

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**DETERMINACION DE LA RESPUESTA TH1/TH2
EN EMBARAZADAS NORMOTENSAS
Y MUJERES CON PREECLAMPSIA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA**

**P R E S E N T A :
DR. RODRIGO AYALA YANÉZ**

**PROFESOR TITULAR :
DR. ROBERTO AHUED AHUED**

**T U T O R E S :
DR. CESAR A. HERNANDEZ GUERRERO
DR. TOMAS HERRERIAS CANEDO**



MEXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorización de tesis: "Determinación de la respuesta TH1/TH2 en embarazadas normotensas y mujeres con preeclampsia" (Registro No. 06091).

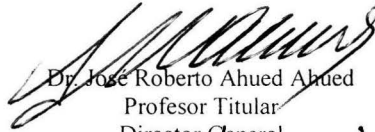


Dr. Rubén Bolaños Ancona
Director de Enseñanza

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA



Dr. José Roberto Ahued Ahued
Profesor Titular
Director General



Dr. Cesar Hernández Guerrero
Tutor de Tesis

Dr. Tomás Herreroías Canedo
Tutor de Tesis



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

A mi Papá; por que todo lo que soy fue gracias a tu ejemplo, cariño y dedicación.

A mi Mamá; por siempre estar conmigo y darme todo tu amor.

A Bernardo; mi hermano adorado, por toda tu enseñanza y cariño.

A Abuelita Maruja y Abuelito Polo; por todo el cariño que me han dado.

A mi Abuelito Luís; por tu afecto y ejemplo de disciplina y tenacidad.

A todos mis Amigos, Profesores y Compañeros.

A las pacientes del INPer.

A Maricarmen; el amor de mi vida; someday...

-Indice-

Tema	Página
Marco Teórico.....	1
• Hallazgos Clínicos.....	1
• Hipertensión Gestacional	3
• Preeclampsia	3
• Eclampsia	6
• Hallazgos Patológicos	7
• Angiotensina y factores endoteliales	11
• Teorías de la etiopatogenia de la preeclampsia	13
• Inmunología y Preeclampsia	15
• Hipótesis unificadora	22
Justificación	23
Objetivo General	23
Objetivos específicos	23
Hipótesis	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Metodología	25
• Proyecto	27
• Cuantificación de citocinas IFN-gamma, TNF-alfa	27
• Análisis de datos	28
Resultados.....	28
• Grupos de estudio	28
(Tabla 1)	29
• Cifras tensionales	31
(Tabla 2).....	32
(Tabla 3).....	33
• Determinaciones de citocinas	34
(Tabla 4).....	35

-Índice (continuación)-

Discusión	36
Conclusión	42
Bibliografía	43

Marco Teórico

La preeclampsia es la enfermedad hipertensiva del embarazo más frecuente, afectando 7 a 10% de las mujeres gestantes, es responsable del 18% de muertes maternas tan solo en los Estados Unidos de América (EE.UU.); Al nivel internacional se habla de entre 50,000 a 76,000 muertes anuales. Se ha observado que en países, en vías de desarrollo puede llegar a tener un impacto de hasta un 4.4% de todos los embarazos, alcanzado cifras de hasta un 18% en ciertas poblaciones africanas (1,2).

De acuerdo a las estadísticas del Centro Nacional de estadísticas de Salud en los Estados Unidos de Norteamérica, en 1998 la hipertensión gestacional era el factor de riesgo más común dentro del embarazo. (3).

Hallazgos Clínicos

Actualmente la manera en que el embarazo complica o incita el estado hipertensivo es desconocida, siendo uno de los problemas más comunes y graves en obstetricia. Varios síndromes y cuadros clínicos han sido formulados con el fin de comprender la etiología y distinguir o clasificar la intensidad de los riesgos dentro de un marco establecido por los hallazgos clínicos de pacientes con Enfermedad Hipertensiva Inducida por el Embarazo (EHIE).

Dentro de estas clasificaciones está la del Programa Nacional de Educación para la Alta Presión Sanguínea (2000), esta define 5 tipos de enfermedades hipertensivas:

1. Hipertensión Gestacional (Previamente conocida como hipertensión inducida por el embarazo o hipertensión transitoria).
2. Preeclampsia.
3. Eclampsia.
4. Preeclampsia superpuesta o hipertensión crónica.
5. Hipertensión crónica.

En esta clasificación se menciona la importancia en la identificación de las alteraciones hipertensivas que van a anteceder al embarazo ya que estas pueden generar un cuadro más complejo y de peor pronóstico.

La hipertensión es diagnosticada cuando la presión arterial es con cifras sistólicas iguales o mayores a 140mmHg y diastólicas iguales o menores a 90mmHg. Este diagnóstico se hace utilizando la fase V de Korotkoff para definir la presión diastólica. En la actualidad el edema es un criterio que ya no se utiliza por su amplia presencia en embarazos sanos, lo cual, le resta importancia discriminatoria. En la actualidad un aumento de 30mmHg en la presión sistólica o 15mmHg en la diastólica no es un criterio de diagnóstico pero si son pacientes que van a ameritar una vigilancia estrecha. (4).

Hipertensión gestacional.

El diagnóstico de este trastorno está basado en el hallazgo de la hipertensión antes descrito junto con el hecho de ausencia de proteinuria. Un criterio importante es la ausencia de antecedentes hipertensivos a lo largo del embarazo. Esta alteración recibe el nombre de hipertensión transitoria si no existe el desarrollo de preeclampsia a lo largo del embarazo y las cifras tensionales regresan a la normalidad 12 semanas después del evento obstétrico. Cabe la posibilidad de desarrollar otras características clínicas como dolor epigástrico, trombocitopenia y cefalea que pudieran influir en el manejo. Ante la presencia de esta alteración es necesaria su vigilancia aunque no exista proteinuria, debido a que está reconocida su evolución a la eclampsia aún en ausencia de este hallazgo. (4)

Preeclampsia.

Esta definida como un síndrome específico del embarazo en donde existe una hipoperfusión de los órganos secundario a un vasoespasmo y activación de factores endoteliales. La proteinuria es un signo importante dentro de la preeclampsia; está descrita como 300mg o más de proteínas en 24 horas o persistencia de 30mg/dL en una muestra al azar (1+ Labstix). El grado de esta proteinuria puede fluctuar a lo largo de 24 h. por ello es necesario establecer el diagnóstico con más de una muestra.

La presencia de proteinuria en conjunto con lesiones y alteraciones de la histología glomerular tienden a desarrollarse en fases avanzadas de las alteraciones hipertensivas asociadas al embarazo. La preeclampsia se vuelve evidente desde el punto de vista clínico, hasta cerca del final de un proceso fisiopatológico que inicia 3 a 4 meses antes del desarrollo de la hipertensión. Entre más aumenten las cifras tensionales o la proteinuria, más concluyente será el diagnóstico de preeclampsia. (4)

Es importante reconocer que los factores de morbilidad y mortalidad aumentan ante la presencia de hipertensión y de proteinuria. La hipertensión sola, puede aumentar 3 veces la incidencia de muerte fetal e incluso el pronóstico es más sombrío si a esta se le agrega la proteinuria. Naeye y Friedman (1979) observaron que el 70% de las muertes fetales en estas pacientes era por la presencia de grandes infartos placentarios en conjunto con abrupcio placentae y tamaño placentario disminuido. (5) La persistencia de proteinuria (2+) con más de 2g en 24 h. es una preeclampsia severa, si además agregamos una presión diastólica superior a los 110mmHg. en donde ya encontraríamos alteraciones renales a nivel glomerular, evidenciado por un aumento en los niveles de creatinina. (4)

El dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho son resultado de una necrosis hepatocelular, isquemia y edema que va a distender la cápsula de Glisson junto con aumento en las enzimas hepáticas son datos que apoyan el diagnóstico de preeclampsia severa y usualmente están presagiando hemorragias e infartos

hepáticos así como una ruptura catastrófica de un hematoma subcapsular. La acción a tomar en estos casos es la interrupción inmediata del embarazo. (5)

La trombocitopenia es característica de una preeclampsia que se está complicando, probablemente causada por una activación plaquetaria y agregación junto con hemólisis microangiopática inducida por un vasoespasma severo. Se puede llegar a observar hemoglobinemia, hemoglobinuria o hiperbilirrubinemia, lo cual es indicativo de enfermedad severa. En cuadros más severos y complicados se puede llegar a observar edema pulmonar, disfunción cardíaca (isquemia coronaria) y retraso en el crecimiento fetal. (4)

La severidad de la Preeclampsia no es algo fácil de determinar ante el hecho de que varias pacientes pueden complicarse súbitamente sin la presencia de todos los criterios necesarios para establecer un diagnóstico definitivo de una preeclampsia severa. La hipertensión no es un criterio confiable debido a que puede haber pacientes con proteinuria mayor a los 300mg/dL y presencia de convulsiones mientras que su presión es de 140/85mmHg y otras pacientes con cifras tensionales de 180/120 sin datos de convulsiones. Los síntomas ayudan a orientar e identificar pacientes con mayor potencial de complicación pero no son una regla estricta.

