



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL INFLAMATORIO EN
MUJERES CON PREECLAMPSIA”**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA

DRA. RUTH ALEJANDRA RIVERA REZA

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Profesora Titular del curso de Especialización en Medicina Materno Fetal

DRA. DULCE MARIA CAMARENA CABRERA

Asesora de Tesis

DR. JOSÉ ANTONIO RAMIREZ CALVO

Asesor Metodológico

DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES

Asesora Metodológica



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2022



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:

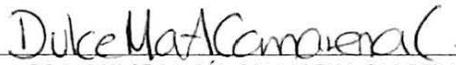
**'CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL INFLAMATORIO EN
MUJERES CON PREECLAMPSIA'**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. DULCE MARÍA CAMARENA CABRERA
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ CALVO
Asesor (a) Metodológico (a)
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES
Asesor (a) Metodológico (a)
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Índice

Resumen.....	1
Antecedentes.....	2
Objetivo.....	2
Material y métodos.....	3
Estrategia de búsqueda.....	3
Resultados.....	3
Citocinas en preeclampsia.....	3
<i>FNT- α</i>	4
<i>IFN- γ</i>	5
<i>IL-2</i>	5
<i>IL-4</i>	5
<i>IL-6</i>	6
<i>IL-8</i>	6
<i>IL-10</i>	6
<i>PCR</i>	6
<i>Citocinas en preeclampsia con datos de severidad</i>	7
<i>Citocinas en hipertensión gestacional</i>	7
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Fortalezas y limitaciones.....	9
Declaración de intereses.....	9
Referencias.....	10
Anexos.....	13

Caracterización del perfil inflamatorio en mujeres con preeclampsia.

Rivera Reza Ruth Alejandra*, Acevedo Gallegos Sandra**, Camarena Cabrera Dulce María***, Ramírez Calvo José Antonio***, Velázquez Torres Berenice***

*Residente del Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Ciudad de México, México.

**Médico Materno Fetal. Maestría en ciencias médicas. Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Ciudad de México.

***Médico adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología (INPer), Ciudad de México, México.

Resumen

Antecedentes: Preeclampsia (PE) es un desorden multiorgánico que se presenta como un síndrome reconocido por manifestaciones cardiovasculares atribuibles a inflamación sistémica, disfunción endotelial y vasoconstricción generalizada resultando en hipertensión e hipoperfusión en distintos órganos.

Objetivo: Describir el perfil de citocinas séricas en pacientes cursando con embarazo y diagnóstico de preeclampsia.

Estrategia de búsqueda: Se identificaron estudios relevantes sobre el tema en las bases de datos de PubMed y MEDLINE desde 2010 a 2021.

Recopilación de datos: Se obtuvieron y revisaron artículos de texto completo para identificar aquellos que representaran el objetivo deseado; los datos fueron extraídos de las publicaciones más relevantes.

Resultados: Se revisaron 16 marcadores descritos en pacientes con preeclampsia. En nuestra revisión el que se estudió en mayor medida fue el FNT- α . De 20 estudios incluidos se encontró elevado de manera significativa en 13 de ellos en comparación con el grupo de pacientes sin patología alguna. La IL-6 fue el segundo biomarcador más estudiado, de 17 estudios encontramos elevación en 11 de ellos en el grupo de preeclampsia, la mayoría realizados en tercer trimestre e incluso en el grupo de preeclampsia con datos de severidad.

Conclusiones e implicaciones: Se encontró evidencia de elevación de citocinas proinflamatorias IL-6 y FNT- α en el grupo de pacientes con diagnóstico de preeclampsia. Sin embargo, no hay datos consistentes en cuanto al resto de las citocinas consideradas.

Palabras clave: preeclampsia • embarazo • inflamación • revisión • citocinas

Abstract

Background: Preeclampsia (PE) is a multiorgan disorder that presents as a syndrome recognized by cardiovascular manifestations attributable to systemic inflammation, endothelial dysfunction and generalized vasoconstriction resulting in hypertension and hypoperfusion in different organs.

Objective: To describe the serum cytokine profile in patients with pregnancy and a diagnosis of preeclampsia.

Strategy search: Relevant studies were identified in the PubMed and MEDLINE databases from 2010 to 2021.

