



Comparación del nivel de marcadores inmunológicos entre recién nacidos con bajo peso de madres hipertensas y no hipertensas

Palabras clave:
Hipertensión materna,
preeclampsia,
bajo peso al nacer,
inmunoglobulinas,
sistema de
complemento.

Key words:
*Maternal hypertension,
preeclampsia,
low birth weight,
immunoglobulins,
complement system*

* Unidad de
Investigaciones
Biomédicas.
Universidad de
Ciencias Médicas de
Villa Clara, Cuba.

Correspondencia:
Dra. Lay Salazar
Torres
CMF 23-3. Calle 3a
entre 14 y
Circunvalación
Reparto Escambray,
Santa Clara, Villa
Clara, Cuba.
Tel: 205281
E-mail: lays@ucm.vcl.sld.cu

Recibido:
02/06/2014.
Aceptado:
14/08/2014.

RESUMEN

Introducción: Los trastornos hipertensivos del embarazo se consideran los mayores contribuidores del bajo peso al nacer y de la morbilidad materna, fetal y neonatal. **Objetivo:** Nos propusimos comparar los niveles de las inmunoglobulinas M, G, A y proteínas C3 y C4 del sistema de complemento en sangre del cordón umbilical en 60 recién nacidos con bajo peso. **Material y método:** El total de muestras se dividió en 2 grupos; en el primero, se incluyeron 30 nacidos de madres hipertensas y en el segundo, 30 de madres no hipertensas. Las cuantificaciones se realizaron a partir del suero utilizando un método turbidimétrico cuantitativo. **Resultados:** En ambos grupos se obtuvieron valores mínimos de IgM e IgA y las proteínas del complemento resultaron 50% de los niveles reportados para el adulto. Los valores de IgM fueron mayores en el grupo de madres hipertensas, pero sin diferencias significativas entre los grupos. **Conclusiones:** Aunque los marcadores inmunológicos en recién nacidos con bajo peso no mostraron diferencias significativas atendiendo al grupo de madres hipertensas y no hipertensas, en la actualidad son consideradas las causas inmunológicas como una de las teorías más acertadas en la etiología de la preeclampsia.

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive disorders of pregnancy are considered major contributors to low birth weight and maternal, fetal and neonatal morbid-mortality. **Aim:** To compare the levels of M, G, A immunoglobulins and complement system proteins C3 and C4 in blood samples from umbilical cord in 60 underweight newborns. **Material and method:** Samples were divided into two groups; the first one included 30 newborn to hypertensive mothers and the second one, 30 born to non-hypertensive mothers. Assessments were carried out in serum samples using a quantitative turbidimetric method. **Results:** Both groups showed minimal values of IgM and IgA, and complement system proteins were 50% of the reported values in adults. IgM values were highest in the group that included hypertensive mothers, but without statistical difference. **Conclusions:** Though immunological markers in underweight newborns did not show significant differences regarding groups of hypertensive and non-hypertensive mothers, immunological causes are currently considered one of the most successful theories in the etiology of preeclampsia.

INTRODUCCIÓN

El embarazo es una situación fisiológica en la que ocurren grandes cambios destinados a crear un ambiente materno favorable al desarrollo del feto, en cuya génesis participan tanto el organismo materno como la unidad fetoplacentaria. Como resultado de estas modificaciones hormonales, metabólicas, inmunológicas y otras, durante la gestación pueden agravarse algunas afecciones previas, se facilita el inicio de otras o aparecen situaciones que son propias del embarazo, tal es el caso de los trastornos hipertensivos del embarazo.¹

La hipertensión durante el embarazo es causa frecuente de partos pretérmino y bajo peso al nacer, en donde el producto de la gestación se afecta tanto por la enfermedad como por los medicamentos necesarios para su control.² Es una de las complicaciones médicas más frecuentes, que eleva significativamente la incidencia de mortalidad y morbilidad materno-fetal; es la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación debido a sus múltiples complicaciones.^{1,3-6}