Dentro de los signos y síntomas más observados en la preeclampsia severa destacan:

- Cefalea.
- Alteraciones visuales.
- Dolor abdominal.
- Oliguria.
- Convulsiones (eclampsia).
- Elevación de la creatinina sérica.
- Trombocitopenia.
- Elevación de las enzimas hepáticas.
- Compromiso del crecimiento fetal.
- Edema pulmonar.

(4)

Eclampsia

La eclampsia es la presencia de convulsiones en una mujer con preeclampsia las cuales no son atribuibles a otras causas. Usualmente estas convulsiones suelen estar precedidas de cefalea y alteraciones visuales. Son de tipo gran mal y pueden suscitarse antes, durante o después del evento obstétrico. (4)

Hallazgos Patológicos

El deterioro y la afección en una serie de órganos parecen ser secundarios a la presencia del vasoespasmo así como de la isquemia, situaciones que caracterizan los cuadros de preeclampsia severa y eclampsia.

- **Cardiovasculares**

Dentro de estos destaca un aumento considerable de la poscarga, la precarga se ve afectada por una hipervolemia secundaria del embarazo. En la presencia de preeclampsia destaca un aumento marcado de las resistencias periféricas y por ende una disminución del gasto cardíaco, en el caso de las pacientes con hipertensión gestacional, aquí el gasto cardíaco está elevado. Dentro de lo que se refiere a volumen sanguíneo, se sabe que en la eclampsia suele haber hemoconcentración, la depleción de fluidos puede ser secundaria a una vasoconstricción generalizada la cual se ve incrementada por la permeabilidad vascular, es por ello que estas pacientes al revertir el vasoespasmo, el volumen que se genera es inmediatamente reemplazado por fluidos lo cual mejora las condiciones generales. (4,6)

- **Hematológicos**

Uno de los hallazgos más comunes es la trombocitopenia, la cual puede llegar a ser tan severa como para poner en riesgo la vida de la paciente. Otros hallazgos

como la prolongación del tiempo de trombina y la disminución de fibrinógeno no son comunes.

La trombocitopenia puede ser inducida de manera aguda por la preclampsia-eclampsia, una vez que se suscita el evento obstétrico, la cuenta plaquetaria tiende a recuperarse en 3 a 5 días. Una trombocitopenia con cuenta plaquetaria menor a $100,000/\mu\text{L}$ es un estadio severo. En estos casos se procede a interrupción del estado grávido ya que la cuenta tiende a disminuir. Su causa parece ser la activación de las plaquetas que resulta en su consumo así como una proliferación de estas a partir de los megacariocitos existentes. Se ha implicado también, la posibilidad de que la presencia de lesiones endoteliales genera una activación de las plaquetas. (4,7)

Dentro de las alteraciones hematológicas encontradas, destaca también la presencia de hemólisis en donde podemos encontrar esquizocitosis, esferocitosis, reticulocitosis y hemoglobinuria, todo esto es secundario a una hemólisis microangiopática además de que se ha demostrado de manera experimental que el vasoespasmo puede generar daño endotelial que activa plaquetas y depósito de fibrina. Las alteraciones en los factores de coagulación son casos aislados y no comunes. (7)

- **Endocrinas**

Dentro de las alteraciones endocrinas que contribuyen al desarrollo de la hipertensión destaca como la renina, angiotensina II y la aldosterona se encuentran disminuidas durante los cuadros de preeclampsia, cosa contraria al embarazo normal. Con esto no debería haber retención de sodio, la cual si hay, posiblemente por el aumento de deoxycorticosterona.

El péptido natriurético auricular se encuentra incrementado en pacientes con preeclampsia, su función dentro de la normalidad es promover la retención de sodio y por ende de líquidos, su mecanismo descansa, principalmente en la inhibición de la aldosterona renina, angiotensina II y vasopresina. (4,8)

- **Riñón.**

Dentro del embarazo normal, el flujo sanguíneo renal así como la filtración glomerular se encuentran incrementados pero en la presencia de preeclampsia, la filtración, así como la perfusión se ven disminuidas. En estos casos encontramos un aumento del ácido úrico; el aumento excede la reducción de la tasa de filtración glomerular y el aclaramiento de la creatinina. Dichas alteraciones, que son tomadas como parámetros para determinar la severidad de la preeclampsia, probablemente sean generadas por las alteraciones intrínsecas secundarias al vasoespasmo. La creatinina puede aumentar hasta 2 a 3mg/dL; la oliguria se considera un hallazgo común en la paciente preclámptica; así también la

disminución del calcio urinario, probablemente debido a un aumento en la reabsorción de este en el túbulo renal. La mayoría de los casos en donde no existió una lesión renal directa, van a tener una recuperación completa de la función renal. Dentro de las alteraciones anatómicas, encontradas en estas pacientes destaca un edema del endotelio capilar glomerular junto con depósitos de material proteináceo que en conjunto pueden bloquear al lumen capilar. En ciertos casos de necrosis tubular, se puede desarrollar una falla renal aguda (oliguria, azotemia y disminución de la filtración de creatinina, con aumento de 1mg/dL cada día en la creatinina sérica). La necrosis cortical renal es rara, pero suele presentarse en pacientes embarazadas y es irreversible. (4,9)

En la búsqueda de la explicación de la preeclampsia, se deben tomar en cuenta que la preeclampsia se presenta con mayor frecuencia en:

1. Pacientes que se exponen por primera vez a vellosidades coriales.
2. Exposición a una sobreabundancia de vellosidades coriales.
3. Enfermedad vascular preexistente.
4. Predisposición genética al desarrollo hipertensión en el embarazo.
5. Antecedente de hipertensión.
6. Diabetes mellitus.
7. Malformaciones uterinas.
8. Enfermedades autoinmunes.

El vasoespasmo es el evento principal que caracteriza a la preeclampsia y eclampsia, la constricción vascular causa una resistencia vascular la cual va a generar la sintomatología característica de este padecimiento. El vasoespasmo en sí puede generar daño endotelial y estos cambios pueden llevar a fugas por donde los constituyentes hemáticos son depositados de manera subendotelial.

Angiotensina y factores endoteliales

Se ha identificado como las pacientes con preeclampsia presentan reactividad a vasopresores de manera temprana dentro de la preeclampsia. En 1973 se identificó una sensibilidad aumentada a la angiotensina II que podía preceder la instauración de hipertensión inducida por el embarazo. (10) Las prostaglandinas, sintetizadas a nivel endotelial parecen disminuir la respuesta vascular, se ha observado que en los casos de preeclampsia hay un aumento importante de tromboxano A₂, disminución de prostaciclina y de prostaglandina E₂ lo cual resulta en una vasoconstricción y sensibilidad aumentada a angiotensina II (11,12). Incluso hay estudios en donde se han hecho observaciones de niveles séricos de las diferentes sustancias involucradas en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, encontrando que en pacientes de raza caucásica, tiende a existir un aumento importante de una variante de angiotensina, la AT T235, cuyo mecanismo e implicación no se encuentran del todo dilucidados. (13).

