con la reducción del riesgo de resultados gestacionales adversos para mujeres con bajo peso, normopeso o sobrepeso (126).

Mahaba y colaboradores en el año 2001, con un grupo de 830 mujeres gestantes sanas de Egipto, desarrollaron curvas de ganancia de peso para la gestación. La media de la ganancia total de peso fue de 9,3 kg. La velocidad de crecimiento de la gráfica desarrollada para las ganancias de peso mostró que el peso se incrementa cerca de 1 kg hasta el cuarto mes de gestación y posteriormente se observaba un incremento estable de 0,37 kg/semana hasta el final de la gestación (126).

Ochsenbein-Kolbe y colaboradores en el año 2007, llevaron a cabo un estudio en Suecia con una muestra de 4034 mujeres gestantes. Presentaron los percentiles 5, 50, y 95 para el peso y el IMC para mujeres caucásicas, de Asia y mujeres afrodescendientes. La ganancia total media de peso fue de $15,5 \pm 5,9$ kg (126).

En el año 2009, el comité del IOM hizo una nueva revisión de la literatura y estableció una actualización y modificación de las guías, en las que se incluyó la recomendación de ganancia de peso en mujeres obesas y modificó los rangos de IMC preconceptionales de acuerdo a los puntos de corte establecidos actualmente por la OMS (131). En estas nuevas guías los investigadores no encontraron evidencia suficiente para continuar apoyando las modificaciones dadas en 1990 para las mujeres de baja estatura, adolescentes y las mujeres de diferentes grupos raciales y étnicos (131).

En Latinoamérica, por su parte algunos de los referentes han sido elaborados por grupos de profesionales y expertos en Uruguay, Chile, Argentina y Méjico. Fescina en el año de 1983, publicó un estudio con una muestra de 43 mujeres gestantes que asistieron a la Unidad de Salud Perinatal del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP) en Montevideo, Uruguay. Las mujeres fueron seguidas semanalmente, realizando tomas de peso desde el primer trimestre hasta el final de la gestación. Con los datos registrados se establecieron la mediana y los percentiles 10 y 90 desde la semana 13 hasta la 39 de embarazo. Los datos se representaron en una tabla y en dos gráficas, una que relacionaba el aumento de peso corporal materno en kg frente a la edad gestacional en semanas y la otra que relacionaba el índice de peso actual sobre el peso de referencia para la talla frente a la edad gestacional. El investigador refiere que el incremento de peso mostró un comportamiento lineal durante toda la gestación y el incremento de peso fue mayor en el segundo trimestre que en el tercero (132).

En el año 1997, Rosso y Mardones, publicaron los resultados de un estudio llevado a cabo entre los años 1983 y 1984 en la ciudad de Santiago de Chile, el cual incluyó a 1745 mujeres gestantes. Los autores elaboraron una curva de incremento de peso (porcentaje peso/talla) durante la gestación de acuerdo al estado nutricional de la mujer al inicio del embarazo. Esta curva para la categoría de normalidad y bajo peso incluyó datos reales y para las categorías de exceso de peso se utilizaron estimados teóricos. La curva consideró la especificidad y la sensibilidad (índice de Youden) como parámetros de la habilidad diagnóstica de la curva respecto a un peso al nacer que implica un riesgo (133). Adicionalmente, estos investigadores en el año de 1999, con los mismos datos del estudio original elaboraron otra curva de peso, esta vez con base en el IMC en función de la edad

gestacional y también mostrando categorías del estado nutricional a lo largo de la gestación (134).

En el año 1997, Atalah y colaboradores en Chile, diseñaron un nuevo estándar para evaluar el estado nutricional de las mujeres gestantes. Esta propuesta consistió en la elaboración de una tabla de referencia con base en datos teóricos que relacionaba el IMC con la edad gestacional. Los autores utilizaron los rangos de IMC aceptados para ese momento por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura). Con datos de la literatura sobre ganancia de peso en la gestación crearon la pendiente de la curva, la cual se modificó para mujeres con exceso o déficit de peso al inicio de la gestación. Esta tabla fue validada con los datos de un grupo de 665 mujeres gestantes que los autores incluyeron como segunda parte del estudio (135).

En el año 2007, Grandi y colaboradores en Buenos Aires, realizaron un estudio longitudinal con 326 mujeres gestantes sanas con un desenlace materno-perinatal óptimo, quienes fueron seguidas desde la semana 12 hasta la semana 42 de gestación. Con los datos recolectados se propuso una curva de distancia (percentiles 3 al 97) del IMC según la edad gestacional, que en conclusión es un estándar de ganancia de peso con base en el IMC. Al comparar este nuevo estándar con el desarrollado por Atalah y colaboradores, los autores encontraron que la media de la población argentina coincidía con el límite superior de la categoría normal de la curva chilena (136).

Casanueva y colaboradores, en el año 2008 con una muestra de 438 mujeres gestantes en Méjico, desarrollaron cuatro ecuaciones para predecir el peso materno a través de categorías pregestacionales de IMC (bajo peso, normal, sobrepeso y obesidad) respecto a la edad gestacional y sintetizaron los resultados en una tabla de valores de referencia (137).

En el año 2009 Calvo y colaboradores, en otro estudio longitudinal en Argentina, con una muestra de 1090 mujeres embarazadas, publicaron la propuesta de una curva de incremento de peso durante la gestación. Aplicaron el método estadístico LMS (lambda-mu-sigma) y mostraron dos curvas, una que relacionaba el peso materno en función de la edad gestacional, en la cual se presentaron los percentiles 3 al 97, y una segunda que relacionaba el IMC frente a la edad gestacional (dada en z-scores). Los autores refieren que un bajo peso al nacer es predicho por un IMC por debajo de 1 DE (desviación estándar) y por el contrario +1 DE predice el alto peso al nacer (138).

En Colombia, se han utilizado diferentes referentes chilenos de valoración del incremento de peso durante la gestación; en el pasado, el estándar desarrollado por Mardones y colaboradores (133) y en la actualidad el estándar elaborado por Atalah y colaboradores (135). No obstante, no se cuenta con un patrón elaborado con datos de nuestra población. Dentro de las investigaciones nacionales, se han hecho algunos estudios de corte transversal (139–144) y otros de corte longitudinal (145,146) orientados a evaluar aspectos como el estado nutricional, los trastornos hipertensivos asociados al embarazo, la seguridad alimentaria y la situación nutricional de gestantes sanas y adolescentes. En esta serie de estudios nacionales se ha descrito la variable peso y su cambio a través de la gestación así como se ha hecho la medición de algunos parámetros bioquímicos, pero no se ha realizado una propuesta de referente de valoración del peso durante la gestación.

Unos pocos estudios se han aplicado algunos de los referentes mencionados. Barrera y colaboradores en el año de 1998, llevaron a cabo un estudio transversal con un grupo de 66 mujeres gestantes, a quienes se les midieron diferentes parámetros antropométricos y se indagó acerca de hábitos de alimentación. Para valorar la ganancia de peso se aplicaron dos referentes, el desarrollado por Gueri y colaboradores y el publicado por Rosso-Mardones. Los resultados mostraron que el primer referente clasificó a casi el 70% de las mujeres gestantes con una ganancia de peso normal, cifra que mostró concordancia con el porcentaje pregestacional de peso normal; mientras que el referente chileno sólo clasificó como normopeso al 39,4% de las gestantes. Las investigadoras refieren que en el patrón Norteamericano sólo se consideran ganancias para mujeres que inician su gestación con un adecuado estado nutricional y el patrón chileno sobreestima la ganancia de peso en las mujeres gestantes con bajo peso (147).

En el año 2007, Benjumea, publicó un estudio longitudinal con 245 mujeres gestantes en la ciudad de Manizales, Colombia. El objetivo del estudio era evaluar la capacidad diagnóstica -definida como la calidad de las referencias antropométricas para tamizar a las gestantes con y sin bebés de peso insuficiente al nacer –, de las recomendaciones de ganancia de peso más comunes en América Latina (Fescina, Rosso-Mardones, Atalah e IOM). Los resultados mostraron que la mayor sensibilidad para bajo peso al nacer desde el primer trimestre de gestación, la presentaron las referencias chilenas y para el segundo y tercer trimestre, las referencias de Fescina e IOM mostraron mayor sensibilidad. La mejor concordancia también la presentaron las recomendaciones chilenas y en términos de exactitud diagnóstica las referencias del IOM mostraron mayor porcentaje en primer trimestre, mientras que las referencias de Atalah y colaboradores mostraron mayor exactitud en el diagnóstico de peso al nacer en el segundo y tercer trimestre (145,148), 18). Este estudio además reporta que estudios previos que se realizaron en 3 ciudades colombianas (Medellín, Bogotá y Manizales) mostraron resultados de sensibilidad y especificidad diferentes y valores predictivos relativamente bajos (145,148).

Finalmente, en la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (2005 y 2010), se ha utilizado el indicador índice de masa corporal gestacional (IMCG) para valorar el estado nutricional de la gestante desde el punto de vista antropométrico (149,150). Para esto se ha utilizado el normograma de Atalah y colaboradores, con base en el estudio de Benjumea (145), en el que se demostró que este referente es el que ha presentado mayor exactitud diagnóstica con bajo peso al nacer en las mujeres gestantes colombianas.

2.2 Variables bioquímicas

En este aspecto, lo más común han sido las publicaciones de intervalos de referencia fisiológicos para diferentes variables bioquímicas, especialmente elaborados en países desarrollados. El grupo de Abbassi y colaboradores de la universidad de Texas, en un estudio de revisión incluyeron la información de aproximadamente 70 estudios hechos con mujeres gestantes sanas y a quienes se les había medido diferentes analitos durante la gestación. Una vez recopilada la información, estos autores la agruparon y la presentaron en percentiles (2,5 y 97,5) como intervalos de referencia para cada marcador (151).

Larsson y colaboradores, en Suecia hicieron un estudio longitudinal con 52 mujeres gestantes sanas con desenlaces materno-perinatales favorables. A este grupo de mujeres las valoraron en 7 puntos del embarazo (desde la semana 7 hasta el parto) y en un punto

en el periodo postparto (> 6 semanas). Analizaron 25 pruebas de laboratorio, para las cuales establecieron los rangos de referencia (percentiles 2,5 y 97,5 con intervalo de confianza de 0,90 para cada límite) de acuerdo con las recomendaciones de la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) (152).

En un estudio transversal de cohortes, llevado a cabo en Dinamarca, se incluyeron 801 mujeres gestantes sanas que se esperaban tuvieran embarazos de curso normal. No obstante, de este grupo inicial, sólo una muestra de 391 mujeres no presentó complicaciones durante el embarazo, el parto o el periodo de postparto temprano. Por lo tanto, con este grupo de mujeres de referencia, los autores presentaron los intervalos de referencia para 36 parámetros en 4 etapas del embarazo (13-20 semanas, 21-28 semanas, 29-34 semanas, 35-42 semanas), al parto y a los 2 y 3 días posparto (153).

Riskin-Mashiah y colaboradores, llevaron cabo un estudio de cohortes retrospectivo transversal, que incluyó 7946 mujeres gestantes que habían asistido al hospital Camel Lady Davis en Israel. El objetivo era mostrar los niveles de glucosa basales plasmáticos normales durante la gestación. Para este fin, los investigadores escogieron datos de mujeres sanas, con los cuales formaron varias cohortes, una preconcepcional, 8 durante la gestación (agrupadas en 5 semanas) y dos postparto (puerperio y postparto tardío). Los resultados están representados en un gráfico en forma de curva donde se muestran la media, la mediana y los percentiles 10, 25, 75 y 90 para cada uno de 11 los puntos evaluados durante la gestación y el postparto (154).

Un estudio transversal llevado a cabo por Miri-Dashe y colaboradores en Nigeria en el año 2014, incluyó una muestra de 383 adultos (hombres, mujeres no gestantes y mujeres en estado de gestación) con una edad promedio de 30 años. En este estudio se buscaba establecer valores de referencia para diferentes parámetros hematológicos y bioquímicos. El grupo de gestantes fue de 134 mujeres y los rangos de referencia estuvieron delimitados por los percentiles 2,5 y 97,5. Además, en el grupo de embarazadas se determinaron intervalos de referencia para cada trimestre de gestación (155).

2.3 Presión arterial

Respecto a este parámetro, en el año 2015, Macdonal-Wallis y colaboradores, publicaron rangos de referencia de la presión arterial específicos para la edad gestacional. Estos rangos fueron desarrollados tanto para la presión arterial diastólica como diastólica, en diferentes grupos de mujeres gestantes. En primer lugar, para todas las mujeres gestantes independiente de su resultado gestacional y en segundo lugar, para mujeres sanas sin ningún tipo de desorden hipertensivo, con un bebé con adecuado peso al nacer. Posteriormente, los investigadores agruparon a las mujeres con un buen resultado gestacional, pero con un riesgo bajo o alto, de acuerdo a ciertas características presentadas al inicio de la gestación como paridad, IMC, hábito de fumar y niveles de presión sanguínea. La muestra total fue de 7504 mujeres con una gestación normal, quienes hicieron parte del estudio prospectivo AVON llevado a cabo en Inglaterra entre los años 1991 y 1992. Los autores presentaron los datos en forma de tablas y curvas. Las tablas contenían intervalos de referencia para cada etapa de la gestación evaluada y para los diferentes grupos de estudio, mientras que las curvas mostraban los datos de presión arterial frente a la edad gestacional (semanas 12 a 40) con la representación de una serie de percentiles, desde el 2,5 hasta el 97,5 (156).

3. Problema

3.1 Planteamiento del problema

Desde la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Desarrollo Sostenible, realizada en Río de Janeiro (Rio+20) en el año 2012, se habla a nivel mundial de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), los cuales se pusieron en marcha oficialmente en 2016 a través de la Agenda 2030 para el desarrollo sostenible (157), en la cual se establecieron los 17 ODS y 169 metas que se incluyeron dentro de la agenda universal que los países miembros acordaron llevar a cabo en los próximos 15 años (157). Dentro de los 17 objetivos planteados, el tercero está directamente relacionado con la salud, ya que busca garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en los diferentes grupos etarios (158). Respecto a la salud materna, se enfatiza que los países deben abordar la cobertura, el acceso y la asequibilidad de la atención universal en salud, poniendo fin a las muertes prevenibles en las madres, los recién nacidos y los niños, asegurando el disfrute de los derechos sexuales y reproductivos y la salud sexual y reproductiva de la mujer (159,160). La meta para el año 2030 está dirigida a la reducción de la de la tasa mundial de mortalidad materna a menos de 70 por cada 100.000 nacidos vivos (158) y la meta adicional es que ningún país tenga una tasa de mortalidad materna mayor a 140/100.000 nacidos vivos (2).

Antes de dar inicio a las nuevas metas, se pudo demostrar que a nivel mundial la mortalidad materna se redujo casi en un 50% desde 1990 (158), lo cual fue un avance dentro del marco del Objetivo de Desarrollo del Milenio (ODM) número 5, el cual estaba dirigido a mejorar la salud materna y garantizar el acceso universal a la salud reproductiva (161). No obstante, en el año 2015 el estimado global fue de 303.000 muertes maternas con una tasa de mortalidad materna de 216 por cada 100.000 nacimientos vivos (162). Además, se estima que 13,6 millones de mujeres han muerto en los últimos 25 años (1990-2015) debido a causas maternas (162). Dentro de los llamados de alerta se recalca que este tipo de muertes son prevenibles, por lo tanto, se hace necesaria la atención médica a las embarazadas (161). Igualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que las principales causales del 80% de las muertes maternas son: las hemorragias graves, la hipertensión arterial (preeclampsia y eclampsia), los abortos peligrosos y causales asociadas a enfermedades como el paludismo y el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) (163).

A nivel nacional, la meta inicial respecto al objetivo número 5 era reducir la mortalidad materna a la mitad (164), pero esta meta se reevaluó y se estableció reducir a 48,8 las muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos durante el cuatrienio 2010-2014 (165). Se esperaba en 2015 reducir la cifra a 45 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos (166). No obstante, las cifras reales están lejos de estas metas y para el año 2012

se registró una razón de mortalidad materna de 65,89 (163). De hecho, el informe de los ODM para el año 2014, reportó que aunque en el país se previno la muerte de 1913 mujeres durante sus embarazos entre los años 2001 y 2011, no se cumpliría la meta establecida (167), por tal motivo en el informe de 2015 se hizo evidente que a pesar que Colombia presenció una disminución de la tasa de mortalidad materna, pasando de 709 casos a 364 casos en el periodo 2001-2013, aún se mueren aproximadamente 400 mujeres al año por causas derivadas del embarazo y durante el parto (168).

La tasa de mortalidad materna en el país en el año 2015 fue de 64/100.000 nacidos vivos con un porcentaje de cambio del 31,6% entre los años 1990 y 2015, ya que en los años 90's se reportó una tasa de mortalidad materna 118/100.000 nacidos vivos. No obstante, el porcentaje de cambio anual fue de tan sólo el 1,5% (162), razón por la cual no se logró la meta del ODM5. Igualmente, otras de las metas de Colombia frente al ODM5, era mejorar la salud sexual y reproductiva, así que se había establecido incrementar al 90% el porcentaje de mujeres con cuatro o más controles prenatales e incrementar la atención institucional del parto por personal calificado al 95% (169), llegándose a registrar en 2010 un acceso a los servicios de atención materna para el control prenatal del 97% y las cifras de 4 controles prenatales oscilaron entre el 61 y el 86,% entre los diferentes departamentos del país, así como se alcanzó un 98,7% de cobertura de partos atendidos por personal de salud (169).

En 2015, según datos del último boletín epidemiológico del Instituto Nacional de Salud (INS), hasta la semana epidemiológica 52 se notificaron 483 casos de muertes durante el embarazo, el parto y hasta el año postparto (170). En el presente año, hasta la semana epidemiológica número 16, se han reportado en el país 130 casos de muertes de mujeres durante el embarazo, el parto y hasta el año postparto. De estos, 91 casos corresponden a muertes maternas tempranas, 32 casos corresponden a muertes tardías y 7 casos de muerte por lesión de causa externa (171).

Dentro de las causas de mortalidad en el país, el Ministerio de Salud y Protección Social reportó que de las 485 muertes maternas ocurridas en el año 2010, el 40,41% (196 muertes) se debían a afecciones obstétricas no clasificadas en otra parte, el 21,44% (104 muertes) se relacionaban con edema y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio, y el 16,70% (81 muertes) correspondían a complicaciones del trabajo de parto y del parto (13). Igualmente, en el último boletín epidemiológico del INS de 2015 se reportó que ingresaron al Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA) 15.067 casos de morbilidad materna extrema, de los cuales los mayores porcentajes los ocupaban los trastornos hipertensivos con un 63,2% y con el 18,1% las complicaciones hemorrágicas (170).

En el caso del distrito capital, durante el año 2013 se logró la reducción de la mortalidad materna en 41,46%, pasando de 41 casos en 2012 a 24 muertes maternas en 2013. Es decir, hubo una reducción de 17 casos, lo que constituye la disminución más importante en la década en Bogotá y en Colombia (172). Sin embargo, en los reportes preliminares del DANE, para los años 2014 y 2015, en Bogotá se registraron 45 casos de muertes de mujeres cuyas causas se relacionaban con el embarazo, el parto y el puerperio, por cada año (173,174).

Los datos anteriormente presentados, evidencian algunos avances en el cuidado de la salud materna en el plano mundial y nacional, pero también dejan ver la deuda que aún se

tiene en el cumplimiento de las metas relacionadas con la salud de la madre. Es sorprendente el número tan elevado de complicaciones asociadas al embarazo y las cifras de morbi-mortalidad materna en todo el territorio nacional.

De manera que la pregunta que permanece es: ¿por qué aún en el país hay cifras tan altas de morbi-mortalidad materna? Y parte de la respuesta, se consigna en el mismo Plan Decenal de Salud Pública (PDSP), dónde se manifiesta que la mayoría de muertes maternas que se consideran evitables se asocian con deficiencias en el acceso a servicios de salud de calidad (169). Igualmente en el documento de contextualización de los ODS para Colombia se reporta que la muerte materna se asocia con limitaciones en el servicio de salud oportuno y de calidad, ya que en el 79% de las muertes en el país se identificaron tratamientos médicos inadecuados e inoportunos (175). Se recalca además que la mayoría de las muertes maternas se pueden evitar con controles prenatales regulares, atención profesional del parto y monitoreo durante el puerperio (175).

Por lo tanto, en el país se han venido adelantado e implementado varias estrategias para cumplir con las metas de los ODM y para continuar con la tarea de los ODS. Dentro de estas estrategias están los sistemas de vigilancia en salud pública, como el Sistema Nacional de Vigilancia (SIVIGILA) en el cual se ha incluido eventos de moribi-mortalidad extrema (176), la Estrategia de Atención Integral a la Primera Infancia “De cero a siempre” como un conjunto de acciones planificadas de carácter nacional y territorial, dirigidas a promover y garantizar el desarrollo infantil de las niños y niñas de primera infancia, entendiéndose como el periodo de vida que va desde la gestación hasta antes de los 6 años de edad (177), las guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública (178) y guías de práctica clínica (179).

En las guías para la detección temprana de las alteraciones del embarazo incluidas dentro de las guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública (Resolución 412 de 2000) (180), se establecieron una serie de recomendaciones relacionadas con el control prenatal y las acciones que deben seguir los profesionales de la salud en cuanto a la atención de la mujer en estado de gestación. Se establece que de manera rutinaria se tomen medidas antropométricas como peso y talla, así como se debe tomar la presión arterial dentro de la valoración de signos vitales (178). Adicionalmente, se deben solicitar pruebas de laboratorio clínico (178). Todas estas acciones y actividades tienen el objetivo de lograr una buena salud materna, el desarrollo normal del feto y la obtención de un recién nacido en condiciones óptimas (181).

Estas acciones de monitoreo y de medición de ciertas variables antropométricas, clínicas y de laboratorio clínico se basan en la evidencia científica que se reporta en la literatura acerca de la relación entre estas variables y un adecuado desenlace materno-perinatal. Por ejemplo, desde hace varios años se ha demostrado la asociación que existe entre una ganancia inadecuada de peso (exceso o déficit) por parte de la madre y el riesgo de desarrollar complicaciones durante la gestación, como preeclampsia, desórdenes hipertensivos, diabetes gestacional, hemorragia postparto, entre otros, y riesgo para el feto como parto pretérmino, bajo peso al nacer, alto peso al nacer y mortalidad perinatal (36,58–71).

Adicionalmente, dentro de los múltiples factores de riesgo y factores per se asociados a la preeclampsia y otras comorbilidades durante la gestación, se han descrito componentes metabólicos como los relacionados con el perfil lipídico, la hiperisulinemia y la insulino-

resistencia. Se ha establecido una relación entre la preeclampsia con un aumento de los triglicéridos y de las fracciones de colesterol LDL y con una disminución en las fracciones de colesterol HDL (28). Así mismo, se ha relacionado que la alteración del perfil lipídico junto con cambios en la respuesta a la insulina, se podrían comparar con un síndrome metabólico que puede desencadenar en estrés oxidativo, disfunción endotelial y una respuesta inflamatoria alterada (38).

Igualmente, en estudios prospectivos se ha investigado el comportamiento de diferentes biomarcadores séricos los cuales presentan cambios en sus niveles circulantes a medida que progresa la gestación, y que se alteran en presencia de un evento patológico, por lo cual se han relacionado con el desenlace obstétrico y la morbilidad materna (182,183). En este sentido, en la gestación aún muchos aspectos son objeto de investigación, ya que no sólo existe desconocimiento acerca del comportamiento de gran variedad de biomarcadores séricos, sino además existen falencias en la valoración de la gestante desde el punto de vista de interpretación de resultados de variables bioquímicas, antropométricas y de presión arterial que se toman dentro del control prenatal, ya que no se cuenta con valores de referencia específicos para la gestación. Por la literatura, se conocen ampliamente los cambios adaptativos a nivel fisiológico, metabólico y anatómico que sufren las mujeres en estado de gestación (9,12,13); no obstante, a nivel internacional no se ha llegado a consensos ampliamente aceptados acerca de los intervalos biológicos de referencia específicos para la gestación y en el caso nacional hay ausencia de estos intervalos durante el embarazo.

Teniendo en cuenta que, durante la gestación el cuerpo de la mujer sufre una serie de adaptaciones fisiológicas, las cuales generan cambios en las variables antropométricas, bioquímicas y clínicas, se hace evidente que es inadecuado utilizar los intervalos de referencia de mujeres no gestantes para la valoración de la mujer en estado de gestación, ya que se podría interpretar de manera errónea cambios fisiológicos con condiciones patológicas y además, con la ausencia de intervalos de referencia se pueden omitir cambios importantes en la mujer gestante que podrían ser indicio temprano de un evento patológico que supone un riesgo para la madre y el feto.

3.2 Formulación

Por lo tanto, en el presente trabajo de maestría se hizo el análisis de datos antropométricos como el peso y el índice de masa corporal (IMC), variables bioquímicas (glucosa, insulina, perfil lipídico, proteína C reactiva) y datos de presión arterial, en una corte longitudinal de 142 mujeres con embarazos de curso normal durante tres periodos de la gestación y 3 meses postparto, así como de un grupo de mujeres no gestantes sanas en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual. Información que fue objeto de un análisis estadístico con el fin de exponer (con datos de nuestra población) el comportamiento de estas variables en cada uno de los periodos del embarazo y sus diferencias frente a las mismas mujeres 3 meses postparto y frente a un grupo de mujeres no gestantes. De igual forma, se proponen para cada una de éstas variables intervalos fisiológicos de referencia específicos para la gestación. Adicionalmente, se estudió el comportamiento del biomarcador sérico adiposina a lo largo de la gestación en modelo humano, en un estudio de casos y controles (mujeres gestantes sanas vs mujeres gestantes con preeclampsia) anidado en la cohorte longitudinal.

3.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es el comportamiento del índice de masa corporal (IMC), las tensiones arteriales, la glucosa, la insulina, el índice HOMA, la proteína C reactiva, los componentes del perfil lipídico (colesterol total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos) y el biomarcador sérico adiposina en un grupo de gestantes colombianas valoradas durante tres periodos del embarazo y 3 meses posteriores al parto?

3.4 Hipótesis

-Las variables antropométricas (peso e IMC), bioquímicas (proteína C reactiva, glucosa, insulina, perfil lipídico) y variables clínicas (presión arterial) cambian en cada trimestre de la gestación, pero estos cambios pueden presentar una tendencia similar en mujeres con embarazos de curso normal, lo que permitiría agrupar los datos por cada variable y analizarlos en conjunto con el fin de establecer intervalos fisiológicos de referencia.

-Las concentraciones séricas del biomarcador adiposina pueden cambiar a lo largo de la gestación respecto a los valores de mujeres no gestantes, así como durante la preeclampsia las concentraciones séricas de este biomarcador pueden ser diferentes.

4. Justificación

En el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el documento “Strategies toward ending preventable maternal mortality”, en el cual se expresa que una de las estrategias debe ser la planeación de programas enfocados en el bienestar y basados en la población, proporcionando cuidados de apoyo y cuidados preventivos a la mayoría de mujeres que esencialmente son sanas, para que puedan experimentar gestaciones y nacimientos planeados y sin complicaciones, mientras que se asegura que los embarazos de alto riesgo y las complicaciones sean reconocidos de manera temprana y las intervenciones en los casos que se indiquen, sean tomadas en una manera apropiada y a tiempo. De modo que el cuidado se debe enfatizar en el marco de la disponibilidad, la accesibilidad, la aceptabilidad y la calidad de los servicios (2).

La colaboración conjunta del Estado, las instituciones educativas y la sociedad civil, deben enfocarse en este tipo de estrategias que de manera directa o indirecta puedan lograr la disminución de la morbilidad y mortalidad maternas. Pensando no sólo en que la atención llegue a todas las gestantes de la población (cobertura), sino que está atención sea oportuna y de alta calidad, con más y mejores herramientas, para que los profesionales de la salud puedan desempeñar una mejor labor y un diagnóstico más acertado.

En ese sentido, una estrategia para el mejoramiento de la atención de la gestante, es en principio la contribución al conocimiento de la fisiología misma, a partir de herramientas que la describan y a partir de la búsqueda y estudio de nuevos biomarcadores séricos. Pero además, teniendo en cuenta que el país no cuenta con intervalos fisiológicos de referencia específicos para la gestación para variables bioquímicas (glucosa, insulina, perfil lipídico, proteína C reactiva) y clínicas (presión arterial), es importante no sólo describir estas variables a lo largo de la gestación, sino establecer intervalos de referencia fisiológicos en diferentes periodos del embarazo. Estos intervalos son puntos de referencia frente a los cuales comparar los valores observados y medidos en la valoración clínica, bioquímica y antropométrica de cada mujer en estado de gestación.

En cuanto a la variable peso, dada en términos de ganancia de peso en kilogramos (kg) o clasificación por índice de masa corporal (IMC), aunque se han considerado recomendaciones enfocadas a la ganancia durante la gestación (131,133,135), aún no hay un consenso mundial y nacional ampliamente aceptado acerca de la forma de valoración. Por ejemplo, Estados Unidos sigue la recomendaciones de Instituto de Medicina (IOM) que establece pautas de ganancia de peso por trimestre de acuerdo al IMC de la mujer al inicio de la gestación, recomendaciones enfocadas sólo a mujeres en países desarrollados y con servicios de salud disponibles (131). En América Latina, se ha optado por seguir los estándares de evaluación del peso durante la gestación desarrollados por el Ministerio de Salud de Chile, referentes que utilizan el porcentaje peso-talla o el IMC respecto a la edad gestacional (133,135).

Por lo tanto el presente trabajo, en primer lugar es un aporte al conocimiento de la fisiología de la gestación y en segundo lugar es la propuesta de una herramienta práctica, sencilla y fácil de interpretar que podría contribuir al mejoramiento tanto de la atención primaria en salud como de la atención clínica por parte de los servicios de medicina general, ginecología, nutrición, enfermería y laboratorio clínico. Buscando una adecuada valoración de variables bioquímicas, clínicas y antropométricas en las mujeres gestantes, sobre la cual se puedan tomar decisiones y establecer objetivos de atención más acertados frente a los cambios fisiológicos de la gestación. El fin es identificar en cada caso particular posibles cambios que se alejen del comportamiento normal presentado por un grupo de mujeres gestantes de referencia, lo que podría reducir el riesgo de complicaciones y evitar un desenlace materno-perinatal adverso. Estas acciones de manera indirecta contribuirían a la disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad materna.

Esta propuesta no sólo se enmarca en las estrategias que la OMS sugiere, sino que además se articula dentro de los objetivos del Plan Nacional de Desarrollo (184) y el Plan Decenal de Salud Pública (185), atendiendo además a la necesidad que existe en el país de contar con intervalos de referencia fisiológicos propios para la gestación. Este punto específico está en concordancia con las recomendaciones que algunas sociedades internacionales han hecho respecto a establecer intervalos de referencia específicos en gestación que deben ser usados para la interpretación de los resultados durante el embarazo (10).

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Estudiar los niveles de factores bioquímicos, parámetros antropométricos, datos de presión arterial y niveles séricos de adiposina en una cohorte longitudinal de mujeres con embarazos de curso normal.

5.2 Objetivos específicos

- Describir los cambios en factores bioquímicos (glucosa, insulina, perfil lipídico, proteína C reactiva), parámetros antropométricos (datos de IMC) y parámetros clínicos (datos de presión arterial) en una cohorte longitudinal de embarazadas durante los tres trimestres de la gestación y 3 meses posteriores al parto.
- Elaborar perfiles de ganancia de peso (IMC) durante tres trimestres de la gestación y comparar estos parámetros frente al mismo grupo de mujeres 3 meses postparto y frente a un grupo de mujeres no gestantes sanas.
- Construir curvas de perfiles bioquímicos (glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y proteína C reactiva), índice HOMA y datos de presión arterial (sistólica, diastólica y media) y comparar estos parámetros frente al mismo grupo de mujeres 3 meses postparto y frente a un grupo de mujeres no gestantes sanas.
- Determinar la concentración sérica de adiposina en los tres trimestres de gestación y 3 meses postparto, y comparar estos niveles con un grupo de mujeres no gestantes en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual.
- Analizar si existe asociación entre los niveles séricos de adiposina durante los tres trimestres de la gestación con un desenlace materno adverso como la preeclampsia.
- Correlacionar los niveles séricos de adiposina con diferentes parámetros metabólicos, clínicos e IMC durante los tres trimestres de la gestación y 3 meses posteriores al parto.

6. Metodología

El presente trabajo tiene dos componentes metodológicos:

- Componente 1: Elaboración de intervalos de referencia fisiológicos de variables bioquímicas, variables antropométricas (datos de IMC) y datos de presión arterial, a partir de una cohorte longitudinal de mujeres con embarazos de curso normal.
- Componente 2: Análisis de los niveles séricos de adiposina durante la gestación. en un estudio de casos y controles (gestantes sanas vs gestantes con preeclampsia) anidado en la cohorte longitudinal.

Componente 1

6.1 Consideraciones éticas

El presente estudio piloto está enmarcado en el proyecto de investigación: Valor de biomarcadores séricos en la predicción del desenlace materno-perinatal de la gestante y su evolución a seis meses, proyecto financiado por Colciencias (Código Colciencias: 110154531660. 2012-2015), el cual fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, en el acta de evaluación número 17 del 13 de Octubre de 2011. Adicionalmente, el presente trabajo se sometió a evaluación por parte de este mismo Comité de Ética y fue aprobado por medio del acta de evaluación número 013-121-15 del 13 de agosto de 2015.

La presente propuesta está acorde con los lineamientos éticos establecidos por la Declaración de Helsinki, bajo la premisa de buscar promover y velar por la salud y bienestar de las pacientes atendiendo a sus derechos y cuyo objetivo es el aporte al conocimiento de la fisiología de la gestación. Así mismo, sigue los lineamientos estipulados en la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Acorde con el artículo 11 de esta resolución, el presente estudio piloto presentó un riesgo mínimo puesto que se emplearon datos de procedimientos comunes como exámenes físicos y extracción de sangre por punción venosa en mujeres sanas, así como la realización de entrevistas. De manera más precisa, en la realización del estudio, las participantes aceptaron su participación voluntaria a través de la firma de un consentimiento informado en el que se les explicaba el objetivo del estudio, el protocolo, los beneficios, los riesgos y por medio del cual ellas se comprometían a asistir a todos los controles estipulados (realizados por un profesional en trabajo social).

En segundo lugar, las pacientes fueron atendidas por personal de las áreas de la salud (médico y nutricionista) y se les hizo una toma de muestra de sangre en cada control por un profesional especializado (enfermera o bacterióloga). Esta muestra de sangre se utilizó para realizar los análisis de laboratorio con el fin de estimar los valores de parámetros bioquímicos como glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol VLDL, triglicéridos y proteína C reactiva. Tanto los profesionales del área de la salud como las pacientes tuvieron acceso a los resultados de tales pruebas. En consecuencia, una vez más se declara que este estudio generó un riesgo mínimo para las pacientes, puesto que las pruebas realizadas estuvieron a cargo de profesionales especializados e implicaron, extracción de sangre en la región antecubital del brazo, medición de parámetros antropométricos (peso y estatura) y la realización de una encuesta acerca de aspectos sociales y demográficos con el fin de contextualizar los grupos de estudio.

Además, se declara que por parte del estudio hubo y hay un compromiso de completa confidencialidad frente a los datos registrados, para lo cual a cada paciente le fue asignado un código y los resultados se presentan de forma conjunta y no individual. Finalmente, se declara que el presente trabajo no tiene conflictos de interés, fue llevado a cabo con recursos de Colciencias y el objetivo es contribuir al conocimiento de la fisiología de la gestación.

6.2 Sujetos y métodos

6.2.1 Tipo y diseño del estudio

El presente estudio se clasifica como observacional-longitudinal tipo cohorte comparativo entre un grupo de mujeres con embarazos de curso normal durante tres periodos de la gestación frente a ellas mismas tres meses postparto y frente a un grupo de mujeres no gestantes sanas.

6.2.2 Universo, población y muestra

- Mujeres gestantes

El universo estuvo constituido por las mujeres en estado de gestación que asistieron al Hospital Engativá de la ciudad de Bogotá, D.C.

La población de estudio comprendió a 440 mujeres en estado de gestación que asistieron al Hospital Engativá de la ciudad de Bogotá, D.C. entre mayo de 2012 y noviembre de 2014, quienes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Todas las participantes eran de nacionalidad Colombiana y comprenden un rango de edad entre 14 y 41 años.

La muestra estuvo conformada por 142 mujeres adultas con embarazos de curso normal atendidas en el Hospital Engativá de la ciudad de Bogotá, D.C. entre mayo de 2012 y octubre de 2015 y quienes cumplieron con los criterios de inclusión que se mencionarán más adelante.

- Mujeres no gestantes

Para el grupo control, el universo estuvo constituido por mujeres no gestantes jóvenes de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

La población de estudio fue conformada por 84 mujeres no gestantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional en el periodo comprendido entre noviembre de 2012 y noviembre de 2014, quienes aceptaron participar de manera voluntaria en el estudio.

El muestreo fue intencional o por conveniencia pareado por edad y el grupo final para el análisis estuvo constituido por 47 mujeres no gestantes entre 16 y 31 años de edad de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional en el periodo comprendido entre noviembre de 2012 a noviembre de 2014 y quienes cumplieron los criterios de inclusión del estudio que se mencionarán a continuación.

6.2.3 Selección de pacientes

Siguiendo las recomendaciones de la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) respecto a la selección de individuos de referencia (186), para el grupo de mujeres gestantes se establecieron criterios de:

a) Selección a priori: son los criterios de inclusión y exclusión para las mujeres gestantes que ingresaron al proyecto “Valor de biomarcadores séricos en la predicción del desenlace materno-perinatal de la gestante y su evolución a seis meses”.

b) Selección a posteriori: se eliminaron los individuos no deseados, es decir con los datos del seguimiento longitudinal de las 440 gestantes que aceptaron participar, se establecieron criterios de exclusión adicionales y se incluyeron en el análisis final sólo mujeres con embarazos de curso normal.

- Criterios de inclusión a priori de mujeres gestantes

-Edad gestacional al ingreso al estudio entre las semanas 10-12,6, determinada por ecografía.

-Paridad: de 0 a 4.

-Feto único.

-Índice de masa corporal (IMC) al ingreso del estudio entre 17 y 29,9 kg/m².

-No padecer enfermedades crónicas de base y no estar tomando medicamentos.

-No fumar y no consumir alcohol de manera frecuente.

-Mujeres que acepten hacer parte del estudio y se comprometan a asistir a los controles durante y posterior a la culminación del embarazo.

- Criterios de exclusión a priori de mujeres gestantes

-Mujeres con bajo peso moderado o extremo (IMC <17 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²).

-Pacientes con enfermedades de base como enfermedad neoplásica diagnosticada, alteración en la función tiroidea, síndrome de ovario poliquístico, diabetes, cardiopatía conocida, hipertensión crónica, enfermedad inflamatoria aguda o crónica, enfermedad renal o hepática crónicas.

-Gestación múltiple.

-Antecedentes de preeclampsia o diabetes gestacional.

-Gestantes que estén recibiendo medicamentos que alteran la tolerancia a la glucosa como agonistas β -adrenérgicos, β -bloqueadores, corticoides u otros fármacos que puedan afectar el metabolismo.

- Criterios de inclusión a posteriori de mujeres gestantes

-Mujeres gestantes adultas: 19-38 años

-Parto a término: semanas 37,0 a 41,6 (187).

-Peso fetal igual o mayor a 2500 como límite inferior y como límite superior aquellos bebés cuyo peso para la edad gestacional sea igual o inferior al percentil 90 por las curvas de crecimiento fetal de Fenton recomendadas para Colombia (188).

-Partos vaginales y por cesárea.

- Criterios de exclusión a posteriori

-Anormalidades o malformaciones fetales, disfunción cognitiva.