En la etiología de la preeclampsia-eclampsia se plantean varias teorías. Algunas de las más difundidas son el desequilibrio entre prostaci-

clina y tromboxano, el papel del óxido nítrico, la susceptibilidad genética, causas inmunológicas, alteración en la reactividad vascular y el riego sanguíneo, disminución del volumen vascular y la filtración glomerular, entre otras.^{1,3,4,7} La inmunología participa muy probablemente en la alteración de la implantación placentaria y en la alteración de los factores circulantes con capacidad de hiperactivar el endotelio.⁸

El recién nacido de bajo peso (RNBP) es el niño que nace con cifras inferiores a los 2,500 g; de ellos, 40 a 70% son prematuros. Ésta es una de las causas principales de la mortalidad infantil y perinatal. El peso al nacer es el determinante más importante de las posibilidades de un recién nacido (RN) de experimentar un crecimiento y desarrollo satisfactorios; por eso, actualmente, la tasa de RNBP se considera como un indicador general de salud, constituye una preocupación mundial y es más frecuente en los países subdesarrollados.^{9,10}

Los RNBP son más susceptibles a las infecciones y más vulnerables ante diversas afecciones perinatales, lo que se relaciona con su estado inmunológico, nutricional, metabólico, entre otros factores.¹¹ Existe el consenso de que el bajo peso (BP) al nacer se relaciona con la hipertensión arterial en el embarazo.^{12,13} La asociación entre la hipertensión materna y sepsis neonatal ha sido motivo de gran interés y se describe un aumento de las infecciones en los RN de madres hipertensas.¹⁴

Ante la necesidad de conocer el comportamiento de parámetros inmunológicos en RNBP, nos propusimos determinar si los niveles de inmunoglobulinas M, G y A, así como las proteínas C3 y C4 del sistema del complemento en sangre de cordón umbilical en recién nacidos con bajo peso nacidos de madres con hipertensión durante el embarazo difieren de los controles sin hipertensión materna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrolló una investigación analítica de casos y controles en niños con bajo peso al nacer, en el Laboratorio de Investigación Diagnóstico Molecular de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de Villa Clara.

De un universo de 5,275 nacidos vivos en el Hospital Universitario Gineco-Obstétrico «Mariana Grajales» de Santa Clara en el año 2012, 297 fueron de bajo peso al nacer (5.63%). A través de un muestreo intencional, se escogió un grupo caso de 30 recién nacidos de madres hipertensas –que representa 10% de los nacidos de bajo peso– y un grupo control, escogido al azar, conformado por igual número de recién nacidos de madres no hipertensas (con momentos de nacimiento cercanos a los pertenecientes al grupo caso). En ambos grupos se

tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

En el total de recién nacidos con bajo peso estudiados, de ambos sexos (28 femeninos y 32 masculinos), se utilizó como muestra el suero obtenido de sangre del cordón umbilical.

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos con bajo peso al nacer, considerándose bajo peso < 2,500 g y muy bajo peso < 1.500 g.
- Tras la información acerca de la importancia de la investigación, las madres accedieron a donar la sangre del cordón umbilical y lo confirmaron por escrito (consentimiento informado).

Criterios de exclusión:

- Hijos de madres seropositivas al VIH o Hepatitis B.
- Hijos de madres fumadoras o alcohólicas.
- Hijos de madres con hipertensión crónica, cardiopatías, diabetes, así como cualquier otra enfermedad crónica no trasmisible.
- Recién nacidos productos de embarazos múltiples.
- Recién nacidos con malformaciones congénitas.
- Recién nacidos con signos clínicos de sepsis o con cualquier proceso infeccioso agudo.
- Muestras en las que se constató la presencia de interferentes analíticos potenciales, tales como suero ictérico, turbidez, lipemia y hemólisis.