Retomando los aspectos fundamentales de la fisiología básica de la angiotensina II, esta forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La renina es una

proteasa que cataliza la liberación del decapeptido angiotensina I a partir del angiotensinógeno. Es sintetizada como una preprohormona, ya activa consta de 340 aminoácidos, es almacenada en el aparato yuxtglomerular que en si es un conjunto de células granulares especializadas en las arteriolas eferentes pero principalmente en las aferentes. El control de la secreción de renina está determinado por los baroreceptores renales, la mácula densa y el sistema nervioso simpático así como por una retroalimentación negativa con angiotensina II. Hoy en día se sabe que la mácula densa funciona como un sensor de NaCl y por ende las fluctuaciones en las concentraciones de dicha molécula en el líquido tubular generan alteraciones en las secreciones de renina. Se sabe que el cloro es la señal principal que estimula dicha secreción. Hasta la fecha se desconoce la vía de comunicación entre la mácula densa y las células que constituyen al aparato yuxtglomerular, sin embargo se han estudiado ciertas sustancias, algunas de ellas son constituyentes básicos en la respuesta inflamatoria como las prostaglandinas así como el óxido nítrico. (14)

El angiotensinógeno es el sustrato a partir del cual surge la angiotensina, es sintetizado en el hígado y puede verse incrementado en presencia de estrógenos, particularmente en pacientes embarazadas así como por glucocorticoides. La angiotensina I, derivada del angiotensinógeno tiene poca actividad biológica, es convertida a angiotensina II por acción de la enzima convertasa. La angiotensina II es metabolizada rápidamente (vida media de 1 minuto) y en diferentes tejidos, sus receptores están localizados en las membranas plasmáticas de las células blanco y se dividen en dos subtipos AT1 y AT2. El AT1 pertenece a la

superfamilia de receptores ligados a la proteína G, su activación genera fosfolipasa C y a su vez inositol trifosfato junto con diacilglicerol (DAG), estos van a provocar la movilización de calcio a partir de retículo endoplásmico así como la activación de diversas enzimas, incluyendo a la proteína cinasa C y calcio calmodulina, esto fosforila a las proteínas y genera una respuesta contráctil muscular. Las vías de AT2 aún se encuentran en estudio. (14).

Otra sustancia estudiada hoy en día es el óxido nítrico, aparentemente su disminución puede condicionar la presencia de hipertensión ya que su efecto es caracterizado por una vasodilatación, sin embargo su ausencia no ha sido evidenciada como un prelude a la hipertensión.

Las endotelinas son vasoconstrictores importantes, la endotelina-1 se ve aumentada en pacientes normotensas y niveles aún mayores han sido observados en pacientes con preeclampsia. (4)

Teorías sobre la etiopatogenia de la preeclampsia

La causa o etiopatogenia de la preeclampsia hasta el momento es desconocida; se ha determinado que el factor común de todas estas entidades es una placentación deficiente con alteraciones vasculares que conllevan a una isquemia. El orden de los factores establecidos es primero una implantación anormal, seguida de una vascularización deficiente. El trofoblasto tiene que realizar una invasión del miometrio en donde se va a comprender a las arterias espirales, las

cuales sufren daños endoteliales, junto con la formación de sitios de infarto del sincitiotrofoblasto llevando a la liberación de una serie de moléculas que buscan compensar o son una respuesta directa de las alteraciones presentes (15). La causa que promueve a la placentación deficiente en la preeclampsia es desconocida. Se ha propuesto, en base, a la observación la presencia de diferencias en diversos mecanismos de la respuesta inmunológica entre mujeres sanas y aquellas que llegan a desarrollar preeclampsia.

Estas últimas han sido asociadas a una serie de alteraciones en la respuesta autoinmune citotóxica, la cual, al activar a una serie de moléculas involucradas en este mecanismo pudiesen intervenir en la migración y desarrollo adecuado del trofoblasto (11,16).

Dentro de los antecedentes se debe resaltar que la placenta es el elemento necesario para del desarrollo de dicha enfermedad ya que se ha observado la presencia de preeclampsia en ausencia de embrión, tal es el caso de los embarazos molares, de aquí se deriva la presencia de la placenta con la disfunción de las células endoteliales, plaquetas, factores de la coagulación y el intercambio de volúmenes entre los espacios corporales. (17,18,19) El desarrollo inadecuado del trofoblasto va a traer consigo una serie de alteraciones como una invasión confinada a la decidua, lo cual no permite una comunicación con las arterias espirales, las cuales permanecen sensibles a sustancias vasoactivas (15). Otro punto importante es la baja cantidad de arterias espirales invadidas por

el trofoblasto dentro de esta patología; la hipoxia trofoblástica va a liberar sustancias que pudieran comprometer al mismo endotelio (fibronectina, laminina y factor de von Willebrand). Ante esto se ha observado que durante la preeclampsia las paredes vasculares presentan una mayor proclividad a la activación de la coagulación, disminución de antitrombina III, aumento de sustancias vasoactivas y de tromboxano, aumento de la sensibilidad a angiotensina II y norepinefrina así como aumento de la endotelina. Todos estos son mecanismos activados por una lesión inicial, las cuales conllevan a las alteraciones y situaciones clínicas observadas en pacientes con preeclampsia (4,20).

Inmunología y Preeclampsia

Dentro de las hipótesis establecidas destaca la de la mala adaptación o desbalance inmunológico en donde basados en diversas observaciones se ha determinado la prevalencia de una respuesta tipo TH 1 como generadora de la preeclampsia. Esto se basa en las siguientes observaciones; se ha observado una mayor frecuencia de preeclampsia en pacientes primigestas, e incluso se postula la posibilidad de una respuesta inmune debido a la incidencia de casos en pacientes que cambian de pareja sexual (incidencia del 3% en multiparas con cambio de pareja versus 1.9% en multiparas con la misma pareja) (21). Otra observación es el riesgo de padres de un embarazo preeclámptico tienen 2.5 veces más riesgo de concebir otro embarazo preeclámptico en comparación con hombres sin este antecedente. Observaciones de parejas con práctica de sexo

oral presentan un menor riesgo de desarrollar preeclampsia (44% de un grupo de pacientes con preeclampsia practicaban el sexo oral, comparado con 82% de embarazos con esta práctica y eran sanos) (21). Otras observaciones son la alta incidencia en usuarias de métodos anticonceptivos de barrera, inicio de vida sexual activa a edades avanzadas y la frecuencia aumentada en casos de inseminación artificial (15). Se postula un posible efecto protector. Otro punto de evidencia son los cambios histológicos observados en placentas de pacientes con preeclampsia, los cuales son similares a los descritos en los rechazos agudos a transplantes. El principio del rechazo al transplante alogénico es la inducción de actividad citotóxica por linfocitos T (CD3+/CD8+) y las células asesinas naturales (CD16+/56+) debido al reconocimiento de péptidos asociados y a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I) no observados durante la selección clonal positiva y negativa llevada a cabo en el timo. La actividad citotóxica es llevada a cabo por células T cooperadoras (CD3+/CD4+) quienes ya activadas secretan diversas citocinas (Interleucina (IL)-2, Interferón (IFN)-gamma, Leucotrienos (LT)) que van a promover la proliferación, activación e incremento en la actividad citotóxica de las células efectoras (22,23). El estudio presente plantea que durante la preeclampsia no hay una adecuada adaptación inmunológica o sistémica por lo que el trofoblasto no logra su desarrollo y migración adecuada lo que conduce a isquemia y una perfusión deficiente; por lo que se busca determinar la presencia de algún incremento específico de citocinas o moléculas involucradas en la respuesta autoinmune citotóxica que pudiera tener correlación con las manifestaciones clínicas de la preeclampsia, se busca la respuesta tipo TH1 y TH2 en pacientes normales así como paciente con preeclampsia en

conjunto con manifestaciones clínicas y momentos cruciales en la resolución obstétrica y puerperio. La búsqueda de células y moléculas características de TH1 será en el compartimento periférico materno y retroplacentario con el fin de evidenciar su presencia de la preeclampsia. (24)