Data collection: Full text articles were obtained and reviewed to identify those that represented the desired objective; the data were extracted from the most relevant publications.

Main results: Sixteen markers described in patients with preeclampsia were reviewed. In our review, the one that was studied the most was TNF- α . Of 20 included studies, it was found significantly elevated in 13 of them compared to the group of patients without any pathology. IL-6 was the second most studied biomarker, of 17 studies we found elevation in 11 of them in the preeclampsia group, the majority carried out in the third trimester and even in the preeclampsia group with severity data.

Conclusions: Evidence of elevation of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α was found in the group of patients diagnosed with pre-eclampsia. However, there are no consistent data regarding the rest of the cytokines considered.

Key words: preeclampsia • pregnancy • inflammation • revision • cytokines

Antecedentes

Se ha estimado que los desórdenes hipertensivos del embarazo complican del 2-8% de los embarazos en el mundo. En Latinoamérica y el Caribe son responsables de aproximadamente el 26% de las muertes [1].

Entre las distintas vías implicadas se ha incluido la disfunción endotelial, inflamación, peroxidación lipídica, desequilibrio inmunológico, entre otros [2]. Se ha pensado que diversos mecanismos de señalización y moduladores inmunológicos como las citocinas son responsables del desarrollo de preeclampsia, así como de la progresión de esta condición patológica. Las citocinas son sintetizadas por los linfocitos Th1 y Th2 teniendo efectos tanto positivos como negativos en el embarazo [3].

Las células CD-4 positivas son clasificadas en Th1 y Th2. Las células Th1 producen IL-2, FNT- α , IFN- γ y TGF- β , las cuales actúan en las células efectoras para mejorar la inmunidad mediada por células, retrasando la hipersensibilidad y respuesta de rechazo. Las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 y participan en la producción de anticuerpos y la supresión de la inmunidad mediada por células. En embarazos normales, el predominio de las células Th2 sobre las Th1 provoca una regulación a la baja de las respuestas inmunitarias alogénicas al feto y reduce la inflamación. En la preeclampsia, el equilibrio entre las células Th1 y Th2 se inclina hacia las células Th1 con una respuesta inmunitaria Th1 polarizada y una disminución en la respuesta Th2 [4].

La activación de citocinas proinflamatorias en mujeres embarazadas con preeclampsia lleva al desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica y local. Esta respuesta a las citocinas involucra la activación de la endotelina 1, aumentando el estrés oxidativo y los receptores de angiotensina II tipo 1.

En cuanto al FNT- α estimula directamente las células endoteliales que secretan endotelina 1 y moléculas de adhesión celular que atraen leucocitos al tejido vascular y juegan un papel en el edema e hipertensión [5].

Sin embargo, los datos son controversiales y su rol en la patología de la preeclampsia no está claro. Se conoce como una patología multisistémica que cursa con efectos en el sistema nervioso central, hígado, riñón y el sistema de coagulación resultando en daño a múltiples órganos. Se conocen diversos mecanismos en los cuales los factores angiogénicos y citocinas proinflamatorias juegan un papel en la preeclampsia sucediendo en el momento o después de la placentación [6].

Mientras que algunos marcadores inflamatorios tienen una sutil elevación en embarazos sanos, su aumento significativo en embarazos con preeclampsia sugiere que hay mecanismos que desconocemos causando una tendencia al cambio del balance inmune hacia la dirección de la inflamación. A su vez, se ha buscado observar si este desequilibrio se refleja tanto en la circulación fetal como materna [7].

Objetivo

El propósito de esta revisión es el de describir el perfil de citocinas séricas en pacientes cursando con diagnóstico de preeclampsia.

Material y métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión para describir la evidencia disponible de este tópico utilizando las bases de datos de PubMed, MEDLINE. Se incluyeron artículos en idioma inglés y español comprendiendo los años 2010 a 2021. Los términos de búsqueda comprendieron: 'preeclampsia', 'inflamación', 'citocina', 'marcador'. Se obtuvieron y revisaron artículos de texto completo para identificar aquellos que representaran el objetivo deseado; los datos fueron extraídos de las publicaciones más relevantes.

Al realizar la búsqueda electrónica se revisaron los estudios identificados por el método descrito. Se evaluaron títulos y resúmenes, para posteriormente revisar textos completos elegidos.