-Patologías asociada a la gestación como preeclampsia, hipertensión arterial inducida por el embarazo, diabetes gestacional, hipotiroidismo diagnosticado durante la gestación, corioamnionitis, sepsis y alteraciones placentarias.

- Criterios de inclusión de mujeres no gestantes

-Ciclo menstrual regular (27 a 35 días), teniendo en cuenta que en la literatura se reporta que el 95% de las mujeres que tienen un ciclo menstrual, éste muestra una duración entre 15 y 45 días, con una media de 28 días (189).

-Peso normal (IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m²).

-No fumar y no consumir sustancias psicoactivas.

-No ingerir alcohol de manera regular.

-Tener la disponibilidad de tiempo para asistir a la toma de muestra en dos puntos de su ciclo menstrual, fase folicular (días 3 a 5) y fase lútea (días 20 a 22).

- Criterios de exclusión de mujeres no gestantes

-Uso de anticonceptivos hormonales.

-Lactancia en los últimos seis meses.

-Bajo peso (IMC < 18,5 kg/m²), sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²) y obesidad (IMC \geq 30 kg/m²).

-Medicamento que alteran la tolerancia a la glucosa como agonistas β -adrenérgicos, β -bloqueadores, corticoides u otros fármacos que puedan afectar el metabolismo.

-Patologías de base como síndrome de ovario poliquístico, disfunción tiroidea, diabetes mellitus, cardiopatías, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, y enfermedades hepáticas.

-Posterior a los análisis de laboratorio se excluyen aquellas mujeres con datos de glucosa, insulina y perfil lipídico por encima de los valores de referencia.

-Posterior a la cuantificación de los niveles de progesterona en las fases folicular y lútea, se excluyen aquellas mujeres cuyos valores de progesterona en la fase lútea fueron < 3,0 ng/mL, puesto que en la literatura se reporta que un valor superior a 3 ng/mL se considera como indicador de ovulación (190).

6.2.4 Mediciones

- Mujeres gestantes

Al grupo de gestantes se les hizo un seguimiento durante tres periodos de la gestación, primero (semanas 10,0-12,6), segundo (semanas 24,0-26,0) y tercero (semanas 34,0-36,0), así como un control 3 meses posteriores al parto.

En la primera valoración, se hizo una entrevista a la paciente para indagar acerca de datos demográficos y socioeconómicos. Además, se realizó la medición de la estatura en esta primera etapa de la gestación y se tomó el peso en cada uno de los periodos del embarazo así como a los 3 meses postparto. Para la medición del peso se utilizó una balanza digital marca Tanita referencia HD314, para lo cual las pacientes estaban descalzas y con ropa ligera. Con estas dos medidas (peso y estatura) se determinó el índice de masa corporal (IMC) y se evaluó la ganancia de peso entre cada etapa de gestación. Igualmente, en cada control se hizo la medición de la presión arterial en el brazo derecho a la altura de la aurícula, teniendo en cuenta que la paciente se encontraba en estado de reposo.

- Mujeres no gestantes

Al grupo de mujeres no gestantes se les estudió en dos puntos de su ciclo menstrual: fase folicular (días 3-5) y fase lútea (días 20-22), por lo tanto, la toma de muestra de sangre se realizó en cada fase en uno de los días del rango. Posterior a la toma de muestra, se procedió a medir la estatura y tomar el peso para lo cual las participantes estaban descalzas y usaban ropa ligera. Con estos dos datos se determinó el índice de masa corporal (IMC.) Igualmente, se hizo la medición de la presión arterial en el brazo derecho a la altura de la aurícula, teniendo en cuenta que la paciente se encontraba en estado de reposo.

6.2.5 Toma de muestras sanguíneas y ensayos de laboratorio

- Mujeres gestantes

Una profesional en laboratorio clínico o enfermería, realizó la toma de muestra sanguínea a las participantes del estudio en cada una de las 4 etapas del seguimiento, posterior a un ayuno de 8 horas, entre las 7:00 y 8:00 am, con la paciente en estado de reposo y en la vena de la parte superior del brazo. Se utilizaron tubos secos BD Vacutainer (5 mL). Las muestras de sangre se dejaron a temperatura ambiente por 20 minutos y la sangre coagulada se centrifugó a 3500 rpm por 10 minutos a 4°C y en seguida los sueros fueron almacenados a -80°C en los laboratorio de investigación de la Facultad de Medicina hasta el análisis de los parámetros bioquímicos y séricos.

Posteriormente, los sueros se transportaron a un laboratorio privado externo a la Universidad Nacional, donde fueron procesados de acuerdo a métodos de laboratorio de rutina. La glucosa basal, el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y los triglicéridos se determinaron a través de métodos enzimáticos y se midieron por espectrofotometría (SPINREACT, Santa Coloma, España). El colesterol VLDL se determinó teóricamente, que por antecedentes se establece que es un quinto o un 20% de la cantidad de triglicéridos (191). La insulina basal se determinó por medio de un ensayo de quimioluminiscencia y

se midió con el equipo LIAISON Analyzer (DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italia). La proteína C reactiva ultrasensible se determinó por inmunoturbidimetría (BS-400 Chemistry Analyzer, Mindray, Shenzhen, China).

Con los valores de glucosa e insulina basales se calculó el índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) descrito por Matthews y colaboradores (41), cuya fórmula es, $HOMA = \text{insulina basal (microunidades por mililitro)} \times \text{glucosa basal (milimoles por litro)} / 22.5$; este es un índice que se utiliza para determinar resistencia a la insulina.

- Mujeres no gestantes

Una profesional en laboratorio clínico, realizó la toma de muestras sanguíneas a las participantes del estudio en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual. La primera toma se realizó en la fase folicular posterior a un ayuno de 8 horas, entre las 7:00 y 8:00 am, con la paciente en estado de reposo y en la vena de la parte superior del brazo, con el fin de determinar los mismos parámetros de química clínica que se midieron en las mujeres gestantes. La toma, almacenamiento, transporte y procesamiento de las muestras fue igual al descrito para el grupo de mujeres gestantes en el apartado anterior.

Además, para la determinación de las concentraciones séricas de progesterona, en cada fase del ciclo menstrual se realizaron dos tomas de muestras sanguíneas a cada paciente entre las 9 am y 12 m, con un intervalo de media hora, con el fin de reportar el promedio de las dos mediciones debido a la liberación pulsátil de la progesterona (190). Los niveles séricos de esta hormona se determinaron por medio de un inmunoensayo (Roche Elecsys 1010 Immunoanalyzer Boulder, Colorado, Estados Unidos).

6.2.6 Variables de análisis

Variable	Tipo de variable	Definición	Medición
Edad	Cuantitativa- Continua	Edad cumplida en años	Años Adultas (19 a 38 años), el límite inferior se estableció acorde con la OMS y el límite superior atendiendo a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de Ministerio de Salud y Protección Social (179,192)
Gestaciones	Cuantitativa- Discreta	Número de gestaciones incluida la actual	Número de embarazos
Edad gestacional	Cuantitativa- Continua	Semanas cumplidas de gestación calculadas por ecografía del primer trimestre	Semanas de edad gestacional
Estatura	Cuantitativa- Continua	Talla determinada en	Metros

		la primera valoración por parte del estudio	
Peso	Cuantitativa-Continua	Peso tomado en cada una de las valoraciones	kilogramos
Índice de Masa Corporal	Cuantitativa-Continua	Peso dividido por la estatura en metros al cuadrado	kilogramos/metros ²
Presión arterial	Cuantitativa-Continua	Presión arterial sistólica, diastólica y media. Tomada en cada una de las valoraciones	mmHg
Glucosa basal	Cuantitativa-Continua	Glucosa en sangre en cada valoración	mg/dL
Insulina basal	Cuantitativa-Continua	Nivel de insulina en cada valoración	μUI/mL
Perfil lipídico (colesterol total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos)	Cuantitativa-Continua	Perfil en cada valoración	mg/dL
HOMA-IR	Cuantitativa-Continua	Modelos de análisis de resistencia a la insulina en cada valoración	Índice HOMA-IR
Proteína C reactiva	Cuantitativa-Continua	Niveles de proteína C reactiva ultrasensible en cada valoración	mg/L
Progesterona	Cuantitativa-Continua	Niveles séricos de progesterona en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual	ng/mL
Edad gestacional al terminar al embarazo	Cuantitativa-Continua	Semanas cumplidas de gestación calculadas por ecografía del primer trimestre	Semanas de edad gestacional

Vía de parto	Cualitativa-Dicotómica	Tipo de vía de parto	Vaginal-Cesárea
Peso del recién nacido	Cuantitativa-Continua	Peso al nacer	Gramos
Estatura del recién nacido	Cuantitativa-Continua	Talla en nacer	Centímetros
Perímetro cefálico del recién nacido	Cuantitativa-Continua	Perímetro de la cabeza al nacer	Centímetros
Sexo del recién nacido	Cualitativa-Dicotómica	Sexo al nacer	Masculino-Femenino

6.2.7 Análisis estadístico

Como primera medida, se hizo un análisis de datos atípicos, es decir aquellas observaciones que están muy alejadas de la mayoría de los datos. Por lo tanto, se excluyeron aquellas pacientes que presentaban tres rangos intercuartílicos por encima del percentil 75 o por debajo del percentil 25 en cualquiera de las 13 variables analizadas, con el fin de garantizar la homogeneidad de los datos y evitar la introducción de ruido en los intervalos de referencia y en las curvas de distancia.

Posterior al análisis de datos atípicos, en primer lugar se utilizaron herramientas de estadística descriptiva, para presentar las características de las gestantes y sus recién nacidos así como para representar el comportamiento de las variables analizadas. Para tal caso, se aplicaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de los datos, para aquellos con distribución normal se presentaron en forma de media \pm desviación estándar y la información que no mostró una distribución normal se presentó en forma de mediana (rango intercuartílico). La normalidad se determinó por medio de dos pruebas, la de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors para grupos mayores de 50 individuos (grupos de mujeres gestantes adultas) y la prueba de Shapiro-Wilk para grupos de menos de 50 individuos (grupos de mujeres no gestantes y mujeres gestantes adolescentes). Para la representación de las variables cualitativas se utilizaron porcentajes. Además se utilizaron gráficos de cajas y bigotes para representar el comportamiento de algunas variables a lo largo de la gestación, en el postparto y en el grupo de mujeres no gestantes.

En segundo lugar, se procedió a hacer la comparación de cada variable entre los diferentes trimestres de la gestación, y entre los diferentes grupos de pacientes (mujeres gestantes, postparto y mujeres no gestantes). Para tal fin, se decidió aplicar pruebas no paramétricas, ya que este tipo de técnicas estadísticas no hacen asunciones sobre el tipo de distribución de los datos. Para la comparación de muestras pareadas, es decir la comparación entre las mujeres gestantes entre los diferentes periodos del embarazo y el periodo postparto, se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test) y para la comparación entre muestras independientes, es decir entre mujeres gestantes y mujeres no gestantes se usó la prueba U de Mann-Whitney (Mann-Whitney U test). De forma adicional se muestra la comparación entre mujeres gestantes adultas y mujeres gestantes adolescentes, para lo cual se aplicó también esta última prueba no paramétrica. La significancia estadística se definió como un valor de $p < 0,05$.

Posteriormente, se procedió a determinar los intervalos de referencia fisiológicos y la construcción de las curvas. En el caso de los valores de referencia, se hallaron los percentiles 2.5, 5, 25, 50, 75, 95 y 97.5 para cada periodo de la gestación, en el periodo postparto y para el grupo de mujeres no gestantes. De acuerdo con las recomendaciones de la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica), los límites de los intervalos de referencia están dados por los percentiles 2.5 y 97.5, que a su vez se les determinó intervalos de confianza del 90% siguiendo las recomendaciones de esta misma organización(193). La prueba estadística aplicada fue: “Building confidence intervals for quantiles using binomial approximation”(194).

Para la construcción de las curvas se procedió a formular modelos aditivos generalizados en localización, escala y forma (GAMLSS) (195), la misma metodología que la OMS utilizó para la formulación de las curvas de crecimiento en pediatría (196). Para el caso en estudio, estos modelos ajustan distribuciones continuas de tipo Box-Cox-Potencia-Exponencial (BCPE), Box-Cox-t (BCT) o Box-Cox-Cole-Green (BCCG) a los datos de cada variable. Para seleccionar el mejor modelo estadístico se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC), dicho criterio permite escoger el modelo que tenga la menor cantidad de parámetros y tenga la mayor verosimilitud posible penalizando los modelos propuestos según la cantidad de parámetros involucrados en este, es decir, a mayor cantidad de parámetros, mayor penalización. Para el suavizamiento de las curvas se utilizó la metodología de splines cúbicos.

Para la creación de las bases de datos, los análisis de estadística descriptiva y la realización de las pruebas no paramétricas se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2010. Para la determinación de los percentiles, los intervalos de referencia, la construcción de las curvas y los gráficos de cajas y bigotes se utilizó el programa estadístico R versión 3.2.1.

Componente 2

6.3 Sujetos y métodos

6.3.1 Tipo y diseño del estudio

Es un diseño de casos y controles anidado en una cohorte de tipo longitudinal de 440 gestantes aparentemente sanas que atendieron al control prenatal en el Hospital Engativá (Bogotá, Colombia).

6.3.2 Universo, población y muestra

El universo estuvo constituido por las mujeres en estado de gestación que asistieron al Hospital Engativá de la ciudad de Bogotá, D.C.

La población de estudio comprendió la cohorte de 440 mujeres en estado de gestación que asistieron al Hospital Engativá de la ciudad de Bogotá, D.C. entre mayo de 2012 y noviembre de 2014 quienes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

La muestra la constituyeron los casos de preeclampsia y los controles seleccionados a partir de la cohorte de gestantes atendidas en el Hospital Engativá de la ciudad de Bogotá, D.C. entre mayo de 2012 y octubre de 2015, y quienes cumplieron con los criterios de inclusión que se nombran a continuación.

6.3.3 Casos y controles

- Casos

De la cohorte completa de gestantes (descrita en el componente metodológico 1), se seleccionaron como casos aquellas mujeres que desarrollaron preeclampsia y que además contaban con los datos de seguimiento de los tres periodos de la gestación. 18 mujeres fueron quienes desarrollaron preeclampsia sin características de severidad.

El diagnóstico de preeclampsia se hizo de acuerdo a las recomendaciones basadas en evidencia del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. Este organismo establece que el diagnóstico de preeclampsia sin características de severidad se hace con una presión sanguínea $\geq 140/90$ mmHg tomada en dos ocasiones, al menos con un intervalo de 4 horas después de la semana 20 de gestación (en una mujer con un presión arterial normal previa) y proteinuria (≥ 300 mg en orina de 24 horas). El diagnóstico de preeclampsia severa se establece con una presión arterial $\geq 160/110$ mmHg en dos ocasiones, al menos con una distancia de 4 horas después de la semana 20 de gestación en una mujer con antecedentes de presión arterial normal. En usencia de proteinuria, la presencia de alguna de las siguientes condiciones también se tiene en cuenta para el diagnóstico: trombocitopenia, insuficiencia renal, alteración de la función renal, edema pulmonar y síntomas cerebrales o visuales (197).

- Controles: mujeres gestantes

Se incluyeron 54 mujeres gestantes sanas, con resultados obstétricos y perinatales favorables, seleccionadas de manera aleatoria a partir de la cohorte completa. Además, 18 de estas mujeres gestantes sanas se estudiaron en los tres meses postparto.

- Controles: mujeres no gestantes

Se estudiaron además 20 mujeres no gestantes sanas durante las fases folicular (días 3-5) y lútea (días 20-22) del ciclo menstrual, quienes se seleccionaron durante el mismo periodo tiempo en que se llevó a cabo el estudio de las mujeres gestantes. Este grupo de mujeres no gestantes se incluyó, ya que en estudios previos se ha mostrado que algunos factores hormonales cambian durante el ciclo menstrual. Por lo tanto, es importante obtener un nivel de referencia de este factor para las fases folicular y lútea, para que pueda ser comparado con los niveles durante la gestación (198,199).

6.3.4 Criterios de inclusión, exclusión, mediciones, toma de muestras sanguíneas y ensayos de laboratorio

Puesto que este es un estudio anidado de la cohorte longitudinal, los criterios de inclusión y exclusión, las intervenciones hechas a las mujeres gestantes y no gestantes y los procedimientos de laboratorio, son los mismos que se describieron previamente en el primer componente metodológico del presente trabajo.

6.3.5 Variables de análisis

Además de las variables de edad, edad gestacional, peso, estatura, presión arterial, variables bioquímicas que se explicaron en el apartado de intervalos de referencia fisiológicos, otras variables incluidas en este componente son:

Variable	Tipo de variable	Definición	Medición
Adipsina	Cuantitativa-Continua	Niveles sérico de esta adipocitoquina	ng/mL
Leptina	Cuantitativa-Continua	Niveles séricos de esta hormona	pg/mL
Endoglina	Cuantitativa-Continua	Niveles séricos de este marcador anti-angiogénico	ng/mL
sFLT1 (sFms-like tyrosine kinase 1)	Cuantitativa-Continua	Niveles séricos de este marcador anti-angiogénico	pg/mL
PIGF (Factor de crecimiento placentario)	Cuantitativa-Continua	Niveles séricos de este marcador pro-angiogénico	pg/mL

6.3.6 Medición sérica de adipsina, leptina y factores anti y pro-angiogénicos (endoglina, sFLT1 y PIGF)

La medición cuantitativa de los niveles séricos de estas adipoquinas, hormonas y factores angiogénicos se realizó por medio de la técnica ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) en fase sólida tipo sándwich. La medición de estos factores se hizo en los tres grupos de pacientes, mujeres con embarazos de curso normal, mujeres gestantes con preeclampsia y mujeres no gestantes.

Los niveles séricos de adipsina (Factor D) se cuantificaron usando un Kit ELISA para humano disponible comercialmente, de acuerdo al protocolo del fabricante (Abcam®, USA; número de catálogo ab99969). Este kit es un ensayo *in vitro* de inmunoabsorción ligado a una enzima, que permite la cuantificación del factor D humano en suero, plasma y sobrenadantes en cultivos celulares. Este ensayo emplea un anticuerpo específico para el factor D de humano, el cual cubre una placa de 96 pozos. Los estándares y las muestras se pipetea dentro de los pozos y el factor D presente en la muestra se une a los pozos por medio del anticuerpo inmovilizado. Los pozos se lavan y se adiciona un segundo anticuerpo biotinilado anti-factor D humano. Después se procede a hacer un lavado para

remover los anticuerpos biotinilados que no se unieron. Luego se pipetea HRP (Peroxidasa de rábano) conjugada a estreptavidina, y los pozos se lavan nuevamente. Posteriormente se agrega TMB (solución cromogénica) a los pozos y la cantidad de color desarrollada es proporcional a la cantidad de factor D unido al segundo anticuerpo. Finalmente, se detiene la reacción con la adición de la solución de parada, la cual cambia el color de azul a amarillo y la intensidad de este color se mide en una longitud de onda de 450 nm. Con esta medida de la absorbancia y por medio de una curva de calibración hecha con los estándares, es posible determinar la concentración de adipina o factor D en cada pozo.

El factor de dilución de las muestras fue 1:5000 y los coeficientes de variación intra-ensayo e inter-ensayo fueron <10% y <12%, respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue menor a 4 pg/mL. Las concentraciones de adipina sérica (ng/mL) se midieron por duplicado para cada una de las pacientes y la media y la desviación estándar de esas dos medidas se usaron en el análisis. El kit de ELISA no muestra reactividad cruzada con otras citoquinas evaluadas.

Los niveles séricos de leptina se cuantificaron usando un kit ELISA para humano disponible comercialmente. Se hizo el proceso siguiendo las indicaciones del fabricante (Invitrogen®, USA, número de catálogo KAC2281), el cual es similar al descrito para adipina. El kit de Invitrogen para Leptina en humano, es usado para cuantificar la leptina en suero, plasma, soluciones buffer o medios de cultivo. Este ensayo reconoce tanto formas naturales como recombinantes de la leptina humana. La dilución de las muestras fue de 1:100 y los coeficientes de variación intra-ensayo e inter-ensayo fueron <3,9% y <5,3%, respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue menor a 3,5 pg/mL. El kit ELISA para leptina no muestra reactividad cruzada con otras citoquinas evaluadas. También las concentraciones séricas de leptina (pg/mL) se midieron por duplicado para cada paciente.

La medición de factores anti-angiogénicos como endoglina y el receptor 1 soluble del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF R1) conocido como sFLT1 (sFms-like tyrosine kinase 1) y de factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF) se hace con el fin de caracterizar nuestro grupo de pacientes y poder establecer realmente nuestros casos, es decir las pacientes con preeclampsia (18 mujeres). Estos factores además se midieron en un grupo de 44 mujeres gestantes sanas (de las 54 mujeres gestantes control) para hacer la comparación frente a los casos de preeclampsia.

Los niveles séricos de sFLT1 se cuantificaron usando un kit ELISA para humano disponible comercialmente (Abcam®, USA; número de catálogo ab119613). Este kit ELISA *in vitro* está diseñado para cuantificar el VEGF R1 soluble (sFLT1) en sobrenadantes de cultivos celulares, suero y en plasma (EDTA). Se siguieron las recomendaciones del fabricante y el procedimiento del ensayo es similar al descrito para la cuantificación de adipina. La dilución de las muestras fue de 1:6. La sensibilidad del kit es < 30 pg/mL. El ensayo permite detectar sFLT1 humano endógeno como recombinante. No se detectó reactividad cruzada con otras proteínas relevantes.

Los niveles séricos de endoglina humana (CD105) se midieron usando un kit ELISA de la casa comercial Abcam® (USA; número de catálogo ab100507). Este ensayo *in vitro* permite detectar endoglina humana en muestras de suero, plasma y sobrenadantes de cultivos celulares. La dilución de las muestras fue de 1:5, el coeficiente de variación intra-ensayo fue <10% y el coeficiente de variación inter-ensayo fue <12%. Este kit no muestra reactividad cruzada con otras citoquinas evaluadas.

La cuantificación de los niveles séricos de PIGF se hizo mediante el uso de un kit ELISA disponible comercialmente (Abcam®, USA; número de catálogo ab100629). Este kit permite cuantificar PIGF humano en suero, plasma y sobrenadantes de cultivos celulares. La dilución de las muestras fue de 1:2 y los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron <10% y <12%, respectivamente. Este ensayo no muestra reactividad cruzada con otras citoquinas evaluadas.

6.3.7 Análisis estadístico

Las pruebas estadísticas se realizaron con el programa R (versión 3.1.1). Los datos con distribución normal se presentan como media \pm DE (Desviación estándar), mientras que los datos con que no presentación una distribución normal se muestran como mediana (rango intercuartílico). Las diferencias estadísticas entre los grupos se evaluaron a través de un análisis de varianza no paramétrico usando la prueba de Friedman para medidas repetidas. Si el valor p resultante era <0,05, indicaba que las medianas diferían a través de la gestación, en tales casos se realizaron análisis post-hoc utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test), pero si el resultado de la prueba de Friedman no era significativa, los análisis post-hoc se omitieron. Las diferencias entre las medianas de las gestantes sanas versus las gestantes con preeclampsia se evaluaron a través de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (Mann-Whitney U test) dirigida a muestras independientes. Por su parte, las diferencias entre las fases folicular y lútea se evaluaron a través de la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon (Wilcoxon signed-rank test) para muestras pareadas. Se analizó también la correlación entre los niveles séricos de adiposina y las variables clínicas, antropométricas y metabólicas a través de la gestación. Se realizaron correlaciones univariadas en los diferentes grupos a través del coeficiente correlación parcial de Spearman con ajustes para la edad gestacional. Los valores con significancia estadística se presenta como * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$. La significancia estadística se asume a partir de un valor de $p < 0,05$.

7.Resultados

7.1 Selección de embarazos de curso normal-Individuos de referencia

Durante la selección del grupo de referencia para el análisis final se llevaron a cabo dos fases. La primera denominada a priori, estaba determinada por los criterios de inclusión y exclusión al proyecto: "Valor de biomarcadores séricos en la predicción del desenlace materno-perinatal de la gestante y su evolución a seis meses, en el que ingresaban gestantes aparentemente sanas". La segunda fase llamada a posteriori, se hizo con el registro completo del seguimiento a las mujeres durante la gestación, el parto y el periodo postparto. Por lo tanto, el grupo inicial estuvo conformado por 440 mujeres con un rango de edad entre 14 y 41 años, quienes cumplieron con los criterios de inclusión y se reclutaron de manera consecutiva. A partir de este grupo se seleccionaron finalmente 142 mujeres adultas (19-38 años) con embarazos de curso normal, quienes conformaron el grupo de individuos de referencia.

Dentro de los motivos de exclusión en esta segunda fase se pueden mencionar: pérdidas fetales (n=12; 2,7%), medicamentos durante la gestación (n=2; 0,5%), preeclampsia (n=20; 4,5%), complicaciones para la madre como hipertensión inducida por el embarazo (n=11, 2,5%), corioamnionitis, sepsis y abrupción de placenta (n=11; 2,5%), parto pretérmino (n=28; 6,4%), bajo peso para la edad gestacional (n=17; 3,9%) y alto peso para la edad gestacional (n=3; 0,7%). Otras razones de pérdida de individuos, fueron la deserción voluntaria de las mujeres (n=55; 12,5%), cambio de residencia o dirección de contacto de las participantes (n=40; 9,1%), así como datos faltantes del parto, ya que no se pudo tener acceso a las historias clínicas de las pacientes que dieron a luz en diferentes instituciones hospitalarias (n=38; 8,6%). Tras esta selección el grupo quedó conformado por 203 mujeres con embarazos de curso normal con un rango de edad de 14 a 41 años, quienes a su vez se dividieron en dos grupos de acuerdo a la edad, 169 mujeres gestantes adultas (19-38 años) y 23 mujeres gestantes adolescentes (14-18 años) (193). Finalmente, en el análisis de valores atípicos, se excluyeron los valores extremos (tres rangos intercuartílicos por encima del percentil 75 y por debajo del percentil 25) para los datos de presión arterial, variables hormonales y bioquímicas. Por lo tanto, el grupo final con el que se construyeron los intervalos de referencia y las curvas de distancia estuvo conformado por 142 mujeres gestantes adultas.

Las características de las mujeres gestantes de referencia y sus recién nacidos se muestran en la Tabla 1. Estas mujeres son de nacionalidad Colombiana, residentes de la ciudad de Bogotá D.C., en su mayoría de la localidad de Engativá y pertenecientes a los niveles socioeconómicos 1, 2 y 3. La mediana de edad al ingreso al estudio fue de 24 años, el 85% de las mujeres eran primigestas y todas tuvieron fetos únicos. La edad

gestacional al parto fue de 39,3 semanas (38,7-40,1), con un 72,5% de los partos por vía vaginal y con una media de peso del recién nacido de $3110,2 \pm 38,7$ gramos.

Tabla 1. Características de las mujeres gestantes adultas y de sus recién nacidos.

Características	Individuos (n=140)
Madre	
Edad, años [Mediana (IQR)]	24 (21-31)
Edad gestacional, semanas	
Primer trimestre [Mediana (IQR)]	12,2 (11,6-12,6)
Segundo trimestre [Mediana (IQR)]	24,3 (24,1-25,0)
Tercer trimestre [Mediana (IQR)]	34,4 (34,1-35,3)
Estatura, metros (Media \pm DE)	1,60 (\pm 0,05)
Número de gestaciones	
Primíparas, n (%)	57 (40,1)
Múltiparas, n (%)	85 (59,9)
Recién nacido	
Peso al nacer, gramos (Media \pm DE)	3110,2 (\pm 329,9)
Talla al nacer, cm (Media \pm DE)	50,5 (\pm 1,8)
Perímetro cefálico, cm (Media \pm DE)	34,3 (\pm 1,3)
Sexo	
Masculino, n (%)	68 (47,9)
Femenino, n (%)	74 (52,1)
Resultados obstétricos	
Edad gestacional al parto, semanas [Mediana (IQR)]	39,3 (38,7-40,1)
Vía de parto	
Vaginal, n (%)	103 (72,5)
Cesárea, n (%)	39 (27,5)

Los datos con distribución normal se presentan como media \pm DE. DE: Desviación estándar. Los datos con una distribución no normal se presentan como mediana (rango intercuartílico). IQR: Rango intercuartílico. Las variables cualitativas se presentan como n: número y %: porcentaje.

De manera anexa, se describen las características del grupo de 21 mujeres gestantes adolescentes con embarazos de curso normal y sus recién nacidos (Tabla suplementaria 1), se excluyeron dos mujeres luego del análisis de datos atípicos. También son mujeres de nacionalidad Colombiana, residentes de la ciudad de Bogotá de la localidad de Engativá, clasificadas en un nivel socioeconómico del 1 al 3, con una mediana de edad de 16 años al ingreso al estudio.

Durante el mismo periodo de reclutamiento de las mujeres en estado de gestación, se procedió a conformar el grupo de mujeres no gestantes sanas, quienes eran estudiantes o empleadas de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Su selección se hizo a partir de una serie de criterios de inclusión y exclusión, que permitían la participación de mujeres sanas. Este grupo inicial fue de 84 mujeres que tenían un peso normal (IMC: 18,5 a 24,5 kg/m²), quienes reportaron no usar anticonceptivos hormonales y sin antecedentes de enfermedades o toma de medicamentos que alteran el metabolismo.

No obstante, el grupo final de análisis fue de 47 mujeres, ya que algunas de las participantes se debieron excluir luego de los resultados de laboratorio, por presentar algunos parámetros fuera del rango de normalidad. Así mismo, se excluyeron aquellas mujeres que mostraron niveles de progesterona en la fase lútea (días 20-22) menores a 3 ng/mL, que fue el parámetro establecido para determinar un ciclo menstrual regular (190). Las características del grupo de mujeres no gestantes sanas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas del grupo de mujeres no gestantes.

Variables	No gestantes (n=47)
Edad, años [Mediana (IQR)]	19 (19-22,5)
Estatura, m (Media \pm DE)	1,595 (\pm 0,06)
Peso, kg (Media \pm DE)	55,5 (\pm 6,8)
IMC, kg/m ² (Media \pm DE)	21,6 (20,2-23,1)
PAS, mmHg [Mediana (IQR)]	109,0 (\pm 8,9)
PAD, mmHg [Mediana (IQR)]	68,4 (\pm 7,9)
PAM, mmHg [Mediana (IQR)]	81,3 (76,8-87,7)
Proteína C reactiva, mg/L [Mediana (IQR)]	1,1 (0,6-1,7)
Glucosa basal, mg/dL (Media \pm DE)	83,7 (\pm 6,5)
Insulina basal, uUI/mL [Mediana (IQR)]	9,9 (5,6-13,0)
HOMA-IR [Mediana (IQR)]	2,0 (1,1-2,8)
Colesterol total, mg/dL (Media \pm DE)	157,9 (\pm 26,9)
Colesterol HDL, mg/dL (Media \pm DE)	50,3 (\pm 8,8)
Colesterol LDL, mg/dL (Media \pm DE)	106 (88,1 -122,5)
Colesterol VLDL, mg/dL [Mediana (IQR)]	16,6 (12,3-19,2)
Triglicéridos, mg/dL [Mediana (IQR)]	84 (63,6-96,2)
Progesterona, ng/mL [Mediana (IQR)]	Fase folicular = 0,52 (0,37-0,77) Fase lútea = 9,56 (4,76-13,27)

Los datos con distribución normal se presentan como media \pm DE. DE: Desviación estándar. Los datos con una distribución no normal se presentan como mediana (rango intercuartílico). IQR: Rango intercuartílico.

7.2 Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas durante la gestación, el postparto y en el grupo de mujeres no gestantes

7.2.1 Mujeres gestantes adultas

Las Figuras 1, 2, 3 y 4 muestran la distribución gráfica del índice de masa corporal (IMC), las tensiones arteriales y variables como la proteína C reactiva, la glucosa, la insulina y los componentes del perfil lipídico, alrededor de la mediana en cada uno de los grupos a lo largo de la gestación, en el postparto y en el grupo de mujeres no gestantes. Se observa que el peso sufre un aumento a lo largo de la gestación frente al grupo de mujeres no gestantes y en el periodo postparto sufre una disminución frente a los valores de la gestación (Figura 1).

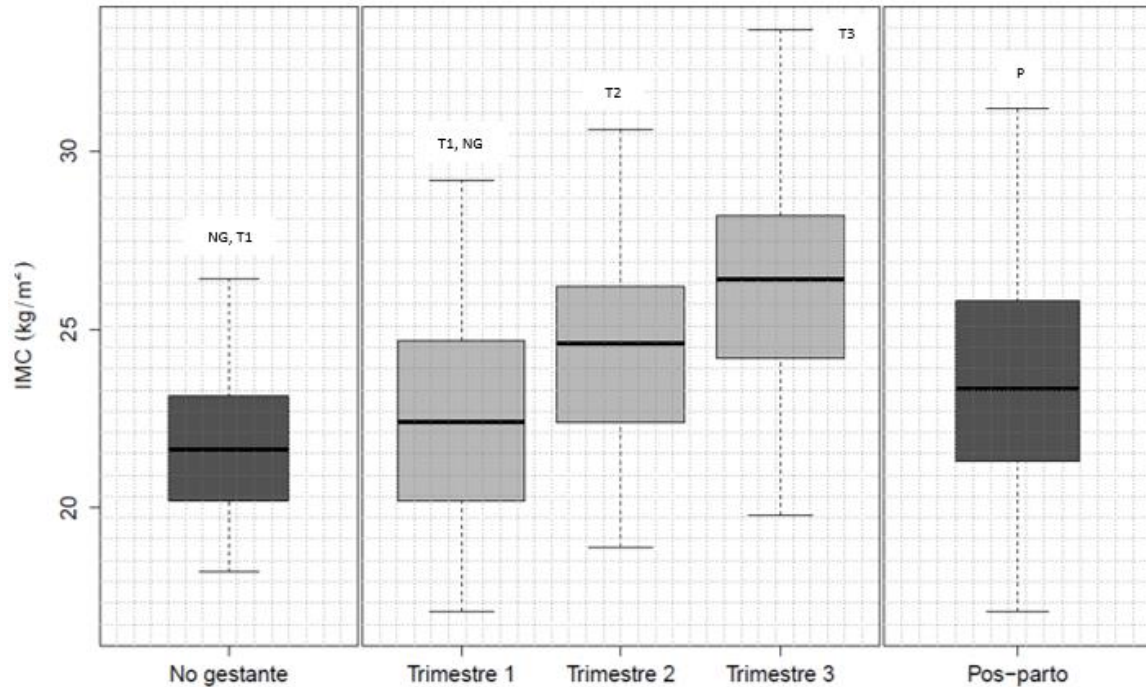


Figura 1. Comportamiento del índice de masa corporal (IMC) durante los tres trimestres de la gestación en mujeres adultas, tres meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes. Diagrama de cajas y bigotes con el valor de la mediana, el rango intercuartílico y los valores mínimo y máximo. Se observan diferencias entre los diferentes periodos de la gestación así como en el grupo de las mujeres no gestantes. NG=No gestante, T1= Primer trimestre, T2=Segundo trimestre, T3=Tercer trimestre, P=Postparto. Las letras sobre cada diagrama indican frente a qué grupo no hubo diferencias significativas; si solo hay una letra indica que ese grupo fue estadísticamente diferente de los demás grupos. La significancia estadística se consideró como un valor $p < 0,05$. Las diferencias entre las medianas de los grupos se reportan en las tablas suplementarias 2 y 3.

En la Figura 2, las tensiones arteriales muestran el mismo comportamiento, es decir que la presión arterial sistólica, la diastólica y la media muestran una disminución de sus medianas frente a la mediana de las mujeres no gestantes; mientras que las medianas durante la gestación y el postparto son similares para los tres tipos de tensiones.

En cuanto a las variables representadas en la Figura 3, se observa un aumento de la proteína C reactiva en el primer trimestre, aumento que se mantiene similar en las otras etapas de la gestación y disminuye a los 3 meses postparto. La insulina y el índice HOMA-IR disminuyen en el primer trimestre en comparación con el grupo de mujeres no gestantes, pero muestran un aumento en los periodos posteriores y se reducen de nuevo en el postparto. Los niveles de glucosa disminuyen desde la gestación temprana hasta la gestación tardía y se vuelven a recuperar a los 3 meses posteriores al parto (Figura 3).

Respecto al comportamiento del perfil lipídico, la Figura 4 muestra que todos los componentes aumentan desde el primer o el segundo periodo hasta el tercer periodo de la gestación, a excepción del colesterol HDL que no muestra cambios en sus medianas entre la segunda y tercera etapa del embarazo. De igual forma, todos los componentes disminuyen en el postparto con medianas similares a las presentadas por el grupo de mujeres no gestantes.

En la Tabla 3, se presentan los valores numéricos de las diferentes variables antropométricas, clínicas y bioquímicas valoradas durante los tres trimestres de la gestación, en el periodo postparto y en un grupo de mujeres no gestantes sanas; cuya distribución general se mostró en las Figuras 1-4. Además se señalan las diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los grupos (Tabla 3, Tablas suplementarias 2 y 3). Se observa que la mayoría de las variables cambian de forma significativa desde el primer periodo de gestación frente a los valores de las mujeres no gestantes, con excepción del peso y la insulina, y este cambio se mantiene durante toda la gestación (Tabla 3, Tabla suplementaria 2).

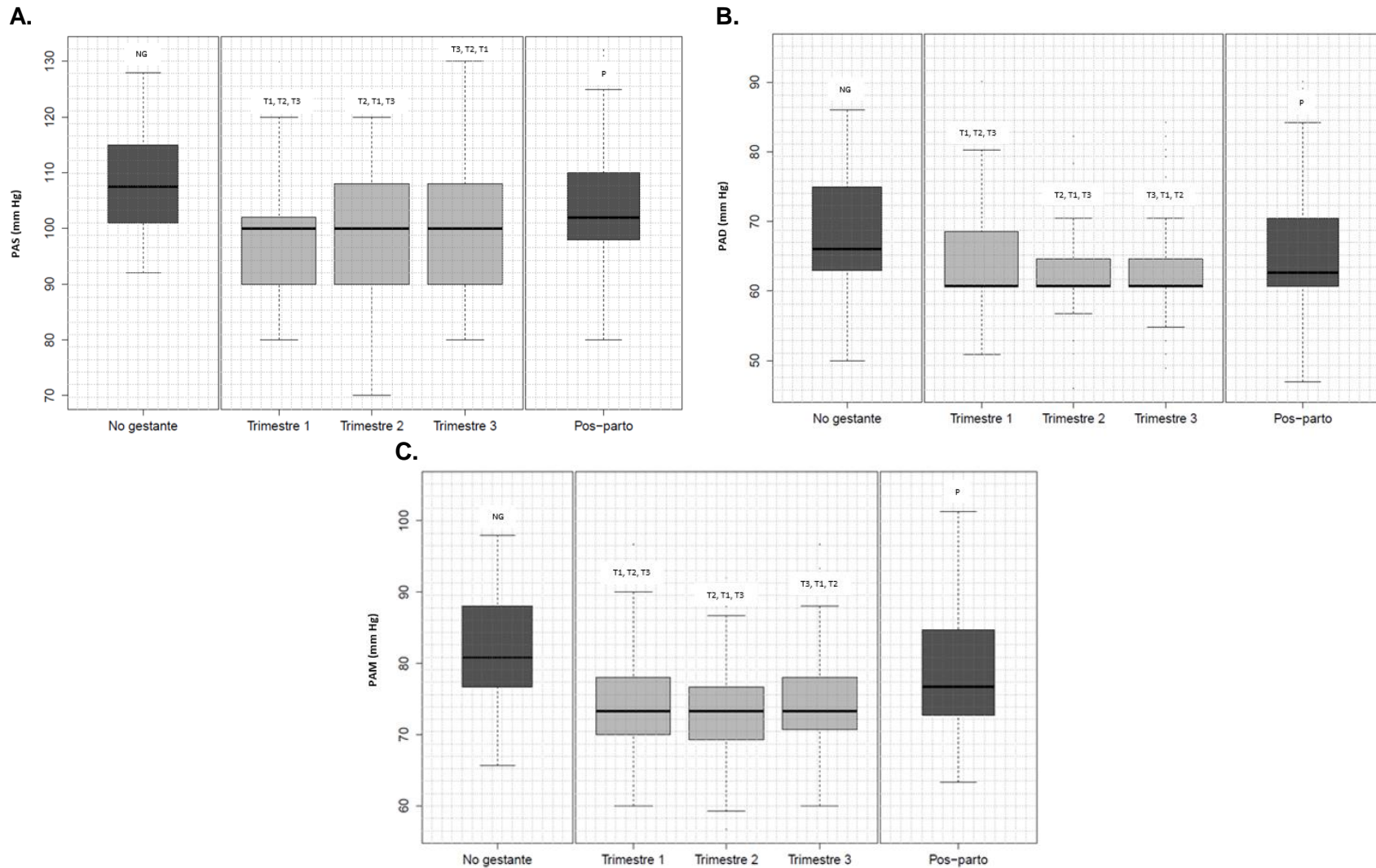


Figura 2. Presión arterial durante la gestación en mujeres adultas, 3 meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes. Los datos se representan por medio de diagramas de cajas y bigotes. A. Presión arterial sistólica (PAS); B. Presión arterial diastólica (PAD); C. Presión arterial media (PAM). Mujeres gestantes y 3 meses postparto (n=142); mujeres no gestantes (n=47). Además se señalan los valores atípicos, aquellos que se sitúan por fuera de los límites mínimo y máximo (mayores a 1,5 rangos intercuartílicos). NG=No gestante, T1= Primer trimestre, T2=Segundo trimestre, T3=Tercer trimestre, P=Postparto. Las letras sobre cada diagrama indican frente a qué grupo no hubo diferencias significativas; si solo hay una letra indica que ese grupo fue estadísticamente diferente de los demás grupos. La significancia estadística se consideró como un valor $p < 0,05$. Las diferencias estadísticas entre las medianas de los grupos se reportan en las tablas suplementarias 2 y 3.