Para identificar las moléculas y células características de una respuesta TH-1 y TH-2 se ha identificado a la interleucina 2, interferón gamma e interleucina 12 como respuesta TH1 y la interleucina 4 e interleucina 10 para la respuesta tipo TH2. (25)

Existen varios estudios que evidencian las variaciones en cantidad y calidad de las células y proteínas solubles sintetizadas por varias estirpes celulares implicadas en la regulación de la respuesta inmunológica materna y fetal durante el embarazo. Varios estudios han determinado la presencia de un reajuste dentro de la respuesta inmune materna con el fin de no presentar una aloreactión en contra del producto. Se ha comentado la posibilidad de una activación anormal del sistema inmune secundario a la exposición de algún tejido fetal reconocido como un antígeno (26), para ello es preciso comprender las dos divisiones principales de reacción inmune involucrada en donde se han dividido en TH1 y TH2, siendo la primera caracterizada por IL-2, IFN- γ y linfotóxina (características de la respuesta celular citotóxica) y la segunda por IL-4,5,10 y 13 (aumentan la formación de anticuerpos y respuestas alérgicas, particularmente IgE). Se debe comprender que una respuesta va a contraponerse a la otra, por ejemplo; IL-2 y 12 van a aumentar IFN- γ , mientras que IL-10 disminuye TH-1(4, 27). Partiendo de esta

base, el embarazo se ha caracterizado por una respuesta tipo TH2, motivo que ha generado una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones como el paludismo, toxoplasmosis y tuberculosis, asimismo como una remisión temporal en pacientes con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Observando al producto, parece ser que el trofoblasto invasivo expresa una molécula HLA-G la cual parece mediar un mecanismo en el cual hay una evasión del trofoblasto de la acción citotóxica natural de la pueden ser susceptibles por acción de las células NK, dentro de la invasión endometrial (28). Estas células son capaces de lisar tejido trofoblástico en cultivos, sin embargo en los casos de pacientes con preeclampsia, dicho mecanismo de evasión, generado por HLA-G parece estar alterado y con una menor expresión (29). Esto puede generar una alteración de la invasividad del trofoblasto.

Se ha determinado la concentración de las citocinas antes mencionadas, características de cada respuesta inmune en donde se han observado fluctuaciones en sus concentraciones caracterizando a TH-2 como la respuesta predominante en el embarazo, observando una mayor concentración de sus citocinas en embarazos sanos, de manera contraria, las citocinas que caracterizan a TH2 se han visto aumentadas en pacientes con preeclampsia (26), inclusive se ha determinado que la alteración dentro de la regulación inmunológica se presenta de manera temprana en el embarazo, antes de que la preeclampsia se manifieste (26). El consenso de varios estudios ha llevado al estudio de TH1 y sus fluctuaciones dentro de pacientes con preeclampsia en donde hasta el momento se ha corroborado la presencia de TH-2 para mantener el embarazo, siendo que

alteraciones en el predominio de esta última se ha visto relacionada con pérdidas, abortos y complicaciones en el embarazo.

En un estudio reciente se menciona la posibilidad que exista una respuesta aumentada a angiotensina II en pacientes con preeclampsia, en dicho estudio se habla de la formación de heterodímeros ya que en la preeclampsia no existe ni aumento en los receptores o la concentración de angiotensina II sin embargo su respuesta está aumentada y parece ser que la clave es la formación de heterodímeros de bradicinina y angiotensina I. (30) Solo un estudio previo ha demostrado un aumento en la expresión de RNA mensajero de angotensinógeno, comparando a pacientes con preeclampsia y controles sanas; se encontró una mayor inmunoreactividad de receptores para angiotensinógeno 1 en las capas finas del sincitiotrofoblasto de pacientes con preeclampsia, lo cual podría participar en la fisiopatología de este padecimiento (31). En el estudio, donde se observa la formación de los heterodímeros, se observó que el calcio aumentó 1.7 a 1.9 veces su concentración intracelular en células que expresaban a los heterodimeros AT1+B2. Esta observación es importante por el hecho de que el calcio puede ser considerado como un neurotransmisor importante, por si solo es un estímulo importante para desencadenar una serie de procesos fisiológicos esenciales, varios de estos han sido descritos previamente. Es de importancia enfatizar sobre las acciones a nivel molecular (DAG, Inositol trifosfato) que el calcio puede afectar. Dentro del proceso de inflamación, varias de las sustancias vasoactivas son activadas por calcio, las cuales pueden llegar a participar en muchos de los mecanismos que son percibidos como signos y síntomas de la preeclampsia. (30)

Se promueve la heterodimerización como la clave que puede generar una sensibilidad aumentada a la Angiotensina II (conocida como un vasoconstrictor importante) y que pudiera establecer alguna correlación clínica. Existe la observación de que la respuesta a angiotensina se ve disminuida en pacientes embarazadas, se ha observado como pacientes no embarazadas, en comparación con pacientes gestantes presentan mayor sintomatología al serles administrada angiotensina, en algunos casos se ha llegado a pensar en la posibilidad de un aumento de la angiotensinasa, sin embargo esto no ha sido demostrado (32) En sí uno puede observar la cantidad de mecanismos, propios de la inflamación y respuesta autoinmune que son activados durante la preeclampsia, la formación de los heterodimeros establece un enlace entre la manifestación de la hipertensión tan severa de la preeclampsia y la respuesta autoinmune. Es importante tomar en cuenta a esta reactividad de heterodimeros dentro de la activación o incremento en la respuesta a angiotensina, prueba de ello es el estudio de Oney T y Kaulhausen H en 1982, quienes proponen una prueba de sensibilidad a la angiotensina como un medio para marcar pacientes con un riesgo aumentado de desarrollar alguna enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo. En su estudio, realizado en mujeres caucásicas embarazadas sanas y preeclámpicas es encontró una sensibilidad del 77% y especificidad de un 84%, con un valor predictivo negativo de un 95%, el mecanismo de una sensibilidad aumentada aún está en estudio (33). Otro estudio apoya las fluctuaciones de las citocinas de TH1 y TH2 con las manifestaciones clínicas de la preeclampsia en donde se estudió a la hipertensión transitoria junto con la preeclampsia y pacientes normales estableciendo que hay una menor concentración de TH2 en pacientes con

preeclampsia, concluyendo que la hipertensión transitoria puede ser una alteración intermedia, previa a la preeclampsia. (34).

Existen estudios en donde se basan en la observación estricta de las citocinas y productos generados dentro de las diferentes reacciones, tal es el caso del Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- α , donde se ha observado que variaciones y polimorfismos de este gen (el alelo T) pudiera jugar un papel protector, ya que se observa con menor frecuencia en pacientes embarazadas (35). El TNF- α ha sido estudiado como un marcador proinflamatorio que se ha visto incrementar de manera más rápida en pacientes con preeclampsia (36), su valor predictivo es cuestionable en los primeros dos trimestres, sin embargo puede ser útil en el tercero, particularmente al inicio de este (37). Una observación interesante, que puede contribuir de manera independiente a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia es el incremento de TNF- α en ratas embarazadas junto con un aumento importante de la tensión arterial y disminución de la concentración del óxido nítrico, cuya función principal es la vasodilatación (38). Varias citocinas han sido observadas y de manera importante se ha observado como muchas de estas, incluyendo al TNF- α e IL-1 β pueden verse incrementadas en presencia de hipoxia placentaria así como antes de incitar una respuesta inmune (39). La IL-1 β es una molécula que se ha asociado ampliamente con TNF- α ya que la sobreproducción de TNF- α puede estar relacionada tanto al estímulo de IL-1 β y a la carencia de mecanismo contrareguladores. Otro último estudio que apoya la trascendencia de la liberación de prostaglandinas, interleucinas y TNF a partir del tejido placentario,

es la ausencia de estos marcadores antes de las 18 semanas de gestación en pacientes que posteriormente desarrollaron preeclampsia, siendo que dicha patología nunca se presenta antes de esta edad gestacional. (40).