Al realizar la revisión completa se extrajeron los siguientes datos por el investigador, los cuales se encuentran resumidos en la tabla 1 incluida en la sección de anexos: las características de los estudios (autores, año de publicación, país), las características de los grupos estudiados, los biomarcadores incluidos, el momento de toma de la muestra en la temporalidad del embarazo, los criterios de exclusión de los participantes descritos en cada estudio y los resultados cuantitativos relevantes de los marcadores obtenidos.

Resultados

La presente revisión incluye una amplia variedad de marcadores como citocinas inflamatorias y antiinflamatorias, así como reactantes de fase aguda como proteína C reactiva. A lo largo del presente estudio revisamos 16 marcadores estudiados en pacientes con preeclampsia de 27 estudios seleccionados, realizados en 15 países diferentes en un periodo de 10 años.

La mayoría de los estudios fue de diseño tipo casos y controles, transversales, se incluyeron otros cuya medición fue longitudinal y que fueron prospectivos, en temporalidad la mayoría fue retrospectivo. Se excluyeron artículos que hablaron sobre el perfil inflamatorio en pacientes con preeclampsia aunado a otras patologías, por ejemplo con el virus de la inmunodeficiencia humana [8], con hipertensión crónica [9] o en diabetes tipo I [10]. Nos centraremos en la descripción de los principales hallazgos.

Citocinas en preeclampsia

Las citocinas en la mayoría de los estudios fueron medidas en tercer trimestre en mujeres con diagnóstico de preeclampsia y en grupo control de mujeres embarazadas sanas. En la tabla 2 se resumen los principales hallazgos.

Tabla 2. Biomarcadores revisados.

Biomarcador	Clasificación	Respuesta inflamatoria	No. de veces estudiada	No. Estudios donde se encontró elevado en PE vs embarazos normales	No. Estudios donde se encontró disminuido en PE vs embarazos normales	No. De estudios con resultados no significativos
FNT- α	Citocina	Proinflamatoria	20	13	0	7
IFN- γ	Citocina	Proinflamatoria	8	5	0	3
PCR	Proteína de fase activa	Proinflamatoria	6	4	0	2
IL-2	Citocina	Proinflamatoria	6	3	0	3
IL-4	Citocina	Antiinflamatoria	6	1	1	4
IL-6	Citocina	Proinflamatoria	17	11	0	6
IL-8	Citocina	Proinflamatoria	8	4	1	3
IL-10	Citocina	Antiinflamatoria	10	2	1	7
IL-1b	Citocina	Proinflamatoria	5	1	0	4
IL-1 α	Citocina	Antiinflamatoria	2	2	0	0
IL-12	Citocina	Proinflamatoria	1	1	0	0
IL-14	Citocina	Proinflamatoria	0	0	0	0
IL-15	Citocina	Proinflamatoria	0	0	0	0
IL-17	Citocina	Proinflamatoria	2	0	0	2
IL-18	Citocina	Proinflamatoria	1	1	0	0
IL-35	Citocina	Proinflamatoria	2	1	1	0

Nota: FNT- α : Factor de necrosis tumoral alfa, IFN: interferón, PCR: proteína C reactiva, IL: Interleucina.

FNT- α

En cuanto al factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) es un regulador central de la inflamación codificado en el cromosoma 6, que actúa por medio de 2 receptores: TNFR1 y TNFR2 expresados por las células del sistema inmune. Ha sido relacionado con mecanismos inflamatorios asociados con la implantación y placentación. Es secretada por células Th1 y su balance es requerido para un buen desenlace obstétrico [11]. Se evaluó este marcador en 13 estudios al compararse entre mujeres con preeclampsia y mujeres normotensas, se detectaron concentraciones similares o que no fueron significativas en 5 estudios. En el primero, las concentraciones medias fueron de 9 en el grupo de pacientes normotensas y 9.7 en el grupo de preeclampsia, las concentraciones fueron medidas con distintas sensibilidades fijas [12]. En el segundo, se compararon concentraciones medias de 26, 29 y 31 pg/ml en el grupo de preeclampsia de inicio temprano, de inicio tardío y controles, sin encontrar diferencias significativas entre ellos.