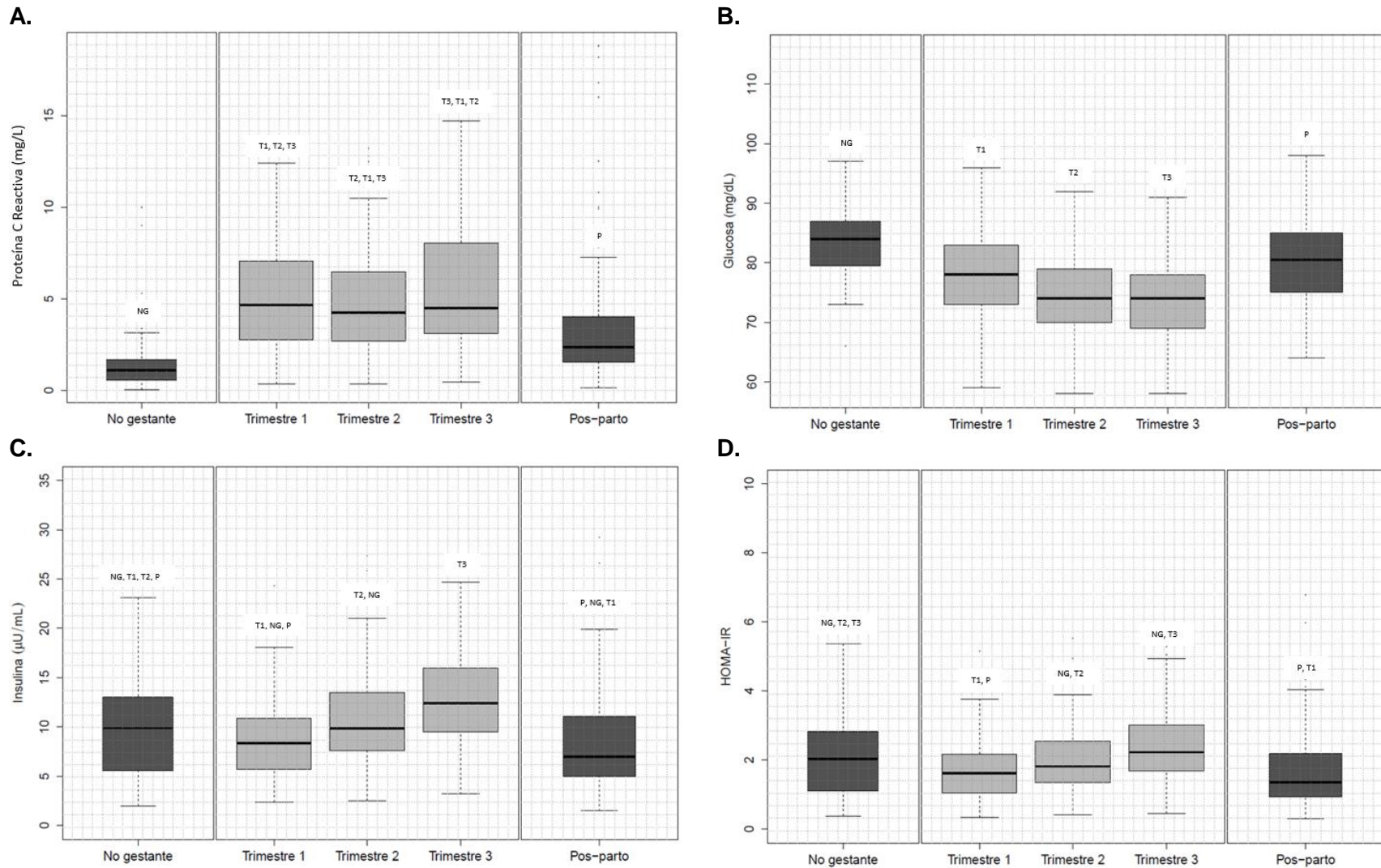
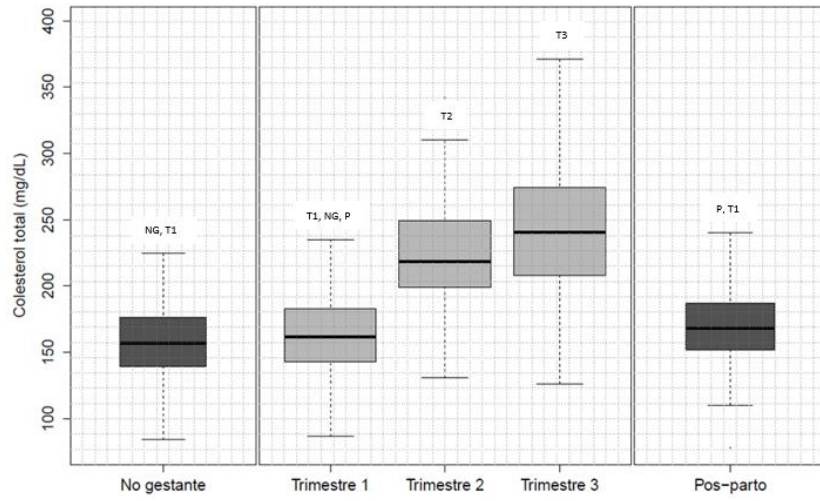
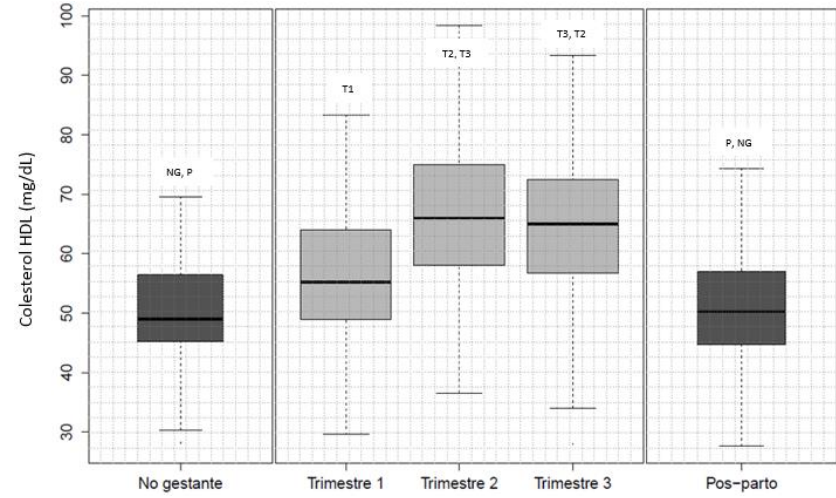


Figura 3. Niveles séricos de proteína C reactiva, glucosa, insulina e índice HOMA-IR durante tres periodos de la gestación en mujeres adultas, 3 meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes. Diagramas de cajas y bigotes que muestran el comportamiento de cada una de las variables en los diferentes grupos representados. Los puntos por fuera de los valores mínimo y máximo, se denominan valores atípicos (outliers). A. Proteína C reactiva; B. Glucosa; C. Insulina; D. Índice HOMA. NG=No gestante, T1= Primer trimestre, T2=Segundo trimestre, T3=Tercer trimestre, P=Postparto. Las letras sobre cada diagrama indican frente a qué grupo no hubo diferencias significativas; si solo hay una letra indica que ese grupo fue estadísticamente diferente de los demás grupos. La significancia estadística se consideró como un valor $p < 0,05$. Las diferencias estadísticas entre las medianas de los grupos se reportan en las tablas suplementarias 2 y 3.

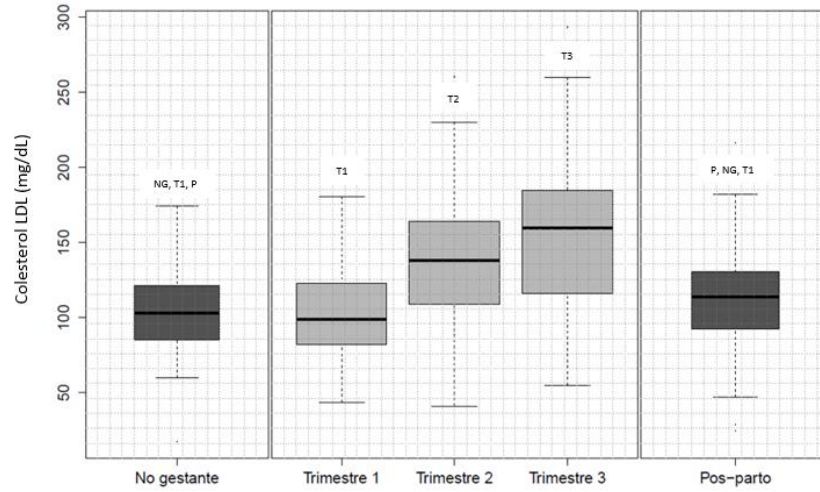
A.



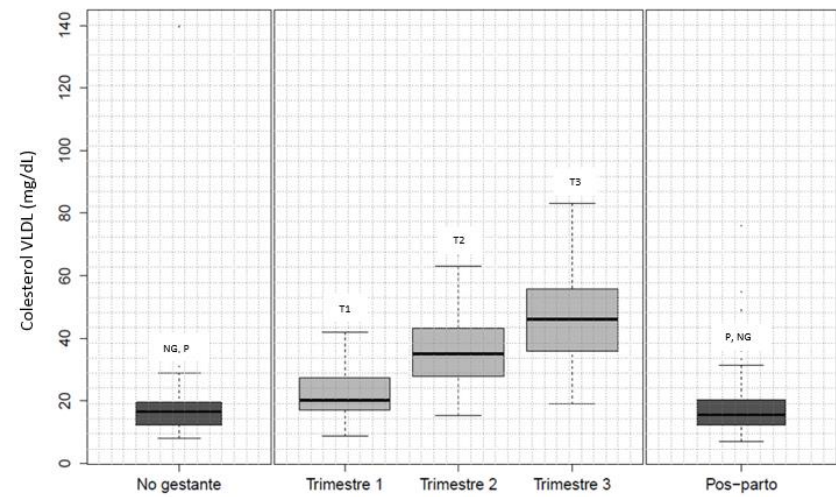
B.



C.



D.



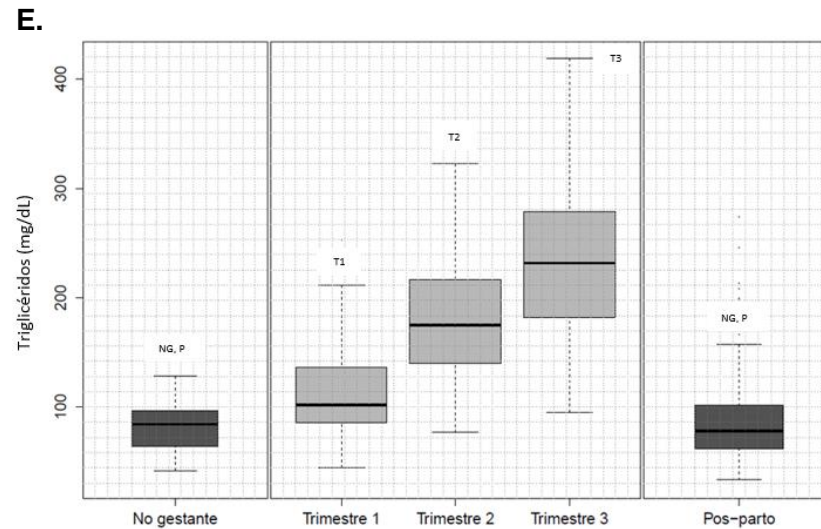


Figura 4. Perfil lipídico durante la gestación en mujeres adultas, 3 meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes. Diagramas de cajas y bigotes que muestran el comportamiento de cada una de las variables en los diferentes grupos representados. Los puntos por fuera de los valores mínimo y máximo, se denominan valores atípicos (outliers). A. Proteína C reactiva; B. Glucosa; C. Insulina; D. Índice HOMA. A. Colesterol total; B. Colesterol HDL; C. Colesterol LDL; D. Colesterol VLDL; E. Triglicéridos. NG=No gestante, T1= Primer trimestre, T2=Segundo trimestre, T3=Tercer trimestre, P=Postparto. Las letras sobre cada diagrama indican frente a qué grupo no hubo diferencias significativas; si solo hay una letra indica que ese grupo fue estadísticamente diferente de los demás grupos. La significancia estadística se consideró como un valor $p < 0,05$. Las diferencias estadísticas entre las medianas de los grupos se reportan en las tablas suplementarias 2 y 3.

Tabla 3. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas de las mujeres no gestantes y de las mujeres gestantes adultas en los diferentes trimestres de la gestación como a los tres meses postparto.

Variables	No gestantes (n=47)	Mujeres gestantes (n=142)			3 meses postparto (n=142)
		Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	
Peso (kg)	55,5 (± 6,8)	56,4 (± 7,7)	61,3 (± 7,7) ^{a,b}	65,8 (± 8,1) ^{a,b,c}	59,0 (± 8,0) ^{a,b,c,d}
IMC (kg/m ²)	21,6 (20,2-23,1)	22,7 (± 2,8) ^a	24,6 (± 2,7) ^{a,b}	26,4 (± 2,8) ^{a,b,c}	23,7 (± 2,9) ^{a,b,c,d}
PAS (mmHg)	109,0 (± 8,9)	100 (90-102) ^a	100 (90-107,5) ^a	100 (90,5-108) ^a	102 (98-110) ^{a,b,c,d}
PAD (mmHg)	68,4 (± 7,9)	60 (60-67,2) ^a	60 (60-64) ^a	60 (60-64) ^a	62 (60-70) ^{a,b,c,d}
PAM (mmHg)	81,3 (76,8-87,7)	73,3 (70-78) ^a	73,3 (69,3-76,7) ^a	73,3 (70,7-77,8) ^a	76,7 (72,7-84,7) ^{a,b,c,d}
Proteína C reactiva (mg/L)	1,1 (0,6-1,7)	4,6 (2,7-7,0) ^a	4,2 (2,7-6,4) ^a	4,5 (3,1-8,0) ^a	2,3 (1,5-3,96) ^{a,b,c,d}
Glucosa basal (mg/dL)	83,7 (± 6,5)	77,9 (± 8,1) ^a	74,1 (± 6,4) ^{a,b}	73,5 (± 6,8) ^{a,b,c}	80,8 (± 7,4) ^{a,b,c,d}
Insulina basal, (uUI/mL)	9,9 (5,6-13,0)	8,4 (5,7-10,9)	9,8 (7,7-13,5) ^b	12,4 (9,5-15,95) ^{a,b,c}	7,0 (5,0-11,1) ^{c,d}
Índice HOMA-IR	2,0 (1,1-2,8)	1,6 (1,1-2,2) ^a	1,8 (1,4-2,5) ^b	2,2 (1,7-3,0) ^{b,c}	1,4 (1,0-2,2) ^{a,c,d}
Colesterol total (mg/dL)	157,9 (± 26,9)	165,5 (± 33,1)	222,1 (± 41,4) ^{a,b}	244,2 (± 49,6) ^{a,b,c}	170,4 (± 29,9) ^{a,c,d}
Colesterol HDL (mg/dL)	50,3 (± 8,8)	56,0 (± 10,4) ^a	66,7 (± 12,3) ^{a,b}	64,8 (± 12,8) ^{a,b}	51,1 (± 9,6) ^{b,c,d}
Colesterol LDL (mg/dL)	106,0 (88,1-122,5)	102,8 (± 31,0)	138,1 (± 42,4) ^{a,b}	155,4 (± 48,9) ^{a,b,c}	112,0 (± 32,5) ^{b,c,d}
Colesterol VLDL (mg/dL)	16,6 (12,3-19,2)	20,3 (17,1-27,4) ^a	35,0 (28,0-43,1) ^{a,b}	46,1 (36,1-55,7) ^{a,b,c}	15,6 (12,4-20,3) ^{b,c,d}
Triglicéridos (mg/dL)	84,0 (63,6-96,2)	102,0 (85,9-135,6) ^a	174,8 (139,8-215,7) ^{a,b}	231,6 (182,2-278,4) ^{a,b,c}	77,9 (61,8-101,0) ^{b,c,d}

Los datos con distribución normal se presentan como media ± DE. DE: Desviación estándar. Los datos con una distribución no normal se presentan como mediana (IQR). IQR: Rango intercuartílico. Las diferencias entre los grupos se evaluaron a través de pruebas no paramétricas, Wilcoxon signed-rank test para muestras pareadas (comparación entre mujeres gestantes) y Mann-Whitney U test para muestras independientes (comparación frente a mujeres no gestantes). La significancia estadística se consideró como un p-valor < 0,05.

^ap-valor < 0,05 vs grupo de no gestantes, ^bp-valor < 0,05 vs primer trimestre, ^cp-valor < 0,05 vs segundo trimestre, ^dp-valor < 0,05 vs tercer trimestre.

Dentro de los cambios más significativos entre los valores de las mujeres no gestantes y el primer periodo de la gestación, se encuentran los valores de la proteína C reactiva que se aumentan más de tres veces en la gestación; los triglicéridos, el colesterol VLDL y el colesterol HDL que aumentan 22,3%, 21,4% y 11,3%, respectivamente. Mientras que la insulina y la glucosa disminuyen en un 15,2% y un 6,9%, respectivamente (Tabla suplementaria 4). Al comparar los valores de las mujeres no gestantes frente al tercer periodo del embarazo, se observa que en esta etapa de la gestación, el peso y el IMC aumentan 18,6% y 22,2%, respectivamente; así como la insulina en este periodo presenta un aumento del 25,3%. Igualmente, los componentes del perfil lípido muestran aumentos significativos, el colesterol total se incrementa en un 54,7%, el c-LDL en un 46,1%, el c-HDL en un 28,8% y los triglicéridos muestran aumentos de un 175,7%. La glucosa por su parte muestra una disminución del 12,2% (Tabla suplementaria 4).

En la comparación entre los diferentes periodos de la gestación, se observan diferencias estadísticamente significativas para las variables de peso, IMC, glucosa, insulina, índice HOMA-IR y los componentes del perfil lipídico (Tabla 3, Tabla suplementaria 3). La insulina sólo muestran diferencias significativas entre segundo y tercer periodo de gestación y el colesterol HDL entre el primer y segundo periodo. Para el caso de las tensiones arteriales y la proteína C reactiva, estas variables no muestran diferencias significativas entre las etapas de la gestación, sólo frente a los datos del grupo de mujeres no gestantes (Tabla 3, Tablas suplementarias 2 y 3).

Se observa que en el segundo periodo de gestación el peso ha aumentado en un 8,7% y para el tercer periodo el incremento es del 7,3%, con una media de ganancia de peso entre el primer y el segundo periodo de 4,9 kg y entre el segundo y el tercero de 4,5 kg, aumentos que resultan en una ganancia promedio de $9,4 \pm 3,2$ kilogramos desde la primera hasta la tercera etapa de gestación. La insulina en el segundo periodo del embarazo, muestra un aumento del 16,7% y para el tercero de 26,5% frente a los valores del segundo, con un aumento de 47,6% si se comparan los datos del primer y tercer periodo de gestación. La proteína C reactiva se mantiene alta durante la gestación y muestra disminución no significativa del 8,7% en el segundo periodo, la cual se recupera en el último periodo del embarazo. La glucosa presenta una disminución significativa en la segunda etapa de la gestación, que se calcula en un 4,9%. El perfil lipídico desde el segundo periodo de gestación muestra aumentos, para el caso del colesterol total y c-LDL, estos cambios son mayores al 30%, la fracción de HDL aumenta en un 19,1% y los triglicéridos y el c-VLDL muestran aumentos mayores al 70%. Por su parte los aumentos para el tercer periodo de gestación frente al segundo son del 10,0% para el colesterol total, 12,5% para el c-LDL, 32,5% para los triglicéridos y 31,7% para el c-VLDL (Tabla suplementaria 4, Tabla 3).

Al contrastar los valores de las mujeres del periodo postparto con los valores de la gestación, se hace evidente que todas las variables muestran diferencias estadísticamente significativas frente al tercer periodo de gestación y algunas medidas frente a los otros periodos del embarazo (Tabla 3, tabla suplementaria 3). Así mismo, se muestra que el peso, el IMC, las tensiones arteriales, la proteína C reactiva, el índice HOMA-IR y el colesterol total difieren significativamente de los valores de las mujeres no gestantes; mientras que la insulina, el c-HDL, el c-LDL, el c-VLDL y los triglicéridos no son diferentes de los valores de las mujeres no gestantes, desde un punto de vista estadístico (Tabla 3, tabla suplementaria 3).

Las variables que muestran los mayores porcentajes de disminución en el periodo postparto frente al tercer periodo de gestación, son los triglicéridos y el c-VLDL con un 66% aproximadamente, la proteína C reactiva con un 48,9%, la insulina con 43,5%, el colesterol total con un 30,2%, el c-LDL con un 27,9% y el c-HDL con un 21,1%. Igualmente, a los 3 meses postparto, la glucosa sufre un incremento del 9,9% y las mujeres pierden un 10,3% del peso (Tabla suplementaria 4).

7.2.2 Mujeres gestantes adolescentes

La Tabla suplementaria 5 muestra la distribución de diferentes variables en el grupo de mujeres gestantes adolescentes a lo largo del embarazo, a los tres meses postparto, así como presenta la comparación frente al grupo de mujeres no gestantes. Se observa que la mayoría de diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la gestación y los valores de las mujeres no gestantes, se dan desde el segundo periodo del embarazo y se mantienen en el tercer periodo (Tablas suplementarias 5 y 6). Las tensiones arteriales, la glucosa, y el colesterol LDL muestran una reducción significativa en el primer periodo y la proteína C reactiva en esta etapa temprana muestra un aumento significativo desde el punto de vista estadístico (Tablas suplementarias 5, 6 y 7).

Como en el caso de las mujeres gestantes adultas, hay un incremento del peso, el IMC, la glucosa, la insulina, la proteína C reactiva, el colesterol total, el c-LDL, el c-VLDL y los triglicéridos a medida que avanza la gestación. Para el caso del c-HDL, éste aumenta en el primer y el segundo periodo del embarazo, pero desciende de manera significativa en la gestación tardía (Tablas suplementarias 5 y 7). En cuanto a las tensiones arteriales, difieren significativamente de los valores de las mujeres no gestantes, pero no muestran diferencias significativamente estadísticas entre los tres periodos de la gestación (Tablas suplementarias 5, 6 y 7).

Al observar los resultados en el periodo postparto, se aprecia que casi todas las variables difieren de la gestación, especialmente de los valores del tercer periodo de embarazo, a excepción de las tensiones arteriales y el índice HOMA-IR (Tablas suplementarias 5 y 7).

7.2.3 Comparación de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas entre mujeres gestantes adultas y mujeres gestantes adolescentes

La Tabla 4 muestra las comparaciones de variables antropométricas (peso e IMC), clínicas (tensiones arteriales) y variables bioquímicas (CRP, glucosa, insulina, índice HOMA-IR y perfil lipídico), durante los tres periodos de la gestación y el periodo postparto entre los dos grupos de mujeres gestantes, adultas y adolescentes. Estos resultados indican que las únicas variables con diferencias significativas son, el peso desde el primer periodo del embarazo hasta el postparto, el IMC y el colesterol total a partir del segundo periodo de gestación hasta los 3 meses posteriores al parto y el colesterol LDL en la gestación tardía y el postparto.

Tabla 4. Comparación de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas entre mujeres gestantes adultas y mujeres gestantes adolescentes.

Variables	Primer trimestre		Valor p	Segundo trimestre		Valor p	Tercer trimestre		Valor p	3 meses postparto		Valor p
	Adultas (n=142)	Adolescentes (n=21)		Adultas (n=142)	Adolescentes (n=21)		Adultas (n=142)	Adolescentes (n=21)		Adultas (n=142)	Adolescentes (n=21)	
Peso (kg)	56,3	54,0	*0,018	60,7	58,7	*0,007	65,6	62,9	*0,017	58,2	53,2	*0,004
IMC (kg/m ²)	22,4	21,4	0,112	24,6	23,3	*0,033	26,4	25,2	*0,016	23,4	21,4	*0,019
PAS (mmHg)	100	98	0,876	100	100	0,446	100	100	0,851	102	100	0,087
PAD (mmHg)	60	62	0,933	60	60	0,715	60	62	0,422	62	60	*0,049
PAM (mmHg)	73,3	74,7	0,732	73,3	73,3	0,531	73,3	74,0	0,612	76,7	73,3	*0,016
CRP (mg/L)	4,6	3,6	0,372	4,2	4,5	0,493	4,5	5,5	0,174	2,3	2,5	0,725
Glucosa basal (mg/dL)	78,0	76,0	0,638	74,0	71,0	0,074	74,0	72,0	0,768	80,5	80,0	0,921
Insulina basal (uUI/mL)	8,4	9,9	0,300	9,8	13,9	0,080	12,4	13,0	0,631	7,0	10,4	0,056
Índice HOMA-IR	1,6	1,8	0,367	1,8	2,4	0,178	2,2	2,5	0,654	1,4	2,1	0,058
Colesterol total (mg/dL)	161,6	155,5	0,050	218,4	200,3	*0,013	240,6	211,5	*0,018	168,1	144,9	*0,000
Colesterol HDL (mg/dL)	55,2	53,0	0,414	66,0	67,2	0,778	65,0	60,7	0,408	50,3	46,0	*0,056
Colesterol LDL (mg/dL)	99,0	87,7	0,082	138,0	118,1	0,073	159,9	121,8	*0,020	113,7	91,0	*0,025
Colesterol VLDL (mg/dL)	20,3	17,5	0,163	35,0	35,8	0,539	46,1	46,0	0,919	15,6	13,2	0,430
Triglicéridos (mg/dL)	102,0	87,4	0,191	174,8	169,1	0,569	231,6	233,0	0,903	77,9	65,9	0,310

Se presentan las medianas para cada variable y cada grupo. Las diferencias entre las medianas de los grupos se evaluaron a través de la prueba Mann-Whitney U. *La significancia estadística se consideró como un p-valor < 0,05. CRP=Proteína C reactiva.

7.3 Intervalos de referencia fisiológicos

En la Tabla 5, se presentan los intervalos de referencia fisiológicos para 13 variables en tres periodos de la gestación, a los tres meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes. También se incluyen los intervalos de referencia y/o límites de decisión para mujeres adultas no gestantes, que de manera general se aceptan en la literatura o que los laboratorios clínicos establecen en sus reportes. Los intervalos de referencia fisiológicos están delimitados por los percentiles 2,5 y 97,5, que a su vez se presentan con intervalos de confianza del 90%.

Se observa que los intervalos de referencia durante la gestación cambian para todas las variables frente a los referentes determinados para el grupo de mujeres no gestantes y respecto a los valores reportados por la literatura. De igual manera, los intervalos de referencia determinados para el periodo postparto muestran diferencias frente a los rangos de las mujeres no gestantes, dónde se puede apreciar que el valor del percentil 95 en casi todas las variables es mayor en el postparto, a excepción de la insulina. Los cambios de las variables por cada grupo de estudio son similares a los expuestos anteriormente en los gráficos de cajas y bigotes (Figuras 1-4). Los valores de todo el abanico de percentiles para cada periodo de la gestación, para los grupos de mujeres en el postparto y para las mujeres no gestantes, se encuentran consignados en la Tabla suplementaria 8.

Tabla 5. Intervalos de referencia fisiológicos durante los tres trimestres de la gestación en mujeres adultas.

Variables, unidades	No gestantes (Literatura)*	No gestantes (n=47)		Gestantes (n=142)						3 meses postparto (n=142)	
				Primer trimestre		Segundo trimestre		Tercer trimestre			
		Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
IMC (kg/m ²)	18,5 - 24,9	18,4 (18,2-19,0)	25,5 (24,4-26,4)	18,2 (17,9-18,9)	28,0 (27,1-29,0)	19,8 (19,2-21,0)	30,0 (38,8-30,2)	21,6 (20,6-22,7)	31,6 (30,7-31,8)	18,8 (17,7-20,1)	29,6 (28,0-30,1)
PAS (mmHg)	<120	95,2 (92-98)	126,8 (121-128)	80,0 (80-82)	114,8 (110-120)	80,0 (78-80)	110,0 (110-120)	82,0 (80-88)	117,4 (110-120)	81,0 (80-90)	124,5 (120-129)
PAD (mmHg)	<80	52,8 (50-60)	82,8 (79-86)	50,0 (50-55)	80,0 (70-80)	50,0 (50-50)	72,4 (70-78)	50,0 (50-50)	80,0 (72-82)	50,0 (50-58)	90,0 (80-90)
PAM (mmHg)	<93,3	72,0 (65,7-73,7)	96,2 (91,0-98,0)	62,1 (60,0-66,0)	89,3 (83,3-90,0)	60,0 (59,3-63,3)	86,7 (83,3-86,7)	61,7 (60,0-63,3)	92,1 (85,3-92,7)	63,3 (63,3-68,7)	98,3 (91,0-101,3)
CRP (mg/L)	0-3,0	0,1 (0,05-0,2)	8,4 (3,2-10,0)	0,97 (0,6-1,4)	11,1 (9,96-11,5)	0,8 (0,6-1,3)	10,2 (9,5-12,5)	0,97 (0,6-1,7)	13,7 (10,1-14,7)	0,5 (0,2-0,7)	14,2 (8,1-16,8)
Glucosa basal(mg/dL)	65-99	73,3 (66,0-76)	96 (91,3-97,0)	61,5 (60,0-66,0)	93,4 (89,0-95,0)	61,5 (60,0-66,0)	86,4 (82,0-92,0)	60,0 (58,0-63,0)	88,0 (82,0-88,0)	67,0 (64,0-70,0)	95,95 (91,0-97,0)
Insulina basal(uUI/mL)	2,6-25	2,2 (2,0-3,8)	17,5 (15,7-23,1)	2,95 (2,5-3,9)	17,5 (14,4-18,1)	3,7 (3,3-4,2)	20,3 (17,1-22,8)	4,9 (3,9-6,3)	23,2 (20,6-24,2)	2,1 (1,8-3,2)	22,4 (15,8-23,7)
Índice HOMA-IR	1	0,50 (0,38-0,78)	3,79 (3,16-5,36)	0,56 (0,41-0,71)	3,74 (2,88-4,01)	0,64 (0,55-0,74)	3,86 (3,36-4,65)	0,82 (0,72-1,04)	4,71 (3,81-4,94)	0,40 (0,32-0,61)	4,53 (3,24-4,97)
Colesterol total (mg/dL)	<200	118,3 (84,0-127,2)	207,1 (191,0-224,7)	112,8 (97,8-125,9)	248,7 (217,0-252,0)	141,6 (133,2-161,2)	301,4 (284,1-308,0)	159,3 (128,0-178,0)	361,3 (308,0-366,0)	122,0 (110,0-131,1)	231,3 (214,0-240,0)
c-HDL (mg/dL)	40-60	31,4 (28,2-40,6)	65,6 (60,8-69,6)	37,3 (31,9-43,0)	76,2 (70,4-80,1)	43,0 (40,0-49,8)	90,3 (85,0-95,0)	39,1 (34,0-46,5)	89,6 (84,0-91,0)	36,0 (30,2-39,0)	70,5 (66,0-72,0)
c-LDL (mg/dL)	<100	64,6 (60,0-73,8)	170,3 (134,0-182,4)	50,6 (46,0-60,0)	167,8 (148,2-173,6)	67,8 (54,0-75,0)	223,0 (196,5-229,1)	67,2 (55,0-85,0)	249,4 (218,0-258,0)	54,7 (29,0-65,0)	178,2 (152,7-191,6)
c-VLDL (mg/dL)	6-40	8,4 (8,0-9,9)	28,5 (24,0-31,0)	11,1 (9,6-13,5)	40,5 (33,7-46,4)	18,2 (16,3-21,1)	61,6 (54,7-62,9)	23,5 (21,4-28,7)	79,4 (66,0-81,4)	7,7 (7,0-9,2)	41,8 (28,8-49,0)
Triglicéridos (mg/dL)	<150	42,2 (41,6-49,6)	142,4 (123,0-156,0)	55,4 (47,8-67,7)	203,0 (168,6-232,0)	91,3 (81,7-109,0)	309,8 (273,7-314,7)	119,0 (107,0-143,8)	396,3 (333,0-407,0)	38,7 (35,1-46,1)	203,3 (142,2-213,0)

Intervalos de referencia definidos en el límite inferior por el percentil 2,5 y en el límite superior por el percentil 97,5 con un intervalo de confianza del 90% en cada límite (valores presentados en paréntesis debajo de cada percentil). *Se presenta los intervalos de referencia para las mujeres no gestantes, según lo reportado por el laboratorio y la literatura (40,151,178). CRP=Proteína C reactiva

7.4 Curvas de distancia

La Figura 5 presenta la curva de distancia para el índice de masa corporal (IMC) según la edad gestacional, desde la semana 11 hasta la semana 40 de gestación y en la que se establecen los límites dados por los percentiles 2,5 y 97,5. También se señala la mediana (percentil 50) y otros percentiles para cada semana de embarazo. El IMC muestra un aumento progresivo y homogéneo a medida que avanza la edad gestacional (Figura 5).

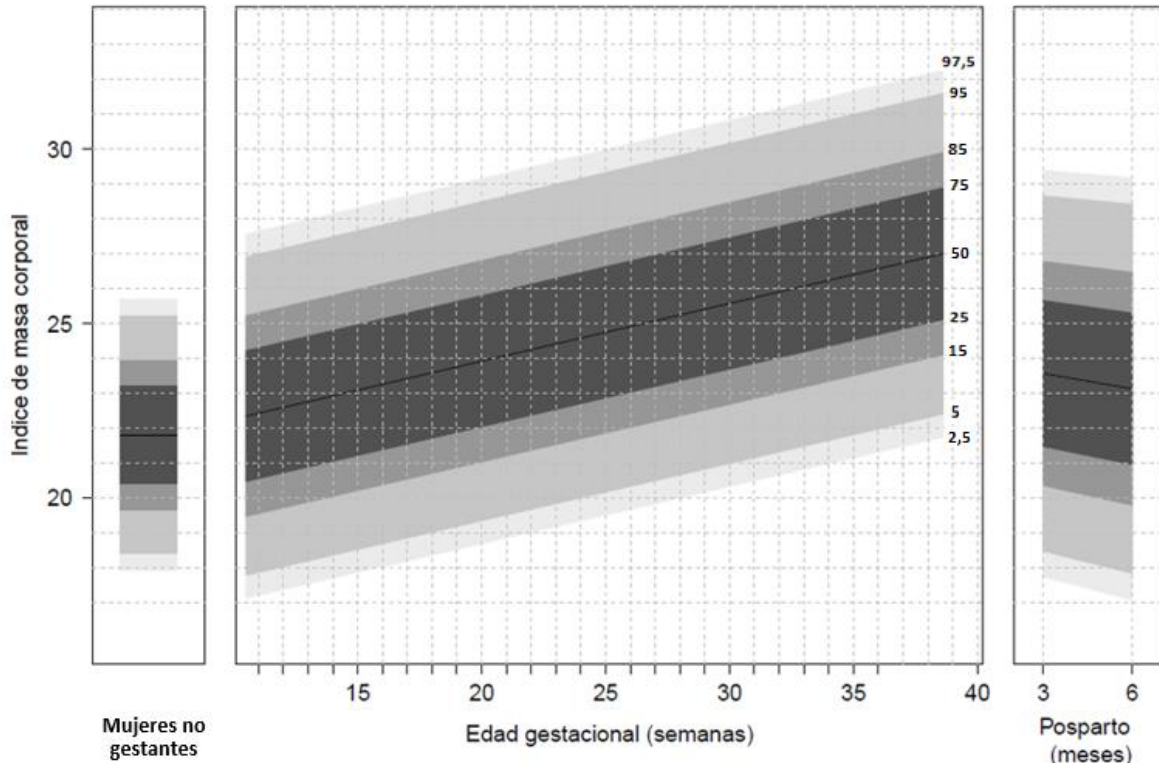


Figura 5. Curva de distancia (percentiles 2,5 al 97,5) del Índice de Masa Corporal (IMC) según la edad gestacional en mujeres adultas. Se muestran los rangos de referencia para el IMC desde la semana 11 a 40 de gestación en un grupo de mujeres con embarazos de curso normal (n=142). Además se muestran intervalos de referencia para el mismo grupo de mujeres tres meses posteriores a la gestación y para un grupo de mujeres no gestantes (n=47).

La Figura 6 muestra las curvas de distancia para las presiones arteriales. La presión arterial sistólica disminuye a lo largo de todas las semanas gestacionales y su distribución es uniforme (Figura 6A), la presión arterial diastólica sufre una disminución durante toda la gestación, en esta curva se observa que el rango entre los percentiles 25 y 75 es más estrecho en las primeras semanas de gestación y las distancia entre los otros percentiles es más amplia (Figura 6B), y por último, la presión arterial media disminuye durante la gestación, mostrando un comportamiento heterogéneo en todo el embarazo y un intervalo muy estrecho entre los percentiles 25 y 75 al final de la gestación (Figura 6C).

En la Figura 7 se muestra que las curvas de la proteína C reactiva (CRP), la insulina y el índice HOMA-IR aumentan a lo largo de la gestación con una distribución uniforme (Figuras

7A, 7C y 7D). Por su parte la glucosa muestra una disminución progresiva a medida que avanza la edad gestacional (Figuras 6B).

Finalmente la Figura 8, exhibe las curvas de distancia para los componentes del perfil lipídico, donde se observa que el colesterol total, el c-LDL, el c-VLDL y los triglicéridos muestran la mediana como una pendiente que aumenta a lo largo de la gestación. En el caso del colesterol total se observa que en las primeras semanas disminuye en comparación con la distribución de éste en el grupo de mujeres no gestantes (Figura 8A). Por su parte la mediana del c-HDL muestra un comportamiento parabólico, ya que aumenta en las primeras semanas, se mantiene elevado a mitad de la gestación y disminuye ligeramente en la gestación tardía (Figura 8B).