Se conformaron dos grupos:

Grupo caso (30 muestras): recién nacidos con bajo peso de madres hipertensas (16 femeninos y 14 masculinos; de ellos, 6 nacimientos a término, 24 pretérmino y ninguno postérmino).

Grupo control (30 muestras): recién nacidos con bajo peso de madres no hipertensas (12 femeninos y 18 masculinos; de ellos 20 nacimientos a término, 10 pretérminos y ninguno postérmino).

Se realizó una revisión detallada de la historia clínica de la madre y del recién nacido, que incluyó antecedentes patológicos familiares, edad materna, antecedentes obstétricos desfavorables (periodo intergenésico corto, bajo peso en embarazos anteriores, mortinato o mortineonato anterior, hipertensión arterial crónica o hipertensión gestacional anterior, embarazo múltiple), antecedentes patológicos personales, evolución del embarazo actual, presencia de patologías asociadas a la gestación (anemia, hipertensión arterial, infección cervicovaginal, infección

urinaria, asma bronquial, diabetes mellitus) y patologías propias del embarazo (retardo del crecimiento fetal, rotura prematura de membranas, embarazo múltiple, hipertensión gestacional, placenta previa, diabetes gestacional), evolución del embarazo, datos del parto y del recién nacido (peso, talla, CC, CT, color de la piel, complicaciones), aplicación de técnicas invasivas, estudios complementarios (leucogramas, glucemias, hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, Rx de tórax, etcétera), uso de antibióticos y estadía hospitalaria. Los hallazgos en las historias clínicas se resumieron en un modelo diseñado para este fin (recolección de datos).

Se consideró hipertensión arterial inducida por el embarazo a la presencia de niveles iguales o mayores de 140/90 mmHg luego de las 20 semanas de gestación en no menos de dos oportunidades. Preeclampsia fue considerada cuando a esos altos valores tensionales se agregaba proteinuria persistente ($> 0.3 \text{ g/L}$ en orina de 24 h), y eclampsia si a los hallazgos anteriores, se sumaba la presencia de convulsiones.

Otra variable analizada:

Edad gestacional en el momento del parto: < de 37 semanas (pretérmino); de 37 a 42 semanas (a término) y postérmino más de 42 semanas.

La cuantificación de las IgM,¹⁵ IgG,¹⁶ IgA¹⁷ y de las proteínas C3¹⁸ y C4¹⁹ del complemento se efectuó a partir de suero en el analizador de química clínica Hitachi del Laboratorio Clínico del Hospital «Arnaldo Milián Castro» con reactivos de calidad analítica procedentes de la firma Futura System S.r.l - ITALY. En la determinación de los cinco parámetros se utilizó un método turbidimétrico cuantitativo que tiene como principio la aglutinación que ocurre cuando se mezcla el antisuero con las muestras que contienen la proteína objeto de estudio. La aglutinación causa una turbiedad cuya absorbancia es directamente proporcional a la concentración de dicho parámetro. Como control se empleó el reactivo IMT CONTROL específico para tales determinaciones.

Procesamiento y análisis de datos:

Con toda la información recogida se creó una base para el procesamiento y análisis de datos en el programa estadístico SPSS versión 18 para Windows, determinándose mediante la estadística descriptiva la media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se aplicó el test de Shapiro Wilk para conocer la normalidad de los datos; como no seguían una distribución gaussiana ($p < 0.05$), se aplicaron pruebas no paramétricas, específicamente,

el test de Mann-Whitney para la comparación entre grupos. La significación se consideró para valores de p menores de 0.05.

La investigación fue diseñada teniendo en cuenta las normas éticas para la investigación científica en muestras de origen humano y considerando las particularidades de las investigaciones con embarazadas y recién nacidos,²⁰ el protocolo y consentimiento informado para el estudio fueron aprobados por el Comité de Ética de la institución. A las madres que participaron se les explicó el protocolo y los objetivos del estudio y se les proporcionó un modelo de consentimiento informado acerca del uso que se daría a su muestra sanguínea.