En base a estas observaciones, se puede considerar la importancia de TH 1 y TH 2 en el desarrollo de un embarazo normoevolutivo, manteniendo un balance entre los dos mecanismos así como, que tan trascendente es su participación para un embarazo normoevolutivo. Se intentará determinar si las fluctuaciones de sus respectivas citocinas generan algún momento crucial en el embarazo, resolución y puerperio que pudieran repercutir en el desarrollo de la preeclampsia.

La Hipótesis unificadora

Se debe tomar en cuenta que las hipótesis de la preeclampsia, ninguna llega a ser completamente satisfactoria en base a la probabilidad de una causa multifactorial. Al unificar las hipótesis tenemos en cuenta el factor genético contribuyente a la situación el cual puede generar una predisposición a la mala placentación del trofoblasto, posteriormente esta susceptibilidad pone en manifiesto la relación entre estas dos y finalmente el autoinmune puede generar liberación de citocinas junto con la activación de una serie de mecanismos los cuales van a generar las modificaciones cervicales y maternas que explicaría las manifestaciones mencionadas.

Justificación

Es importante tomar en cuenta el significado estadístico de esta patología, siendo que su impacto es importante principalmente por su mortalidad. (15% de las muertes maternas). La observación de los mecanismos proinflamatorios y su relación con la manifestación principal que es la hipertensión proporciona un campo de posibilidades terapéuticas así como de probables explicaciones de la etiopatogenia. Las posibilidades de intervención de los mecanismos inmunológicos aportan varias hipótesis y explicaciones que pudieran sustentarse en base a la observación de las manifestaciones clínicas.

Objetivo general

Determinar la concentración plasmática de citocinas asociadas con un patrón de respuesta inmunológica TH1 y TH2, en mujeres con preeclampsia.

Objetivos específicos.

- 1.- Determinar la concentración de las citocinas asociadas a un patrón TH1: TNF-alfa, INF-gamma, en sangre periférica de mujeres con preeclampsia, y con embarazo normal.
- 2.- Determinar la relación del patrón de respuesta inmunológica TH1/TH2 imperante, en las mujeres incluidas en el estudio.

3.- Relacionar el cuadro de hipertensión de las mujeres con preeclampsia, con el patrón de respuesta inmunológica observado.

Hipótesis

Existirá un aumento en la proporción de la respuesta inmunológica TH1, ya sea por aumento de las citocinas TH1, asociado con las manifestaciones clínicas y/o desarrollo de preeclampsia.

Criterios de Inclusión

- Embarazos mayores de 20 semanas.
- Pacientes embarazadas entre 15-40 años de edad.
- Que deseen participar en el estudio
- En las que se pueda obtener una muestra de sangre periférica
- Mujeres que presente preeclampsia leve según los criterios institucionales.
- Mujeres que presenten preeclampsia severa según los criterios institucionales
- Mujeres que presente inminencia de eclampsia.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, entre otras).
- Pacientes con infecciones y síndromes febriles.
- Pacientes con Hepatopatías y síndromes de malabsorción.
- Pacientes con patologías cardiológicas.

Metodología

Se procedió, bajo consentimiento informado de las pacientes seleccionadas la obtención de una muestra hemática en su primera consulta o al momento de abrir expediente, así como en su primer trimestre del embarazo.

- La muestra consistía en tomar 7cc de sangre periférica, obtenidas por punción con equipo "Vacutainer" en vena antecubital. El contenedor marca "Vacutainer" con tapa morada contenía anticoagulante EDTA. Una vez obtenida la muestra, se rotulaba con nombre, número de expediente y número clave para el protocolo y se colocaba en hielera la cual era llevada a laboratorio para su almacenaje en refrigeración a -47°C .
- Se llevó un seguimiento desde su primera consulta hasta resolución de todas las pacientes estudiadas, verificando las tensiones arteriales en cada consulta y estableciendo las más significativas para cada trimestre del embarazo, las determinaciones de presión arterial fue realizado con un esfigmomanómetro marca Welch-Allyn con escala en columna de mercurio, siendo el mismo modelo utilizado en el servicio de Urgencias así como de consulta externa (sitios donde se capturaban a los grupos de estudio). El personal midiendo la tensión arterial fue adiestrado e instruido en la toma de tensión arterial con el fin de homologar criterios. Únicamente 6 enfermeras tituladas eran quienes capturaban dicho dato.

- En todo expediente de guardaba un apartado para registrar la tensión arterial registrada y con ello se llevaba un control de la misma.
- Se valoraron los criterios diagnósticos (tensión arterial principalmente) así como el diagnóstico establecido al momento de la resolución, así como su evolución dentro del puerperio.

Una vez recolectadas las muestras debidamente etiquetadas fueron estudiadas para la cuantificación de citocinas por el método siguiente.

Tamaño de la muestra.- Se calculó a través de una fórmula para dos medias, con el objeto de comparar las medias de grupos independientes:

Suponiendo que las desviaciones estándar en las dos poblaciones son iguales, y que los tamaños de las muestras son iguales en los dos grupos,

$$n = 2 \left[(z_{\alpha} - z_{\beta}) \sigma / \mu_1 - \mu_2 \right]^2$$

donde $\mu_1 - \mu_2$ es la magnitud de la diferencia en la concentración de INF-g, soluble en plasma sanguíneo. El valor z de dos colas relacionado con α de 0.05, es ± 1.96 (valor crítico que divide el 95% central de la distribución z del 5% en las colas). El valor z en la cola inferior, relacionado con β de 0.30 es -0.525 (valor crítico que separa la parte inferior de 30% de la distribución z de 70% superior). Entonces,

$$n = 2 \left[(1.96 + 0.525) (5) / (14.5 - 10.8) \right]^2 = 22$$

Proyecto

Se trata de un diseño observacional, transversal, descriptivo y analítico.

Cuantificación de Citocinas IFN-gamma, TNF-alfa.

La determinación de la concentración de las citocinas IFN-gamma, TNF-alfa se llevó a cabo mediante ensayos inmunoenzimáticos cuantitativos tipo "sandwich" (ELISA) utilizando reactivos específicos (Genzyme Co. U.S.A). En forma general se describe la metodología empleada. Se colocaron 100 μ l de una solución de anticuerpos monoclonales de captura anti IFN-gamma, TNF-alfa en cada caso, en placas de ELISA de alta unión proteica (Marsisolb, Nunc Co. U.S.A.), a una concentración de 2 μ g de proteína/ml. Una vez unido el anticuerpo de captura, se adicionó 100 μ l de suero proveniente de la sangre materna del grupo de estudio y grupo control, dejándose en incubación a temperatura ambiente por 2 horas. Al término de la incubación la placa fue lavada para eliminar todo material no unido al anticuerpo monoclonal, con una solución amortiguadora denominada de lavado la cual contiene Trishidroximetilaminometano 5 mili Molar (mM), Tween-20 al 0.01 % y Cloruro de Sodio 15 mM, pH 7.4. Se adicionó 100 μ l del segundo anticuerpo (anticuerpo de detección) conjugado con biotina en cada pozo de las placas, a una concentración de 2 μ g de proteína/ml de solución, el que se deja incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. Al término de la incubación, la placa de ELISA fue lavada exhaustivamente con solución de lavado, adicionándose el conjugado de estreptavidina/fosfatasa alcalina diluida 1:1000, la que se dejó incubar por 30

minutos a temperatura ambiente. El desarrollo de color se lleva a cabo mediante la utilización del cromógeno para-nitrofenilfosfato, determinándose la absorbancia de las muestras y curva estándar en un lector de ELISA marca Dynatech a 450 nanómetros de longitud de onda. La concentración de las citocinas en las muestras problema, se llevó a cabo mediante interpolación de la absorbancia obtenida, en la curva de calibración de absorbancia *versus* concentración de la citocina, realizada en cada ensayo para ambas citocinas. En todos los casos se analizó el coeficiente de correlación de la curva de calibración obtenida, así como el coeficiente de variación interensayo observado en los estándares bajo, medio y alto empleados en cada experimento de ambas citocinas.

Análisis de Datos:

Los resultados obtenidos serán analizados por medio de prueba t para el caso de valores paramétricos, y U. De Mann-Whitney para no paramétricos.

Resultados

Grupos de estudio.