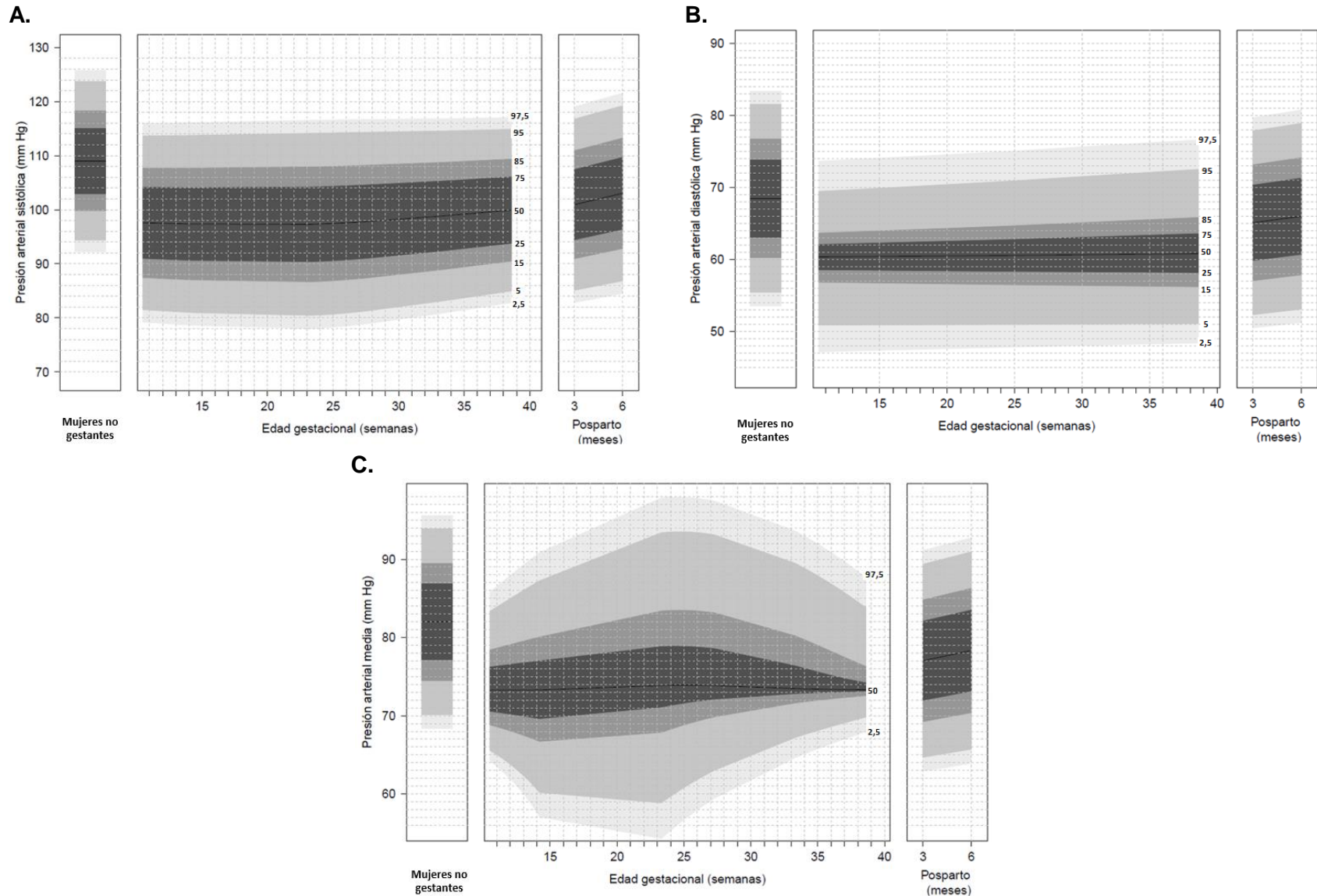


Figura 6. Curvas de distancia (percentiles 2,5 al 97,5) de la presión sanguínea según la edad gestacional en mujeres adultas. A) Presión arterial sistólica; B) Presión arterial diastólica; C) Presión arterial media. Se muestran los rangos de referencia para cada variable entre la semana 11 a 40 de gestación en un grupo de mujeres con embarazos de curso normal (n=142). Además se presentan los intervalos de referencia para el mismo grupo de mujeres tres meses posteriores a la gestación y para un grupo de mujeres no gestantes (n=47).

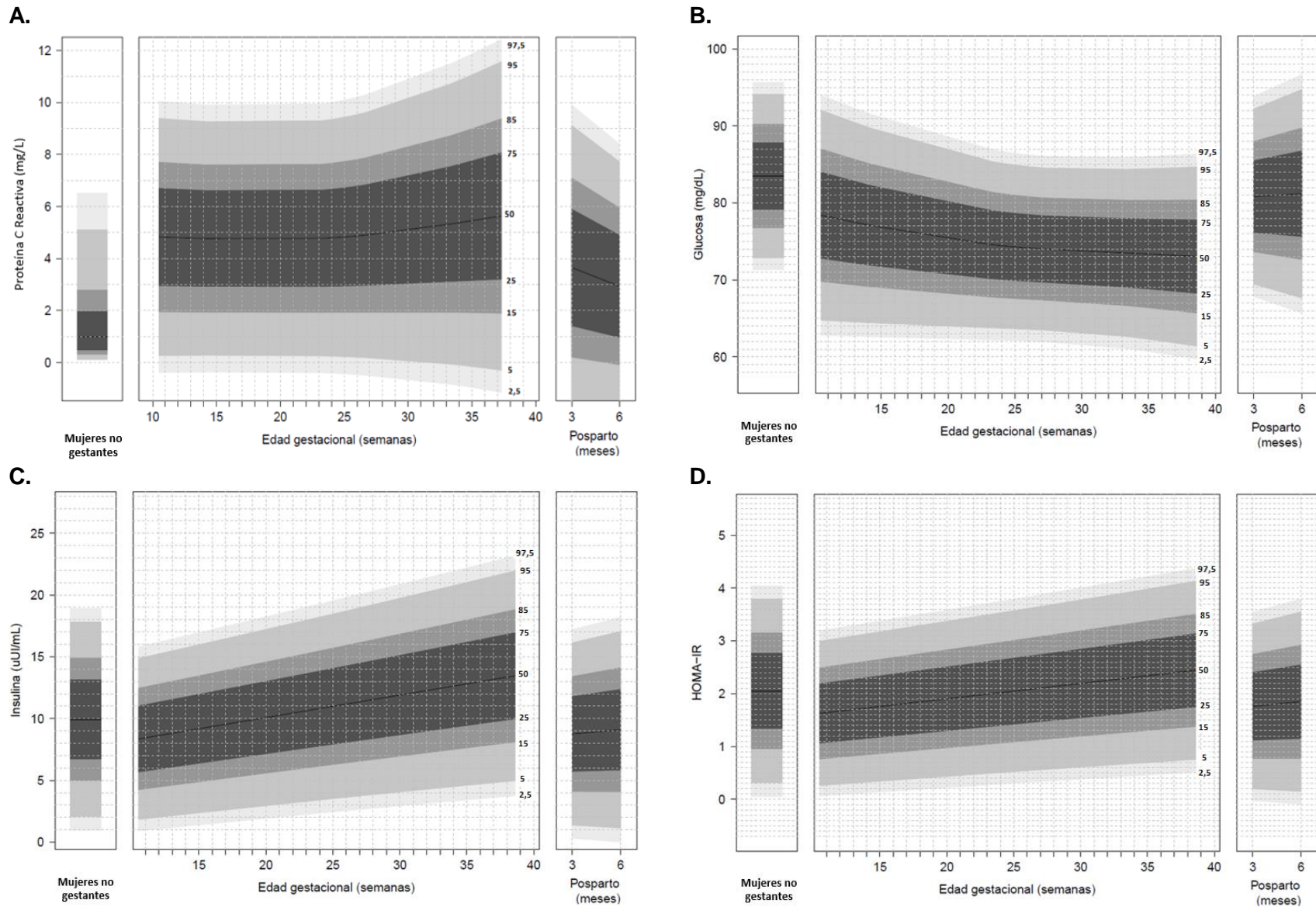
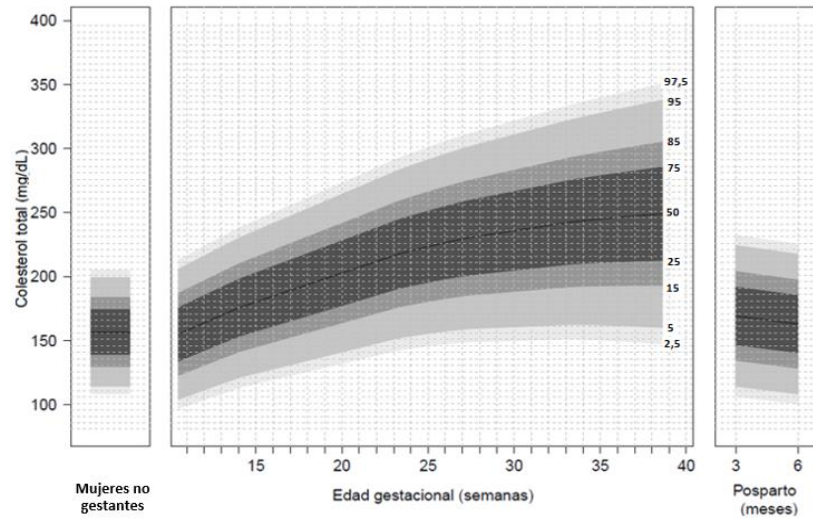
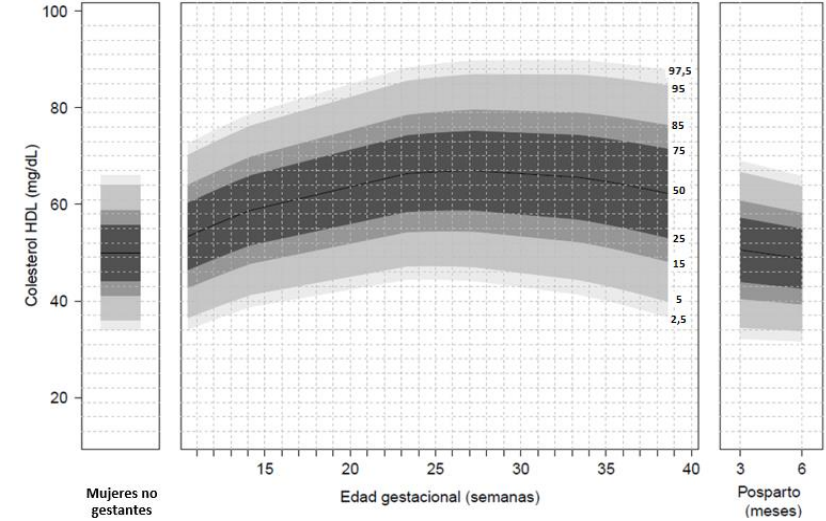


Figura 7. Curvas de distancia (percentiles 2,5 al 97,5) de la proteína C reactiva, glucosa, insulina e índice HOMA-IR según la edad gestacional en mujeres adultas. Se representan los rangos de referencia para cada variable entre la semana 11 a 40 de gestación en un grupo de mujeres con embarazos de curso normal (n=142). Además se presentan los intervalos de referencia para el mismo grupo de mujeres tres meses posteriores a la gestación y para un grupo de mujeres no gestantes (n=47). A. Proteína C reactiva; B. Glucosa; C. Insulina; D. HOMA-IR.

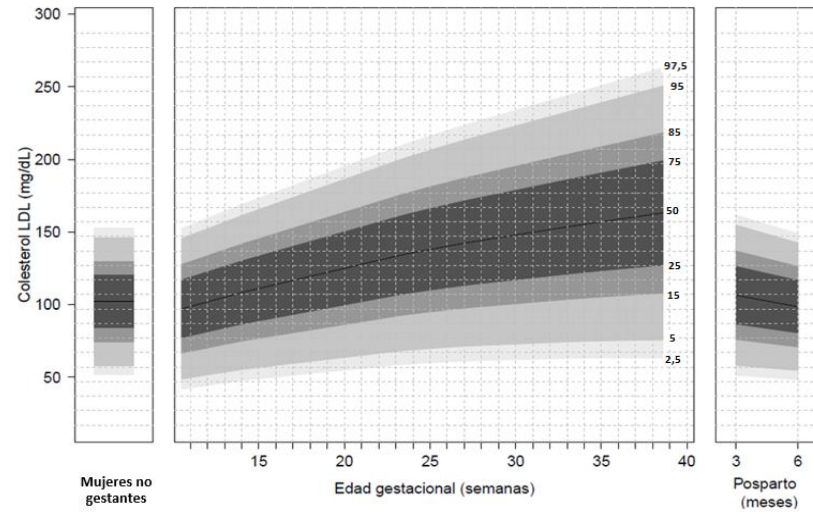
A.



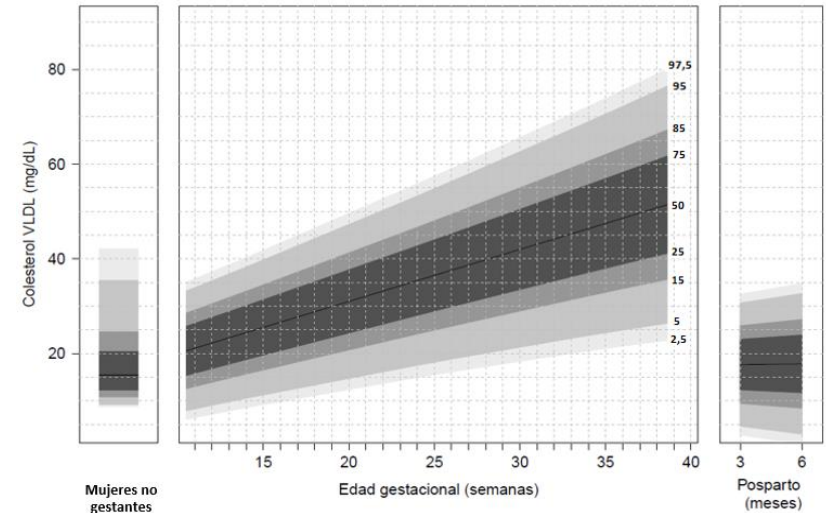
B.



C.



D.



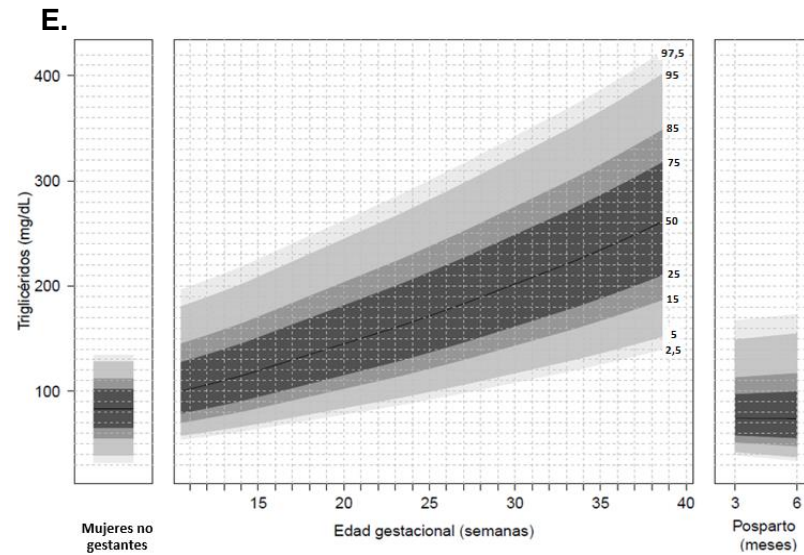


Figura 8. Curvas de distancia (percentiles 2,5 al 97,5) de los componentes del perfil lipídico según la edad gestacional en mujeres adultas. Se representan los rangos de referencia para cada variable entre la semana 11 a 40 de gestación en un grupo de mujeres con embarazos de curso normal ($n=142$). Además se presentan los intervalos de referencia para el mismo grupo de mujeres tres meses posteriores a la gestación y para un grupo de mujeres no gestantes ($n=47$). A. Colesterol total; B. Colesterol HDL; C. Colesterol LDL; D. Colesterol VLDL; E. Triglicéridos.

7.5 Biomarcador sérico-Adipsina

Los resultados del presente componente han sido publicados en una revista indexada (200), previamente a la presentación de este trabajo de maestría.

7.5.1 Características de los casos y controles

La Tabla suplementaria 9 y las Tablas 6 y 7, muestran las características generales de las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas de los grupos de estudio, mujeres no gestantes, mujeres gestantes con embarazos de curso normal y mujeres gestantes con preeclampsia.

La Tabla suplementaria 9, presenta las características del grupo de mujeres no gestantes, dónde se puede observar que los niveles de progesterona aumentan de manera significativa en la fase lútea de ciclo menstrual. Las características de las demás variables demuestran que están dentro de los intervalos de referencia para mujeres no gestantes adultas, lo cual indica que son mujeres sanas.

En la Tabla 6, se observan diferencias estadísticamente significativas en todas las variables en el grupo de mujeres embarazadas sanas. En el análisis post-hoc se observa que las presiones arteriales sistólica y diastólica muestran diferencias significativas sólo entre el segundo y tercer periodo de gestación y la presión arterial media y el índice HOMA-IR muestran cambios significativos cuando se comparan frente al tercer periodo de embarazo. Estos comportamientos de las variables son característicos de los cambios en la fisiología de la mujer gestante. De igual forma, algunas de estas variables descienden en el periodo postparto si se comparan con los valores presentados en el tercer periodo de gestación, como lo son el peso, el IMC, la insulina, el índice HOMA-IR y todos los componentes del perfil lipídico, mientras la glucosa aumenta (Tabla 8).

La Tabla 7, presenta las características de las gestantes que desarrollaron preeclampsia. Se observan diferencias significativas en el peso, el IMC, la glucosa, el colesterol total, el c-LDL, el c-VLDL y los triglicéridos tanto en las comparaciones durante todo el embarazo como en el análisis post-hoc entre los periodos de gestación.

Tabla 6. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas y niveles séricos de adiposina en las mujeres con embarazos de curso normal.

Variables	Mujeres con embarazos de curso normal (n=54)			Valor p en la prueba de Friedman+	Valor p en los análisis post-hoc		
	1T	2T	3T		1T Vs 2T	1T Vs 3T	2T Vs 3T
Edad gestacional, semanas [Mediana (IQR)]	12,1 (11,5-12,5)	24,3 (24,13-24,6)	34,4 (34,2-35,2)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
Peso, kg (Media ± DE)	55,6 (± 6,9)	60,2 (± 7,6)	64,3 (± 7,4)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
IMC, kg/m ² [Mediana (IQR)]	22,3 (20,5-23,7)	24,0 (22,5-25,9)	25,9 (24,4-27,5)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
PAS, mmHg [Mediana (IQR)]	95 (90-100)	90 (86-100)	97 (90-102)	0,03 *	0,12	0,38	0,04 *
PAD, mmHg [Mediana (IQR)]	60 (60-63,5)	60 (58-60)	62 (60-69,5)	0,00 **	0,22	0,07	0,01 **
PAM, mmHg (Media ± DE)	72,3 (± 5,5)	71 (± 5,2)	74,2 (± 7,1)	0,01 *	0,13	0,03 *	0,01 **
Glucosa, mg/dL [Mediana (IQR)]	78 (73-82,8)	72 (69-77,8)	73,5 (69-77,8)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 **	0,72
Insulina, uUI/mL [Mediana (IQR)]	9,5 (5,8-12)	11,2 (8,3-14,5)	12,3 (8,1-17,5)	0,00 **	0,02 *	0,00 ***	0,03 *
Índice HOMA-IR [Mediana (IQR)]	1,7 (1,1-2,2)	1,9 (1,4-2,6)	2,3 (1,6-3,1)	0,02 *	0,14	0,00 ***	0,01 *
Colesterol total, mg/dL (Media ± DE)	166,3 (± 31,3)	218,7 (± 37,5)	247,9 (± 48,4)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
Colesterol HDL, mg/dL (Media ± DE)	57,4 (± 10,8)	69,3 (± 11,5)	67,2 (± 11,4)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,13
Colesterol LDL, mg/dL (Media ± DE)	119,3 (± 33,3)	146,7 (± 43,2)	157 (± 41,5)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,01 **
Colesterol VLDL, mg/dL [Mediana (IQR)]	21,6 (17,5-26,0)	35,5 (28,1-43,2)	46,5 (40,4-56,1)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
Triglicéridos, mg/dL [Mediana (IQR)]	107,9 (87,7-129,9)	177,3 (140,3-216,2)	223,6 (201,1-282,4)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
Adiposina, ng/mL (Media ± DE)	4381 (± 663,4)	4083 (± 655,1)	4314,5 (± 665)	0,04 *	0,01 **	0,68	0,02 *
Leptina, pg/mL (Media ± DE)	23461,1 (± 9011,4)	34112,4 (± 20165,6)	48144,8 (± 31264,7)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***

Los datos con distribución normal se presentan como media ± DE. DE: Desviación estándar; los datos con una distribución no normal se presentan como mediana (IQR). IQR: Rango intercuartilico. Las diferencias entre los grupos se evaluaron a través de un análisis de varianza no paramétrico usando la prueba de Friedman para medidas repetidas; si el valor p resultante era <0,05 las medianas difieren a través de la gestación, y por lo tanto se realizaron análisis post-hoc utilizando el Wilcoxon signed-rank test, pero si el resultado de la prueba de Friedman no era significativa, los análisis post-hoc se omitieron.

1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, *valor p < 0,05, ** valor p < 0,01, ***valor p < 0,001.

Tabla 7. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas y niveles séricos de adiposina en las mujeres gestantes con preeclampsia.

Variables	Mujeres gestantes con preeclampsia (n=18)			Valor p en la prueba de Friedman	Valor p en los análisis post-hoc		
	1T	2T	3T		1T Vs 2T	1T Vs 3T	2T Vs 3T
Edad gestacional, semanas [Mediana (IQR)]	12,3 (11,6-12,58)	24,3 (24,1-24,5)	35,2 (34,3-35,6)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
Peso, kg (Media ± DE)	58,5 (± 6,7)	65,6 (± 7,7)	73,2 (± 8,5)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
IMC, kg/m ² [Mediana (IQR)]	23,1 (21,6-24,8)	26,1 (24,1-28,0)	29,74 (27,36-30,59)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
PAS, mmHg [Mediana (IQR)]	108 (98,5-110)	100 (100-110)	104 (100-110)	0,18	-	-	-
PAD, mmHg [Mediana (IQR)]	65 (60-70)	63 (60-68)	60 (60-70)	0,82	-	-	-
PAM, mmHg (Media ± DE)	78,2 (± 7,5)	77,6 (± 5,6)	77 (± 4)	0,56	-	-	-
Glucosa, mg/dL [Mediana (IQR)]	80,5 (74,7-84)	78,5 (70-81)	70,6 (69-75)	0,01 **	0,05 *	0,00 **	0,08
Insulina, uUI/mL [Mediana (IQR)]	11,5 (10,3-13,3)	14,8 (11,05-18,32)	13,5 (11,4-17,8)	0,22	-	-	-
Índice HOMA-IR [Mediana (IQR)]	2,4 (1,9-2,5)	2,9 (2,2-3,6)	2,5 (2,1-3,3)	0,27	-	-	-
Colesterol total, mg/dL (Media ± DE)	182,2 (± 21,3)	213 (± 33,6)	237,7 (± 50,8)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,06
Colesterol HDL, mg/dL (Media ± DE)	50,1 (± 10,6)	62,5 (± 14,8)	55,4 (± 7,2)	0,07	-	-	-
Colesterol LDL, mg/dL (Media ± DE)	124,2 (± 40,5)	145,1 (± 43,6)	162 (± 70,7)	0,01 *	0,01 **	0,02 *	0,21
Colesterol VLDL, mg/dL [Mediana (IQR)]	21,1 (16,2-26,5)	32,8 (28,0-36,5)	46,9 (32,1-62,2)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,01 **
Triglicéridos, mg/dL [Mediana (IQR)]	105,2 (81,2-132,4)	164 (139,8-182,2)	243,7 (183,3-311)	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***	0,00 ***
Adiposina, ng/mL (Media ± DE)	4764,4 (± 1414,4)	3927,4 (± 674,8)	5932,1 (± 2036,2)	0,00 **	0,01 **	0,18	0,00 ***
Leptina, pg/mL (Media ± DE)	3373,1 (± 11928,9)	61060,6 (± 23970,1)	89780,9 (± 41171,9)	0,00 ***	0,00 ***	0,00***	0,027*

Los datos con distribución normal se presentan como media ± DE (Desviación estándar), los datos con una distribución no normal se presentan como mediana (Rango intercuartílico). Las diferencias entre los grupos se evaluaron a través de un análisis de varianza no paramétrico usando la prueba de Friedman para medidas repetidas; si el valor p resultante era <0,05 las medianas diferían a través de la gestación, y por lo tanto se realizaron análisis post-hoc utilizando el Wilcoxon Signed Rank Test, pero si el resultado de la prueba de Friedman no era significativa, los análisis post-hoc se omitieron.

1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, *valor p < 0,05, **valor p < 0,01, ***valor p < 0,001.

7.5.2 Niveles séricos de adiposina y leptina en los diferentes grupos de estudio

En el grupo de mujeres no gestantes, los niveles séricos de adiposina no mostraron cambios estadísticamente significativos ($p > 0,05$) entre las fases folicular y lútea del ciclo menstrual (Tabla suplementaria 9, Figura 9). Por otro lado, adiposina disminuyó de manera significativa durante los tres periodos de la gestación (embarazos de curso normal) en comparación con los niveles de las mujeres no gestantes (Figura 9). En la comparación entre trimestres, se observa una mayor disminución de adiposina en el segundo periodo y las comparaciones de los demás periodos frente a esta etapa, son estadísticamente significativas (Tabla 6, Figura 9). Además, la Figura 9 muestra que los niveles séricos de adiposina son significativamente bajos ($p < 0,001$) en los tres periodos de la gestación en comparación con sus niveles en el periodo postparto.

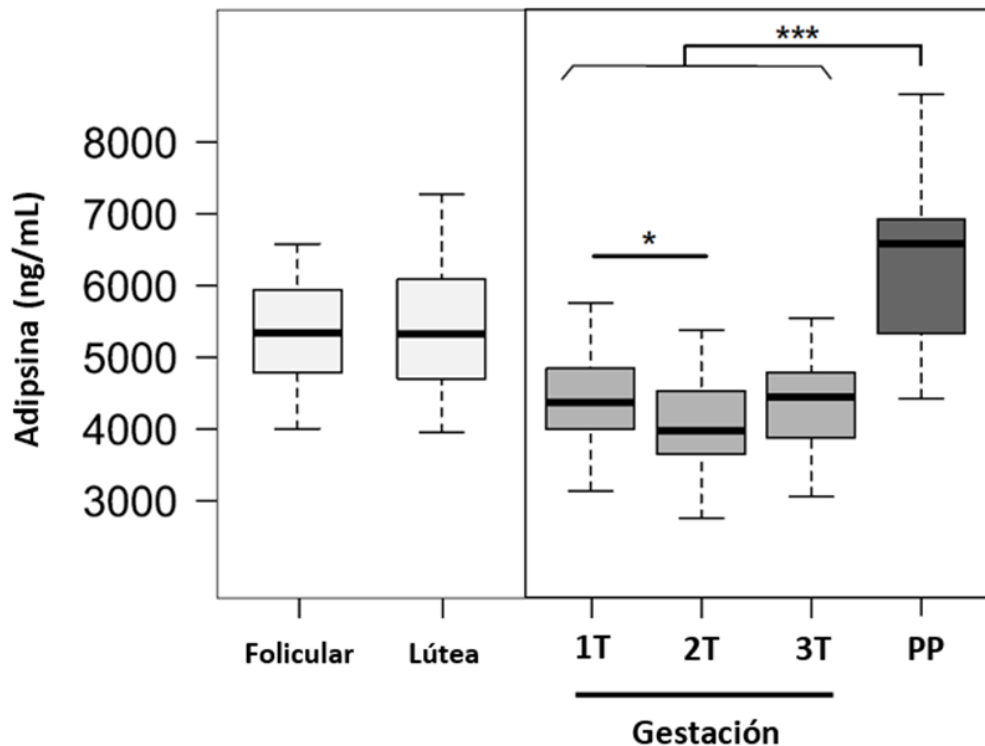


Figura 9. Niveles séricos de adiposina a lo largo de la gestación comparados con los niveles tres meses postparto y con un grupo de mujeres no gestantes en las fases folicular y lútea del ciclo menstrual. Diagrama de cajas y bigotes con el valor de la mediana, el rango intercuartílico y los valores mínimo y máximo. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre las fases folicular y lútea. Se muestra una disminución en los niveles séricos de adiposina durante la gestación en comparación con los niveles de las mujeres no gestantes y 3 meses postparto; también se observa una disminución estadísticamente significativa en el segundo trimestre frente al primer trimestre. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. La significancia estadística se indica por *valor $p < 0,05$ y ***valor $p < 0,001$.

Entretanto, los niveles séricos de leptina se incrementan de manera significativa ($p < 0,001$) en la fase lútea del ciclo menstrual (Tabla suplementaria 9, Figura 10), lo cual es consistente con resultados de estudios previos (201). Además la Figura 10, muestra que durante la gestación en las mujeres sanas hay un aumento de leptina en cada periodo de

gestación, comparación que es estadísticamente significativa frente a los valores de la fase folicular ($p < 0,01$) y frente al periodo inmediatamente anterior ($p < 0,001$) (Figura 10, Tabla 6). En el periodo postparto se observa una caída significativa de los niveles séricos de leptina (Figura 10, Tabla 8). En general, estos resultados son similares a los reportados en estudios previos (202,203).

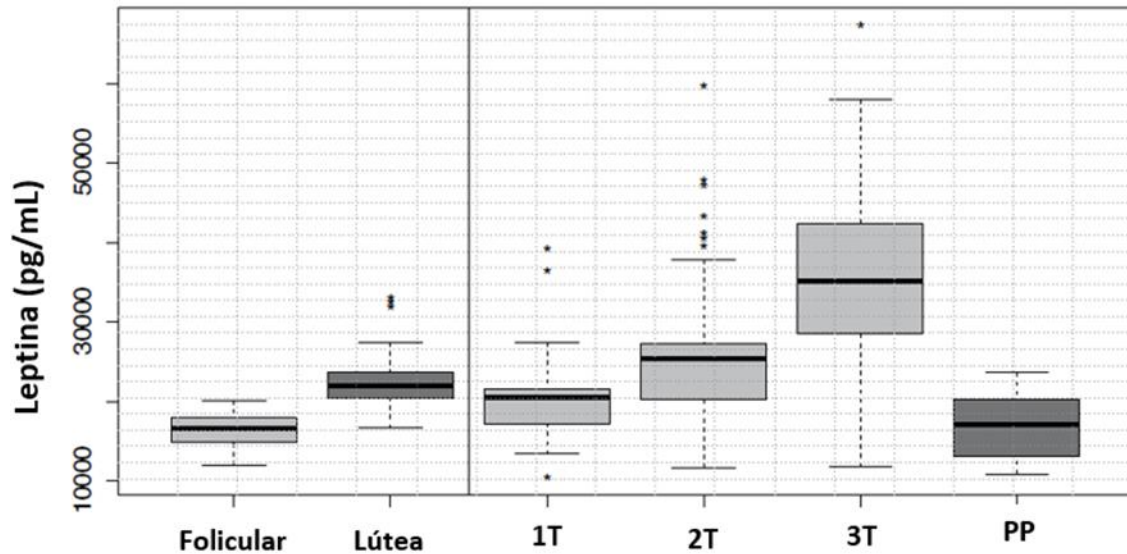


Figura 10. Niveles séricos de leptina durante la gestación, tres meses postparto y en un grupo de mujeres no gestantes durante las fases folicular y lútea del ciclo menstrual. Diagrama de cajas y bigotes con el valor de la mediana, el rango intercuartílico y los valores mínimo y máximo. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre las fases folicular y lútea. Se observa un incremento significativo en los niveles séricos de leptina a lo largo de toda la gestación en comparación con los niveles de las mujeres no gestantes. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. La significancia estadística se determinó por un valor de $p < 0,05$. Los valores p de la comparación entre trimestres se pueden observar en la Tabla 8.

7.5.3 Comparación entre mujeres con embarazos de curso normal y mujeres gestantes con preeclampsia

En la comparación de los casos y controles, en los diferentes periodos de la gestación, se hacen evidentes algunas diferencias en las variables evaluadas. La Tabla 8 muestra que las mujeres con preeclampsia presentan un mayor peso e IMC en el segundo y tercer periodo de gestación en comparación con los controles sanos. Como se esperaba, las tensiones arteriales también cambian, la presión arterial sistólica es significativamente más alta en los casos de preeclampsia durante toda la gestación, la presión arterial diastólica es más alta en este grupo en el segundo periodo del embarazo, mientras que la presión arterial media fue significativamente más alta en las mujeres con preeclampsia en el primer y segundo periodo de gestación (Tabla 8). La glucosa difiere de manera significativa en el segundo trimestre, siendo más alta en las mujeres con la patología, al igual que la insulina y el índice HOMA-IR que se ven incrementados de forma significativa en la primera y segunda etapa de la gestación (Tabla 8). Respecto al comportamiento del perfil lipídico se evidencian cambios estadísticamente significativos en el colesterol total y el c-HDL, el primero es mayor en el grupo de casos de preeclampsia en el primer periodo del embarazo, en tanto que el segundo presenta niveles más bajos en las gestantes con preeclampsia tanto en la gestación temprana como tardía (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de variables antropométricas, clínicas, y bioquímicas y niveles séricos de adiposina a través de la gestación entre las mujeres con embarazos de curso normal y las mujeres con preeclampsia.

Variables	1T			2T			3T			PP	
	Embarazos de curso normal (n=54)	Preeclampsia (n=18)	Valor p	Embarazos de curso normal (n=54)	Preeclampsia (n=18)	Valor p	Embarazos de curso normal (n=54)	Preeclampsia (n=18)	Valor p	Embarazos de curso normal (n=18)	Valor p ⁺
Edad, años [Mediana (IQR)]	23 (19-30)	19,5 (18,2-25,5)	0,14	23 (19-30)	19,5 (18,2-25,5)	0,14	23 (19-30)	19,5 (18,2-25,5)	0,14	23 (19-24,8)	0,49
Peso, kg (Media ± DE)	55,6 (± 6,9)	58,5 (± 6,7)	0,14	60,2 (± 7,6)	65,6 (± 7,7)	0,01*	64,3 (± 7,4)	73,2 (± 8,5)	0,00***	57 (± 6,4)	0,00***
Estatura, m [Mediana (IQR)]	1,58 (1,542-1,598)	1,585 (1,53-1,62)	0,75	1,58 (1,54-1,60)	1,585 (1,53-1,62)	0,75	1,58 (1,54-1,60)	1,585 (1,53-1,62)	0,75	1,558 (1,54-1,58)	0,57
IMC, kg/m ² [Mediana (IQR)]	22,3 (20,5-23,7)	23,1 (21,63-24,8)	0,12	23,96 (22,5-25,9)	26,1 (24,1-28,0)	0,01*	25,95 (24,4-27,5)	29,7 (27,4-30,6)	0,00***	23,6 (21,5-25,05)	0,00***
Edad gestacional, semanas [Mediana (IQR)]	12,1 (11,5-12,5)	12,25 (11,6-12,6)	0,75	24,3 (24,1-24,6)	24,3 (24,1-24,5)	0,87	34,4 (34,2-35,2)	35,2 (34,3-35,6)	0,09	-	-
PAS, mmHg [Mediana (IQR)]	95 (90-100)	108 (98,5-110)	0,00***	90 (86-100)	100 (100-110)	0,00***	97 (90-102)	104 (100-110)	0,00**	102 (90-109)	0,30
PAD, mmHg [Mediana (IQR)]	60 (60-63,5)	65 (60-70)	0,10	60 (58-60)	63 (60-68)	0,01**	62 (60-69,5)	60 (60-70)	0,81	62 (60-64)	0,86
PAM, mmHg [Mediana (IQR)]	72,3 (± 5,5)	78,2 (± 7,5)	0,01**	71 (± 5,2)	77,6 (± 5,6)	0,00***	74,2 (± 7,1)	77 (± 4)	0,05	75 (± 6,8)	0,68
Glucosa basal, mg/dL [Mediana (IQR)]	78 (73-82,8)	80,5 (74,6-84)	0,12	72 (69-77,8)	78,5 (70-81)	0,03*	73,5 (69-77,8)	70,6 (69-75)	0,54	79 (77-83)	0,00***
Insulina basal, uUI/mL [Mediana (IQR)]	9,5 (5,8-12)	11,5 (10,3-13,3)	0,04*	11,2 (8,3-14,5)	14,8 (11,05-18,3)	0,00**	12,3 (8,05-17,5)	13,5 (11,4-17,8)	0,48	5,8 (3,9-8,8)	0,00***
Índice HOMA-IR [Mediana (IQR)]	1,70 (1,13-2,22)	2,35 (1,89-2,51)	0,04*	1,9 (1,45-2,63)	2,95 (2,20-3,65)	0,00***	2,26 (1,58-3,14)	2,45 (2,12-3,35)	0,61	1,15 (0,75-1,75)	0,00***
Colesterol total, mg/dL (Media ± DE)	166,3 (± 31,3)	182,2 (± 21,3)	0,03*	218,7 (± 37,5)	213 (± 33,6)	0,55	247,9 (± 48,4)	237,7 (± 50,8)	0,46	158,5 (± 31,3)	0,00***
Colesterol HDL, mg/dL (Media ± DE)	57,4 (± 10,8)	50,1 (± 10,6)	0,02*	69,3 (± 11,5)	62,5 (± 14,8)	0,09	67,2 (± 11,4)	55,4 (± 7,2)	0,00***	48,2 (± 7,4)	0,00***

Los datos con distribución normal se presentan como media ± DE (Desviación estándar), los datos con distribución no normal se presentan como mediana (Rango intercuartílico). Las diferencias entre las medianas de los grupos se evaluaron a través de la prueba no paramétrica Mann-Whitney U test aplicada a muestras independientes. *Prueba de diferencia de medianas entre el tercer trimestre y 3 meses postparto en el grupo de mujeres con embarazos de curso normal. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. *valor p < 0,05, **valor p < 0,01, ***valor p < 0,001.