Igualmente, en 2 estudios más realizados entre las 30-33 semanas de gestación (SDG) [13] y 24-40 SDG [14] ambos incluyendo cohortes de 40 mujeres con preeclampsia y sus controles, sin encontrar diferencias. El primero presentó la limitante de encontrar la citocina en menos del 10% de las muestras séricas con las que se contaba. En el estudio realizado por Taylor en 2016 tampoco se encontró una asociación, sin embargo se obtuvo la muestra en la primera visita de un rango muy amplio de semanas de gestación desconociendo el momento del diagnóstico de preeclampsia [15].

Por otro lado, se describió un aumento de las concentraciones séricas en mujeres con preeclampsia en 9 estudios, 1 de ellos realizado de manera prospectiva en primer trimestre como marcador predictor de preeclampsia, resultando aumentado en mujeres que desarrollaron hipertensión [16]. Un estudio en donde se realizaron mediciones en 4 ocasiones durante el embarazo: a las 10, 18, 26 y 25 SDG. Las mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia tuvieron concentraciones elevadas a las 10 SDG

manteniéndose elevadas en mediciones posteriores [17]. Asimismo, en un estudio realizado en 2011 donde se realizaron mediciones en 4 ocasiones durante el embarazo se describió un aumento en sus concentraciones en el grupo de mujeres de 26 a 29 SDG [18].

En los restantes 5 estudios se midieron concentraciones en tercer trimestre encontrándose elevadas [3][16][19][20][21]. Al revisar estudios que incluyeron 3 grupos de pacientes: un grupo con pacientes no embarazadas, otro de embarazadas normotensas y otro de embarazo con preeclampsia, en dos de ellos se encontraron concentraciones mayores de manera significativa [22][23] y en uno de ellos incluso predijo la severidad de la enfermedad [2].

En estudios que compararon pacientes con diagnóstico de preeclampsia de inicio temprano con preeclampsia de inicio tardío y mujeres normotensas se encontró una mayor concentración de esta citocina en el grupo de preeclampsia de inicio temprano [24].

IFN- γ

Son proteínas que se secretan en respuesta a una gran variedad de estímulos, miembros de la familia de citocinas clase II. El interferón gamma es estimulado por antígenos y participa en la inmunidad celular [25]. Esta citocina fue investigada en 7 estudios encontrándose en mayor concentración en 4 estudios en el grupo de preeclampsia, constando de 200 mujeres [21], 60 mujeres [23] y en otro de 40 mujeres con sus respectivos controles [14]. Se estudió además como predictor de preeclampsia en primer trimestre en una cohorte de 199 mujeres encontrándose elevada en los grupos de pacientes que posteriormente desarrollaron hipertensión

gestacional, preeclampsia y eclampsia [16]. En los restantes 3 estudios, no se encontró relación entre este marcador y la aparición de preeclampsia [13][18] e incluso se encontró en mayor concentración en el grupo control sin tratarse de una diferencia significativa [26].

IL-2

Es una citocina proinflamatoria que juega un rol en el equilibrio de la inmunidad. Actúa uniéndose al receptor IL-2R logrando la diferenciación de los linfocitos T a células efectoras y de memoria, así como a células reguladores que son importantes para prevenir autoinmunidad [27]. A lo largo de 7 estudios, se examinó la utilidad de esta citocina como marcador de preeclampsia. Los resultados fueron mixtos, 3 de los estudios determinaron concentraciones significativamente mayores en embarazos complicados con preeclampsia [20][21][23], pero sin diferencias en 4 estudios [13][15][18][26].

IL-4

Se trata de una citocina antiinflamatoria, activa las células B, promueve la inmunidad humoral para protección de patógenos extracelulares [28]. Hasta la fecha, encontramos 7 estudios que buscaron la relación entre esta citocina y el desarrollo de preeclampsia. Mientras que se encontró en concentraciones menores en el grupo de preeclampsia en 2 estudios (171 vs. 377 p <0.001) [3] 29 pg/ml en preeclampsia de inicio temprano vs 46 en grupo control (p <0.01) [26]. Ha sido descrita en niveles elevados en 2 estudios [14], aunque solo en uno de ellos de manera significativa [23]. Por otro lado, no se demostró asociación en 3 de ellos [13][18][15].