La población de pacientes estudiada es considerada una población de clase media baja a baja, desde el punto de vista socioeconómico (determinada por la estandarización realizada en el INPer para fines de trabajo social, nivel 2 a 3), con ciertas limitaciones económicas. Sus hábitos alimenticios son variados y la

mayoría radican dentro de la ciudad de México y zonas conurbadas; por lo que tienen acceso a los servicios básicos como agua, luz y teléfono.

Características generales y obstétricas de los grupos estudiados.

CARACTERISTICA	SANAS	PREECLAMPTICAS	SIGNIFICANCIA
EDAD *	26.79 (14-44)	25.5 (16-38)	P=0.756
GESTACIONES°	2 (1-8)	2 (1-6)	P=0.398
PARTOS°	1 (0-6)	1 (0-2)	P=0.181
ABORTOS°	1 (0-4)	0 (0-3)	P=0.981
CESAREAS°	1 (0-3)	0 (0-2)	P=0.559

Tabla 1.

**Los datos mostrados son promedios con sus límites en paréntesis. ° Datos mostrados en mediana con sus límites respectivos en paréntesis. A estos valores se les determinó su significancia con la prueba de Mann-Whitney Rank Sum Test. Se puede observar que no existe una diferencia estadística significativa ente los grupos estudiados.*

Los datos de los valores epidemiológicos muestran que los grupos de estudio no presentan diferencias.

Las pacientes fueron capturadas de Mayo del 2003 hasta el mes de Mayo del 2004; motivo por el cual varias de ellas quedaron excluidas ya que no han concluido su embarazo. Las pacientes presentaban embarazo, fueron divididas entre aquellas que desarrollaron preeclampsia (n=14) y las que no (n=92), la mediana de la edad gestacional en la primera entrevista fue de 15.2 semanas de gestación, momento en que se tomaron las primeras muestras (mediana para el grupo de preeclámpticas es un poco mayor, 18 semanas de gestación). El promedio de edad de las pacientes varió con un promedio en preeclámpticas de $25.5 \pm$ SD 7.09 y las pacientes sanas de $26.8 \pm$ SD 7.84. Dentro de los antecedentes obstétricos de las pacientes con preeclampsia encontramos que presentaron una mediana en gestas previas de 2 (intervalo de confianza 0.767), partos 0 (intervalo de conf. 0.334), abortos 0 (rango de 0.486) y cesáreas 0 (rango de 0.376). En cuanto a la población de pacientes sanas se reportan gestas 2 (intervalo de conf. 0.323), partos 0 (intervalo de conf. 0.250), abortos 0 (intervalo de conf. 0.164) y cesáreas 0 (intervalo de confianza de 0.141).

Posteriormente destacamos que las pacientes presentaban diagnósticos asociados a su embarazo algunos de los cuales representaban factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia u otras complicaciones en el embarazo, destacando la edad materna avanzada 13.9% y sanas en un 13.4%, 9.78% eran adolescentes y 8.7% con antecedente de preeclampsia (estos porcentajes son del universo total de pacientes); dentro de las pacientes con preeclampsia 3 casos eran embarazos gemelares (21.4%) y 2 con antecedente de embarazo con preeclampsia (14.2%), siendo estos los únicos dos diagnósticos que se repetían,

cabe destacar la presencia de un caso con edad materna avanzada que también es un antecedente asociado al desarrollo de preeclampsia.

Cifras tensionales.

En cuanto a la captura de las cifras tensionales estas se realizaban con esfigomanómetros de mercurio (4 de ellos) misma marca y los cuales estaban dispuestos en el servicio de Urgencias y Consulta externa. Las cifras tensionales se capturaban al inicio de cada consulta. Dentro de las cifras tensionales en la primera consulta de pacientes con preeclampsia se encontró una diastólica promedio de 73.5mmHg $SD \pm 10.8$ y una sistólica de 117.8mmHg $SD \pm 13.1$. Debemos considerar que algunas de estas pacientes acudieron ya entrado el segundo trimestre de embarazo. Las cifras para el primer trimestre son una diastólica promedio de 72.0mmHg ± 10.9 y una sistólica de 110mmHg $SD \pm 18.7$; en el segundo trimestre encontramos una diastólica promedio de 76.4mmHg $\pm SD$ 12.1 y sistólica de 117.8mmHg $\pm SD$ 17.1. Finalmente, las cifras que si presentaron modificaciones son el tercer trimestre en donde se obtuvo una diastólica promedio de 97.8mmHg $\pm SD$ 9.7 y sistólica de 142.1 $\pm SD$ 13.1. En el caso del grupo de pacientes que no desarrollaron preeclampsia encontramos que la diastólica en su primera consulta promedió 69.1mmHg $\pm SD$ 7.79, sistólica de 106.5mmHg $\pm SD$ 9.3. El primer trimestre presentó diastólica promedio de 70.1mmHg $\pm SD$ 5.5, sistólica 109.1 mmHg $\pm SD$ 5.8; segundo trimestre diastólica de 69.2 mmHg ± 5.8 y sistólica de 108.8mmHg $\pm SD$ 8.9; tercer trimestre con diastólica de 72.7mmHg $\pm SD$ 6.1 y sistólica de 111.0mmHg $\pm SD$ 7.4.

Promedios de presiones arteriales de pacientes sanas.

Sanas	Sistólica	Desviación estándar	Significancia	Diastólica	Desviación estándar	Significancia
1a vez	106.522	9.31	NS	69.13	7.796	NS
1er trimestre	109.13	5.898	NS	70.106	5.565	NS
2 trimestre	108.89	8.925	NS	69.213	5.882	NS
3er trimestre*	117.087	7.48	--	72.717	6.131	--

Tabla 2.

Se compararon las tensiones arteriales de las pacientes sanas entre cada trimestre.

NS, diferencia estadística es no significativa (ANOVA de Kruskal-Wallis), * $p < 0.05$ versus el tercer trimestre.

Promedios de presiones arteriales de pacientes con preeclampsia.

<i>Con Preeclampsia</i>	Sistólica	Desviación estándar	Significancia	Diastólica	Desviación estándar	Significancia
1a vez	117.857	13.14	0.05	73.571		0.05*
1er trimestre	110	18.708	0.05	72	10.954	0.05*
2 trimestre	117.857	17.177	0.05	76.429	12.157	0.05*
3er trimestre*	142.43	13.114	--	97.857	9.75	--

Tabla 3.

Se compararon las tensiones arteriales de las pacientes preeclámplicas entre cada trimestre. En este caso se encontró una diferencia significativa ($p < 0.005$) solo en el tercer trimestre.*

En lo que respecta a las variaciones de las cifras tensionales que llevaron al diagnóstico de preeclampsia encontramos una prueba T de student que nos da un resultado estadísticamente significativo.

Determinaciones de citocinas

Las pacientes acudieron de manera sistemática a su consulta, sin embargo no acudían a la segunda toma de muestras para la determinación sistemática de las citocinas en los tres trimestres, así como también se había proyectado la toma de dichas sustancias al momento de la resolución. Es por ello que solo se cuenta con la determinación de las citocinas al momento de la primera consulta. Los resultados encontrados para pacientes con preeclampsia, el valor promedio de Interferón gama es de $13.7 \pm \text{SD } 16.6$ pg/mL, corregido por miligramo de proteína, el de TNF alfa (factor de necrosis tumoral alfa) fue de $1.39 \pm \text{SD } 1.05$ pg/mL, corregido por miligramo de proteína. En el caso de las pacientes sanas se encontró un valor de Interferón gama 11.2 ± 12.2 pg/mL, corregido por miligramo de proteína y TNF alfa de $2.53 \pm \text{SD } 3.6$ pg/mL, corregido por miligramo de proteína.

Comparación de la media de las dos citocinas analizadas entre las pacientes sanas y aquellas que desarrollaron Preeclampsia.

Citosina	TNF-alfa	INF-gamma
Pacientes Sanas	2.539	11.267
Desviación Estándar	3.670	12.294
Límites	0.10-16.9	1.74-63.0
Significancia	NS	NS
Pacientes con preeclampsia	1.397	13.751
Desviación Estándar	1.052	16.676
Límites	0.15-3.2	5.0-54.6
Significancia	NS	NS

Tabla 4.