Tabla 8. (Continuación)

Variables	1T			2T			3T			PP	
	Embarazos de curso normal (n=54)	Preeclampsia (n=18)	Valor p	Embarazos de curso normal (n=54)	Preeclampsia (n=18)	Valor p	Embarazos de curso normal (n=54)	Preeclampsia (n=18)	Valor p	Embarazos de curso normal (n=18)	Valor p*
Colesterol LDL, mg/dL (Media ± DE)	119,3 (± 33,3)	124,2 (± 40,5)	0,65	146,7 (± 43,2)	145,1 (± 43,6)	0,90	157 (± 41,5)	162 (± 70,7)	0,78	90,3 (± 24,1)	0,00 ***
Colesterol VLDL, mg/dL [Mediana (IQR)]	21,6 (17,5-26,0)	21,05 (16,2-26,5)	0,77	35,5 (28,1-43,2)	32,8 (28,0-36,4)	0,13	46,5 (40,4-56,1)	46,9 (32,1-62,2)	0,76	13 (10,2-19)	0,00 ***
Triglicéridos, mg/dL [Mediana (IQR)]	107,9 (87,7-129,9)	105,2 (81,2-132,4)	0,77	177,3 (140,3-216,2)	164 (139,8-182,2)	0,13	223,6 (201,1-282,4)	243,7 (183,3-311)	0,40	66 (51,5-96)	0,00 ***
Adipsina, ng/mL (Media ± DE)	4381 (± 663,4)	4764,4 (± 1414,4)	0,28	4083 (± 655,1)	3927,4 (± 674,8)	0,40	4314,5 (± 665)	5932,1 (± 2036,2)	0,00 **	6401,7 (± 1148,8)	0,00 ***
Leptina, pg/mL (Media ± DE)	2361,1 (± 9011,4)	33734,1 (± 11928,9)	0,00 ***	34112,4 (± 20165,6)	61060,6 (± 23970,1)	0,00 ***	48144,8 (± 31264,7)	89780,9 (± 41171,9)	0,00 ***	17028,8 (± 3935,6)	0,00 ***
Endoglina, ng/mL [Mediana (IQR)]	10662,9 (9585,4-11886,6)	9205,9 (7809,9-10521,1)	0,004 **	9393,6 (7675,5-11191,4)	9084,0 (8021,6-9706,4)	0,44	14653,8 (13190,7-16065,3)	16849,0 (16090,3-18514,3)	0,00 ***	8903,1 (8456,0-10425,4)	0,00 ***
sFLT1, pg/mL [Mediana (IQR)]	7234,7 (5999,7-8741,5)	3731,6 (2871,0-4391,4)	0,00 ***	6199,4 (4251,0-7917,7)	3435,9 (2955,7-3950,2)	0,00 ***	9463,4 (7734,8-11293,0)	10806,6 (9333,5-15629,4)	0,085	516,1 (460,9-805,9)	0,00 ***
PIGF, pg/mL [Mediana (IQR)]	95,4 (56,4-121,3)	91,0 (67,0-129,9)	0,698	657,2 (519,2-965,0)	772,4 (531,5-853,0)	0,88	928,1 (524,2-1195,6)	293,4 (153,0-636,1)	0,00 ***	97,6 (84,1-133,4)	0,00 ***

Los datos con distribución normal se presentan como media ± DE (Desviación estándar), los datos con distribución no normal se presentan como mediana (Rango intercuartílico). Las diferencias entre las medianas de los grupos se evaluaron a través de la prueba no paramétrica Mann-Whitney U test aplicada a muestras independientes. *Prueba de diferencia de medianas entre el tercer trimestre y 3 meses postparto en el grupo de mujeres con embarazos de curso normal. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. *valor p < 0,05, **valor p < 0,01, ***valor p < 0,001.

En cuanto al comportamiento de los niveles séricos de adiposina, se observa que en el grupo de mujeres con preeclampsia, los niveles de esta adipoquina disminuyen a lo largo de la gestación con un punto más bajo a mitad de la misma, pero se encuentran incrementados de manera significativa en el tercer periodo de gestación al compararlos contra el grupo de mujeres con embarazos de curso normal (Figura 11, Tabla 8).

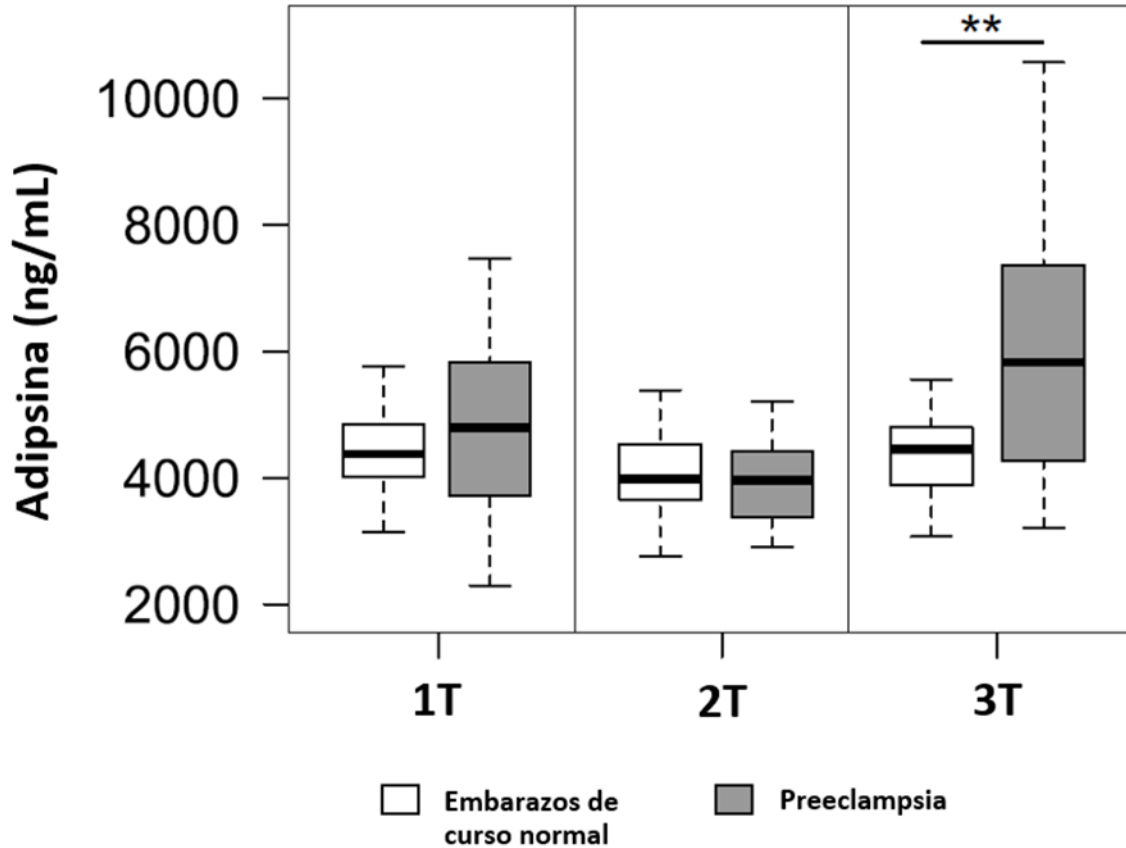


Figura 11. Niveles séricos de adiposina en mujeres con embarazos de curso normal comparados con los niveles de mujeres con preeclampsia a lo largo de la gestación. Se observa un incremento estadísticamente significativo de los niveles de adiposina en las mujeres con preeclampsia en el tercer trimestre en comparación con las mujeres con embarazos de curso normal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los otros periodos analizados. Las cajas en blanco representan a las mujeres con embarazos de curso normal y las cajas sombreadas a las preeclámpticas. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre. La significancia estadística se indica por: *valor $p < 0,05$, ***valor $p < 0,001$.

Para el caso de leptina, el grupo de casos con preeclampsia mostró un aumento significativo en los niveles de esta hormona durante toda la gestación, y en cada periodo de gestación estos valores fueron significativamente más altos que los encontrados para el grupo control ($p < 0,001$) (Figura 12, Tabla 8).

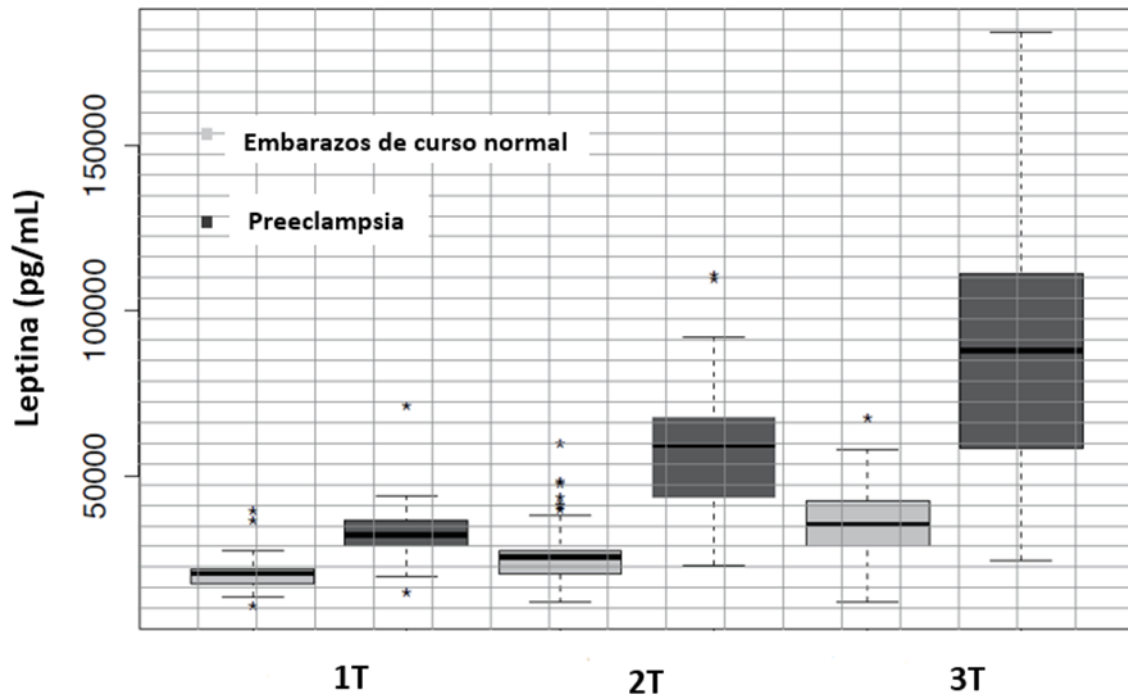


Figura 12. Niveles séricos de leptina en mujeres con embarazos de curso normal comparados con los niveles de mujeres con preeclampsia a lo largo de la gestación. Se observa un incremento estadísticamente significativo en los niveles de leptina en las mujeres preeclámpticas en comparación con las mujeres con embarazos de curso normal en cada uno de los periodos estudiados. Las cajas en blanco representan a las mujeres con embarazos de curso normal y las cajas sombreadas a las preeclámpticas. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre. La diferencia estadística entre los grupos fue: valor $p < 0,001$.

Finalmente, la Tabla 8 presenta los resultados de los niveles de los factores anti-angiogénicos, endoglina y sFLT1 y un factor pro-angiogénico, PIGF (factor de crecimiento placentario), en ambos grupos de mujeres gestantes (sanas y con preeclampsia) durante las tres etapas de la gestación. Se evidencia como tendencia general para ambos grupos de gestantes, que los niveles de endoglina y sFLT1 disminuyen en el segundo periodo de gestación y aumentan en el tercer periodo. En la comparación entre los dos grupos de individuos se observa que endoglina difiere de manera significativa en primer y tercer trimestre, siendo más alta en la primera etapa en los controles sanos mientras que en la gestación tardía es más alta en los casos de preeclampsia. Por su parte, los niveles de sFLT1 son significativamente más bajos en las mujeres gestantes con preeclampsia en la primera y segunda etapa del embarazo.

En cuanto a los niveles de PIGF, se observa que en las mujeres con embarazos de curso normal, este factor aumenta a medida que avanza la gestación alcanzando su punto más alto en la gestación tardía. Mientras que en las mujeres gestantes con la patología aumenta hasta el segundo periodo de embarazo y en el tercero hay una reducción, etapa en la cual hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PIGF, al comparar ambos grupos de mujeres gestantes (Tabla 8).

7.5.4 Correlaciones entre los grupos de estudio

En el grupo de mujeres no gestantes, la única correlación significativa entre las variables estudiadas, fue la correlación negativa hallada entre adiposina y la presión arterial diastólica ($r=-0,50$; $p<0,01$) (Figura 13A, Tabla 9). La correlación entre adiposina y leptina fue negativa, sin embargo esta relación no mostró una significancia estadística (Tabla 9).

En las mujeres con embarazos de curso normal, en el primer periodo de la gestación se encontró que adiposina se correlaciona de manera positiva y significativa con el peso ($r=0,49$; $p<0,001$) (Figura 13B), la estatura ($r=0,31$; $p=0,02$) (Figura 13C) y el IMC ($r=0,34$; $p=0,01$) (Figura 13D, Tabla 9). En el segundo periodo no se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre adiposina y las variables estudiadas (Tabla 9). En la gestación tardía, se muestra que los niveles de adiposina se correlacionan de manera positiva y significativa con el peso ($r=0,38$; $p=0,01$) (Figura 13E), el IMC ($r=0,39$; $p=0,01$) (Figura 13F) y la presión arterial sistólica ($r=0,41$; $p<0,01$) (Figura 13G, Tabla 9). En los 3 meses postparto, se determinó que adiposina presenta una correlación positiva y significativa con el IMC ($r=0,51$; $p=0,03$) (Figura 13H) y la presión arterial diastólica ($r=0,55$; $p=0,02$) (Figura 13I, Tabla 9). Para el caso de la correlación entre adiposina y leptina durante toda la gestación y el postparto, ninguna relación mostró una significancia estadística (Tabla 9).

En el grupo de mujeres gestantes que desarrollaron preeclampsia, se hallaron las siguientes correlaciones: en el primer periodo de gestación adiposina mostró una correlación positiva y significativa con el IMC ($r=0,87$; $p<0,001$) (Figura 14A) y el colesterol HDL ($r=0,57$; $p=0,04$) (Figura 14B), y una correlación negativa y significativa con los triglicéridos ($r=-0,57$; $p=0,04$) (Figura 14C, Tabla 9); en el segundo periodo de embarazo no se encontraron correlaciones significativas entre adiposina y las diferentes variables de estudio (Tabla 9). En último lugar, en el tercer periodo de gestación se determinó que adiposina se correlaciona de manera negativa y significativa con la presión arterial sistólica ($r=-0,77$; $p<0,001$) (Figura 14D), la glucosa ($r=-0,77$; $p<0,001$) (Figura 14E), el colesterol total ($r=-0,76$; $p<0,01$) (Figura 14F) y el colesterol LDL ($r=-0,92$; $p<0,001$) (Figura 14G, Tabla 9). La correlación entre adiposina y leptina fue positiva en las tres etapas de la gestación, aunque ninguna presentó significancia estadística (Tabla 9).

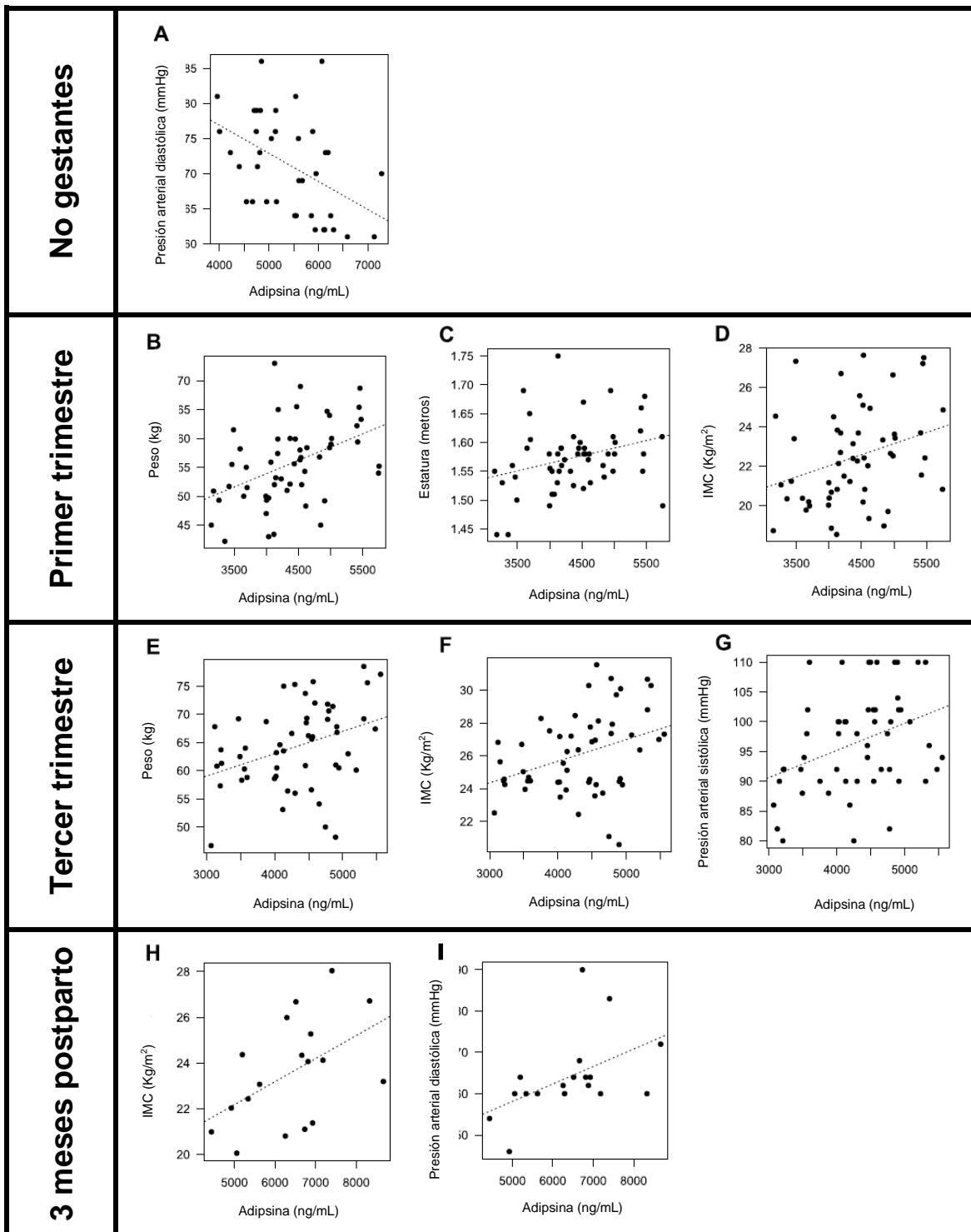


Figura 13. Diagramas de dispersión de las variables antropométricas/clínicas correlacionadas con los niveles séricos de adiposina en los grupos de mujeres no gestantes y mujeres con embarazos de curso normal durante la gestación y tres meses postparto. (A) Correlación negativa entre los niveles séricos de adiposina y la presión arterial diastólica en las mujeres no gestantes. (B-D) Correlaciones positivas entre los niveles de adiposina, el peso, la estatura y el IMC (índice de Masa Corporal) en el primer trimestre de gestación. (E-G) Correlaciones positivas entre los niveles de adiposina, el peso, el IMC y la presión arterial sistólica en el tercer trimestre de gestación. (H-I) Correlaciones positivas entre los niveles de adiposina, el IMC y la presión arterial diastólica a los 3 meses postparto.

Tabla 9. Correlaciones parciales univariadas entre adiposina y variables antropométricas, clínicas, bioquímicas y séricas (leptina).

Variables	No gestantes (n=20)		1T				2T				3T				Embarazos de curso normal 3 meses PP (n=18)	
			Embarazos de curso normal (n=54)		Preeclampsia (n=18)		Embarazos de curso normal (n=54)		Preeclampsia (n=18)		Embarazos de curso normal (n=54)		Preeclampsia (n=18)			
	Cor	Valor p	Cor	Valor p	Cor	Valor p	Cor	Valor p	Cor	Valor p	Cor	Valor p	Cor	Valor p	Cor	Valor p
Estatura (metros)	-0,28	0,08	0,31	0,02 *	-0,42	0,17	0,21	0,15	-0,12	0,69	0,01	0,97	-0,09	0,80	0,05	0,83
Peso (kg)	-0,08	0,63	0,49	0,00 ***	0,32	0,32	0,27	0,05	0,28	0,33	0,38	0,01 **	0,02	0,95	0,09	0,73
IMC (kg/m ²)	0,03	0,84	0,34	0,01 *	0,87	0,00 ***	0,20	0,17	0,37	0,19	0,39	0,01 **	0,09	0,80	0,51	0,03 *
PAS (mmHg)	-0,07	0,68	0,19	0,17	-0,33	0,29	-0,01	0,95	0,15	0,62	0,41	0,00 **	-0,77	0,00 ***	0,04	0,87
PAD (mmHg)	-0,50	0,00 **	0,12	0,42	-0,11	0,75	-0,01	0,95	-0,45	0,09	0,22	0,14	0,53	0,08	0,55	0,02 *
PAM (mmHg)	-0,32	0,05	0,21	0,15	-0,20	0,54	-0,04	0,81	-0,35	0,21	0,28	0,05	-0,32	0,34	0,45	0,07
Glucosa basal(mg/dL)	0,04	0,79	0,07	0,60	0,16	0,63	0,27	0,06	0,16	0,59	0,07	0,62	-0,77	0,00 ***	0,34	0,18
Insulina basal(uUI/mL)	-0,02	0,89	0,21	0,14	0,14	0,67	0,02	0,90	-0,12	0,70	0,02	0,90	0,52	0,09	0,15	0,54
Índice HOMA-IR	0,02	0,90	0,20	0,15	0,18	0,58	0,04	0,77	-0,11	0,70	0,02	0,87	0,35	0,29	0,17	0,49
Colesterol total (mg/dL)	0,12	0,45	-0,23	0,10	0,00	0,99	0,16	0,27	-0,03	0,93	0,14	0,35	-0,76	0,00 **	0,05	0,85
Colesterol HDL (mg/dL)	-0,29	0,07	-0,07	0,61	0,57	0,04 *	0,12	0,42	0,26	0,37	-0,03	0,82	0,32	0,35	0,06	0,82
Colesterol LDL (mg/dL)	0,23	0,17	-0,22	0,12	0,02	0,95	-0,05	0,75	0,30	0,30	0,15	0,31	-0,92	0,00 ***	-0,16	0,53
Triglicéridos (mg/dL)	0,12	0,48	-0,11	0,42	-0,57	0,04 *	0,27	0,06	0,10	0,73	0,01	0,96	-0,09	0,80	-0,18	0,48
Leptina (pg/mL)	-0,16	0,48	-0,03	0,8	0,1	0,67	-0,17	0,21	0,27	0,30	0,17	0,20	0,39	0,08	0,35	0,12

Se aplicó el coeficiente de correlación parcial de Spearman con ajuste para la edad gestacional. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= Postparto. *valor p < 0,05, **valor p < 0,01, ***valor p < 0,001. La correlación de leptina en las mujeres no gestantes se realizó con el resultado de la fase folicular del ciclo menstrual. Cor=correlación.

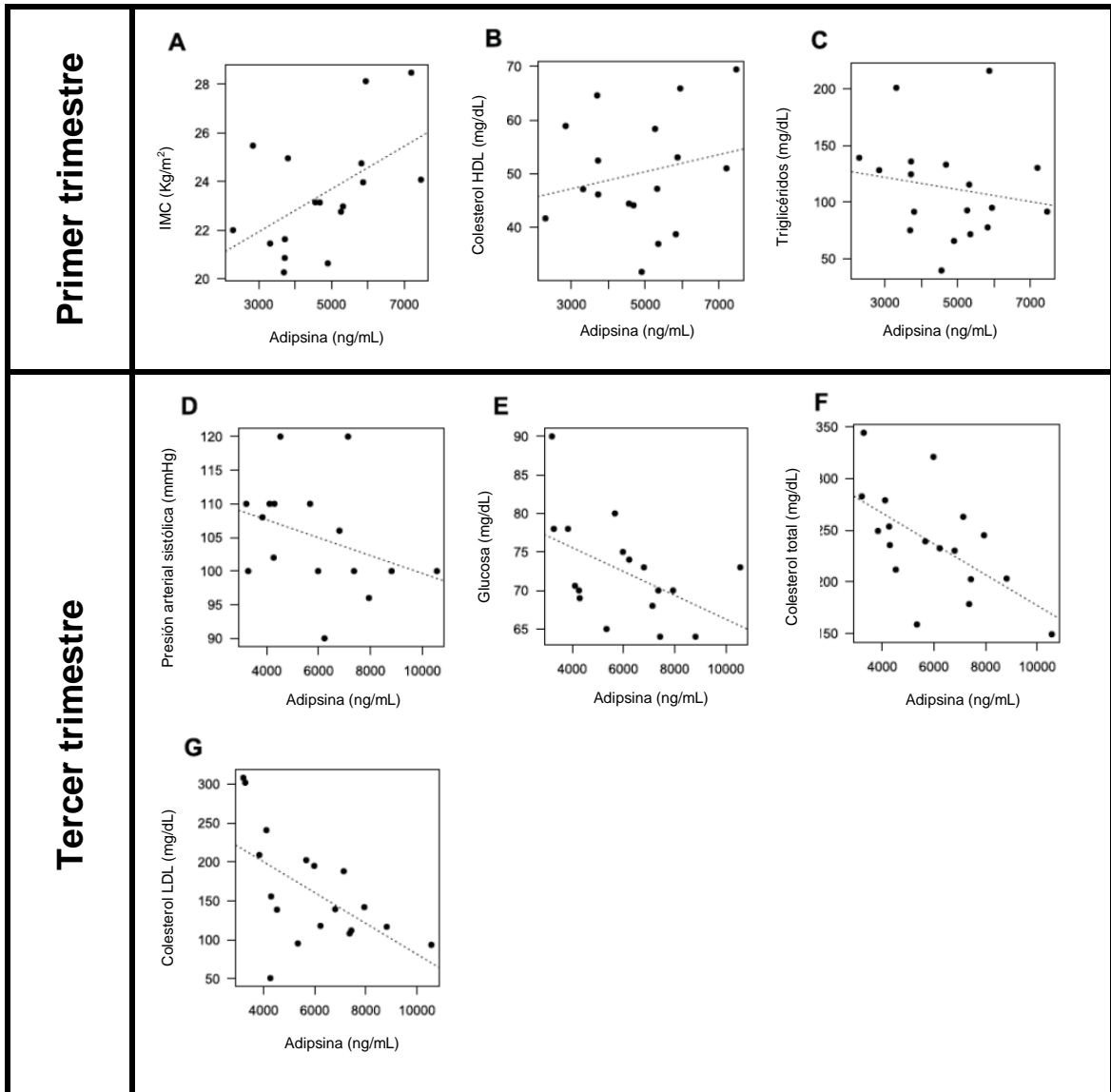


Figura 14. Diagramas de dispersión de las variables antropométricas/clínicas correlacionadas con los niveles séricos de adipsina en el grupo de mujeres gestantes que desarrollaron preeclampsia. (A-B) Correlación positiva entre los niveles séricos de adipsina, el IMC y el colesterol HDL en la gestación temprana. (C) Correlación negativa entre adipsina y los niveles séricos de triglicéridos en el primer trimestre de gestación. (D-G) Correlaciones negativas entre los niveles de adipsina, la presión arterial sistólica, los niveles de glucosa, colesterol total y el colesterol LDL en la última etapa de la gestación.

8. Discusión

Este estudio tiene como finalidad contribuir al conocimiento de la fisiología de la gestación, en primer lugar, a través de la descripción de variables antropométricas (peso e IMC), variables clínicas (presiones arteriales) y variables de bioquímica clínica (proteína C reactiva, glucosa, insulina y perfil lipídico) en un estudio longitudinal tipo cohorte conformado por mujeres con embarazos de curso normal. En segundo lugar, por medio de un estudio de casos y controles anidado en la cohorte longitudinal, se describe el comportamiento del biomarcador sérico adiposina durante la gestación normal, la preeclampsia y en un grupo de mujeres no gestantes. Además de tales descripciones, el presente estudio propone una serie de intervalos de referencia fisiológicos de 13 variables de estudio para tres etapas de la gestación, así como la construcción de una serie de curvas de distancia para las mismas variables desde la semana 11 hasta la semana 40 de gestación. Herramientas que revisten una gran importancia para la valoración clínica y nutricional de las mujeres en estado de gestación a nivel individual y poblacional como una estrategia de salud pública enfocada hacia el cuidado materno-perinatal en Colombia.

8.1 Componente 1: intervalos de referencia fisiológicos y curvas de distancia

8.1.1 Selección de individuos de referencia

Una fortaleza de la presente muestra de mujeres gestantes, es que su seguimiento fue longitudinal, no sólo durante la gestación sino que además se cuenta con datos postparto para la comparación, con la confiabilidad en la determinación de la edad gestacional a partir de una ecografía que se realizó alrededor de las 10 semanas de gestación.

Igualmente, otra fortaleza fue la selección rigurosa del grupo final o grupo de referencia que se hizo por medio de dos fases. Esta metodología asegura de cierta manera que las mujeres son aparentemente sanas, debido a la exclusión de los casos de complicaciones y de resultados desfavorables, lo que nos lleva a conservar un grupo con embarazos de curso normal. Respecto a este punto, señalo que de cierta manera, puesto que el estado de salud es relativo y no absoluto, como se ha descrito previamente, la salud es conceptualmente distinta en diferentes países, en el mismo país a diferentes tiempos y en el mismo individuo en diferentes edades (82). En ciertos casos o contextos, una enfermedad también se puede considerar como un estado de salud y ser usado para la selección de individuos de referencia (82,204).

Respecto al número de individuos, se puede anotar que este aspecto también es una fortaleza, debido a que la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) recomienda al menos 40 valores para la determinación de los percentiles 2,5 y 97,5 y asegura además que para obtener estimados confiables, el número de individuos preferiblemente debe ser

de al menos 120 (193). Para el caso de las referencias de peso, que es un tema más ampliamente estudiado y que ha sido liderado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recomienda desde los años 90's que para la construcción de curvas en gestación, se deben hacer estudios longitudinales con tamaños de muestra muy grandes, de cerca de 1000 individuos y además se señala que se deberían incluir los datos de los resultados gestacionales adversos más comunes, como parto pretérmino y bajo peso para la edad gestacional (86).

La limitación del estudio respecto a esta fase de selección fue la deserción de las gestantes, tanto por decisión propia de la participante, como por cambio de residencia, puesto que al tratarse de un estudio longitudinal, el seguimiento de cada mujer se realizó por el lapso de un año. Además, fue difícil acceder a la información del parto de aquellas mujeres que fueron atendidas en otras instituciones hospitalarias diferentes al Hospital Engativá, lo que indica que los datos de los pacientes se manejan de manera interna en cada institución y no existe como tal una red de información.

8.1.2 Comportamiento de las variables y comparación de las mismas entre los grupos de estudio (mujeres gestantes, postparto y mujeres no gestantes)

Se evaluaron 14 variables en el presente trabajo (peso, IMC, presión arterial sistólica, diastólica, media, CRP, glucosa, insulina, índice HOMA-IR, colesterol total, c-HDL, c-LDL c-VLDL y triglicéridos) las cuales mostraron diferencias significativas entre mujeres gestantes y mujeres no gestantes como lo han reportado estudios previos (21,22,205,206). Todas estas diferencias en la gestación están mediadas por los cambios fisiológicos y hormonales que sufre el cuerpo de la mujer en esta etapa del ciclo vital (7,9,13).

La estatura promedio de este grupo de mujeres gestantes adultas, $1,60 \pm 0,5$ m, fue mayor que la reportada en trabajos previos con mujeres gestantes colombianas (129,144,145). Por su parte, la ganancia total de peso hasta el último control, semanas 34,1-35,3, fue de $9,4 \pm 3,2$ kg, cifra que no se aleja de lo reportado en estudios previos, que mostraron en población colombiana a las 37 semanas de gestación una ganancia de peso de $10,9 \pm 3,4$ Kg (145) y a los 9 meses una ganancia de peso de $10,1 \pm 5$ kg (129). En cuanto a los resultados del IMC, el presente estudio también presentó similitudes con lo reportado previamente (145,146), aunque los datos no son exactamente iguales por diferencias en algunas semanas de gestación. Por otra parte, un estudio con mujeres argentinas mostró un aumento total de peso durante la gestación de $12,46 \pm 3,13$ kg (145) y el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) recomienda a las mujeres Norteamericanas que inician la gestación con peso normal, una ganancia total de peso de 11,5-16,0 kg durante todo el embarazo (131).

Estos datos muestran que las mujeres gestantes colombianas incluidas en este estudio y en trabajos previos, presentan características diferentes a las mujeres de otras poblaciones, lo cual sugiere que es preciso establecer recomendaciones propias para la población colombiana, debido a que los cambios descritos reflejan la ganancia fisiológica de peso durante la gestación. En la literatura se ha descrito que de esta ganancia de peso, un 65% es aportado por el componente materno dado por la expansión del volumen sanguíneo, el fluido extracelular, el tejido mamario y uterino, y las reservas grasas;

mientras que el 35% de aumento restante es el componente fetal representado por el feto, la placenta y el fluido amniótico (126). Sin embargo, estos datos no refieren hasta qué punto esa ganancia es adecuada y cuándo cierta ganancia de peso, está en déficit o en exceso, condiciones que se han relacionado con desenlaces materno-perinatales desfavorables a corto y largo plazo (36,58–69).

El comportamiento de las presiones arteriales (sistólica, diastólica y media) durante la gestación, presenta una disminución en comparación con los valores mostrados por las mujeres no gestantes. Sin embargo, durante los diferentes periodos de gestación no hubo cambios en las medianas de las tensiones arteriales, lo cual dista de lo reportado en la literatura, donde se describe que la trayectoria promedio de la presión arterial disminuye hasta la mitad de la gestación seguida de un incremento en la gestación tardía (12,73). Este comportamiento de disminución a mitad del embarazo y aumento en la etapa final, también fue descrito en un estudio publicado en el año 2015, el cual se llevó a cabo en el Reino Unido con una muestra transversal de 7504 mujeres valoradas en los años 90's (156). Por lo tanto, las diferencias entre los resultados del presente estudio y estos antecedentes, pueden deberse al tamaño de muestra, al tipo de estudios, a los parámetros de selección y a las características sociodemográficas de las mujeres gestantes.

En un estudio previo con mujeres colombianas de bajo nivel socioeconómico provenientes de la región occidental de Colombia, Herrera y Moreno, reportaron cambios en los valores de la presión arterial diastólica durante la gestación (207). El valor promedio de todo el embarazo fue $69,9 \pm 9,9$ mmHg y el valor reportado en segundo trimestre fue de $69,2 \pm 2,0$ mmHg (207). Cabe anotar que, este último valor es más alto al reportado en el presente estudio en la Tabla 4. Además, estos autores muestran que hubo un descenso fisiológico de la presión arterial en el grupo de mujeres gestantes normotensas, mientras que un grupo de mujeres que desarrollaron preeclampsia mostraron un valor más alto en esta misma etapa de la gestación, reportándose un valor de $77,8 \pm 12,1$ mmHg. Estos datos muestran que se requiere la descripción del comportamiento de las presiones arteriales durante la gestación, con valores propios para la población colombiana, ya que estas medidas que se considerarían normales en mujeres no gestantes adultas, pueden indicar un tipo de riesgo en las mujeres embarazadas.

Por otra parte, durante la gestación temprana, el cuerpo de la mujer sufre varias adaptaciones a nivel fisiológico con el fin de establecer un embarazo exitoso; cambios que son desencadenados por procesos como la decidualización, la implantación del embrión, la placentación y la adaptación vascular (3,208). A su vez, el éxito de la implantación está mediado por adaptaciones inmunológicas, mediadas por el protagonismo de las células T, las células natural killer y los macrófagos y con ausencia casi completa de poblaciones de células B en la decidua materna (15). Respecto a los linfocitos T, se ha descrito que durante la gestación cambia la proporción de células Th1 y Th2, en donde los primeras son inferiores en cantidad a las segundas, lo que conlleva a que las citoquinas liberadas por acción de los linfocitos Th2 (IL-4 e IL-6) incrementen sus niveles circulantes para estimular la producción de progesterona. Esta acción es indirecta ya que las citoquinas liberadas por los Th2 estimulan la liberación de gonadotropina coriónica, la cual actúa en el cuerpo lúteo que finalmente es el que secreta progesterona (6,17).

Adicionalmente, se sabe que la interleucina 6 (IL-6) a nivel transcripcional es el principal inductor del gen que codifica para la proteína C reactiva (CRP) (43), una proteína de fase aguda producida a nivel hepático que se aumenta en respuesta a eventos de infección e inflamación (44,209). Por lo tanto, el aumento en los niveles de CRP durante la gestación respecto a los valores en las mujeres no gestantes mostrados en este estudio, puede estar

mediado por estas adaptaciones en la fisiología de la mujer en embarazo, que coincide con reportes previos que muestran aumentos en la gestación respecto a los valores de mujeres no gestantes (46,206) y con diferencias entre las fases temprana y tardía de la gestación (48,210). El presente estudio además evidencia que en el postparto los niveles de este marcador de inflamación se reducen significativamente.

Los resultados en conjunto indican que la mujer gestante muestra signos de inflamación de bajo grado y surge la inquietud: ¿hasta qué punto este comportamiento es fisiológico? De ahí la importancia de establecer intervalos de referencia, ya que se ha evidenciado que las gestantes con preeclampsia presentan niveles más altos de CRP en comparación con los controles sanos (48,210), así como niveles elevados de CRP se asocian con bebés pequeños para la edad gestacional (50). Igualmente, se ha mostrado que el IMC tiene una relación con los niveles de CRP (46,211) y se ha investigado este marcador en la detección temprana de anomalías como una gestación extrauterina (51).

El presente estudio además corrobora lo descrito por otros estudios y por la literatura, que refieren una disminución de los niveles de glucosa en la gestación frente a los niveles no gestacionales (154,155,212). De modo general, se ha reportado que la reducción de los niveles de glucosa basal en la gestación, es de un 10-20%, debido a un aumento en su utilización periférica (9). En la Tabla suplementaria 4 se muestra una disminución del 6,9% en el primer periodo de gestación respecto a las concentraciones del grupo de mujeres no gestantes y una disminución del 12,2% en el tercer periodo de gestación frente a los valores de las mujeres no gestantes. Del mismo modo, los resultados presentados se correlacionan con algunos antecedentes, en los cuales se describe una reducción de los niveles de glucosa a medida que la gestación avanza, presentándose un menor valor en el tercer trimestre (154,212,213). No obstante, otros estudios en la gestación tardía han reportado un ligero aumento frente al segundo trimestre (155,214). También se ha reportado una recuperación de los niveles basales de glucosa en el periodo postparto (154), como lo observado en la Tabla 3 y en la Figura 3B.

En el caso de la insulina, en el presente trabajo se observa una reducción en el primer periodo de embarazo respecto a los valores de las mujeres no gestantes (no significativo) y posteriormente se evidencia un aumento a lo largo de la gestación, situaciones que se han descrito previamente (212), ya que se reporta que durante la gestación hay un aumento progresivo en la resistencia a la insulina (34), como lo muestra también el incremento gradual de los valores del índice de resistencia a la insulina durante el ayuno (HOMA-IR) en las diferentes etapas del embarazo (Tabla 3, Figura 3D). Previamente, la exactitud y precisión de este índice se han correlacionado con medidas obtenidas por medio de clamps de hiperglucemia, euglucemia y pruebas de tolerancia a glucosa intravenosa (41).

Adicionalmente, en un estudio clásico con la técnica de clamp hiperinsulinémico euglicémico, se reportó una reducción en la sensibilidad a la insulina del 16% en el primer trimestre de embarazo y del 50% en tercer trimestre, datos que tienen gran similitud con las cifras de incremento de insulina basal que se reportan en el presente estudio; un aumento del 16,7% entre el primer y segundo periodo de gestación y un incremento del 47,6% entre el primer y tercer periodo de embarazo (Tabla suplementaria 4). Lo que podría indicar que hay una mayor producción de insulina, como respuesta a la disminución de su sensibilidad a nivel periférico, que se ha explicado como un mecanismo que permite la movilización de los depósitos grasos (ácidos grasos y glicerol) como sustratos energéticos

para la madre, que en consecuencia posibilitan un ahorro de glucosa y aminoácidos para la liberación transplacentaria y el crecimiento fetal (27,32,34).

La acción hormonal durante el embarazo cambia, observándose un aumento en los niveles de la hormona de crecimiento proveniente de la placenta (GH-V) que en combinación con TNF- α , cortisol libre, progesterona y una reducción en los niveles de adiponectina plasmática, conducen a la aparición de resistencia a la insulina materna en los tejidos adiposo y músculo-esquelético (13). Esta variante placentaria de la hormona de crecimiento (GH-V) es un potente antagonista de la insulina, que estimula la lipólisis materna y la gluconeogénesis hepática, a través del incremento de p85 α , la subunidad reguladora de la enzima fosfoinositol 3-quinasa (PI3K); subunidad que de forma competitiva inhibe a la enzima y su actividad asociada al IRS-1 (insulin receptor substrate 1), que en consecuencia lleva a una reducción de la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT-4) en el músculo y el tejido adiposo, y a una disminución en la captación materna de glucosa (13). Además, se ha reportado que la secreción de insulina materna se incrementa para el tercer trimestre como consecuencia de la expansión de las células β y por la estimulación de la glucosa (3). Los incrementos en la masa de células β y la producción de insulina son dirigidos por los incrementos en la disponibilidad de nutrientes y por los cambios en las hormonas maternas, dentro de las que destacan los lactógenos, la prolactina y el lactógeno placentario humano (hPL) (13).