IL-6

IL-6 es una citocina multifuncional que regula la respuesta inmune, hematopoyesis, reacciones de fase aguda e inflamación, juega un rol central en los mecanismos de defensa y es también producida por el trofoblasto [29]. Se ha demostrado la capacidad de interferir con los mecanismos de contracción y relajación de los vasos en cuanto a la resistencia vascular. Ha sido ampliamente estudiada, la mayoría de la evidencia revisada indica concentraciones mayores de IL-6 en preeclampsia comparado con embarazos sanos [2][18][19][20][22][23][24], en uno de ellos que comparaba grupos de PE de inicio temprano y tardío, se encontró elevado en el último [12] y en otro estudio fue considerado como marcador predictor en segundo trimestre [15]. Se ha descrito también en concentraciones elevadas, pero no de manera significativa [30]. Otros estudios en menor medida no muestran diferencia entre los dos grupos [14][17][26], sin embargo, en 1 de ellos fue medida en menos del 10% de las muestras séricas de toda la muestra incluida [13].

IL-8

La IL-8 es un quimioatrayente y activador de neutrófilos. Se ha encontrado en las células endoteliales regulando su proliferación, angiogénesis y participa en el rechazo e infección placentaria. Es único porque se produce tempranamente al iniciar la respuesta inflamatoria, pero persiste por un periodo prolongado de tiempo [31]. Se encontró elevado en el grupo de mujeres con preeclampsia cuando se comparó con mujeres embarazadas sanas en 2 estudios [23][24]. Otro estudio reportó

concentraciones elevadas, pero no de manera significativa además de estudiarse el cociente IL-8/IL-10 encontrándose elevado [12]. 3 estudios no mostraron diferencias entre las concentraciones [18][26][15]. Incluso se encontró en menor concentración cuando se realizó la medición a las 30-33 semanas [13].

IL-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que inhibe el aumento de la producción de metaloproteinasas 2 y 9 y evita la inflamación causada por Th1. Se considera una de las más importantes en el mantenimiento del embarazo y la inmunomodulación [32]. Un estudio reportó disminución en el grupo de preeclampsia durante el tercer trimestre (177 vs 313, $p < 0.001$) en una muestra de 194 mujeres con preeclampsia [3]. En otro estudio al compararlo con pacientes no embarazadas se encontró disminución significativa [23]. En 8 estudios no se reportaron cambios [12][13][14][15][17][18][24][26].

PCR

La proteína C reactiva es otro marcador inflamatorio estudiado en pacientes con preeclampsia. Esta proteína presenta mayor expresión en condiciones inflamatorias encontrándose en mayor medida en el suero, IL-1 aumenta su efecto e IL-6 es necesaria para su inducción [33]. Se describió un aumento de la misma en 3 estudios [17][19][22] e incluso elevándose desde las 10 semanas de gestación. Por el contrario 2 estudios reportaron no encontrar diferencias [30][34].

Citocinas en preeclampsia con datos de severidad

Se revisaron 7 estudios que compraron grupos de pacientes con embarazo sin complicaciones con el grupo de pacientes con preeclampsia con datos de severidad. Al medir marcadores en tercer trimestre se reportaron concentraciones elevadas de IL-6, FNT- α y PCR en este último grupo [5]. En un estudio mexicano describieron elevación de FNT- α en el grupo de preeclampsia con datos de severidad al compararlo con embarazadas normotensas [35]. Llama la atención que en un segundo estudio además de encontrar un aumento en IL-6 y FNT- α en el grupo de severidad, también se elevó IL-10 comparado con el grupo control pero sin encontrar diferencias en cuanto a los subgrupos de preeclampsia [36]. Contrasta con un estudio publicado en 2012 que comparó niveles de FNT- α e IL-6 sin encontrar diferencias entre los grupos de preeclampsia, preeclampsia con datos de severidad, síndrome de HELLP o mujeres normotensas [37].

En otro estudio en donde se midieron concentraciones de IL-17 e IL-35, éste último se reportó elevado en tercer trimestre en el grupo de pacientes con preeclampsia comparándolo con pacientes normotensas e incluso mayor en el grupo de severidad [38], no se encontraron diferencias en IL-17. Otra citocina estudiada IL-8 se observó en mayor concentración en el grupo de severidad en comparación con el grupo de mujeres sanas [39]. Finalmente se reportó en la literatura elevación de IL-6 comparado con el grupo control e IFN- γ elevado comparado con el grupo de no embarazo [40].