Valores de la concentración de citocinas obtenidos en los grupos de estudio. Comparación realizada con la prueba de Mann-Whitney Rank sum test ($P < 0.05$). Esta tabla muestra los valores con una significancia por lo que no hay una diferencia entre las pacientes sanas y aquellas con Preeclampsia.

Aquí se puede observar que no existe una diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

La severidad y mortalidad generada por la preeclampsia, así como las alteraciones asociadas son severas y representan todo un reto en su diagnóstico, manejo y tratamiento. Es también de considerarse el impacto psicológico y los costos que generan el tratar pacientes con este tipo de padecimientos. Por ello se considera que el lograr la predicción de dichas alteraciones con tiempo suficiente para evitar una serie de complicaciones podría facilitar, prevenir y mejorar el manejo de las pacientes con preeclampsia.

A la fecha el método estándar para la determinación de un riesgo para desarrollar algún trastorno hipertensivo asociado al embarazo destaca la determinación de la tensión arterial. En estos casos vale la pena destacar la amplia evaluación de las cifras diastólicas en el segundo trimestre siendo que a pesar que la mayoría de las mujeres que presentan cifras diastólicas iguales o menores a los 75mmHg. Antes de las 20 semanas de gestación, no van a presentar alteración alguna a lo largo del embarazo; la sensibilidad y valores predictivos positivos son dispares, sino es que bajo. Dentro de estos medios solo la determinación de presión con sistema de monitoreo hiperbárico ambulatorio ha presentado una sensibilidad de un 98% y especificidad de un 100%, lo cual requiere mayor estudio y confirmación. (41).

Debido a esto se han buscado otros métodos o marcadores predictivos dentro de los que destacan las pruebas bioquímicas.

Dentro de los primeros estudios orientados al estudio de sustancias vasoactivas, destacan la sensibilidad variada de la angiotensina siendo la primera observación en 1937 por Dieckmann y Michel en donde las mujeres con preeclampsia presentaban una mayor reactividad a la angiotensina II, posteriormente otros autores incluso consideran a la prueba de sensibilidad de angiotensina como útil para identificar a pacientes con tendencia a desarrollar complicaciones hipertensivas en el embarazo (33), reportando sensibilidades de un 75 a 89%. Otros autores más actuales difieren en estas cifras y reportan una sensibilidad de un 27% y especificidad variable (41). Además de todo esto, la prueba ha demostrado consumir gran cantidad de tiempo.

Basados en la postulación de que el desarrollo y remodelación inadecuada de las arterias espirales los casos de preeclampsia conlleva al desarrollo de una isquemia focal y la generación de citocinas inflamatorias (39) varios estudios se han enfocado al estudio del desarrollo de estos mecanismos como posibles precipitadores hacia la preeclampsia.

Revisando los antecedentes epidemiológicos, hay varios ejemplos que conllevan a la hipótesis de que la preeclampsia presenta algún defecto en el sistema de protección inmunológica en donde normalmente, se permitiría evadir el reconocimiento materno inmune. (23). Los ejemplos epidemiológicos son variados tales como la prevalencia de la preeclampsia en primigestas, cambios de

paternidad, uso de preservativos y sus contrapartes en donde todo apunta a la exposición previa del antígeno como en los casos de prácticas de sexo oral, antecedentes de transfusiones sanguíneas y la cohabitación por tiempo prolongado.(23).

Estudiando las respuestas inmunitarias que se generan destacan las dos principales TH1 y TH2, siendo necesario para el desarrollo de un embarazo normal la prevalencia de TH2 (inmunidad humoral) que en si va a ser antagonista a una respuesta proinflamatoria. En los casos de preeclampsia esto es todo lo contrario. Debe de tomarse en cuenta la amplia interacción entre el blastocisto y el endometrio materno o decidua. El rechazo materno al feto no se gesta por una serie de mecanismos no dilucidados hasta el momento y se ha considerado una serie de mecanismos para explicar esta situación de tolerancia inmunológica en donde se incluyen:

- Barrera mecánica del trofoblasto.
- Supresión del sistema inmune materno durante el embarazo.
- Ausencia de moléculas MHC I en el trofoblasto.
- Alteración en las concentraciones de citocinas
- Supresión inmune local del sistema Fas/FasL.

(42).

Hasta el momento no se ha encontrado evidencia suficiente para apoyar las dos primeras hipótesis y el planteamiento de la ausencia de moléculas MHC I en placenta no es del todo correcta ya que existen subtipos que si se exponen a la sangre materna. Las alteraciones en las concentraciones de citocinas características de alguna respuesta (TH1 o TH2) se han visto asociadas a el desarrollo de un embarazo exitoso así como de problemas en los mismos como el caso de partos pretérminos (42), incluso hay estudios en donde se han determinado la concentraciones de estas citocinas en feto, placenta y sangre materna, siendo el predominio de TNF-alfa e IL (interleucina)-1beta en los casos de partos pretérmino (23,43).

Tomando en cuenta la importancia de las citocinas y sus fluctuaciones se procedió a realizar las determinaciones de las citocinas prevalentes en la respuesta inflamatoria TH1, de manera particular TNFalfa e Interferón gama.

Los resultados encontrados no presentan correlación entre los niveles de citocinas en el primer trimestre o la primera vez que se vieron a las pacientes con el desarrollo de preeclampsia la cual fue diagnosticada posteriormente. Hasta el momento, como ya se ha comentado, la tensión arterial continua siendo el signo más importante para diagnosticar preeclampsia, su intensidad y evolución son también las que van a determinar el manejo y tratamiento. Las observaciones hechas con las cifras tensionales si presentaron una diferencia significativa a la de los grupos control.

Se debe tomar en cuenta que un problema importante fue la falta asistencia de las pacientes a la toma de muestras en eventos subsecuentes, particularmente en un momento en que se presentara alguna crisis hipertensiva, momento de resolución o algún otro momento en donde el síndrome de Preeclampsia fuese más evidente, lo cual podría confirmar las fluctuaciones en los niveles de citocinas. La toma temprana de citocinas es reflejo del objetivo principal de poder establecer algún marcador temprano con el fin de tomar medidas preventivas y clasificar pacientes como alto riesgo. La literatura ha citado a la respuesta autoinmune TH1 como característico de pacientes con preeclampsia, sin embargo esto no se ha corroborado en pacientes a edades gestacionales tempranas. Debemos tomar en cuenta que las citocinas han sido tomadas en cuenta como señales y parte de un complejo mecanismo inmunológico que pudiese estar asociado a fluctuaciones en el óxido nítrico (38); otros han reportado estudio genético de TNF alfa, en donde un polimorfismo del alelo T pudiera predisponer al desarrollo de la misma (35).

Hablando específicamente de los hallazgos en el tercer trimestre (no observados en este estudio), hay estudios que reportan el análisis de citocinas TNF alfa, IL-6 e IL-1beta en donde se encontró que las dos últimas no variaron en pacientes con preeclampsia y TNF alfa no presentó variaciones en la expresión de su RNAm, tampoco se encontró un gradiente de TNF alfa a través de la unidad utero-placentaria (39); inclusive hay autores que reportan que la sobreproducción de TNF alfa puede estar relacionado a la falta de mecanismos que regulen su producción (44).

La edad gestacional impresiona ser un punto clave dentro de la determinación de citocinas así como en el diagnóstico de la preeclampsia ya que esta, generalmente no es observada antes de las 20 semanas de gestación. Serin YS et al (2002) estudió específicamente las fluctuaciones de TNF alfa en el primer, segundo y tercer trimestre encontrando que dicha citosina no es útil como marcador dentro del primer o segundo trimestre, pero si pudiera ser de utilidad en el tercero (trimestre en donde generalmente se instaura la preeclampsia) (37), esto es apoyado por lo observado por un grupo sueco, Djurovic S et al (2002) que estudió a 2190 pacientes encontrando que no hay una respuesta inflamatoria sistémica a las 18 semanas de gestación en pacientes con preeclampsia, el estudió los niveles de TNF alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-10, factor tisular (TF), Activador, Inhibidor 1 de Plasminógeno (PAI-1) y microCRP. (40).