Para el caso de la glucosa, ya se han establecido límites de decisión clínica para diagnosticar diabetes mellitus gestacional a las semanas 24 a 28 de gestación (215). Sin embargo, se requiere de una descripción cuantitativa de los valores de este sustrato a lo largo de la gestación, como se hizo en el presente estudio y en trabajos previos con diferentes poblaciones de mujeres gestantes (154,213). Adicionalmente, es necesario establecer intervalos de referencia fisiológicos que puedan mostrar la distribución de la glucosa en un grupo de referencia de mujeres gestantes aparentemente sanas. El objetivo es poder detectar aquellos datos que se alejan de la trayectoria normal en diversas etapas de la gestación, con el fin de identificar un riesgo temprano en las mujeres gestantes, antes que crucen el límite considerado como patológico.

El comportamiento de los componentes del perfil lipídico del presente estudio fue similar al registrado por estudios previos tanto de cohorte longitudinal como transversal, en los que al igual que lo descrito en la Tabla 3 y la Figura 4, hay una diferencia significativa para todas las fracciones de colesterol y los triglicéridos entre los valores de la gestación y los valores de las mujeres no gestantes (21,23,155,205); cambios registrados desde el primer (23,155) o segundo trimestre de gestación (21,23,205) y que se mantienen durante el tercer trimestre (21,23,205). Respecto a la distribución de estos componentes lipídicos, durante los tres periodos de gestación se observa un aumento progresivo de los mismos hasta su máximo incremento en el tercer periodo, como se ha mostrado previamente (23,205,216–219), a excepción del c-HDL que muestra un aumento hasta el segundo periodo y disminuye ligeramente (no significativo) en la gestación tardía (205,217). Un estudio longitudinal realizado con 62 mujeres gestantes venezolanas sanas (216), mostró valores para triglicéridos y colesterol total por cada trimestre muy parecidos a los hallados en el presente estudio.

Por su parte, un estudio transversal llevado a cabo por Landázuri y colaboradores, con mujeres gestantes colombianas del departamento del Quindío (442 mujeres en el primer trimestre, 103 en el segundo y 130 en el tercero), mostró en términos generales los mismos porcentajes de aumento para colesterol total, c-LDL, c-VLDL y triglicéridos por cada etapa de la gestación (218); sin embargo, los valores numéricos de cada promedio por trimestre

fueron más altos en comparación a los del presente trabajo. En el caso del c-HDL, éstos autores mostraron una disminución a medida que progresa la gestación (218) y el valor promedio desde la gestación temprana fue más bajo que los resultados del presente estudio. Estas diferencias se pueden deber al tipo de estudio, al tamaño de muestra y a la metodología empleada para la medición del c-HDL, la cual difirió entre los dos estudios.

En lo referente al comportamiento de los lípidos en la etapa postparto, se observa que no hay diferencias significativas en la mayoría de los componentes en comparación con los valores reportados para el grupo de mujeres no gestantes, lo cual sugiere que a los tres meses postparto el cuerpo de las mujeres ya se ha estabilizado o incluso antes, puesto que se ha mostrado que en el puerperio inmediato (1-3 día posteriores al parto) las concentraciones del perfil lipídico vuelven a la normalidad (217). En el presente estudio, el colesterol total fue el único componente que en el periodo postparto no se diferenció significativamente de los valores de las mujeres no gestantes, aunque sí lo hizo de los valores del primer periodo de gestación, lo cual indica que también volvió a la normalidad en este lapso de tiempo.

En general, el perfil lipídico mostró las características descritas en la literatura, en la que se refiere que el colesterol total y los triglicéridos se elevan durante el embarazo. En particular, los triglicéridos aumentan de forma desproporcionada en comparación con otras fracciones lipídicas alcanzando dos a cuatro veces los niveles pregestacionales al tercer trimestre (220). Con este grupo de mujeres de referencia se mostraron aumentos de los triglicéridos en la gestación tardía del 175,7% y 127,1%, en comparación con los datos de las mujeres no gestantes y del primer periodo de gestación, respectivamente; mientras que el colesterol en estas mismas comparaciones mostró aumentos del 54,7% y 46,7%, respectivamente (Tabla suplementaria 4).

Además, se ha señalado que estos cambios en el perfil lipídico no son aterogénicos y disminuyen significativamente a niveles pregestacionales luego del parto (220). También se ha sugerido que los niveles máximos de c-HDL en el segundo trimestre de gestación podrían tener un potencial efecto protector para compensar los niveles elevados de c-LDL y triglicéridos (220). Esta acumulación elevada de lípidos en la madre, surge como una adaptación del metabolismo materno para proveer continuamente sustratos al feto. En la primera mitad de la gestación hay un estado anabólico cuyo fin es la síntesis de colesterol total, triglicéridos y el almacenamiento de reservas grasas (9). Este efecto está mediado por una reducción de los niveles de la hormona de crecimiento proveniente de la glándula pituitaria (GH-N) en la gestación temprana, lo que conduce a un aumento en la sensibilidad a la insulina. En consecuencia, la acción conjunta de la insulina, la progesterona y la prolactina promuevan el almacenamiento graso materno (13).

Se describe además que, aunque las demandas fetales se dan durante la última mitad del embarazo, cuando ocurre más del 90% del crecimiento fetal, los ajustes del metabolismo de nutrientes son aparentes desde las primeras semanas de gestación. Por ejemplo, después de las 10 semanas de embarazo las concentraciones séricas de triglicéridos en las gestantes son 20% más altas que en las mujeres no gestantes (20). Este dato se confirmó en el presente grupo de referencia, que mostró un porcentaje de aumento de los triglicéridos en el primer periodo de gestación del 21,4% en comparación con las concentraciones de las mujeres no gestantes (Tabla suplementaria 4).

En la segunda mitad de la gestación, el objetivo es la movilización de los depósitos grasos (ácidos grasos y glicerol) como sustrato energético para la madre mientras que hay un

ahorro de glucosa y aminoácidos para el desarrollo y crecimiento del feto (3,9). Dentro de los cambios en la fisiología de la mujer que permiten tal incremento en los triglicéridos están: 1) un incremento en la transferencia de triglicéridos entre las diferentes fracciones de lipoproteínas, 2) un incremento en la absorción intestinal de lípidos dietarios, 3) un reducido aclaramiento de lipoproteínas ricas en triglicéridos debido a una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa extrahepática, y 4) una disminución en la actividad de la lipasa hepática (221). Se ha propuesto además que, en la gestación temprana el incremento de los estrógenos, la progesterona y la insulina favorecen el almacenamiento de lípidos e inhiben la lipólisis, mientras que la condición de resistencia a la insulina desarrollada durante el último trimestre de gestación así como el incremento de estrógenos circulantes conducen a la hipertrigliceridemia de esta etapa final (26).

El aumento del colesterol en la gestación se explicaría por su participación en diferentes procesos como: desarrollo de membranas celulares, diferenciación y proliferación celular, comunicación célula-célula, precursor de ácidos biliares y esteroides (muchas hormonas claves para el éxito de la gestación) y regulador, junto con sus derivados oxisteroles, de diferentes procesos metabólicos (24,26).

8.1.3 Comparación entre mujeres gestantes adultas y mujeres gestantes adolescentes

En el país, cada vez más aumentan las cifras de embarazo adolescente. De hecho, el informe para Colombia de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) 2015, reportó que en 2013 se registraron en el país 6423 nacimientos de mujeres entre 10 y 14 años y casi 150 mil de mujeres entre los 15 y 19 años, que en conjunto representan el 23,5% del total de nacimientos en Colombia (168). Además, se reporta en la literatura que las mujeres gestantes adolescentes en comparación con mujeres gestantes mayores de 20 años tienen mayor riesgo de desenlaces materno-perinatales desfavorables como: bajo peso al nacer, mayor probabilidad de parto pretérmino, presentan mayor riesgo de anemia, tienen un estado nutricional más pobre, mayor riesgo de trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo, riesgo aumentado de hemorragia postparto, mayor mortalidad materna y un riesgo incrementado de mortalidad, entre otras (222–224). Por lo tanto, no sólo es importante enfocarse en la prevención del embarazo adolescente, sino que deben promoverse estrategias para mejorar la atención en salud de este grupo poblacional vulnerable. Es así como, en el presente trabajo se muestra una descripción de la fisiología de un grupo de adolescentes, durante la gestación y el postparto (Tabla suplementaria 5).

Las variables de peso, IMC, glucosa, insulina, proteína C reactiva y perfil lipídico muestran los mismos comportamientos y distribuciones en las mujeres gestantes adolescentes que los descritas para las mujeres gestantes adultas. No obstante, en las comparaciones de estos dos grupos, mujeres adultas y adolescentes (Tabla 4), las mujeres gestantes adolescentes mostraron un peso y un IMC significativamente más bajos a lo largo de la gestación, como se ha mostrado en un estudio previo (225).

Teniendo en cuenta, que estos dos grupos están conformados por mujeres gestantes sanas, se observa que la edad puede tener alguna incidencia en el peso y el IMC durante la gestación, sin embargo, hay que tener en cuenta que el grupo de mujeres gestantes adolescentes (n=21) es muy pequeño en comparación al grupo de mujeres gestantes adultas (n=142) y que la ganancia de peso además está influenciada por factores psicológicos, comportamentales, familiares, sociales y ambientales, que en el presente

estudio no se evaluaron. Los resultados muestran una tendencia del peso y el IMC, que ha sido similar a lo reportado previamente con mujeres gestantes colombianas (140).

En lo referente a las demás variables, se observó que las mujeres gestantes adolescentes mostraron valores de colesterol total y c-LDL significativamente más bajos en la gestación tardía, mostrando que posiblemente la acumulación y movilización de grasa es menor en este grupo y quizá se podría relacionar con el peso mostrado, algo que no se puede asegurar ya que esta hipótesis no se evaluó directamente. Además, se encontró un estudio previo, que al igual que el presente estudio, no mostró diferencias significativas entre las concentraciones de glucosa en la gestación temprana y tardía entre mujeres gestantes adultas y adolescentes (225). Por lo tanto, en el futuro se requieren estudios longitudinales en los que se evalúen todas estas variables en una muestra con mayor número de mujeres gestantes adolescentes, para evaluar el comportamiento de estos componentes en función del tiempo, con el fin de definir realmente en qué medida se diferencian las mujeres gestantes adolescentes de las mujeres gestantes adultas, ya que en la búsqueda de literatura respecto a este tema la información es escasa y el énfasis ha sido puesto en el peso materno.

8.1.4 Intervalos de referencia fisiológicos

La teoría de los valores de referencia, es un tema álgido, que se ha convertido en una sinfonía inconclusa, como se titula un artículo de revisión del año 2013 (79). Para establecer intervalos de referencia, se menciona en general, que el primer paso es tener el conocimiento de los cambios fisiológicos. Cambios que se han descrito ampliamente en la gestación y en el presente trabajo se hizo un resumen de los aspectos más relevantes en el apartado del marco conceptual, pero además en el apartado de resultados se hacen evidentes muchos de esos cambios en el grupo de mujeres gestantes.

Igualmente, en la teoría de los valores de referencia, se menciona la necesidad de establecer este tipo de intervalos, cuando hay cambios fisiológicos significativos que requieren ser reconocidos así como cuando se quiere determinar la manera en que éstos afectan los resultados de laboratorio y otros parámetros (80); lo cual sucede con la fisiología de la mujer gestante. Por lo tanto, no hay mejor justificación y evidencia que los resultados mismos del presente estudio y los cambios reportados en estudios previos (12, 20-26), que dejan ver de las diferencias estadísticamente significativas en todas las variables entre las mujeres gestantes y las mujeres no gestantes. Estos intervalos tienen una finalidad de convertirse en referentes frente a los cuales comparar un dato o datos que se han medido durante la valoración de la mujer embarazada.

Respecto a la comparación frente a un referente, también se debe tener en cuenta el lenguaje y la terminología empleados, puesto que para la comparación existen diversas herramientas, como son los intervalos de referencia que se obtienen a partir de individuos sanos seleccionados a partir de criterios definidos (226), los límites de decisión clínica que se utilizan para el diagnóstico de enfermedades o para determinar un nivel específico de riesgo (80,81) y el cambio del valor de referencia, en que los datos previos del mismo individuo se convierten en su referencia (227). Por lo tanto, en el presente estudio, debido a las características de selección de los individuos que finalmente se analizaron, se desarrollaron intervalos de referencia. Que si se es riguroso con la nomenclatura recomendada por la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica), organización que sugiere que el término referencia debe estar acompañado por una palabra que indique el

estado de salud, por lo cual es común encontrar intervalos de referencia relacionados con la salud, fisiológicos o biológicos (204). Además, se llama intervalos debido a que están precedidos por dos límites y es sólo una forma de presentar los datos, la cual se escogió acorde a las recomendaciones de la IFCC y a estudios previos (82,151–153,193).

De modo que, los intervalos de referencia presentados en la Tabla 5, indican el comportamiento normal o fisiológico o la variabilidad biológica de las medidas a través del tiempo, en tres periodos de la gestación. Se establecieron límites en cada extremo de la distribución determinados por los percentiles 2,5 y 97,5, que de manera general se han aceptado y adoptado en trabajos previos (151–153,193). A su vez, cada límite se presenta con un intervalo de confianza del 90% debido a la variabilidad biológica y analítica que influye en los datos obtenidos (193,226), ya que hay que tener en cuenta que estos límites de referencia en realidad oscilan dentro de un rango de valores con cierta probabilidad, definida como del 90% (81).

Por un lado, se puede comentar que los intervalos de referencia y las curvas representan los valores normales o fisiológicos y que aquellas cantidades por encima o por debajo se deben rechazar de la normalidad o más bien se alejan de la distribución de normalidad, sin incurrir en el error de denominarlos como patológicos, puesto que estaríamos refiriéndonos a límites de decisión cuya construcción es diferente (81). Por otro lado, cabe señalar lo que refieren Guidi y Salvagno, quienes comentan que estos valores por fuera de los límites provienen de individuos originalmente sanos que se han incluido en el grupo de referencia y que todos los valores tanto centrales como cercanos a los límites sólo son una representación estadística de la variabilidad de los datos (226).

De manera que, en la interpretación de los datos biológicos representados por medio de una herramienta útil como la estadística, se debe tener en cuenta cómo fue la selección de los individuos, considerando además el comportamiento de las variables biológicas para escoger el tratamiento de los datos. En consecuencia, la estadística en este tipo de construcciones, como los intervalos de referencia, hace posible establecer unos límites y afirmar con cierta confiabilidad que algo sucede con los datos extremos que quedan por fuera del intervalo de referencia. Si bien es cierto, que inicialmente se consideraron como individuos aparentemente sanos, luego del análisis estadístico estos valores mostraron una distribución que se aleja del intervalo de confianza del 95% del grupo total de datos.

Por tanto, los intervalos de referencia, son un instrumento para identificar esas variables que en cierto punto de la gestación puedan presentar alteraciones o desviaciones muy grandes, que podrían significar un riesgo mayor en el transcurso del embarazo y que se convierten en una guía para tomar decisiones clínicas y médicas, que mejoran la atención en salud. Pero sin ser indicadores absolutos de salud o enfermedad, como ya lo han mencionado otros autores (81).

Además, aunque en el tema de intervalos de referencia fisiológicos, se habla comúnmente de variables de química clínica, hay antecedente como el proyecto Stanislas llevado a cabo en los países nórdicos, donde se incluyeron además de pruebas de laboratorio, datos de peso y presión arterial (79). Igualmente, desde el punto de vista estadístico para determinar intervalos de referencia, los datos se tratan igual, lo cual permite analizar valores de peso y presión arterial, medidas que se toman de manera rutinaria en el control prenatal, con el fin de contar con referentes fisiológicos para su comparación.

En cuanto a la comparación de los intervalos de referencia fisiológicos del presente estudio frente a otros intervalos desarrollados previamente en gestación, con poblaciones muy

diferentes, se encontró por ejemplo, que los intervalos de referencia para glucosa en un grupo de mujeres gestantes de Nigeria (155), son más amplios tanto para cada trimestre de gestación como en un grupo de mujeres no gestantes en comparación con los límites de referencia del presente estudio. De manera opuesta, los intervalos de referencia de los triglicéridos y el colesterol total en el grupo de mujeres gestantes africanas fueron más pequeños que los intervalos del presente estudio (155). Otro ejemplo, fueron los intervalos de referencia estimados por Abbassi-Ghanavati y colaboradores, a partir de la unión de los datos de aproximadamente 70 estudios realizados con mujeres gestantes sanas (151). Los intervalos de referencia del colesterol HDL son similares a los intervalos del presente estudio, mientras que otros intervalos como los de proteína C reactiva y demás componentes del perfil lipídico se diferencian en algunos de los límites y en la amplitud del rango. Esta tendencia de similitudes en algunas variables y diferencias en otras, se encuentran con otros estudios del mismo tipo desarrollado con mujeres nórdicas (152,153).

Finalmente, en el año 2015 se publicaron intervalos de referencia para presiones arteriales sanguíneas (diastólica y sistólica) en mujeres gestantes del Reino Unido (156). Se observa que, especialmente hay diferencias en el límite superior de la presión arterial sistólica, el cual es más alto que el límite presentado en los resultados de la Tabla 5. Adicionalmente, cabe anotar que en los estudios mencionados previamente, no se han publicado intervalos de referencia para las variables de IMC e insulina que en el presente estudio se determinaron, así como en los antecedentes que reportan datos posteriores al parto, corresponden al postparto inmediato (1 o 2 días) (152,153); mientras que en el presente trabajo se determinaron intervalos de referencia a los 3 meses postparto.

La serie de ejemplos de intervalos de referencia fisiológicos se traen a colación con el fin de mostrar las diferencias que existen entre estudios, que se pueden explicar por divergencias en el tipo de población, diferencias geográficas, raciales, socioeconómicas y además diferencias metodológicas. Por ejemplo, en el diseño del estudio, no todos los estudios son longitudinales (151,153,155), el tamaño de muestra difiere, los tiempos en que se hacen las mediciones cambian, al igual que cambian las técnicas como los equipos utilizados, lo que añade variabilidad analítica a la ya conocida variabilidad biológica. Lo común a todos los estudios incluido el presente, es que son mujeres gestantes aparentemente sanas y los límites de los intervalos de referencia son los percentiles 2,5 y 97,5.

Respecto al cuestionamiento de si las diferencias entre estudios son significativas o no, se han realizado estudios que comparan intervalos de referencia entre diferentes poblaciones, puesto que existe la inquietud: ¿por qué no adoptar los intervalos desarrollados en otras regiones del mundo? Se ha descrito que algunos parámetros son muy estables como los electrolitos y ciertos metabolitos, los cuales no muestran diferencias entre grupos étnicos y áreas geográficas (79), aunque otros componentes muestran variabilidad entre regiones como lo demostrado por Ceriotti y colaboradores (228). Estos investigadores llevaron a cabo un estudio multicéntrico, en el cual midiendo transaminasas a hombres y mujeres adultos. En los resultados encontraron que la ALT (aspartato aminotransferasa) y la AST (aspartato aminotransferasa) no mostraban diferencias significativas entre los individuos de Milán, Beijing, Bursa y los países nórdicos, mientras que la GGT (gama-glutamil transferasa) era significativamente mayor en los individuos nórdicos, lo cual impedía establecer un intervalo común para este parámetro en todas las regiones (228).

Estos resultados indican que aún hay dificultades para establecer intervalos de referencia comunes y/o multicéntricos, por lo cual los presentes intervalos de referencia fisiológicos están dirigidos a la población colombiana, con la limitación que no hay representatividad de la amplia variedad étnica y racial de la geografía colombiana, ya que el presente estudio se realizó con mujeres gestantes que residen en la ciudad de Bogotá.

8.1.5 Curvas de distancia

En concordancia con la metodología utilizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el diseño de las curvas de pediatría a partir de su estudio multicéntrico (195,196), el presente trabajo utilizó la metodología GAMLSS (modelos aditivos generalizados en localización, escala y forma), modelos que permiten el modelamiento de la media o la mediana de la variable de interés bajo la consideración de otros parámetros de su distribución que determinan la forma y la escala, así como permiten asumir varios tipos de distribución para la variable que se está examinando. En segundo lugar, se utilizaron técnicas de suavizamiento para la construcción final de las curvas (195,196). Esta metodología permitió la realización de las curvas de distancia mostradas en las Figuras 5-8, las cuales evalúan la pendiente de cada variable durante la gestación, es decir, que representan el valor alcanzado por cada variable en cierto punto de la gestación o el valor actual de la medida en ese mismo punto del tiempo.

El diseño de curvas durante la gestación es ampliamente común para evaluar el estado nutricional de la mujer gestante, a través del indicador peso o el IMC (131-138). Aunque, se prefiere el IMC, puesto que el peso expresado en términos absolutos no considera las diferencias en la proporcionalidad de la ganancia de peso entre mujeres de talla baja o alta, aspecto que se soluciona con el uso del IMC (126). Las curvas de distancia han sido elaboradas en diversas partes del mundo, con diferentes poblaciones, cuyo enfoque en general ha sido determinar el riesgo de bajo peso al nacer. Varias de estas curvas se desarrollaron desde los años 50's (86,126), las cuales se basaban en estimaciones sencillas. Posteriormente, en los años 90's en gran parte de Latinoamérica se volvieron muy comunes las dos curvas desarrolladas en Chile, por un lado la elaborada por Rosso-Mardones a partir de los datos de seguimiento a más de 1000 mujeres gestantes (133) y por otro lado, la curva realizada por Atalah y colaboradores, las cuales se basaron en un enfoque teórico y posteriormente se validaron con datos de más de 600 mujeres gestantes (135).

En los últimos años, las propuestas de curvas de IMC se han basado no sólo en estudios longitudinales y con tamaños de muestra grandes, sino que se han utilizado nuevos métodos estadísticos y se han elaborado recomendaciones de ganancia de peso de acuerdo al IMC pregestacional (85,136). En este punto, retomo un apartado que mencionaron Atalah y colaboradores en el momento en que publicaron su estándar, dónde explicaban que estaban utilizando el mismo indicador, IMC, que el Ministerio de Salud de Chile utilizaba en adultos, con los mismos criterios de clasificación para el periodo pregestacional, lo que evitaba que una proporción de mujeres cambiara de clasificación nutricional en el embarazo y nuevamente en el puerperio (135). De modo que, una vez que la OMS sugirió otros puntos de corte del IMC para adultos (229), lo indicado es incluir esos nuevos puntos de corte en la elaboración de las curvas de IMC, como lo han hecho en trabajos recientes en Argentina (85,136) y como lo recomienda el IOM (Instituto de Medicina de los Estados Unidos) para la ganancia de peso de acuerdo al estado nutricional pregestacional (131).

Por lo tanto, es importante tener en cuenta esta premisa para la valoración de la mujer gestante, puesto que con los anteriores puntos de corte del IMC en adultos (135), las mujeres que en el periodo pregestacional tengan índices de masa corporal entre 18,5 y 19,9 kg/m², una vez iniciada la gestación y utilizando los patrones de hace 20 o 30 años quedarían clasificadas como bajo peso para la edad gestacional, lo cual lleva a recomendar una mayor ganancia de peso durante el embarazo.

También es importante observar a qué población se dirigen las recomendaciones, puesto que el IOM en su actualización de las guías en el año 2009, aclara que tales pautas pueden ser aplicadas en otros países desarrollados y no están destinadas para su uso en áreas del mundo donde las mujeres son sustancialmente más bajas en estatura o más delgadas que las mujeres de Norteamérica o donde los servicios obstétricos adecuados no están disponibles (131). Estos datos indican que Colombia necesita unas recomendaciones actualizadas, que estén acordes con metodologías recientes, realizadas a partir de estudios longitudinales y preferiblemente con un grupo poblacional propio.

Debido a que la mayoría de las curvas tienen la característica común que se desarrollan a partir de grupos de mujeres gestantes sanas, se incurre en el error de intentar predecir algún riesgo de bajo peso al nacer, puesto que como se explicó previamente, a partir de un grupo seleccionado con cierta rigurosidad y en el que se incluyen mujeres con resultados favorables, en realidad se está describiendo un intervalo de referencia biológico. Enfoque que también se desarrolló en el presente trabajo para la variable IMC. Las medidas que se ubiquen por fuera de estos intervalos, sólo indican que esa mujer se desvía de la población de referencia, pero no se puede afirmar que este hecho se relaciona directamente con un desenlace desfavorable, como el bajo peso al nacer.

Cuando el objetivo es establecer puntos de corte para dar un diagnóstico o establecer un verdadero riesgo para el feto, se debe contar con información de madres enfermas, que hayan tenido desenlaces desfavorables o con complicaciones, con pesos materno-fetales y edades gestacionales que se salen de los rangos normales (86,126,145), con el fin de establecer puntos de corte funcionales o lo que se ha definido como límites de decisión clínica (81). Una aproximación la hizo la OMS con las curvas de ganancia de peso para gestación desarrolladas con datos de 110000 nacimientos alrededor del mundo, estudio en el que se agruparon los países de acuerdo a características en común y cuyas recomendaciones se establecieron para diferentes rangos de peso al nacer (129).

Es probable que por las razones anteriormente expuestas en relación a las metodologías aplicadas en las curvas de peso o IMC y por diferencias en factores poblacionales que afectan el peso al nacer, los estudios que han evaluado la exactitud diagnóstica para bajo peso al nacer (145), por ejemplo, de varios patrones latinoamericanos, no mostraron resultados contundentes, sino que sólo pudieron definir en la comparación de las propuestas, cuál fue la que mayores porcentajes mostró para sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud diagnóstica (145,148).

Es así como, las presentes curvas son una representación de los intervalos de referencia fisiológicos específicos para la edad gestacional. Aproximación hecha desde la semana 11 a 40 de gestación, la cual se logró a través de la metodología aplicada, así como fue posible establecer intervalos en el grupo de mujeres no gestantes y en el periodo postparto. Los límites superiores e inferiores para cada semana de gestación dentro de las curvas también se fijaron por los percentiles 2,5 y 97,5. Sin embargo, se espera que en estudios futuros con tamaños de muestra más grandes, se puedan incluir desenlaces materno-perinatales

desfavorables, para poder establecer límites de decisión clínica y curvas con diferentes recomendaciones de incremento de peso de acuerdo al estado nutricional pregestacional.

Además, en el año 2015, se publicaron curvas de presión arterial para la edad gestacional delimitadas por estos dos percentiles (156). Lo que indica que el mismo principio de modelamiento de las curvas de distancia que se aplica para la variable IMC, se puede emplear para las demás variables evaluadas en el presente estudio. Dónde se representa el intervalo de referencia para cada variable de acuerdo a la semana de gestación y se delimita por los percentiles 2,5 y 97,5.

Finalmente, este conjunto de curvas son una herramienta sencilla y fácil de utilizar, las cuales no sólo muestran el comportamiento de las variables estudiadas a lo largo de la gestación, sino que son un referente frente al cual comparar un dato observado o medido. Con la finalidad de evaluar si tal dato se localiza dentro de la distribución del grupo de referencia o por el contrario se desvía de la trayectoria y puede alertar de manera temprana algún tipo de riesgo o anormalidad, sin ser indicativo de un diagnóstico clínico.

8.2 Componente 2: Biomarcador sérico adipina

La discusión del presente componente se han publicado previamente en una revista indexada, previamente a la presentación de este trabajo de maestría (200).

8.2.1 Niveles séricos de adipina a través de la gestación y correlación con el peso y el índice de masa corporal (IMC)

El presente estudio muestra que los niveles séricos de adipina no cambian durante las fases folicular y lútea del ciclo menstrual, mientras que estas concentraciones séricas disminuyen significativamente durante la gestación normal en modelo humano. De manera previa, Wang y colaboradores, habían medido las concentraciones plasmáticas de adipina en un grupo de 135 mujeres gestantes sanas y encontraron que los valores de la gestación eran más bajos en comparación a los obtenidos en un grupo de 65 mujeres no gestantes sanas (110). No obstante, estos investigadores no encontraron una diferencia estadísticamente significativa. Ese estudio y el presente muestran la misma tendencia en cuanto a la disminución de las concentraciones de adipina en la gestación, dónde en el presente trabajo si se encontraron diferencias significativas entre mujeres gestantes y mujeres no gestantes.

Así mismo, adipina es una adipocitoquina secretada en grandes cantidades por el tejido adiposo. En estudios previos, se ha mostrado que los niveles de esta adipocitoquina se elevan en los pacientes obesos y se correlacionan positivamente con el IMC (120). Durante el embarazo la condición anabólica de la mujer gestante contribuye a un balance energético positivo y se incrementa significativamente el almacenamiento de masa grasa. A pesar de esto, se encontró que los niveles séricos de adipina eran significativamente más bajos durante toda la gestación cuando se comparan frente a los niveles de las mujeres no gestantes. Las posibles explicaciones de estos resultados incluyen: la capacidad de los adipocitos y otros tejidos como el pulmón y el músculo, de secretar adipina, puede estar disminuida (230), o que la degradación de adipina sérica puede ser más alta durante la gestación normal en comparación con las mujeres no gestantes.

En la vía del complemento, C3b se combina con el factor B para formar C3bB. Entonces, la enzima adipsina cliva al factor B que está unido a C3b para generar los fragmentos Ba y C3bBb. Este último fragmento es la convertasa activa de la vía alternativa del complemento, que cliva más moléculas de C3 para dar como resultado C3b y C3a. Así que, C3b puede combinarse con el factor B y empezar otro ciclo de activación. Adicionalmente, la enzima carboxipeptidasa B cliva una arginina en el extremo C terminal de C3a para producir ASP (Acylation Stimulating Protein) (124). Es así como adipsina contribuye a la formación de ASP, un factor involucrado en el almacenamiento lipídico en el tejido adiposo (124), a través del incremento de la actividad de la diacilglicerol aciltransferasa y la reducción de la actividad de la lipasa sensible a hormonas (HSL) (115,231,232).

Se sabe que no sólo adipsina sino que también el factor C3 del complemento, el factor B y ASP son sintetizados en el tejido adiposo (124). Por lo tanto, Saleh y colaboradores, en un estudio transversal, analizaron los niveles plasmáticos de ASP en mujeres gestantes durante la gestación tardía (38 a 40 semanas de gestación) y en mujeres no gestantes, encontrando que los niveles circulantes de ASP aumentan significativamente en la gestación tardía en comparación con los controles (233). Este incremento en los niveles séricos de ASP, es contrario a la reducción significativa de los niveles de adipsina en mujeres gestantes, que se encontró en el presente estudio. En el estudio de Saleh y colaboradores, los niveles séricos de ASP se correlacionaron positivamente con los niveles de triglicéridos en las mujeres gestantes y no gestantes (233), mientras que en el presente estudio no se observaron correlaciones entre los triglicéridos y adipsina.

En un estudio posterior, Sivakumar y colaboradores, reportaron la producción de adipsina y ASP en la placenta y explantes de tejido adiposo (100). Ellos encontraron que la placenta produce más ASP que el tejido adiposo, lo cual explicaría los niveles elevados de ASP al final de la gestación descritos previamente por Saleh y colaboradores (233). Adicionalmente, el estudio de Li Sh y colaboradores, mostró en modelo murino, que en los primeros dos días de gestación, en el útero de los animales hay niveles altos de RNA mensajero del factor B y C3, para posteriormente verse una disminución, donde el factor B se mantiene con bajos niveles hasta el parto, y las cantidades de C3 aumentan progresivamente a mitad de la gestación y caen cerca al parto (234). Estos autores a partir de estos y otros resultados hechos en ratones hembras durante el ciclo estral sugieren que los niveles de C3 y del factor B en células uterinas, son regulados de forma positiva por los estrógenos (234).

Por lo tanto, se puede sugerir que durante la gestación, adipsina no se comportaría como un factor lipogénico, contrario al comportamiento descrito para ASP, y posiblemente su expresión esté contralada no sólo por proteínas reguladoras del complemento (97,98) sino también por cambios hormonales propios de la gestación, que se mencionarán más adelante.

A pesar que los niveles circulantes de adipsina fueron más bajos durante la gestación; cuando se analizaron los niveles de adipsina en cada periodo de gestación, se encontró una correlación positiva con el peso y el IMC en el primer y tercer trimestre. Aunque no es posible analizar el tejido adiposo de las mujeres gestantes, se ha reportado que la concentración circulante de adipsina tiende a correlacionarse positivamente con el grado de adiposidad en individuos obesos (118). Hay reportes previos que indican que los niveles maternos de adipsina se incrementan en gestantes obesas en comparación con gestantes

con normopeso (100). La razón del incremento de los niveles de adiposina en las gestantes con obesidad se atribuyó a una mayor secreción por parte del tejido adiposo y la placenta (100,233,235). También se encontró una correlación significativa entre los niveles de adiposina y el IMC a los tres meses posteriores al parto, lo que sugiere una asociación entre adiposina y la adiposidad después de la gestación.

En otro estudio, Saleh y colaboradores, mostraron que el IMC no es un predictor de los niveles de ASP durante la gestación (233), mientras que en el presente estudio se encontró una correlación positiva y significativa entre el IMC y los niveles de adiposina durante la gestación temprana y tardía en las gestantes con embarazos de curso normal, a los 3 meses postparto y en la gestación temprana en las mujeres con preeclampsia. Estos resultados implican que el aumento tanto en la ganancia de peso como en los niveles de ácidos grasos no son los responsables directos de las variaciones en los niveles de adiposina. Se requieren estudios futuros que puedan develar cuál es el posible mecanismo que está detrás de los resultados, tendencias y asociaciones mostrados en el presente estudio.

8.2.2 Regulación hormonal y niveles de adiposina a través de la gestación

Los hallazgos del presente estudio en cuanto a los bajos niveles séricos de adiposina durante la gestación, pueden explicarse por medio de la regulación hormonal. Se ha reportado en estudios *in vitro* y en estudios con modelos murinos de obesidad, que la insulina tiene un efecto negativo sobre los niveles de RNA mensajero de adiposina (236–238), lo que podría implicar que la disminución de los niveles de adiposina durante la gestación podría deberse en parte al incremento de los niveles de insulina. Se ha demostrado que en adipocitos 3T3 F442A diferenciados, la insulina bloquea progresivamente la secreción de adiposina como resultado de la disminución de los niveles de RNA mensajero de adiposina (239). Esto se contrasta con lo que se ha visto en preadipocitos, en los cuales la insulina promueve la expresión y secreción de adiposina ya que esta hormona acelera el proceso de diferenciación en estas células adiposas (239).

Adicionalmente, estudios en modelo murino han probado que la administración de lactógeno placentario disminuye los niveles séricos de adiposina (240). Esta información se correlaciona con el efecto que el lactógeno placentario tiene sobre la insulina, ya que estudios *in vitro* han reportado que la adición de homólogos del lactógeno placentario, de prolactinas y de la hormona del crecimiento, aumentan la secreción de insulina en las células β pancreáticas de ratas, ratones y humanos (241). De acuerdo con esto, la síntesis y secreción de adiposina podría estar controlada indirectamente por la acción del lactógeno placentario o muchos de sus equivalentes, que pueden llevar a un estado de hiperinsulinemia y la consecuente reducción de los niveles séricos de adiposina.

La leptina y la adiponectina, dos hormonas que participan en la regulación del balance energético, se producen además en la placenta y pueden contribuir a la resistencia tanto a la insulina como a ASP, condiciones vistas en las poblaciones de gestantes y sus fetos (100,242–244). Adicionalmente, algunos estudios han descrito que en la gestación tardía ocurre un incremento en los niveles de leptina y un aumento en la resistencia a esta hormona (245,246). A su vez, durante esta etapa de la gestación, se puede observar una reducción significativa de los niveles de adiponectina y una elevación de la resistencia a la insulina (242–244). Por otra parte, en estudios *in vitro* de adipocitos 3T3-L1 co-cultivados con macrófagos J774 y tratados independientemente con leptina, adiponectina y TNF- α ,

mostraron que estos componentes estimulan la secreción de ASP y C3 (247). Así que es posible, que leptina, adiponectina y otras adipoquinas asistan en el control de elementos del sistema del complemento a lo largo de la gestación.

De acuerdo con los antecedentes mencionados anteriormente, en el presente trabajo además de describir el perfil sérico de adipina durante la gestación, se buscó determinar la asociación entre los niveles de adipina y los niveles de leptina durante el embarazo. Los resultados del presente estudio demuestran que mientras los niveles de leptina son significativamente altos a medida que avanza la gestación, no hay una correlación significativa entre los niveles circulantes de leptina y adipina en ninguno de los periodos del embarazo estudiados. Además, no se encontraron correlaciones significativas entre adipina y leptina en los tres meses postparto ni en las mujeres no gestantes durante las fases folicular y lútea del ciclo menstrual.

Por lo tanto, estos antecedentes junto con los resultados del presente estudio dan luz de la gran red metabólica que se activa durante la gestación y sugieren que la leptina sérica posiblemente no tiene una relación directa con en el paso inicial de la cascada del complemento de la vía alternativa, a nivel de adipina, de acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 9; su acción podría darse corriente abajo en la cascada del complemento, específicamente sobre C3 o ASP como lo han mostrado estudios *in vitro* (247). No obstante, es claro que estas asociaciones no son prueba de causalidad y se requieren estudios futuros *in vivo* que investiguen el o los posibles mecanismos involucrados en la regulación de la expresión y secreción de adipina durante la gestación.

8.2.3 Niveles de adipina, leptina y factores angiogénicos (pro y anti) en mujeres con preeclampsia y complemento

Los niveles séricos de adipina se incrementan significativamente en el último periodo de la gestación en las mujeres con preeclampsia cuando se comparan con las mujeres gestantes sanas. Adicionalmente, se observó un incremento significativo del IMC en los casos de preeclampsia. Estudios recientes demostraron que los niveles de adipina se elevaron significativamente en la orina de pacientes con preeclampsia (110), correlacionando este antecedente con la elevación de los niveles séricos de adipina en el tercer trimestre en el grupo de preeclámplicas del presente estudio. Además, estudios previos han mostrado que los niveles plasmáticos de C3a y C5a se elevan significativamente en las pacientes con preeclampsia (248).

Burma y colaboradores, por medio de estudios de inmunohistoquímica, encontraron que C4d raramente estaba presente en las placentas de controles sanos (3%), mientras que se observó en un 50% de placentas obtenidas de mujeres con preeclampsia. En mujeres con esta patología, el Cd4 placentario se asoció significativamente con una edad gestacional más temprana al parto. Además, ellos encontraron que la expresión de mRNA de las proteínas regulatorias del complemento, CD55 y CD59, se regularon a la alta de una manera significativa en la placenta de mujeres con preeclampsia (106). Lokki y colaboradores, también encontraron diferencias entre las mujeres con y sin preeclampsia en la activación clásica del complemento y en la unión de reguladores del complemento a las estructuras placentarias. En una pequeña cohorte de mujeres gestantes, estos investigadores encontraron que la deficiencia de C4A fue más frecuente en los casos de preeclampsia que en los controles (107).

Igualmente, estudios previos han determinado la activación del complemento por medio del fragmento Bb en mujeres gestantes sanas y con preeclampsia en las etapas temprana y tardía de la gestación. Se observó un aumento significativo en los niveles del factor Bb en el grupo de mujeres con preeclampsia en comparación con los controles (112,113). De modo que, el aumento en los niveles de Bb se podría asociar con el incremento de los niveles de adiposina mostrados en el presente estudio, donde se observó un incremento significativo desde el punto de vista estadístico en el tercer periodo de gestación en el grupo de casos de preeclampsia. El presente estudio lleva a sugerir que adiposina tiene un rol importante en la activación de los fragmentos del complemento, debido a su función como serina proteasa y su acción directa sobre el factor B, para dar como resultado el fragmento activo Bb, el cual ha sido asociado con la patogénesis y el desarrollo de la preeclampsia (112,113).