Citocinas en hipertensión gestacional

Se incluyeron 2 estudios en esta revisión, uno comprendiendo 636 mujeres, 18 casos de mujeres con preeclampsia y 25 con hipertensión gestacional se encontró solamente un aumento de FNT- α de la primer visita durante el embarazo a la segunda 1.26 a 1.7 p <0.001 (del primer al segundo trimestre) lo cual no sucedió en pacientes normotensas o con preeclampsia, quizá porque se ha descrito su elevación en tercer trimestre [41]. En el segundo estudio se midieron concentraciones de 27 marcadores/ citocinas en primer trimestre sin encontrar diferencia entre grupos de hipertensión gestacional, preeclampsia y embarazos sanos, solamente aumento de IL-5 e IL-12 en el grupo que posteriormente desarrollaría hipertensión gestacional [42].

Discusión

En la presente revisión se incluyeron estudios en donde se midieron concentraciones séricas de citocinas en mujeres cursando embarazo complicado con preeclampsia. Entre los principales hallazgos podemos observar que al analizar la mayoría de ellas existe poca consistencia en cuanto a los resultados de los distintos estudios.

El objetivo principal de los mismos fue describir el papel de las citocinas en esta patología con la finalidad de utilizarlas como método de monitoreo, predicción o incluso diagnóstico. Se revisaron distintos estudios, la mayoría tratándose de un diseño de casos y controles, que incluyeron grupos de pacientes sanas sin presencia de embarazo, embarazadas normotensas, pacientes con hipertensión gestacional, preeclampsia y

preeclampsia con datos de severidad. Se reportó el comportamiento de distintas citocinas.

En nuestra revisión el marcador que se estudió en mayor medida fue el FNT- α . Dentro del espectro de los estados hipertensivos, de 20 estudios incluidos se encontró elevado de manera significativa en 13 de ellos, en comparación con el grupo de pacientes sin patología alguna. Se describió en mayor concentración en preeclampsia de inicio temprano, en otros estudios desde segundo trimestre, pero encontrando discrepancias como predictor en primer trimestre. Coincide con revisiones previamente publicadas [43], siendo la de mayor número donde 80 de 90 estudios coinciden con su aumento en el grupo de preeclampsia [6]. En estos estudios se cree que el FNT- α puede ser responsable del efecto anti angiogénico e induce daño oxidativo al desestabilizar la cadena de electrones en la mitocondria resultando en la liberación de radicales libres y la formación de peróxido lipídico que daña las células endoteliales [4].

La IL-6 fue el segundo biomarcador más estudiado, de 17 estudios encontramos elevación en 11 de ellos en el grupo de preeclampsia, la mayoría realizados en tercer trimestre e incluso en el grupo de preeclampsia con datos de severidad. Llama la atención que en un estudio predijo la severidad de la misma (22) mientras que en 2 estudios no tuvo relación [36][37]. En revisiones sistemáticas previas se ha reportada elevada hasta en 55 [6] y 21 estudios [43]. Esta citocina puede ser activada por el FNT- α , en estudios realizados en animales su elevación crónica al doble conduce a un aumento en la tensión arterial y la aparición de proteinuria sugiriendo un rol en la disfunción endotelial [44]. IL-6 en conjunto con FNT- α aumentan la permeabilidad vascular e inducen apoptosis de las células del trofoblasto incrementando la respuesta inflamatoria [3].

En cuanto a la patogénesis de la preeclampsia, se encuentra bien establecido que se trata de un estado proinflamatorio, sin embargo, no se ha dilucidado su origen celular. La IL-10 ha sido descrita en menor concentración en pacientes con preeclampsia. En una revisión sistemática realizada en el 2020 en el que se analizaron 56 estudios, se concluyó una asociación con la disminución de esta citocina en el momento de enfermedad activa en preeclampsia y preeclampsia con datos de severidad, sin embargo, no fue útil para predecirla [45]. Contrasta con nuestra revisión en donde no se encontraron diferencia entre grupos en la mayoría de los estudios y se presentó disminuido de manera significativa solo en un estudio.

Nuestros resultados coinciden con lo reportado en otra revisión de 129 artículos que reporta citocinas proinflamatorias en mayor concentración: FNT- α , IFN- γ , IL-6 en mujeres con preeclampsia reflejando el ambiente proinflamatorio [46].