RESULTADOS

El cuadro I muestra los estadísticos descriptivos ($X \pm DS$) de las variables inmunológicas analizadas: inmunoglobulinas M, G y A en recién nacidos con bajo peso de madres hipertensas y normotensas.

Al comparar las variables se observa un ligero aumento en los valores de IgG e IgM en los recién nacidos con bajo peso de madres hipertensas.

Los niveles de las proteínas C3 y C4 del complemento en RNBP de madres hipertensas y normotensas se muestran en el cuadro II, reflejando una ligera disminución de C3 y un discreto aumento de C4 en el primer grupo.

Los valores de las inmunoglobulinas M, G y A y las proteínas C3 y C4 del complemento en ninguno de los grupos difiere de los valores normales referidos (sujetos sanos) en el juego de reactivos utilizado para las determinaciones. No se encontraron diferencias significativas al comparar estadísticamente las medianas de los parámetros inmunológicos estudiados entre los grupos de recién nacidos (Mann-Whitney, $p > 0.05$).

Cuadro I. Comparación de grupos según variables inmunológicas: inmunoglobulinas M, G y A en recién nacidos con bajo peso.

| | Grupo caso (n = 30) | Grupo control (n = 30) | Significación (p) |
|-----------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|
| IgM (X ± DS) (g/L) | 0.119 ± 0.214 | 0.080 ± 0.040 | 0.674 |
| IgG (X ± DS) (g/L) | 9.847 ± 1.135 | 9.139 ± 2.027 | 0.367 |
| IgA (X ± DS) (g/L) | 0.010 ± 0.003 | 0.010 ± 0.002 | 0.761 |

Cuadro II. Comparación de grupos según variables inmunológicas: proteínas C3 y C4 del complemento en recién nacidos con bajo peso.

| | Grupo caso (n = 30) | Grupo control (n = 30) | Significación (p) |
|----------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|
| C3 (X ± DS) (g/L) | 0.784 ± 0.137 | 0.837 ± 0.072 | 0.078 |
| C4 (X ± DS) (g/L) | 0.116 ± 0.033 | 0.111 ± 0.015 | 0.188 |

DISCUSIÓN

La hipertensión durante el embarazo es la complicación médica más común de la gestación (7-10%), es un reto médico permanente y su manejo difiere del resto de la HT en la mujer no embarazada.²¹⁻²³

La preeclampsia se reconoce actualmente como una enfermedad provocada por un fenómeno de inadaptación inmunitaria de la madre al conceptus fetal. La unidad fetoplacentaria contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped y que, se supone, son los responsables de desencadenar todo el proceso inmunológico que provocaría el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad. En la preeclampsia, el sistema reticulendoendotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a la circulación materna y se forman, entonces, inmunocomplejos que se depositan finalmente en los pequeños vasos sanguíneos y provocan daño vascular y activación de la coagulación con nefastas consecuencias para todo el organismo.⁸

El sistema inmune del neonato es inmaduro, pero en los prematuros todos sus mecanismos de defensa son más rústicos. La inmunidad específica muestra una disminución de IgG, que es de transferencia materna, con mínima cantidad de IgA e IgM. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pretérmino precisa, con procedimientos invasivos múltiples asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta; a ello se añade una respuesta limitada, que compromete su pronóstico.^{9,11,24-27}

En el presente trabajo se obtuvieron valores mínimos de IgM e IgA y las proteínas del complemento resultaron 50% de los niveles reportados para el adulto, similar a lo reportado por nuestro equipo de investigación en estudios realizados en niños sanos,^{26,28} comprobándose la inmadurez del sistema inmune del recién nacido, lo que puede incrementar la incidencia y gravedad de las infecciones.^{9,11,14}