Estudios previos en modelo animal han demostrado un aumento significativo en los niveles de adiposina en placentas de abortos. Adiposina se relacionó con la activación de la vía del complemento en los fibroblastos de la decidua, lo cual ayuda a la activación de los mecanismos de defensa del tejido placentario extracelular (249). En humanos y murinos, la activación de C3 y C4 es regulado por DAF y MCP, mientras que en ratones, la proteína Crry participa en esta regulación (99). En muestras de endometrio a partir de abortos espontáneos en ratones y a partir de placentas humanas, se demostró la expresión de las proteínas DAF, MCP y Crry (249,250). Recientemente, se ha demostrado en modelo animal CBA/JxDBA/2 una elevación significativa en los niveles séricos y placentarios de adiposina y esos niveles se relacionaron con abortos espontáneos (251). De manera que, los resultados aquí presentados respecto al aumento en los niveles séricos de adiposina en el último trimestre de gestación en el grupo de mujeres con preeclampsia comparados frente al grupo de mujeres con embarazos de curso normal, muestran evidencia de la relación entre adiposina, el incremento de la activación de la cascada del complemento y una posible alteración en la regulación de esta vía en la preeclampsia.

Por otra parte, se puede observar que los niveles de leptina se elevan de manera significativa en cada periodo de gestación en las mujeres que desarrollaron preeclampsia cuando se comparan con los niveles de las mujeres gestantes sanas, pero no se encontró una correlación significativa entre los niveles de leptina y adiposina en las mujeres con preeclampsia.

Respecto a la medición de péptidos angiogénicos (pro y anti), se hizo con el fin de caracterizar los casos de preeclampsia que fueron detectados clínicamente. Se ha descrito que la preeclampsia se caracteriza por un desbalance en el perfil angiogénico materno, con un aumento en las proteínas anti-angiogénicas y una disminución en las proteínas pro-angiogénicas (252). Aunque aún hay resultados contradictorios y existen diferencias entre los casos de preeclampsia de aparición temprana y tardía (252).

Dentro de los péptidos pro-angiogénicos, se encuentran el factor de crecimiento placentario (PIGF), el cual en las gestantes con embarazos de curso normal, mostró bajos niveles en el primer trimestre y luego aumentó marcadamente en segundo y tercer trimestre. Comportamiento similar al descrito en dos estudios previos (182,253), en los cuales se describieron el comportamiento de este péptido también en mujeres sanas durante la gestación, mostrando un aumento progresivo con un pico máximo a las 30 semanas y posteriormente una reducción al final de la gestación (182,253). En cuanto a la comparación entre los dos grupos de mujeres gestantes, el presente estudio muestra niveles significativamente más bajos en el tercer trimestre en el grupo de preeclámplicas en comparación con las gestantes con embarazos de curso normal. Los resultados en esta

etapa de la gestación son similares a los previamente presentados por otros estudios (183,254,255),

Por otra parte, los péptidos anti-angiogénicos medidos fueron sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1 o VEGF R1) y endoglina, los cuales mostraron una tendencia similar. En primer trimestre las concentraciones son ligeramente altas, luego descienden en segundo trimestre y aumentan significativamente para tercer trimestre. Comportamiento similar al descrito previamente en mujeres gestantes sanas (182).

Por su parte, sFlt1 fue significativamente diferente en primer y segundo trimestre, observándose niveles más bajos en el grupo de mujeres gestantes que desarrollaron preeclampsia. Estos resultados del primer trimestre son similares a los mostrados previamente en mujeres gestantes que desarrollaron la patología (256,257). No obstante, en el tercer periodo de gestación, el grupo de casos con preeclampsia mostró niveles más altos (diferencia no significativa) frente a los controles. En estudio previos se ha descrito que para segundo y tercer trimestre se encuentran niveles más altos de este péptido en las mujeres con la enfermedad frente a los controles sanos (183,254).

Para el caso de endoglina, se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en primer y tercer trimestre. En la primera etapa hay menores concentraciones en las mujeres gestantes con preeclampsia y en la tercera etapa estas mujeres con preeclampsia muestran niveles mayores que los presentados por las mujeres gestantes sanas. Igualmente, estos resultados son similares a lo evidenciado por otros estudios que han comparado casos de preeclampsia frente a controles sanos (182,183,254,255).

Por lo tanto, los resultados de las concentraciones de péptidos angiogénicos (pro y anti), muestran la misma tendencia que han publicado estudios previos y desde un punto de vista sérico se puede confirmar la presencia de la enfermedad en el grupo que fue seleccionado como casos de preeclampsia.

8.2.4 Correlación entre el índice de masa corporal (IMC), la glucosa, el colesterol, la presión arterial y los niveles séricos de adipina a través de la gestación en mujeres que desarrollaron preeclampsia

Es importante resaltar la correlación inversa y significativa entre los niveles de adipina y los niveles séricos de glucosa, colesterol total y el c-LDL durante la gestación tardía en las mujeres que desarrollaron preeclampsia. En este mismo grupo de mujeres se observa que en el primer y tercer trimestre de gestación hay una reducción significativa en los niveles de c-HDL cuando se comparan frente a las mujeres no gestantes, una característica que se ha reportado previamente (105,258). Asimismo, en la etapa final de la gestación normal, se observó una correlación positiva y significativa entre la presión arterial sistólica y los niveles séricos de adipina, mientras que en el grupo de gestantes con preeclampsia se encontró una correlación negativa entre estas dos variables. De esta manera los niveles séricos de adipina, podrían estar afectados por parámetros bioquímicos relacionados con la homeóstasis de la glucosa y el metabolismo del colesterol durante la gestación tardía en las mujeres con preeclampsia, aunque aún se desconoce el mecanismo.

En conclusión, este estudio de casos y controles anidado en la cohorte longitudinal mostró por primera vez que: a) los niveles séricos de adiposina no cambian a través del ciclo menstrual en mujeres no gestantes sanas; b) los niveles séricos de adiposina disminuyen durante toda la gestación en mujeres sanas y se incrementan sus valores de nuevo en los tres meses posteriores al parto; c) en las etapas temprana y tardía de la gestación, los niveles circulantes de adiposina se correlacionan positivamente con el peso y el IMC en gestantes con embarazos de curso normal; d) los niveles séricos de adiposina se aumentan significativamente en las gestantes con preeclampsia en el último trimestre de gestación cuando se comparan con los controles sanos y punto en el cual adiposina se correlaciona de manera negativa con la glucosa y el colesterol total; e) no se encontró una correlación entre los niveles de leptina y adiposina durante los tres trimestres de gestación estudiados tanto en mujeres gestantes sanas como en mujeres con preeclampsia.

9. Conclusiones y recomendaciones

9.1 Conclusiones

- El presente trabajo, a través de los dos enfoques metodológicos llevados a cabo, demostró que durante la gestación hay cambios en la fisiología de la mujer en embarazo, lo cual se evidencia en diferencias estadísticamente significativas en variables antropométricas, bioquímicas, séricas y clínicas a lo largo de la gestación, frente a las mismas mujeres tres meses posteriores al parto, frente a un grupo de mujeres no gestantes sanas y respecto a mujeres gestantes que desarrollaron preeclampsia.
- Este estudio piloto es una propuesta de intervalos de referencia fisiológicos y curvas de distancia específicos para la edad gestacional de variables antropométricas, bioquímicas y clínicas, los cuales son una herramienta que se puede utilizar como referente para la comparación e interpretación de estas variables que se toman de manera rutinaria durante la valoración de la mujer a lo largo de la gestación.
- Teniendo en cuenta que, en primer lugar se debe conocer la fisiología de una población de referencia, para determinar posteriormente el diagnóstico o el riesgo de padecer una enfermedad, el presente estudio es el primer paso como contribución al conocimiento de la fisiología de la gestación de un grupo de mujeres colombianas. Información que es de gran utilidad para determinar el riesgo temprano de aquellos casos en los cuales se observe un comportamiento por fuera de la distribución de referencia, y además es la base para estudios futuros en los que se busque determinar límites de decisión clínicos con datos propios de la población gestante colombiana.
- Los intervalos de referencia fisiológicos y las curvas de distancia revisten una gran importancia en el mejoramiento de la atención por parte de los diferentes profesionales de la salud desde un punto de vista individual, pero además reviste un enfoque poblacional, ya que esta propuesta puede tener impacto en programas, proyectos, guías de práctica clínica y las mismas políticas públicas de vigilancia en salud y nutrición y la atención integral de la población gestante. La presente propuesta está acorde con las estrategias que plantea la Organización Mundial de la Salud para terminar con la muerte materna prevenible (2), dónde menciona que en la planeación de programas efectivos se debe tener en cuenta el bienestar de la mujer gestante y deben estar basados en la población, para proporcionar cuidado preventivo y primario a la mayoría de la mujeres que esencialmente son sanas, para que tengan un desenlace materno-perinatal óptimo, mientras que a la vez se asegura que los embarazos con alto riesgo y con complicaciones se detecten de manera temprana (2). De modo que, los presentes intervalos fisiológicos están acordes con estas recomendaciones que buscan generar un impacto en la morbi-mortalidad materna, ya que se mejora la calidad de los servicios, pero además es

un instrumento de bajo costo, fácil de usar e interpretar, y que podría estar disponible para la atención de todas o la mayoría de las mujeres de la geografía colombiana.

- Una de las principales limitaciones del presente trabajo, es que no se contó con una muestra poblacional que incluyera la diversidad étnica y poblacional de las gestantes colombianas. No obstante, los trabajos de este mismo tipo también incluyen mujeres seleccionadas sólo de una región, de una ciudad en particular o de un grupo de hospitales de un área específica (132-138, 151-153). Precisamente referentes de valoración de peso e IMC a lo largo de la gestación desarrollados con otras poblaciones (131, 133-135), son lo que se han venido utilizando para la valoración de la mujer gestante, mientras que en cuanto a las variables bioquímicas no se cuentan con pautas de valoración. Por lo tanto esta es una primera herramienta desarrollada con datos de gestantes colombianas, que busca no sólo llamar la atención acerca de las falencias que existen en la atención a la mujer gestante sino además es una propuesta práctica para solucionar parte del problema ya que busca contribuir al mejoramiento de la atención integral de este grupo poblacional.
- Finalmente, este trabajo llama la atención acerca de la necesidad futura de estudios con mujeres gestantes adolescentes que estén dirigidos en primer lugar a investigar acerca de la fisiología de este grupo de mujeres y en segundo lugar, que busquen establecer herramientas de atención individual y poblacional como las propuestas para la mujeres gestantes adultas, debido a que el número de embarazos adolescentes en el país va en ascenso (168), lo que implica la implementación de estrategias inmediatas y con calidad que estén hechas y dirigidas a este grupo poblacional en específico.

9.2 Recomendaciones

Se recomienda en el futuro llevar a cabo un estudio longitudinal con las siguientes características:

- Un tamaño de muestra más grande, en el que se registren datos pregestacionales de las mismas mujeres y datos de seguimiento de la madre y el bebé hasta un año posterior al parto.
- Incluir mujeres de toda la geografía colombiana y representativas de los diferentes grupos étnicos del país,
- Incluir no sólo mujeres sanas, sino mujeres con diferentes estados nutricionales al inicio de la gestación e incluir los desenlaces materno-perinatales adversos más prevalentes de la población.
- Analizar otras variables, como las hematológicas, que se miden de manera rutinaria en el control prenatal.

Todas estas observaciones se hacen con el fin de realizar un estudio que no sólo continúe con los presentes intervalos de referencia propuestos, y que además permita contar con una gran base de datos para estimar límites de decisión con un valor diagnóstico, con especificidad y sensibilidad clínicas, pero además con un uso poblacional. Por ejemplo, con la variable peso, el objetivo es lograr relacionar las medidas con el peso al nacer, el desarrollo postnatal del bebé y el estado nutricional de la madre en el periodo postparto.

Finalmente, los resultados de este tipo de estudios, intervalos de referencia fisiológicos, curvas de distancia y posibles límites de decisión, deben ser herramientas con las características del presente estudio: útiles y fáciles de interpretar. Es un compromiso al que se debe unir el Ministerio de Salud y Protección Social, en conjunto con las instituciones educativas y científicas, los entes territoriales, las instituciones hospitalarias y las mujeres mismas. Es momento de dar un paso más allá, se debe hacer la transición desde la validación de estudios de otras poblaciones hacia la realización de estudios propios de la población colombiana, enfocados en el mejoramiento de la atención en salud de la mujer gestante, con el fin de cumplir con las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) 2016-2030.

A. Anexo: Tablas suplementarias componente 1

Tabla suplementaria 1. Características de las mujeres gestantes adolescentes y de sus recién nacidos.

Características	Individuos (n=21)
Madre	
Edad, años [Mediana (IQR)]	16 (15-17)
Edad gestacional, semanas	
Primer trimestre [Mediana (IQR)]	12,2 (12,0-12,4)
Segundo trimestre [Mediana (IQR)]	24,4 (24,2-25,4)
Tercer trimestre [Mediana (IQR)]	34,5 (34,0-35,1)
Estatura, metros (Media \pm DE)	1,56 (\pm 0,06)
Número de gestaciones	
Primíparas, n (%)	19 (90,5)
Multíparas, n (%)	2 (9,5)
Recién nacido	
Peso al nacer, gramos (Media \pm DE)	3019,0 (\pm 237,9)
Talla al nacer, cm [Mediana (IQR)]	50,0 (49-51)
Perímetro cefálico, cm (Media \pm DE)	34,1 (\pm 1,2)
Sexo	
Masculino, n (%)	7 (33,3)
Femenino, n (%)	14 (66,7)
Resultados obstétricos	
Edad gestacional al parto, semanas [Mediana (IQR)]	39,2 (38,2-40,1)
Vía de parto	
Vaginal, n (%)	16 (76,2)
Cesárea, n (%)	5 (23,8)

Los datos con distribución normal se presentan como media \pm DE. DE: Desviación estándar. Los datos con una distribución no normal se presentan como mediana (rango intercuartílico). IQR: Rango intercuartílico. Las variables cualitativas se presentan como n: número y %: porcentaje.

Tabla suplementaria 2. Valores p de las hipótesis de diferencia entre las medianas del grupo de mujeres no gestantes y los diferentes trimestres de gestación en las mujeres adultas.

Variables	No gestantes (n=47)	Mujeres gestantes (n=142)			3 meses postparto (n=142)	Comparaciones (p-valor)			
		Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre		NG vs 1 T	NG vs 1T	NG vs 3T	NG vs PP
Peso (kg)	55,0	56,3	60,7	65,6	58,2	0,563	0,000	0,000	0,010
IMC (kg/m ²)	21,6	22,4	24,6	26,4	23,4	0,068	0,000	0,000	0,000
PAS (mmHg)	108	100	100	100	102	0,000	0,000	0,000	0,003
PAD (mmHg)	66	60	60	60	62	0,000	0,000	0,000	0,014
PAM (mmHg)	81,3	73,3	73,3	73,3	76,7	0,000	0,000	0,000	0,004
CRP (mg/L)	1,1	4,6	4,2	4,5	2,3	0,000	0,000	0,000	0,000
Glucosa basal(mg/dL)	84,0	78,0	74,0	74,0	80,5	0,000	0,000	0,000	0,009
Insulina basal(uUI/mL)	9,9	8,4	9,8	12,4	7,0	0,156	0,319	0,001	0,071
Índice HOMA-IR	2,0	1,6	1,8	2,2	1,4	0,043	0,673	0,070	0,039
Colesterol total (mg/dL)	157,0	161,6	218,4	240,6	168,1	0,279	0,000	0,000	0,015
Colesterol HDL (mg/dL)	49,0	55,2	66,0	65,0	50,3	0,001	0,000	0,000	0,788
Colesterol LDL (mg/dL)	106,0	99,0	138,0	159,9	113,7	0,961	0,403	0,000	0,224
Colesterol VLDL (mg/dL)	16,6	20,3	35,0	46,1	15,6	0,000	0,000	0,000	0,995
Triglicéridos (mg/dL)	84,0	102,0	174,8	231,6	77,9	0,000	0,000	0,000	0,912

Las diferencias entre las medianas de los grupos se evaluaron a través de la prueba Mann-Whitney U. La significancia estadística se consideró como un p-valor < 0,05. NG= no gestantes, 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. CRP= Proteína C reactiva.

Tabla suplementaria 3. Valores p de las hipótesis de diferencia entre medianas en los diferentes trimestres y 3 meses postparto en el grupo de mujeres gestantes adultas.

Variables	Gestantes (n=142)			3 meses postparto (n=142)	Comparaciones (p-valor)					
	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre		1T vs 2 T	1T vs 3T	1T vs Post	2T vs 3T	2T vs PP	3T vs PP
Peso (kg)	56,3	60,7	65,6	58,2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IMC (kg/m ²)	22,4	24,6	26,4	23,4	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
PAS (mmHg)	100	100	100	102	0,295	0,165	0,000	0,099	0,000	0,001
PAD (mmHg)	60	60	60	62	0,119	0,801	0,000	0,290	0,000	0,000
PAM (mmHg)	73,3	73,3	73,3	76,7	0,192	0,600	0,000	0,118	0,000	0,000
CRP (mg/L)	4,6	4,2	4,5	2,3	0,510	0,155	0,000	0,120	0,000	0,000
Glucosa basal(mg/dL)	78,0	74,0	74,0	80,5	0,000	0,000	0,002	0,310	0,000	0,000
Insulina basal(uUI/mL)	8,4	9,8	12,4	7,0	0,000	0,000	0,396	0,000	0,000	0,000
Índice HOMA-IR	1,6	1,8	2,2	1,4	0,000	0,000	0,850	0,000	0,001	0,000
Colesterol total (mg/dL)	161,6	218,4	240,6	168,1	0,000	0,000	0,071	0,000	0,000	0,000
Colesterol HDL (mg/dL)	55,2	66,0	65,0	50,3	0,000	0,000	0,000	0,078	0,000	0,000
Colesterol LDL (mg/dL)	99,0	138,0	159,9	113,7	0,000	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000
Colesterol VLDL (mg/dL)	20,3	35,0	46,1	15,6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Triglicéridos (mg/dL)	102,0	174,8	231,6	77,9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Las diferencias entre las medianas de cada grupo se evaluaron a través de pruebas no paramétricas, Wilcoxon Signed Rank Test para muestras pareadas (comparación entre gestantes) y Mann-Whitney U test para muestras independientes (comparación frente a no gestantes). La significancia estadística se consideró como un p-valor < 0,05. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. CRP= Proteína C reactiva.

Tabla suplementaria 4. Magnitudes y porcentajes de cambio de cada variable al efectuar la comparación entre los diferentes periodos de gestación en las mujeres adultas y el grupo de mujeres no gestantes.

Variables	NG	Gestantes (n=142)				PP	Comparaciones											
		1T	2T	3T	1T vs NG		2T vs 1T		3T vs 1T		3T vs 2T		3T vs NG		PP Vs 3T			
					Mag		%	Mag	%	Mag	%	Mag	%	Mag	%	Mag	%	
Peso, kg (Media)	55,5	56,4	61,3	65,8	59,0	0,9	1,6	4,9	8,7	9,4	16,7	4,5	7,3	10,3	18,6	6,8	10,3	
IMC, kg/m ² (Media)	21,6	22,7	24,6	26,4	23,7	1,1	5,1	1,9	8,4	3,7	16,3	1,8	7,3	4,8	22,2	2,7	10,2	
PAS, mmHg (Mediana)	108	100	100	100	102	8	7,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	7,4	2	2,0	
PAD, mmHg (Mediana)	66	60	60	60	62	6	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	9,1	2	3,3	
PAM, mmHg (Mediana)	81,3	73,3	73,3	73,3	76,7	8	9,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	9,8	3,4	4,6	
CRP, mg/L (Mediana)	1,1	4,6	4,2	4,5	2,3	3,5	318,2	0,4	8,7	0,1	2,2	0,3	7,1	3,4	309,1	2,2	48,9	
Glucosa basal, mg/dL (Media)	83,7	77,9	74,1	73,5	80,8	5,8	6,9	3,8	4,9	4,4	5,6	0,6	0,8	10,2	12,2	7,3	9,9	
Insulina basal, uUI/mL (Mediana)	9,9	8,4	9,8	12,4	7,0	1,5	15,2	1,4	16,7	4	47,6	2,6	26,5	2,5	25,3	5,4	43,5	
Índice HOMA- IR (Mediana)	2,0	1,6	1,8	2,2	1,4	0,4	20,0	0,2	12,5	0,6	37,5	0,4	22,2	0,2	10,0	0,8	36,4	
Colesterol total, mg/dL (Media)	157,9	165,5	222,1	244,2	170,4	7,6	4,8	56,6	34,2	78,7	47,6	22,1	10,0	86,3	54,7	73,8	30,2	
Colesterol HDL, mg/dL (Media)	50,3	56,0	66,7	64,8	51,1	5,7	11,3	10,7	19,1	8,8	15,7	1,9	2,8	14,5	28,8	13,7	21,1	
Colesterol LDL, mg/dL (Media)	106,4	102,8	138,1	155,4	112,0	3,6	3,4	35,3	34,3	52,6	51,2	17,3	12,5	49	46,1	43,4	27,9	
Colesterol VLDL, mg/dL (Mediana)	16,6	20,3	35,0	46,1	15,6	3,7	22,3	14,7	72,4	25,8	127,1	11,1	31,7	29,5	177,7	30,5	66,2	
Triglicéridos, mg/dL (Mediana)	84,0	102,0	174,8	231,6	77,9	18	21,4	72,8	71,4	129,6	127,1	56,8	32,5	147,6	175,7	153,7	66,4	

NG= no gestantes (n=47), 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. CRP= Proteína C reactiva.

Tabla suplementaria 5. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas de las mujeres no gestantes y las mujeres gestantes adolescentes en los diferentes periodos de la gestación y a los tres meses postparto.

Variables	No gestantes (n=47)	Mujeres gestantes (n=21)			3 meses postparto (n=21)
		Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	
Peso (kg)	55,5 (± 6,8)	52,2 (± 5,3)	56,5 (± 5,4) ^b	61,4 (± 5,6) ^{a,b,c}	53,5 (± 5,7) ^{b,c,d}
IMC (kg/m ²)	21,6 (20,2-23,1)	21,6 (± 2,2)	23,3 (± 2,1) ^{a,b}	25,3 (± 2,2) ^{a,b,c}	22,1 (± 2,3) ^{b,c,d}
PAS (mmHg)	109,0 (± 8,9)	97,95 (± 9,2) ^a	98,8 (± 10,0) ^a	99,7 (± 9,3) ^a	99,2 (± 10,7) ^a
PAD (mmHg)	68,4 (± 7,9)	62,0 (60,0-68,0) ^a	60,0 (60,0-65,0) ^a	62,0 (60,0-68,0) ^a	60,0 (60,0-64,0) ^a
PAM (mmHg)	81,3 (76,8-87,7)	74,7 (70,7-78) ^a	73,3 (70,0-80,0) ^a	74,0 (70,0-81,3) ^a	73,3 (70,0-75,3) ^a
Proteína C reactiva (mg/L)	1,1 (0,6-1,7)	3,6 (2,8-6,4) ^a	4,5 (2,9-7,4) ^a	5,5 (4,1-7,0) ^{a,b}	2,5 (0,9-4,9) ^{a,d}
Glucosa basal (mg/dL)	83,7 (± 6,5)	78,1 (± 8,2) ^a	71,5 (± 5,1) ^{a,b}	73,3 (± 6,2) ^{a,b}	80,7 (± 6,1) ^{a,c,d}
Insulina basal (uUI/mL)	9,9 (5,6-13,0)	9,9 (5,0-11,7)	13,9 (7,6-15,4) ^{a,b}	13,0 (10,6-18,0) ^{a,b}	10,4 (5,7-14,0) ^d
Índice HOMA-IR	2,0 (1,1-2,8)	1,9 (± 1,1)	2,2 (± 1,0)	2,5 (± 1,2) ^{b,c}	2,1 (± 1,1)
Colesterol total (mg/dL)	157,9 (± 26,9)	150,6 (± 26,3)	201,5 (± 28,7) ^{a,b}	219,0 (± 36,4) ^{a,b,c}	148,4 (± 25,8) ^{c,d}
Colesterol HDL (mg/dL)	50,3 (± 8,8)	52,6 (± 12,2)	66,1 (± 15,1) ^{a,b}	62,4 (± 14,5) ^{a,b,c}	46,1 (± 12,1) ^{b,c,d}
Colesterol LDL (mg/dL)	106,0 (88,1-122,5)	87,7 (72,6-104,1) ^a	118,1 (106,0-139,3) ^{a,b}	121,8 (108,0-147,3) ^{a,b}	91,0 (75,0-114,2) ^{c,d}
Colesterol VLDL (mg/dL)	16,6 (12,3-19,2)	17,5 (15,5-23,2)	33,8 (25,0-38,2) ^{a,b}	46,0 (35,7-57,2) ^{a,b,c}	13,2 (12,2-16,8) ^{c,d}
Triglicéridos (mg/dL)	84,0 (63,6-96,2)	87,4 (78,0-116,2)	169,1 (125,0-191,0) ^{a,b}	233,0 (178,6-286,0) ^{a,b,c}	65,9 (61,0-84,0) ^{b,c,d}

Los datos con distribución normal se presentan como media ± DE (Desviación estándar). Los datos con una distribución no normal se presentan como mediana (rango intercuartílico). Las diferencias entre los grupos se evaluaron a través de pruebas no paramétricas, Wilcoxon signed-rank test para muestras pareadas (comparación entre mujeres gestantes) y Mann-Whitney U test para muestras independientes (comparación frente a mujeres no gestantes). La significancia estadística se consideró como un valor $p < 0,05$.

^ap-valor < 0,05 vs grupo de no gestantes, ^bp-valor < 0,05 vs primer trimestre, ^cp-valor < 0,05 vs segundo trimestre, ^dp-valor < 0,05 vs tercer trimestre

Tabla suplementaria 6. Valores p de las hipótesis de diferencia entre las medianas del grupo de mujeres no gestantes y los diferentes periodos de gestación en las mujeres adolescentes.

Variables	No gestantes (n=47)	Mujeres gestantes (n=21)			3 meses postparto (n=21)	Comparaciones (p-valor)			
		Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre		NG vs 1 T	NG vs 1T	NG vs 3T	NG vs PP
Peso (kg)	55,0	54,0	58,7	62,9	53,2	0,079	0,449	0,001	0,294
IMC (kg/m ²)	21,6	21,4	23,3	25,2	21,4	0,695	0,011	0,000	0,715
PAS (mmHg)	108	98	100	100	100	0,000	0,001	0,000	0,001
PAD (mmHg)	66	62	60	62	60	0,003	0,001	0,010	0,000
PAM (mmHg)	81,3	74,7	73,3	74 ,0	73,3	0,000	0,000	0,001	0,000
CRP (mg/L)	1,1	3,6	4,5	5,5	2,5	0,000	0,000	0,000	0,014
Glucosa basal (mg/dL)	84,0	76,0	71,0	72,0	80 ,0	0,001	0,000	0,000	0,035
Insulina basal (uUI/mL)	9,9	9,9	13,9	13,0	10,4	0,947	0,042	0,019	0,559
Índice HOMA-IR	2,0	1,8	2,4	2,5	2,1	0,591	0,422	0,165	0,915
Colesterol total (mg/dL)	157,0	155,5	200,3	211,5	144,9	0,240	0,000	0,000	0,107
Colesterol HDL (mg/dL)	49,0	53,0	67,2	60,7	46,0	0,205	0,000	0,002	0,120
Colesterol LDL (mg/dL)	106,0	87,7	118,1	121,8	91,0	0,028	0,045	0,011	0,142
Colesterol VLDL (mg/dL)	16,6	17,5	35,8	46,0	13,2	0,057	0,000	0,000	0,434
Triglicéridos (mg/dL)	84,0	87,4	169,1	233,0	65,9	0,068	0,000	0,000	0,240

Las diferencias entre las medianas de los grupos se evaluaron a través de la prueba Mann-Whitney U. La significancia estadística se consideró como un p-valor < 0,05. NG= no gestantes, 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. CRP= Proteína C reactiva.

Tabla suplementaria 7. Valores p de las hipótesis de diferencia entre medianas en los diferentes periodos de gestación y 3 meses postparto en el grupo de mujeres gestantes adolescentes

Variables	Gestantes (n=21)			3 meses postparto (n=21)	Comparaciones (p-valor)					
	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre		1T vs 2 T	1T vs 3T	1T vs PP	2T vs 3T	2T vs PP	3T vs PP
Peso (kg)	54,0	58,7	62,9	53,2	0,000	0,000	0,035	0,000	0,000	0,000
IMC (kg/m ²)	21,4	23,3	25,2	21,4	0,000	0,000	0,037	0,000	0,000	0,000
PAS (mmHg)	98	100	100	100	0,619	0,552	0,808	0,629	0,867	0,687
PAD (mmHg)	62	60	62	60	0,711	0,755	0,507	0,496	0,306	0,240
PAM (mmHg)	74,7	73,3	74,0	73,3	1,000	0,433	0,958	0,673	0,614	0,348
CRP (mg/L)	3,6	4,5	5,5	2,5	0,058	0,042	0,244	0,130	0,100	0,032
Glucosa basal (mg/dL)	76,0	71,0	72,0	80,0	0,000	0,048	0,204	0,414	0,000	0,000
Insulina basal (uUI/mL)	9,9	13,9	13,0	10,4	0,042	0,004	0,348	0,444	0,135	0,037
Índice HOMA-IR	1,8	2,4	2,5	2,1	0,149	0,013	0,181	0,000	0,741	0,181
Colesterol total (mg/dL)	155,5	200,3	211,5	144,9	0,000	0,000	0,532	0,019	0,000	0,000
Colesterol HDL (mg/dL)	53,0	67,2	60,7	46,0	0,000	0,000	0,030	0,000	0,000	0,000
Colesterol LDL (mg/dL)	87,7	118,1	121,8	91,0	0,000	0,001	0,366	0,181	0,003	0,003
Colesterol VLDL (mg/dL)	17,5	35,8	46,0	13,2	0,000	0,000	0,058	0,000	0,000	0,000
Triglicéridos (mg/dL)	87,4	169,1	233,0	65,9	0,000	0,000	0,039	0,000	0,000	0,000

Las diferencias entre las medianas de cada grupo se evaluaron a través de pruebas no paramétricas, Wilcoxon signed rank test para muestras pareadas (comparación entre mujeres gestantes) y Mann-Whitney U test para muestras independientes (comparación frente a mujeres no gestantes). La significancia estadística se consideró como un p-valor < 0,05. 1T= Primer trimestre, 2T= Segundo trimestre, 3T= Tercer trimestre, PP= 3 meses postparto. CRP= Proteína C reactiva.

Tabla suplementaria 8. Valores de los percentiles para cada variable en tres periodos de la gestación en mujeres adultas, tres meses postparto y en mujeres no gestantes.

Variable, unidades	No gestantes		Primer trimestre		Segundo trimestre		Tercer trimestre		Postparto	
	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor
IMC(kg/m ²)	2,5	18,4	2,5	18,2	2,5	19,8	2,5	21,6	2,5	18,8
	5	18,6	5	18,6	5	20,5	5	22,2	5	19,8
	25	20,2	25	20,2	25	22,4	25	24,2	25	21,3
	50	21,6	50	22,4	50	24,6	50	26,4	50	23,4
	75	23,1	75	24,7	75	26,2	75	28,2	75	25,8
	95	15,5	95	27,6	95	29,2	95	31,5	95	28,9
	97,5	25,5	97,5	28,0	97,5	30,0	97,5	31,6	97,5	29,6
PAS (mmHg)	2,5	95,2	2,5	80,0	2,5	80,0	2,5	82,0	2,5	81,0
	5	97,2	5	80,0	5	80,0	5	88,0	5	90,0
	25	101,2	25	90,0	25	90,0	25	90,5	25	98,0
	50	107,5	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	102,0
	75	115,0	75	102,0	75	107,5	75	108,0	75	110,0
	95	124,2	95	110,0	95	110,0	95	112,0	95	120,95
	97,5	126,8	97,5	114,8	97,5	110,0	97,5	117,4	97,5	124,5
PAD (mmHg)	2,5	52,8	2,5	50,0	2,5	50,0	2,5	50,0	2,5	50,0
	5	58,2	5	50,0	5	50,0	5	50,0	5	56,0
	25	63,2	25	60,0	25	60,0	25	60,0	25	60,0
	50	66,0	50	60,0	50	60,0	50	60,0	50	62,0
	75	74,8	75	67,2	75	64,0	75	64,0	75	70,0
	95	81,0	95	71,9	95	70,0	95	79,95	95	83,95
	97,5	82,8	97,5	80,0	97,5	73,4	97,5	80,0	97,5	90,0
PAM (mmHg)	2,5	72,0	2,5	62,1	2,5	60,0	2,5	61,7	2,5	63,3
	5	72,4	5	63,3	5	60,7	5	63,3	5	66,7
	25	76,8	25	70,0	25	69,3	25	70,7	25	72,7
	50	80,8	50	73,3	50	73,3	50	73,3	50	76,7
	75	87,8	75	78,0	75	76,7	75	77,8	75	84,7
	95	94,6	95	86,7	95	83,3	95	88,0	95	95,9
	97,5	96,2	97,5	89,3	97,5	86,7	97,5	92,1	97,5	98,3
Proteína C reactiva (mg/L)	2,5	0,10	2,5	0,97	2,5	0,79	2,5	0,97	2,5	0,48
	5	0,11	5	1,21	5	1,0	5	1,30	5	0,58
	25	0,58	25	2,73	25	2,69	25	3,10	25	1,50
	50	1,12	50	4,64	50	4,22	50	4,46	50	2,34
	75	1,68	75	7,04	75	6,42	75	8,02	75	3,96
	95	5,16	95	10,0	95	9,8	95	11,72	95	10,0
	97,5	8,44	97,5	11,09	97,5	10,21	97,5	13,72	97,5	14,16

Tabla suplementaria 8. (Continuación)

Variable, unidades	No gestantes		Primer trimestre		Segundo trimestre		Tercer trimestre		Postparto	
	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor
Glucosa basal (mg/dL)	2,5	73,3	2,5	61,5	2,5	61,5	2,5	60,0	2,5	67,0
	5	75,3	5	64,0	5	65,0	5	61,0	5	69,0
	25	79,5	25	73,0	25	70,0	25	69,0	25	75,2
	50	84,0	50	78,0	50	74,0	50	74,0	50	80,5
	75	87,0	75	83,0	75	79,0	75	78,0	75	84,8
	95	95,4	95	91,0	95	83,0	95	84,0	95	92,0
	97,5	96,0	97,5	93,4	97,5	86,4	97,5	88,0	97,5	95,95
Insulina basal (uUI/mL)	2,5	2,2	2,5	2,95	2,5	3,8	2,5	4,9	2,5	2,1
	5	2,9	5	3,5	5	3,9	5	5,4	5	2,7
	25	5,6	25	5,7	25	7,7	25	9,5	25	5,0
	50	9,9	50	8,4	50	9,8	50	12,4	50	7,0
	75	13,0	75	10,9	75	13,5	75	15,95	75	11,1
	95	16,9	95	15,98	95	19,3	95	22,0	95	17,4
	97,5	17,4	97,5	17,5	97,5	20,3	97,5	23,2	97,5	22,4
Índice HOMA-IR	2,5	0,50	2,5	0,56	2,5	0,64	2,5	0,82	2,5	0,40
	5	0,57	5	0,69	5	0,68	5	0,92	5	0,53
	25	1,10	25	1,06	25	1,36	25	1,70	25	0,95
	50	2,04	50	1,63	50	1,82	50	2,23	50	1,36
	75	2,82	75	2,17	75	2,54	75	3,00	75	2,18
	95	3,54	95	3,20	95	3,61	95	4,14	95	3,96
	97,5	3,79	97,5	3,74	97,5	3,86	97,5	4,71	97,5	4,53
Colesterol total (mg/dL)	2,5	118,3	2,5	112,8	2,5	141,6	2,5	159,3	2,5	122,0
	5	122,0	5	122,1	5	150,1	5	172,0	5	129,0
	25	139,4	25	142,9	25	199,0	25	208,95	25	151,5
	50	157,0	50	161,6	50	218,4	50	240,6	50	168,0
	75	176,5	75	183,0	75	249,1	75	273,7	75	187,1
	95	199,5	95	232,6	95	294,3	95	329,9	95	222,95
	97,5	207,1	97,5	248,7	97,5	301,4	97,5	361,3	97,5	231,3
Colesterol HDL (mg/dL)	2,5	31,4	2,5	37,3	2,5	43,0	2,5	39,1	2,5	36,0
	5	38,3	5	39,7	5	48,2	5	42,7	5	36,1
	25	45,2	25	49,0	25	58,2	25	56,8	25	44,8
	50	49,0	50	55,2	50	66,0	50	65,0	50	50,3
	75	56,5	75	63,9	75	75,0	75	72,4	75	56,9
	95	64,9	95	73,0	95	87,6	95	86,95	95	69,6
	97,5	65,6	97,5	76,2	97,5	90,3	97,5	89,6	97,5	178,2

Tabla suplementaria 8. (Continuación)

Variable, unidades	No gestantes		Primer trimestre		Segundo trimestre		Tercer trimestre		Postparto	
	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor	Percentiles	Valor
Colesterol LDL (mg/dL)	2,5	64,6	2,5	50,6	2,5	67,8	2,5	67,2	2,5	54,7
	5	71,3	5	55,1	5	71,2	5	82,1	5	61,0
	25	88,1	25	82,4	25	109,1	25	116,8	25	92,6
	50	106,0	50	99,0	50	138,0	50	159,9	50	113,7
	75	122,5	75	122,6	75	164,0	75	185,0	75	129,9
	95	144,9	95	153,7	95	211,8	95	231,3	95	168,5
	97,5	170,3	97,5	167,8	97,5	223,0	97,5	249,4	97,5	178,2
Colesterol VLDL (mg/dL)	2,5	8,4	2,5	11,1	2,5	18,2	2,5	23,5	2,5	7,7
	5	8,9	5	12,5	5	19,9	5	26,4	5	8,4
	25	12,3	25	17,2	25	27,95	25	36,1	25	12,4
	50	16,6	50	20,7	50	35,0	50	46,1	50	15,6
	75	19,2	75	27,4	75	43,1	75	55,7	75	20,3
	95	25,3	95	35,95	95	58,95	95	71,8	95	33,1
	97,5	28,5	97,5	40,5	97,5	61,6	97,5	79,4	97,5	41,8
Triglicéridos (mg/dL)	2,5	42,1	2,5	55,4	2,5	91,3	2,5	119,0	2,5	38,8
	5	43,4	5	62,4	5	99,7	5	132,1	5	42,1
	25	63,6	25	85,9	25	139,8	25	182,2	25	61,8
	50	84,0	50	102,0	50	174,8	50	231,6	50	77,8
	75	96,2	75	135,6	75	215,7	75	278,4	75	101,0
	95	127,8	95	181,3	95	298,6	95	362,0	95	156,8
	97,5	142,4	97,5	203,0	97,5	309,8	97,5	396,3	97,5	203,3

B. Anexo: Tablas suplementarias componente 2

Tabla suplementaria 9. Variables antropométricas, clínicas y bioquímicas y niveles séricos de adipina en el grupo de mujeres no gestantes.