Acerca de las citocinas restantes, no hubo información consistente para especificar su relación con el diagnóstico de preeclampsia, sin encontrar alguna tendencia en los estudios que realizaron mediciones a lo largo del embarazo [18].

En cuanto a las opciones terapéuticas que se han investigado recientemente, se describen estrategias de inmunomodulación para otras patologías que se busca pudieran ser aplicables en preeclampsia. Por ejemplo, agentes biológicos bloqueadores de FNT- α se han usado con éxito en enfermedad inflamatoria intestinal y han demostrado ser seguros en el embarazo. Es posible que redujeran el desequilibrio hacia Th1 observado en preeclampsia [47].

Las citocinas pueden ser difíciles de medir en la circulación ya que su función es principalmente en interacciones paracrinas entre las células y los diferentes tejidos. Una de las limitantes pudiera ser el método de medición utilizado en diferentes

estudios: desde la realización de ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) que es considerado el 'gold standard' para la medición de citocinas, hasta el uso de inmunoanálisis multiplex que mide varios analitos a la vez, además del software con el que se realizó el cálculo variando en cada método.

Conclusión

La revisión realizada nos ha permitido realizar una descripción del papel de las citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. Continúa sin conocerse a fondo su etiología por lo cual se siguen analizando diversos marcadores con la promesa de realizar intervenciones oportunas en esta patología tan comúnmente observada en nuestro país. En nuestra revisión encontramos evidencia de elevación de citocinas proinflamatorias IL-6 y FNT- α en el grupo de pacientes con diagnóstico de preeclampsia. Sin embargo, no hay datos consistentes en cuanto al resto de las citocinas consideradas.

Estudios futuros podrían apoyar el uso de estos marcadores de tal manera que se pueda estandarizar su medición y poder incluirlos como parte del panel a estudiar en las pacientes. Por otro lado, descartar los que se encuentran menos

relacionados y en conjunto con otras características de la población afectada, examinar la utilidad de los mismos.

Sería importante continuar el estudio de las mismas en otros tejidos biológicos y considerar que en la preeclampsia las citocinas proinflamatorias se encuentran elevadas en el suero materno.

Fortalezas y limitaciones

Entre las limitaciones que encontramos es que no todos los artículos incluidos describen los criterios de exclusión de sus pacientes, esto es importante ya que diversas patologías crónicas o preconcepcionales pueden afectar las concentraciones de citocinas séricas. En la revisión se incluyeron estudios realizados en los últimos 10 años comprendiendo un número amplio de estudios realizado en distintos países; sin embargo, algunos incluyeron cohortes con menos de 50 pacientes.

Declaración de intereses

Los autores no reportan conflicto de intereses.