En el grupo de recién nacidos de madres hipertensas, la IgM resultó discretamente aumentada, aunque no estadísticamente significativa, lo que podría estar en relación con la fisiopatología inmunológica que causa los trastornos hipertensivos en el embarazo. En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas en la gestante. Con relación al compromiso de la inmunidad humoral, se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y de las fracciones del complemento C3 y C4. La elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que sugiere que la elevación observada en la fase aguda se presenta por efecto de la preeclampsia.^{8,25}

Los niveles de las proteínas del complemento C3 y C4 han sido también reportados por diferentes autores.^{28,29} Al comparar estos valores con los obtenidos en nuestra investigación, se observa que en el caso de la proteína C3, los niveles son ligeramente más bajos en los recién nacidos de madres hipertensas, y para la proteína C4, discretamente aumentados, aunque en ningún caso encontramos diferencias significativas.

Se describe un aumento de las infecciones en los recién nacidos de madres hipertensas. El estado precario del intercambio gaseoso a nivel de la unidad fetoplacentaria como consecuencia de la enfermedad favorece la aparición de gérmenes anaeróbicos.¹⁴ El incremento en la frecuencia de las infecciones en el neonato se relaciona con una mayor severidad de la hipertensión en la madre. Dentro de la morbilidad neonatal, las infecciones se encuentran en segundo lugar en frecuencia. El predominio de las infecciones de inicio temprano (connatales) ocurre en los neonatos de madres hipertensas. Las infecciones de inicio tardío (adquirido) también predominan en este grupo, hecho atribuible a factores como su prematuridad, BP; enferman más que los de madres no hipertensas, riesgo al que se suman el uso y abuso de antibióticos, alimentación parenteral, uso de catéteres y otros procedimientos invasivos a los que se someten estos infantes, que pueden complicar aún más su evolución.^{24,27-34} En este trabajo encontramos que en el grupo de neonatos productos de madres hipertensas se les aplicaron técnicas invasivas, la realización de diversos estudios complementarios (sobre todo, varios hemocultivos), predomina el uso de antibióticos (en la mayoría de los casos, más de un tipo), así como una larga estadía hospitalaria.

Aun cuando los niveles de las inmunoglobulinas IgM, IgG, IgA y las proteínas del complemento C3 y C4 en sangre del cordón umbilical de los recién nacidos con bajo peso no difieren estadísticamente al comparar los grupos, sí encontramos que los valores de IgM, IgG

y C4 del complemento fueron mayores en el grupo de madres hipertensas, lo cual podría estar relacionado con la etiología de la preeclampsia. Actualmente, las causas inmunológicas son consideradas una de las teorías más acertadas, de manera que aumentar el tamaño de la muestra para estudios posteriores podría corroborar y/o aumentar los conocimientos sobre esta enfermedad, y así trabajar en la prevención, mejorar la calidad de vida y supervivencia de los seres humanos, dadas las expectativas y proyecciones de salud de la provincia y el país.