Parámetros	No gestantes		
	Fase folicular (n=20)	Fase lútea (n=20)	Valor p
Progesterona, ng/mL [Mediana (IQR)]	0,4952 (0,3284-0,6569)	6,428 (3,785-13,45)	0,00***
Adipina, ng/mL (Media ± DE)	5357,9 (± 714,4)	5393,9 (± 921,5)	0,89
Leptina, pg/mL (Media ± DE)	16316,0 (± 2304,7)	23018,9 (± 4711,6)	0,00***
Edad, años [Mediana (IQR)]	20 (19-23,25)		
Estatura, metros (Media ± DE)	1,6 (± 0,1)		
Peso, kg (Media ± DE)	55,5 (± 6,4)		
IMC, kg/m ² (Media ± DE)	21,6 (± 2,2)		
PAS, mmHg (Media ± DE)	108,3 (± 8,3)		
PAD, mmHg (Media ± DE)	71,2 (± 7,2)		
PAM, mmHg (Media ± DE)	83,6 (± 6,2)		
Glucosa basal, mg/dL (Media ± DE)	84,9 (± 7,3)		
Insulina basal, uUI/mL (Media ± DE)	9,1 (± 5)		
Índice HOMA-IR (Media ± DE)	1,9 (± 1,1)		
Colesterol total, mg/dL (Media ± DE)	157,9 (± 24,8)		
Colesterol HDL, mg/dL (Media ± DE)	52,1 (± 8,4)		
Colesterol LDL, mg/dL (Media ± DE)	109 (± 21,9)		
Colesterol VLDL, mg/dL (Media ± DE)	15 (± 3,9)		
Triglicéridos, mg/dL (Media ± DE)	75,7 (± 19,3)		

Los datos con distribución normal se presentan como media ± DE. DE: Desviación estándar; los datos con una distribución anormal se presentan como mediana (IQR). IQR: Rango intercuartílico. Las diferencias entre las fases folicular y lútea se evaluaron a través de pruebas no paramétricas, Wilcoxon signed-rank test para muestras pareadas. *valor p < 0,05, **valor p < 0,01, ***valor p < 0,001

Bibliografía

1. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo sostenible [Internet]. 2016. Available from: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
2. World Health Organization. Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM). Geneva, Switzerland: WHO; 2015. 52 p.
3. Feldt-Rasmussen U, Mathiesen ER. Endocrine disorders in pregnancy: Physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Dec;25(6):875–84.
4. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res*. 2004 Jan;114(5-6):397–407.
5. Torry DS, Hinrichs M, Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *Am J Reprod Immunol*. 2004 Apr;51(4):257–68.
6. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, Breier BH, Oliver MH, Gallaher BH, et al. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol*. 1998 May 25;140(1-2):115–20.
7. Magon N, Kumar P. Hormones in pregnancy. *Niger Med J*. 2012 Oct;53(4):179.
8. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol*. 2000 Jul ;47(2):87–103.
9. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013 Dec;27(6):791–802.
10. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid Physiology in Pregnancy. *Endocr Pract*. 2014 Jun 1 ;20(6):589–96.
11. Duthie L, Reynolds RM. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology*. 2013 Jan;98(2):106–15.
12. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin*. 2012 Aug ;30(3):317–29.
13. Chang J, Streitman D. Physiologic adaptations to pregnancy. *Neurol Clin*. 2012 Aug ;30(3):781–9.
14. Saito S. Cytokine cross-talk between mother and the embryo/placenta. *J Reprod Immunol* . Jan;52(1-2):15–33.
15. King A, Burrows T, Verma S, Hiby S, Loke YW. Human uterine lymphocytes. *Hum Reprod Update*. Jan;4(5):480–5.
16. Piccinni M-P. T-cell cytokines in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2002 May;47(5):289–94.
17. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Dec;18(6):409–16.
18. Vázquez MJ, Romero-Ruiz A, Tena-Sempere M. Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):79–91.

19. Aye ILMH, Powell TL, Jansson T. Review: Adiponectin – The missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? *Placenta*. 2013 Mar;34:S40–5.
20. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000 May;71(5 Suppl):1218S – 25S.
21. Mazurkiewicz JC, Watts GF, Warburton FG, Slavin BM, Lowy C, Koukkou E. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant non-diabetic patients. *J Clin Pathol*. 1994 Aug;47(8):728–31.
22. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Apr;14(2):66–71.
23. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, et al. Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4543–50.
24. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. 2002 Oct;19(1):43–55.
25. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids Health Dis*. 2010 Jan;9:58.
26. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000 May;71(5 Suppl):1256S – 61S.
27. Diderholm B. Perinatal energy metabolism with reference to IUGR & SGA: studies in pregnant women & newborn infants. *Indian J Med Res*. 2009 Nov;130(5):612–7.
28. Massé J, Giguère Y, Kharfi A, Girouard J, Forest J-C. Pathophysiology and maternal biologic markers of preeclampsia. *Endocrine*. 2002 Oct;19(1):113–25.
29. Gallos ID, Sivakumar K, Kilby MD, Coomarasamy A, Thangaratinam S, Vatish M. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. *BJOG*. 2013 Oc;120(11):1321–32.
30. Maymunah A-O, Kehinde O, Abidoye G, Oluwatosin A. Hypercholesterolaemia in pregnancy as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Afr Health Sci*. 2014 Dec;14(4):967–73.
31. Mudd LM, Holzman CB, Catov JM, Senagore PK, Evans RW. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Jun;91(6):726–35.
32. Ye K, Bo Q-L, Du Q-J, Zhang D, Shen Y, Han Y-P, et al. Maternal serum lipid levels during late pregnancy and neonatal body size. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015 Jan;24(1):138–43.
33. Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PA. Glucose production in pregnant women at term gestation. Sources of glucose for human fetus. *J Clin Invest*. 1979 Mar;63(3):388–94.
34. von Versen-Hoeynck FM, Powers RW. Maternal-fetal metabolism in normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci*. 2007 Jan;12:2457–70.
35. Stanley K, Fraser R, Bruce C. Physiological changes in insulin resistance in human pregnancy: longitudinal study with the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Jul;105(7):756–9.
36. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG*. 2000 Jan;107(1):75–83.
37. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May

- 8;358(19):1991–2002.
38. Salzer L, Tenenbaum-Gavish K, Hod M. Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Apr;29(3):328–38.
 39. Ehrlich SF, Rosas LG, Ferrara A, King JC, Abrams B, Harley KG, et al. Pregnancy glucose levels in women without diabetes or gestational diabetes and childhood cardiometabolic risk at 7 years of age. *J Pediatr*. 2012 Dec;161(6):1016–21.
 40. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic β -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev*. 2014 Jan;10(1):2–42.
 41. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
 42. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004 Nov 19;279(47):48487–90.
 43. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001 Aug;38(2-3):189–97.
 44. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000 May;32(4):274–8.
 45. Picklesimer AH, Jared HL, Moss K, Offenbacher S, Beck JD, Boggess KA. Racial differences in C-reactive protein levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Nov;199(5):523.e1–6.
 46. de Oliveira LC, Franco-Sena AB, Rebelo F, Farias DR, Lepsch J, Lima N da S, et al. Factors associated with maternal serum C-reactive protein throughout pregnancy: A longitudinal study in women of Rio de Janeiro, Brazil. *Nutrition*. 2015 Sep;31(9):1103–8.
 47. Kashanian M, Aghbali F, Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Dec;39(12):1549–54.
 48. Teran E, Escudero C, Calle A. C-reactive protein during normal pregnancy and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Jun;89(3):299–300.
 49. Hermes W, Franx A, van Pampus MG, Bloemenkamp KWM, Bots ML, van der Post JA, et al. Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):474.e1–8.
 50. Ernst GDS, de Jonge LL, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Steegers EAP, et al. C-reactive protein levels in early pregnancy, fetal growth patterns, and the risk for neonatal complications: the Generation R Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Aug;205(2):132.e1–12.
 51. Cohen Y, Ascher-Landsberg J, Cohen A, Lessing JB, Grisaru D. The role of C-reactive protein measurement as a diagnostic aid in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 May;176:64–7.
 52. Lau EY, Liu J, Archer E, McDonald SM, Liu J. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. *J Obes*. 2014 Jan;2014:524939.
 53. Poston L. Gestational weight gain: influences on the long-term health of the child. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 May;15(3):252–7.
 54. Gilmore LA, Klempel-Donchenko M, Redman LM. Pregnancy as a window to future health: Excessive gestational weight gain and obesity. *Semin Perinatol*. 2015

- Jun;39(4):296–303.
55. Guevara Núñez SP. Aspectos nutricionales en la gestación. In: Parra Pineda MO, Ángel Müller E, editors. *Obstetricia integral siglo XXI*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2010. p. 368.
 56. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
 57. Phelan S. Pregnancy: a “teachable moment” for weight control and obesity prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):135.e1–8.
 58. Liu L, Hong Z, Zhang L. Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies. *Sci Rep*. 2015 Jan;5:12863.
 59. Osrin D, de L Costello AM. Maternal nutrition and fetal growth: practical issues in international health. *Semin Neonatol*. 2000 Aug;5(3):209–19.
 60. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sørensen TI, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jun;87(6):1750–9.
 61. Sommer C, Sletner L, Mørkrid K, Jennum AK, Birkeland KI. Effects of early pregnancy BMI, mid-gestational weight gain, glucose and lipid levels in pregnancy on offspring’s birth weight and subcutaneous fat: a population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Jan;15:84.
 62. O’Brien TE, Ray JG, Chan W-S. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003 May;14(3):368–74.
 63. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy A-K, Persson M, Wikström A-K, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2362–70.
 64. Liu Y, Dai W, Dai X, Li Z. Prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy: a 13-year study of 292,568 cases in China. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Oct;286(4):905–11.
 65. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP, Jaddoe VW V. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 May;21(5):1046–55.
 66. Masho SW, Bishop DL, Munn M. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Jan;13:120.
 67. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*. 2005 Aug;15(7):475–82.
 68. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion M-J, Benfield L, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 2010 Jun 15;121(23):2557–64.
 69. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Lutsiv O, Lee T, Beyene J. High gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d’obstétrique gynécologie du Canada JOGC*. 2011 Dec;33(12):1223–33.
 70. Catalano PM, Mele L, Landon MB, Ramin SM, Reddy UM, Casey B, et al. Inadequate weight gain in overweight and obese pregnant women: what is the effect on fetal growth? *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Aug;211(2):137.e1–7.
 71. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS, Perry G, Ferre C, Blackmore-Prince C, et al. Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with

- preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000 Aug;96(2):194–200.
72. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Preeclampsia and High Blood Pressure During Pregnancy - ACOG [Internet]. FAQ034. 2014. Available from: <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Preeclampsia-and-High-Blood-PressureDuring-Pregnancy>
 73. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy.* 2012 Jan;2012:105918.
 74. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001 Jan 20;357(9251):209–15.
 75. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004 Aug 6;4(1):17.
 76. Ananth C V, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology.* 1995 Jul;6(4):391–5.
 77. Tooher J, Chiu CL, Yeung K, Lupton SJ, Thornton C, Makris A, et al. High blood pressure during pregnancy is associated with future cardiovascular disease: an observational cohort study. *BMJ Open.* 2013 Jan;3(7).
 78. Staley JR, Bradley J, Silverwood RJ, Howe LD, Tilling K, Lawlor DA, et al. Associations of blood pressure in pregnancy with offspring blood pressure trajectories during childhood and adolescence: findings from a prospective study. *J Am Heart Assoc.* 2015 May;4(5).
 79. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queraltó JM, et al. The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jan;51(1):47–64.
 80. Sikaris KA. Physiology and its importance for reference intervals. *Clin Biochem Rev.* 2014 Feb;35(1):3–14.
 81. Ceriotti F, Henny J. Are my laboratory results normal? Considerations to be made concerning reference intervals and decision limits. *eJIFCC.* 2008;19(2):9.
 82. Saris NE. The International Federation of Clinical Chemistry, IFCC Section (1978) no. 2. International Federation of Clinical Chemistry provisional recommendation on the theory of reference values (1978). Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem Zeitschrift für Klin Chemie und Klin Biochem.* 1979 May;17(5):337–9.
 83. Petersen P, Jensen E, Brandslund I. Analytical performance, reference values and decision limits. A need to differentiate between reference intervals and decision limits and to define analytical quality specifications. *Clin Chem Lab Med.* 2011;50(5):819–31.
 84. Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun J-P. Reference values: a review. *Vet Clin Parhology.* 2009;38(3):288–98.
 85. Calvo EB, López LB, Balmaceda YDV, Poy MS, González C, Quintana L, et al. Reference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Jan 1;22(1):36–42.
 86. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1995.
 87. Volanakis JE, Narayana S V. Complement factor D, a novel serine protease. *Protein Sci.* 1996 Apr;5(4):553–64.

88. Richani K, Soto E, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Nien JK, et al. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Apr;17(4):239–45.
89. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P, et al. Human adipsin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem.* 1992 May 5;267(13):9210–3.
90. Forneris F, Gros P. Complement factor D. In: Rawlings ND, Salvesen G, editors. *Handbook of Proteolytic Enzymes.* 3rd ed. Elsevier; 2013. p. 2841–8.
91. Ali H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a. *Immunol Lett.* 2010 Jan 18;128(1):36–45.
92. Zhang H, Jacobi SK, Toombs CF, Cianflone KH, Nersesian N, Sarath G, et al. Purification and characterization of acylation stimulating protein from porcine serum. *Protein Expr Purif.* 2002 Jul;25(2):348–52.
93. Baldo A, Sniderman AD, St-Luce S, Avramoglu RK, Maslowska M, Hoang B, et al. The adipsin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *J Clin Invest.* 1993 Sep 1;92(3):1543–7.
94. Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, et al. Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science.* 1987 Jul 24;237(4813):402–5.
95. Choy LN, Rosen BS, Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem.* 1992 Jun 25;267(18):12736–41.
96. Tedesco F, Radillo O, Candussi G, Nazzaro A, Mollnes TE, Pecorari D. Immunohistochemical detection of terminal complement complex and S protein in normal and pre-eclamptic placentae. *Clin Exp Immunol.* 1990 May;80(2):236–40.
97. Morgan BP, Holmes CH. Immunology of reproduction: protecting the placenta. *Curr Biol.* 2000 May 18;10(10):R381–3.
98. Holers VM, Kinoshita T, Molina H. The evolution of mouse and human complement C3-binding proteins: divergence of form but conservation of function. *Immunol Today.* 1992 Jun;13(6):231–6.
99. Xu C, Mao D, Holers VM, Palanca B, Cheng AM, Molina H. A critical role for murine complement regulator *crry* in fetomaternal tolerance. *Science.* 2000 Jan 21;287(5452):498–501.
100. Sivakumar K, Bari MF, Adaikalakoteswari A, Guller S, Weickert MO, Randeva HS, et al. Elevated fetal adipsin/acylation-stimulating protein (ASP) in obese pregnancy: novel placental secretion via Hofbauer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):4113–22.
101. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 Mar;24(2):131–8.
102. Vest R A, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16:1–11.
103. Pratt A, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Keogh R, Murthi P. Placenta-derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia. *Angiogenesis.* 2014 Nov 30; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433512>
104. Myatt L, Webster R. Is vascular biology in preeclampsia better? *J Thromb Haemost.* 2008;7:375–84.
105. Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1995 Mar;85(3):353–6.

106. Buurma A, Cohen D, Veraar K, Schonkeren D, Claas FH, Bruijn JA, et al. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension*. 2012 Nov;60(5):1332–7.
107. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H, Saisto T, Lokki M-L, Laivuori H, et al. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Front Immunol*. 2014 Jan;5:312.
108. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol*. 2006 Jan;43(1-2):68–77.
109. Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J, Füst G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010 Apr;47(7-8):1500–6.
110. Wang T, Zhou R, Gao L, Wang Y, Song C, Gong Y, et al. Elevation of urinary adipsin in preeclampsia: correlation with urine protein concentration and the potential use for a rapid diagnostic test. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):846–51.
111. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, Gibbs RS, Neville MC, Giclas PC, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):385.e1–9.
112. Hoffman MC, Rumer KK, Kramer A, Lynch AM, Winn VD. Maternal and fetal alternative complement pathway activation in early severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Jan;71(1):55–60.
113. Velickovic I, Dalloul M, Wong KA, Bakare O, Schweis F, Garala M, et al. Complement factor B activation in patients with preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2015 Jun;109:94–100.
114. Maslowska M, Sniderman AD, Germinario R, Cianflone K. ASP stimulates glucose transport in cultured human adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Apr;21(4):261–6.
115. Yasrueel Z, Cianflone K, Sniderman AD, Rosenbloom M, Walsh M, Rodriguez MA. Effect of acylation stimulating protein on the triacylglycerol synthetic pathway of human adipose tissue. *Lipids*. 1991 Jul;26(7):495–9.
116. Cianflone K, Roncari DA, Maslowska M, Baldo A, Forden J, Sniderman AD. Adipsin/acylation stimulating protein system in human adipocytes: regulation of triacylglycerol synthesis. *Biochemistry*. 1994 Aug 16;33(32):9489–95.
117. Bienertová-Vašků J, Novák J, Zlámál F, Forejt M, Havlenová S, Jackovská A, et al. The prediction role of indexes of circulating adipokines for common anthropometric and nutritional characteristics of obesity in the obese Central European population. *Eat Behav*. 2014 Apr;15(2):244–51.
118. Napolitano A, Lowell BB, Damm D, Leibel RL, Ravussin E, Jimerson DC, et al. Concentrations of adipsin in blood and rates of adipsin secretion by adipose tissue in humans with normal, elevated and diminished adipose tissue mass. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994 Apr;18(4):213–8.
119. Schrauwen P, Hesselink MKC, Jain M, Cianflone K. Acylation-stimulating protein: effect of acute exercise and endurance training. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Jun;29(6):632–8.
120. Maslowska M, Vu H, Phelis S, Sniderman AD, Rhode BM, Blank D, et al. Plasma acylation stimulating protein, adipsin and lipids in non-obese and obese populations. *Eur J Clin Invest*. 1999 Aug;29(8):679–86.
121. Zhang J, Wright W, Bernlohr DA, Cushman SW, Chen X. Alterations of the classic pathway of complement in adipose tissue of obesity and insulin resistance. *Am J*

- Physiol Endocrinol Metab. 2007 May;292(5):E1433–40.
122. Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T, et al. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*. 2014 Jul 3;158(1):41–53.
 123. Ahrén B, Havel PJ, Pacini G, Cianflone K. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Sep;27(9):1037–43.
 124. Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta*. 2003 Jan 31;1609(2):127–43.
 125. Kalant D, MacLaren R, Cui W, Samanta R, Monk PN, Laporte SA, et al. C5L2 is a functional receptor for acylation-stimulating protein. *J Biol Chem*. 2005 Jun 24;280(25):23936–44.
 126. Calvo EB, López LB. Reference charts for anthropometric changes during pregnancy. In: Preedy VR, editor. *Handbook of Anthropometry*. New York: Springer Science; 2012. p. 999–1019.
 127. Lactation C on NSDP and. *Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements*. Institute of Medicine, editor. Washington, D.C.: National Academies Press; 1990. 480 p.
 128. Lammi-Keefe CJ, Couch SC, Philipson EH. *Handbook of nutrition and pregnancy*. Human Press Nutrition & Health; 2010. 375 p.
 129. Kelly A, Kevany J, de Onis M, Shah PM. A WHO Collaborative Study of Maternal Anthropometry and Pregnancy Outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 Jun;53(3):219–33.
 130. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008 May;(168):1–223.
 131. Guidelines C to RIPWI of MNRC. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*; Institute of Medicine. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 2009. 869 p.
 132. Fescina RH. Aumento de peso durante el embarazo. Método para su cálculo cuando se desconoce el peso habitual. *Bol Sanit Panam*. 1983;95(2):156–62.
 133. Mardones F, Rosso P. Diseño de una curva patrón de incrementos ponderales para la embarazada. *Rev Med Chil*. 1997 Dec;125(12):1437–48.
 134. Mardones F, Rosso P. A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Matern Child Nutr*. 2005 Apr;1(2):77–90.
 135. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chile*. 1997;125:1429–36.
 136. Grandi C, Luchtenberg G, Sola H. Evaluación nutricional durante el embarazo: Nuevo estándar. *Med (Buenos Aires)*. Fundación Revista Medicina (Buenos Aires); 2007 [cited 2016 May 4];67(6):677–84.
 137. Casanueva E, Flores-Quijano ME, Roselló-Soberón ME, De-Regil LM, Sámano R. Gestational weight gain as a predicted by pregestational body mass index and gestational age in Mexican women. *Food Nutr Bull*. 2008;29:334–9.
 138. Calvo EB, López LB, Balmaceda YDV, Poy MS, González C, Quintana L, et al. Reference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Jan;22(1):36–42.
 139. Escudero L, Parra B, Herrera J, Restrepo S, Zapata N. Estado nutricional del hierro en gestantes adolescentes, Medellín, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2014;32(1):71–9.

140. Quintero Tabares R, Muñoz Astudillo MN, Alvarez Sierra LE, Medina Perea GA. Estado nutricional y seguridad alimentaria en gestantes adolescentes. Pereira, Colombia. *Investig y edicación en Enfermería*. 2010;28(2):1–10.
141. Mejía G, Rivas-Perdomo E, Álvarez R. Evaluación Nutricional en un grupo de adolescentes embarazadas en Cartagena, Colombia. Estudio de corte transversal. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2005;56(4):281–7.
142. Agudelo Gil ML, Agudelo Ramos LM, Castaño Castrillón JJ, Giraldo JF, Hoyos Vélez AF, Lara Bucheli AM, et al. Prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo en mujeres embarazadas controladas en ASSBASALUD E.S.E, Manizales, Colombia, 2006 a 2008. *Arch Med*. 2010;10:139–50.
143. López-Sáleme R, Díaz-Montes CE, Bravo-Aljuriz L, Londoño-Hio NP, Salgado-Pájaro MDC, Camargo-Marín CC, et al. Seguridad alimentaria y estado nutricional de las mujeres embarazadas en Cartagena, Colombia, 2011. *Rev Salud Pública*. 2012;14(2):200–12.
144. Murillo OL, Zea P. Situación nutricional de la gestante y su recién nacido en Cali, 2008. 2011;13(4):585–96.
145. Benjumea M. Exactitud diagnóstica de cinco referencias gestacionales para predecir el peso insuficiente al nacer. *Biomédica*. 2007;27:42–55.
146. Restrepo S, Mancilla L, Parra B, Manjarrés L, Zapata N, Restrepo P, et al. Evaluación del estado nutricional de mujeres gestantes que participaron de un programa de alimentación y nutrición. *Rev Chil Nutr*. 2010;37(1):18–30.
147. Barrera Perdomo M del P, Cárdenas Bermúdez N, Vergara Varela N. Determinación de parámetros antropométricos para la valoración nutricional de la gestante. *Rev la Fac Med Univ Nac Colomb*. 1998;46(1):16–21.
148. Benjumea Rincón MV. Antropometría materna como predictora de peso al nacer. Instituto superior de ciencias básicas y preclínicas Victoria de Girón La Habana; 2007.
149. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2005. Primera. Borda Villegas C, editor. Bogotá, D.C.: ICBF; 2006. 466 p.
150. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, 2010. Primera. Matallan Torres H, editor. Bogotá, D.C.: ICBF; 2011. 513 p.
151. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1326–31.
152. Larsson A, Palm M, Hansson L-O, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG*. 2008 Jun;115(7):874–81.
153. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Feb;48(2):237–48.
154. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslander R. Normal fasting plasma glucose levels during pregnancy: a hospital-based study. *J Perinat Med*. 2011 Mar 1;39(2):209–11.
155. Miri-Dashe T, Osawe S, Tokdung M, Daniel MTN, Daniel N, Choji RP, et al. Comprehensive reference ranges for hematology and clinical chemistry laboratory parameters derived from normal Nigerian adults. *PLoS One*. 2014 Jan;9(5):e93919.
156. Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, Fraser A, Nelson SM, Tilling K, Lawlor DA, et al. Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy:

- findings from a prospective cohort. *J Hypertens*. 2015 Jan;33(1):96–105.
157. Asamblea General de las Naciones Unidas. *Trasformar nuestro mundo: la agenda 2030 para el desarrollo sostenible*. 2015. p. 40.
 158. Naciones Unidas. *Obejtivos de Desarrollo Sostenible, 17 objetivos para tranformar nuestro mundo* [Internet]. Objetivo 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. 2015. Available from: 2. <http://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
 159. Asamblea General de las Naciones Unidas. *El futuro que queremos* [Internet]. Orangizaión de las Naciones Unidas; 2012. Available from: http://www2.ohchr.org/spanish/bodies/hrcouncil/docs/gaA.RES.60.1_Sp.pdf
 160. Asamblea General de las Naciones Unidas. *El camino hacia la dignidad para 2030: acabar con la pobreza y transformar vidas protegiendo el planeta* [Internet]. Orangizaión de las Naciones Unidas; 2014. Available from: http://www2.ohchr.org/spanish/bodies/hrcouncil/docs/gaA.RES.60.1_Sp.pdf
 161. Organización de las Naciones Unidas. *Objetivos de Desarrollo del Milenio Informe 2014* [Internet]. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Nueva York; 2014. Available from: <http://www.undp.org/spanish/mdg/basics.shtml>
 162. WHO, UNICEF, UNFPA, Group WB, Division UNP. *Trends in maternal mortality 1990 to 2015*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. 100 p.
 163. Organizacion Mundial de la Salud. *Mortalidad materna* [Internet]. World Health Statistics.2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/>
 164. Ministerio de Salud y Protección Social. *Seguimiento a los objetivos de desarrollo del milenio*. Colombia; 2013.
 165. Share S, More S. *Razón de mortalidad materna* [Internet]. 2011 [cited 2012 Apr 20]. Available from: <http://www.asivamosensalud.org/inidicadores/estado-de-salud/grafica.ver/9>
 166. Ministerio de Salud y Protección Social. *Monitoreo a los objetivos del desarrollo del milenio*. Colombia; 2014.
 167. PNUD. *Objetivos de Desarrollo del Milenio, Colombia*. Colombia; 2014.
 168. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). *Objetivos de desarrollo del milenio, informe 2015*. Bogotá, D.C.: PNUD; 2015. 50 p.
 169. Cuevas Ortiz EL. *Informe del evento mortalidad materna, hasta el periodo epidemiológico 12 del año 2012*. Bogotá, D.C.; 2012.
 170. Dirección de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. *Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 52*. Bogotá, D.C.; 2015.
 171. Dirección de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. *Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica número 16*. Bogotá, D.C.; 2016.
 172. Cortés Florez JF. *Secretaría de Salud establece medidas que deben cumplir las IPS para mejorar la atención materna y determina sanciones para quienes no las cumplan* [Internet]. 2014 [cited 2015 Jan 1]. Available from: <http://www.saludcapital.gov.co/Lists/Anuncios secundarios/DispForm.aspx?ID=154>
 173. DANE. *Defunciones por grupo de edad y sexo, según departamento de residencia y grupos de causa de defunción* [Internet]. Bogotá: Departamento Administraivo Nacional de Estadística; 2014. Available from: <http://www.dane.gov.co/>
 174. DANE. *Defunciones por grupo de edad y sexo, según departamento de residencia y grupos de causa de defunción*. Bogotá, D.C.: Departamento Administraivo Nacional de Estadística; 2015.
 175. Sanz B, Acosta OL, Herrera Araújo F, Corredor C, Wilchas G, De Zubiría J, et al.

- Objetivos de desarrollo sostenible, Colombia. Herramientas de aproximación al contexto local. Bogotá, D.C.: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, PNUD; 2015. 342 p.
176. Instituto Nacional de Salud. Sivigila [Internet]. Sivigila. 2016. p. 1. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/sivigila.aspx>
 177. Comisión intersectorial para la atención integral de la primera infancia. Atención integral: prosperidad para la primera infancia [Internet]. Bogotá, D.C.: Gobierno de Colombia; 2014. p. 32. Available from: <http://www.deceroasiempre.gov.co/QuienesSomos/Paginas/Fundamentos-Tecnicos.aspx>
 178. Ministerio de la Protección Social, Programa de Apoyo a la Reforma de Salud, Universidad Nacional de Colombia, Instituto de Investigaciones Públicas. Guía para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. In: Scripto Ltda, editor. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública Tomo I. Bogotá, D.C.; 2007. p. 226.
 179. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Bogotá; 2013. p. 623.
 180. Ministerio de Salud. Por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana. Resolución número 412 de 2000 Colombia; 2000 p. 6.
 181. Secretaría distrital de salud de Bogotá D.C., Asociación bogotana de obstetricia y ginecología (Asbog). Guía de control prenatal y factores de riesgo. Bogotá, D.C.: Alcaldía Mayor de Bogotá; p. 36.
 182. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Jan;21(1):9–23.
 183. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MMJ, Ris-Stalpers C, Bossuyt PMM, van der Post JAM, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012 Jun;119(7):778–87.
 184. Departamento Nacional de Planeación. Plan nacional de desarrollo 2014-2018. Villamizar Camargo CE, Forero Ospina AP, editors. Bogotá, D.C.: Departamento Nacional de Planeación; 2015. 550 p.
 185. Gaviria A, Muñoz N, Ruiz F, Ospina M, Uriquijo L, Arias J, et al. Plan Decenal de Salud Pública [Internet]. Ministerio de salud Colombia; 2013 p. 1–237. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/Plan Decenal - Documento en consulta para aprobación.pdf>
 186. PetitClerc C, Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *Clin Chim Acta.* 1987 Dec;170(2-3):S1–11.
 187. American College of Obstetricians and Gynecologists. Definition of Term Pregnancy - ACOG. *Obs Gynecol* [Internet]. 2013 [cited 2015 Mar 16];122:1139–40. Available

- from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Definition-of-Term-Pregnancy>
188. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. Bogotá; 2013. p. 512.
 189. Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM, Prentice AM. Food intake and the menstrual cycle: a retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol Behav.* 1995 Dec;58(6):1067–77.
 190. Fujimoto VY, Clifton DK, Cohen NL, Soules MR. Variability of serum prolactin and progesterone levels in normal women: the relevance of single hormone measurements in the clinical setting. *Obstet Gynecol.* 1990 Jul;76(1):71–8.
 191. Wilson PWF, Zech LA, Gregg RE, Schaefer EJ, Hoeg JM, Sprecher DL, et al. Estimation of VLDL cholesterol in hyperlipidemia. *Clin Chim Acta.* 1985 Oct;151(3):285–91.
 192. Salud OM de la. La salud de los jóvenes: un desafío para la sociedad. Informe de un grupo de estudio de la OMS acerca de los jóvenes y la salud para todo en el año 2000. Ginebra: OMS; 1986. p. 134.
 193. Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *Clin Chim Acta.* 1987 Dec;170(2-3):S13–32.
 194. Conover W. Practical nonparametric statistics. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1980.
 195. Stasinopoulos DM, Rigby RA. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. *J Stat Softw.* 2007;23(7):46.
 196. World Health Organization. WHO Child Growth Standards. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development [Internet]. Geneva, Switzerland; 2006. 336 p. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf
 197. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122–31.
 198. Quinton ND, Laird SM, Okon MA, Li TC, Smith RF, Ross RJ, et al. Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci.* 1999 Jan;56(1):16–9.
 199. Garcés MF, Vallejo SA, Sanchez E, Palomino-Palomino MA, Leal LG, Ángel-Muller E, et al. Longitudinal analysis of maternal serum Follistatin concentration in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Aug;83(2):229–35.
 200. Poveda NE, Garcés MF, Ruiz-Linares CE, Varón D, Valderrama S, Sanchez E, et al. Serum Adipsin Levels throughout Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Sci Rep.* 2016;6:20073.
 201. Ahrens K, Mumford SL, Schliep KC, Kissell KA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, et al. Serum leptin levels and reproductive function during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Mar;210(3):248.e1–9.
 202. Fattah C, Barry S, O'connor N, Farah N, Stuart B, Turner MJ. Maternal leptin and body composition in the first trimester of pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Apr;27(4):263–6.
 203. van der Wijden CL, Delemarre-van der Waal HA, van Mechelen W, van Poppel MNM. The concurrent validity between leptin, BMI and skin folds during pregnancy and the year after. *Nutr Diabetes.* 2013 Jan;3:e86.

204. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med*. 2004 Jan;42(7):692–7.
205. Lippi G, Albiero A, Montagnana M, Salvagno GL, Scevarolli S, Franchi M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab*. 2007 Jan;53(3-4):173–7.
206. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Nov 1;123(1):46–51.
207. Herrera JA, Moreno CH. Comportamiento gráfico de la presión arterial diastólica durante el embarazo en gestantes con riesgo de preeclampsia. [Internet]. *Colombia Médica*. 2000 [cited 2016 May 3]. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/168/171>
208. Nagashima T, Li Q, Clementi C, Lydon JP, DeMayo FJ, Matzuk MM. BMPR2 is required for postimplantation uterine function and pregnancy maintenance. *J Clin Invest*. 2013 May 8;123(6):2539–50.
209. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*. 2005 Nov;117(2):104–11.
210. Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, Park YW, Kim YH. Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Aug;98(2):105–9.
211. Maguire PJ, Power KA, O’Higgins AC, Jackson S, Harley R, le Roux CW, et al. Maternal C-reactive protein in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Oct;193:79–82.
212. Kalhan S, Rossi K, Gruca L, Burkett E, O’Brien A. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest*. 1997 Oct 1;100(7):1775–81.
213. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1660–8.
214. Jørgensen LGM, Schytte T, Brandslund I, Stahl M, Petersen PH, Andersen B. Fasting and post-glucose load--reference limits for peripheral venous plasma glucose concentration in pregnant women. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Feb;41(2):187–99.
215. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Dec 23;38(Supplement_1):S8–16.
216. Rached de Paol i I, Azuaje Sánchez A, Henríquez Pérez G. Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. *An Venez Nutr. Fundación Bengoa*;15(1):11–7.
217. Bartels Å, Egan N, Broadhurst DI, Khashan AS, Joyce C, Stapleton M, et al. Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol*. 2012 Nov;32(8):747–52.
218. Ywaskewycz Benítez LR, Bonneau GA, Castillo Rascón MS, Lorena López D, Pedrozo WR. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol. Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología*; 2010;75(4):227–33.
219. Emet T, Ustüner I, Güven SG, Balık G, Ural UM, Tekin YB, et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Jul;288(1):49–55.

220. Mukherjee M. Dyslipidemia in Pregnancy [Internet]. American College of Cardiology. 2014 [cited 2016 May 18]. p. 1. Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2014/07/18/16/08/dyslipidemia-in-pregnancy>
221. Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development--a review. *Placenta*. 2002 Apr;23 Suppl A:S9–19.
222. DuPlessis HM, Bell R, Richards T. Adolescent pregnancy: understanding the impact of age and race on outcomes. *J Adolesc Health*. 1997 Mar;20(3):187–97.
223. Treffers PE, Olukoya AA, Ferguson BJ, Liljestrand J. Care for adolescent pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Nov;75(2):111–21.
224. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):342–9.
225. Thame MM, Fletcher HM, Baker TM, Jahoor F. Comparing the glucose kinetics of adolescent girls and adult women during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2010 Mar;91(3):604–9.
226. Guidi GC, Salvagno GL. Reference intervals as a tool for total quality management. *Biochem Medica*. 2010;20(2):165–72.
227. Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med*. 2012 May;50(5):807–12.
228. Ceriotti F, Henny J, Queraltó J, Ziyu S, Özarda Y, Chen B, et al. Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and γ -glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Nov;48(11):1593–601.
229. World Health Organization. BMI classification [Internet]. [cited 2016 May 19]. p. 1. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
230. Zhu L, Wigle D, Hinek A, Kobayashi J, Ye C, Zuker M, et al. The endogenous vascular elastase that governs development and progression of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats is a novel enzyme related to the serine proteinase adipsin. *J Clin Invest*. 1994 Sep;94(3):1163–71.
231. Murray I, Sniderman AD, Cianflone K. Enhanced triglyceride clearance with intraperitoneal human acylation stimulating protein in C57BL/6 mice. *Am J Physiol*. 1999 Sep;277(3 Pt 1):E474–80.
232. van den Hoek AM, Heijboer AC, Voshol PJ, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EPM, et al. Chronic PYY3-36 treatment promotes fat oxidation and ameliorates insulin resistance in C57BL6 mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Jan;292(1):E238–45.
233. Saleh J, Al-Riyami HDS, Chaudhary TA, Cianflone K. Cord blood ASP is predicted by maternal lipids and correlates with fetal birth weight. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jun;16(6):1193–8.
234. Li S-H, Huang H-L, Chen Y-H. Ovarian steroid-regulated synthesis and secretion of complement C3 and factor B in mouse endometrium during the natural estrous cycle and pregnancy period. *Biol Reprod*. 2002 Feb;66(2):322–32.
235. Sadowski K, Zwirska-Korczala K, Kuka D, Kukla M, Budziszewska P, Zebaty A, et al. Acylation stimulating protein is associated with pregnancy weight gain. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Sep;59 Suppl 4:33–43.
236. Dani C, Bertrand B, Bardon S, Doglio A, Amri E, Grimaldi P. Regulation of gene expression by insulin in adipose cells: opposite effects on adipsin and glycerophosphate dehydrogenase genes. *Mol Cell Endocrinol*. 1989 May;63(1-

- 2):199–208.
237. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. *Science*. 1987 Jul 24;237(4813):405–8.
238. Flier JS, Lowell B, Napolitano A, Usher P, Rosen B, Cook KS, et al. Adiponin: regulation and dysregulation in obesity and other metabolic states. *Recent Prog Horm Res*. 1989 Jan;45:567–80; discussion 580–1.
239. Lowell BB, Flier JS. Differentiation dependent biphasic regulation of adiponin gene expression by insulin and insulin-like growth factor-1 in 3T3-F442A adipocytes. *Endocrinology*. 1990 Dec;127(6):2898–906.
240. Miner JL, Byatt JC, Baile CA, Krivi GG. Adiponin expression and growth in rats as influenced by insulin and somatotropin. *Physiol Behav*. 1993 Aug;54(2):207–12.
241. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* [Internet]. 1993 Feb;132(2):879–87.
242. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1677–85.
243. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Wiser A, Schiff E, et al. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *J Perinatol*. 2007 Feb;27(2):77–81.
244. Ahlsson F, Diderholm B, Ewald U, Jonsson B, Forslund A, Stridsberg M, et al. Adipokines and their relation to maternal energy substrate production, insulin resistance and fetal size. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 May;168(1):26–9.
245. Grattan DR, Ladyman SR, Augustine RA. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav*. 2007 Jul 24;91(4):366–74.
246. Augustine RA, Grattan DR. Induction of central leptin resistance in hyperphagic pseudopregnant rats by chronic prolactin infusion. *Endocrinology*. 2008 Mar;149(3):1049–55.
247. Lu H, Gauvreau D, Tom F-Q, Lapointe M, Luo XP, Cianflone K. Inflammatory markers and adipokines alter adipocyte-derived ASP production through direct and indirect immune interaction. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Apr;121(4):194–200.
248. Wolf HJ, Ebenbichler CF, Huter O, Bodner J, Lechleitner M, Föger B, et al. Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *Eur J Endocrinol*. 2000 Jun;142(6):623–9.
249. TAKESHITA A, KONDO T, OKADA T, KUSAKABE KT. Elevation of adiponin, a complement activating factor, in the mouse placenta during spontaneous abortion. *J Reprod Dev*. 2010 Oct;56(5):508–14.
250. Wirstlein P, Mikołajczyk M, Skrzypczak J. Assessment of the transcription levels for the complement activation control system in eutopic endometrium in women with two or more consecutive miscarriages of unknown etiology. *Folia Histochem Cytobiol*. 2010 Sep 30;48(3):328–32.
251. Takeshita A, Kusakabe KT, Hiyama M, Kuniyoshi N, Kondo T, Kano K, et al. Dynamics and reproductive effects of complement factors in the spontaneous abortion model of CBA/JxDBA/2 mice. *Immunobiology*. 2014 May;219(5):385–91.

252. Rasmussen LG, Lykke JA, Staff AC. Angiogenic biomarkers in pregnancy: defining maternal and fetal health. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2015 Aug;94(8):820–32.
253. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2013 Apr;3(2):124–32.
254. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008 Jan;87(8):837–42.
255. Aggarwal PK, Chandel N, Jain V, Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2011 Mar 31;26(4):236–41.
256. Vatten LJ, Eskild A, Nilsen TIL, Jeansson S, Jenum PA, Staff AC. Changes in circulating level of angiogenic factors from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Mar;196(3):239.e1–6.
257. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Nov;22(11):1021–38.
258. Koçyigit Y, Atamer Y, Atamer A, Tuzcu A, Akkus Z. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Nov;19(5):267–73.