Con esto se debe tomar en cuenta la necesidad de dar seguimiento a este grupo de pacientes con preeclampsia en donde se sugeriría una mayor cantidad de determinaciones de citocinas, no nada más de manera cronológica establecida sino en presencia de eventos hipertensivos y sintomáticos; de esta manera se podría establecer una curva del comportamiento de la respuesta TH1 y sus marcadores, con ello se valoraría su utilidad como marcadores predictivos o simplemente marcadores complementarios en el diagnóstico de la preeclampsia. Varios autores sugieren la determinación de otras sustancias como polimorfismos de angiotensina II, fibronectina o granulisina (45).

Conclusión

La información obtenida demuestra que no hay diferencias en la respuesta de citocinas TNF alfa e INF gamma entre pacientes dentro del primero o segundo trimestre del embarazo que posteriormente desarrollaron preeclampsia y sanas. La falta de asistencia de las pacientes a toma de muestras hemáticas en el segundo y tercer trimestre no permite una comparación de estos resultados con la evolución de los niveles de citocinas a lo largo del embarazo.

Bibliografía

- 1.- Villar J, Betran AP, Gulmezoglu M. Epidemiological basis for the planning of maternal health services.
WHO/RHR 2001.
- 2.- Revised 1990 Estimates of Maternal Mortality: A New Approach WHO and UNICED, World Health Organization, Geneva 1999.
- 3.- Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ, Park MM. Births: Final data for 1998. National Vital Statistics Reports. 2000; 48,3 Hyattsville MD, National Center Health Statistics.
- 4.- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics 21st ed. 2001. McGraw-Hill EE.UU. pp: 568-607.
- 5.- Naeye RL, Friedman EA. Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1979; 133:8.
- 6.- Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. Am J Gynecol 1985;152:330.
- 7.- Baker PN, Cunningham FG. Platelet and coagulation abnormalities. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2^o ed. Stamford CT, Appleton & Lange, 1999. p 349.
- 8.- Nisel H, Carlström K, Cizinsky S, Grunewald C, Nylund L, Randmaa I. Atrial natriuretic peptide concentrations and hemodynamic effects of acute plasma

- volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1992;79:902.
- 9.- Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Bibai BM, Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:137.
- 10.- Gant NF, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet & Gynecol* 1974;43:854.
- 11.- Vedernikov Y, Saade GR, Garfield RE. Vascular reactivity in preeclampsia. *Seminars in Perinatology* 1999;23(1):34-44.
- 12.- Damsky CH, Fisher SJ. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1998;10:660-666.
- 13.- Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, Farrington PF, Ogasawara M, Suzumori K, Tomoda S. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993;4(1):59-61.
- 14.- Ried IA. The Renin-Angiotensin System: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Advances in Physiology Education* 1998;20,1:S236-S245.
- 15.- Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. *Eur J of Obstet & Gynecol and Reprod. Biol.* 1995;61:85-97.
- 16.- Archavaleta Velazco F, Hernandez CA, Ahued AR, Vadillo F. Evidence of endothelial cytotoxic compounds in placental extracts from preeclamptic women. *J Soc Gynecol Investig* 2000;7.
- 17.- Chelsey LC. Historia y epidemiología de la preeclampsia-eclampsia. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas* 1984;4 4ª ed Interamericana MX.
- 18.- Gleicher N. *Medicina Clínica en Obstetricia.* 1ª ed. 1989 Ed. Panamericana.

- 19.- Norwitz ER, Robinson JN, Repke JT. Prevention of preeclampsia: Is it possible? *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1999;42(3):436-54.
- 20.- Brown MA. The physiology of pre-eclampsia. *Clin Exp. Pharm Physiol* 1995;22:781-91.
- 21.- Dekker GA. Risk Factors for Preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;43(2):422-35.
- 22.- Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*, 4th ed. Mosby 1996 pp 405-67,
- 23.- Taylor RN. Immunology of preeclampsia review. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:79-86.
- 24.- Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today* 1993;14,7:353-6.
- 25.- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets:Th1,Th2 and more. *Immunology Today*; 1996;138,17,3: 138-146.
- 26.- Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J, Oleszczuk J. T helper 1 and T helper 2 type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. *Eur J Obstet & Gynecol. and Reprod Biol.* 1999;86:165-70.
- 27.- Dekker GA, Sibai BM. The Immunology of preeclampsia. *Seminars in Perinatol.* 1999;23 (1):24-33.
- 28.- Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994;266:1508-18.
- 29.- Hara N, Fujii T, Yamashita T. Altered expression of human leucocyte antigen G (HLA-G) an extravillous trophoblasts in preeclampsia: Immunohistological

demonstration with anti-HLA-G specific antibody "87G" an anticytokeratin antibody "CAM.2" . Am J Reprod Immunol 1996;36:349-58.

30.- Abdalla S, Lother H, Massiery A, Quitterer U. Increased AT1 receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced antiotensin II responsiveness. Nature Medicine. 2001;7,9:1003-9.

31.- Leung PS, Tsai SJ, Wallukat G, Leung TN, Lau TK. The upregulation of angiotensin II receptor AT(1) in human preeclamptic placenta. Mol Cell Endocrinol 2001;26;184 (1-2):95-102.

32.- Abdul-Karim R, Assali NS. Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. Am J Obstet & Gynecol 1961;82,2:246-51.

33.- Öney T, Kaulhausen H. The value of the angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:17-21.

34.- Wilczynski JR, Thorzewski H, Glowacka E, Banasik M, Lewkowicz P, Szpakowski M, Zeman K Wilczinski J. Cytokine secretion by decidual lymphocytes in transient hypertension of pregnancy and pre-eclampsia. Mediators Inflamm 2002; 11 (2):105-11.

35.- Heiskanen J, Romppanen EL, Hiltunen M, Iivonen S, Mannermaa A, Punnonen K, Heinonen S. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene in women with preeclampsia. J Assist Reprod Genet 2002;19(5):220-3.

36.- Carr DB, McDonald GB, Brateng D, Desai M, Thach CT, Easterling TR. The relationship between hemodynamics and inflammatory activation in women at risk for preeclampsia. Obstet Gynecol 2001;98(6):1109-16.

- 37.- Serin YS, Ozcelik B, Babuo M, Kylyc H, Okur D, Erez R. Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;10,100 (2):143-5.
- 38.- Alexander BT, Cockrell KL, Massey MB, Bennet WA, Granger JP. Tumor necrosis factor-alpha-induced hypertension in pregnant rats results in decreased renal neuronal nitric oxide synthase expression. *Platelets* 2001;12(8):453-5.
- 39.- Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2505-12.
- 40.- Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, Brosstad F, Berg K, Henriksen T. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre-eclampsia. *BJOG* 2002;109(7):759-64.
- 41.- Visser W, Wallenburg HCS. Prediction and prevention of pregnancy-induced hypertensive disorders. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1999;13(1):131-56.
- 42.- Mor G, Abrahams VM. Immunology of implantation. *Immunol & Allergy Clin of North Am* 2002;22(3):545-87
- 43.- Hernandez C, Tenorio J, Vadillo F, Arechavaleta F, Jiménez L, Ahued-Ahued J, Beltrán J, Neri C. Factor de necrosis tumoral-alfa e interleucina-1 beta en los compartimentos intravascular materno, fetal y retroplacentario en parto a término y pretérmino. *Perinatol Reprod Hum* 1999;13:227-37.
- 44.- Munno I, Chiechi LM, Lacedra G, Putignano G, Patimo C, Lobascio A, Loizzi P. Spontaneous and induced release of prostaglandins, interleukin (IL)-1beta, IL-6,

and tumor necrosis factor-alpha by placental tissue from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 1999;42(6):369-74.

45.- Sakai M, Ogawa K, Shiozaki A, Yoneda S, Sasaki Y, Nagata K, Saito S.
Serum granulysin is a marker for Th1 type immunity in preeclampsia. *Clin Exp Immunol*. 2004; 136(1):114-9.