REFERENCIAS

- Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins G, Clark SL. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF. *Williams Obstetricia*. 22a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA; 2006. pp. 647-692.
- Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
- Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. *Obstetricia*. Santiago de Chile: Ed. Red; 2005. pp. 329-36.
- Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol RO. *Obstetricia y ginecología*. 2a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. pp. 82-94.
- Lindeheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11 (4): 214-25.
- Anuario Estadístico de Salud 2012. Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2013.
- García D. Fisiopatología de la hipertensión arterial. En: Alfonso JP, editor. *Hipertensión arterial en la atención primaria de salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. pp. 99-100.
- Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque endocrino-inmunológico. Parte I. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2007; 23 (4).
- Valdez Martín S, Gómez Vasallo A. Recién nacido. Generalidades. Definiciones básicas. En: Temas de Pediatría. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
- Rojo Concepción M. Mortalidad del niño en Cuba: Evolución y situación actual. En: Pediatría I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. pp. 18-25.
- Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, Baker C et al. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2005. pp. 87-210.
- San José Pérez DM, Mulet Bruzón BI, Rodríguez Noda O, Legrá García M. Factores maternos relacionados con el bajo peso al nacer. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2011; 37 (4): 489-501.
- Asunción V, Alonso RM, Ballesté I, Muñiz M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2011; 37 (1): 24-29.
- Rosserberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol*. 2008; 32 (3): 219-224.
- Futura System S.r.l. Immunoglobulin M IMT. Quantitative Immuno-turbidimetric Method [Internet]. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 December 2009]. Available in: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgM%20%20%20IM003.pdf>
- Futura System S.r.l. Immunoglobulin G IMT. Quantitative Immuno-turbidimetric Method [Internet]. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 December 2009]. Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgG%20%20%20IM001.pdf>
- Futura System S.r.l. Immunoglobulin A IMT. Quantitative Immuno-turbidimetric Method [Internet]. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 December 2009]. Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgA%20%20%20%20IM002.pdf>
- Futura System S.r.l. C3 Complement IMT. Quantitative Immuno-turbidimetric Method [Internet]. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 December 2009]. Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C3%20COMPLEMENT%20%20%20IM004.pdf>
- Futura System S.r.l. C4 Complement IMT. Quantitative Immuno-turbidimetric Method [Internet]. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 December 2009]. Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C4%20COMPLEMENT%20%20IM005.pdf>
- Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5^o reforma, aprobada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. En: Fernando Lolas S, Álvaro Quezada S, editores. *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas*. Chile: Serie Publicaciones; 2003. pp. 21-34.
- Pérez D, Alfonso JP. HTA en grupos especiales. En: Alfonso JP, editor. *Hipertensión arterial en la atención primaria de salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. pp. 252-253.
- Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. *Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2008; 22 (3): 559-567.
- Siza JE. Risk factors associated with low birth weight of neonates among pregnant women attending a referral hospital in northern Tanzania. *Tanzan J Health Res*. 2008; 10 (1): 1-8.
- Rellán Rodríguez S, García de Ribera C, Paz Aragón García M. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría AEP: Neonatología*. Cap. 8. pp. 68-77. Protocolos actualizados al año 2008. Citado en: www.aeped.es/protocolos/
- Ashwood ER, GI Knight. Disorders of pregnancy. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editores. *Tietz. Fundamentals of clinical chemistry*. 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. pp. 802-824.
- Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Gómez Hernández T, Pérez de Alejo L, Molina Hernández O R. Niveles de inmunoglobulinas y complemento en recién nacidos sanos de Villa Clara, Cuba. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2011; 30 (3): 107-111.
- Jiménez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. En: Cruz-Hernández M. *Tratado de pediatría*. Vol. 1. 9a Edición. Madrid: Ed. Egon; 2006. pp. 69-77.
- Bequer Mendoza LC, Gómez Hernández T, Salazar Torres L, Molina Hernández O, Heredia Ruiz D, Hernández Moreno V. Valores de referencia de proteínas del complemento en recién nacidos, niños y adultos sanos cubanos. *MedLab*. 2011; 3 (4): 4-9.
- Kricker LJ. Principles of immunochemical techniques. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz. Fundamentals of clinical chemistry*. 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008. pp. 155-170.
- Anathe CV, Basso O. Impact of pregnancy induced-hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *J Epidemiology*. 2010; 21 (3): 118-123.

31. Bertoglia FP, Rivas PA, Navarrete RP, Castro ML, Acurio JJ, Escudero OC. Resultados clínicos y perinatales de los embarazos con hipertensión arterial en un hospital de referencia de la VIII región de Chile. *Rev Chilena Obstet Ginecol.* 2010; 75 (3): 162-171.
32. Suárez JA, Gutiérrez M, Cairo V. Comportamiento materno y perinatal de un grupo de gestantes con preeclampsia grave. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2009; 35 (3): 138-153.
33. Nesterenko TH, Aly H. Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. *Am J Perinatol.* 2009; 26 (3): 191-198.
34. Suárez JA, Gutiérrez M, Cabrera MR, Corrales A, Salazar ME. Predictores de la preeclampsia-eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2011; 37 (2).