Referencias

- [1] G. Hypertension, "ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia," *Obstet. Gynecol.*, vol. 133, no. 1, pp. e1–e25, 2019.
- [2] D. Tayal, B. Goswami, S. K. Patra, R. Tripathi, and A. Khaneja, "Association of inflammatory cytokines, lipid peroxidation end products and nitric oxide with the clinical severity and fetal outcome in preeclampsia in Indian women," *Indian J. Clin. Biochem.*, vol. 29, no. 2, pp. 139–144, 2014.
- [3] R. Aggarwal, A. K. Jain, P. Mittal, M. Kohli, P. Jawanjali, and G. Rath, "Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia," *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 33, no. 4, pp. 1–10, 2019.
- [4] S. M. Ali and R. A. Khalil, "Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy," *Expert Opin. Ther. Targets*, vol. 19, no. 11, pp. 1495–1515, 2015.
- [5] I. Udenze, C. Amadi, N. Awolola, and C. C. Makwe, "The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia," *Pan Afr. Med. J.*, vol. 20, pp. 1–6, 2015.
- [6] G. Guney, M. I. Taskin, and A. Tokmak, "Increase of circulating inflammatory molecules in preeclampsia, an update," *Eur. Cytokine Netw.*, vol. 31, no. 1, pp. 18–31, 2020.
- [7] G. Santulli and M. H. Al-Mallah, "Preeclampsia and future cardiovascular diseases: How to assess the risk?," *Atherosclerosis*, vol. 290, no. June, pp. 136–137, 2019.
- [8] P. Pillay, K. Moodley, M. Vatish, J. Moodley, R. Duarte, and I. Mackraj, "Exosomal Th1/Th2 cytokines in preeclampsia and HIV-positive preeclamptic women on highly active anti-retroviral therapy," *Cytokine*, vol. 125, no. July 2019, p. 154795, 2020.
- [9] D. Nzelu, D. Dumitrascu-Biris, T. Karampitsakos, K. K. Nicolaides, and N. A. Kametas, "First trimester inflammatory mediators in women with chronic hypertension," *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 99, no. 9, pp. 1198–1205, 2020.
- [10] M. Du *et al.*, "Serum inflammatory markers and preeclampsia in type 1 diabetes: A prospective study," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 7, pp. 2054–2061, 2013.
- [11] J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras, E. Llubra, and J. M. Gris, "Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review," *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 53, no. 1, pp. 40–53, 2017.
- [12] J. Valencia-Ortega, A. Zárate, R. Saucedo, M. Hernández-Valencia, J. G. Cruz, and E. Puello, "Placental Proinflammatory State and Maternal Endothelial Dysfunction in Preeclampsia," *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 84, no. 1, pp. 12–19, 2019.
- [13] B. Mosimann, M. Wagner, L. C. Y. Poon, A. S. Bansal, and K. H. Nicolaides, "Maternal serum cytokines at 30-33weeks in the prediction of preeclampsia," *Prenat. Diagn.*, vol. 33, no. 9, pp. 823–830, 2013.
- [14] Z. S. Ozkan, M. Simsek, F. Ilhan, D. Deveci, A. Godekmerdan, and E. Sapmaz, "Plasma IL-17, IL-35, interferon- γ , SOCS3 and TGF- β levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease," *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 27, no. 15, pp. 1513–1517, 2014.
- [15] B. D. Taylor *et al.*, "Mid-pregnancy circulating immune biomarkers in women with preeclampsia and normotensive controls," *Pregnancy Hypertens.*, vol. 6, no. 1, pp. 72–78, 2016.
- [16] K. Sharma, R. Singh, M. Kumar, U. Gupta, V. Rohil, and J. Bhattacharjee, "First-Trimester Inflammatory Markers for Risk Evaluation of Pregnancy Hypertension," *J.*

- Obstet. Gynecol. India*, vol. 68, no. 1, pp. 27–32, 2018.
- [17] K. K. Ferguson, J. D. Meeker, T. F. McElrath, B. Mukherjee, and D. E. Cantonwine, “Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 216, no. 5, pp. 527.e1-527.e9, 2017.
- [18] C. S. Kronborg, J. Gjedsted, E. Vittinghus, T. K. Hansen, J. Allen, and U. B. Knudsen, “Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies,” *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 90, no. 7, pp. 791–796, 2011.
- [19] C. Catarino *et al.*, “Inflammatory disturbances in preeclampsia: Relationship between maternal and umbilical cord blood,” *J. Pregnancy*, vol. 2012, 2012.
- [20] A. Singh, D. Sharma, C. Raghunandan, and J. Bhattacharjee, “Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of pre-eclampsia,” *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 63, no. 3, pp. 244–251, 2010.
- [21] D. Sharma, A. Singh, S. S. Trivedi, and J. Bhattacharjee, “Intergenotypic variation of nitric oxide and inflammatory markers in preeclampsia: A pilot study in a North Indian population,” *Hum. Immunol.*, vol. 72, no. 5, pp. 436–439, 2011.
- [22] D. Mihiu, C. Razvan, A. Malutan, and C. Mihaela, “Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia,” *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 54, no. 2, pp. 160–166, 2015.
- [23] A. Szarka, J. Rigó, L. Lázár, G. Beko, and A. Molvarec, “Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array,” *BMC Immunol.*, vol. 11, pp. 1–9, 2010.
- [24] R. D. Dávila *et al.*, “Role of cytokines in altitude-associated preeclampsia,” *Pregnancy Hypertens.*, vol. 2, no. 1, pp. 65–70, 2012.
- [25] S. Pestka, C. D. Krause, and M. R. Walter, “Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors,” *Immunol. Rev.*, vol. 202, pp. 8–32, 2004.
- [26] R. Boij *et al.*, “Biomarkers of Coagulation, Inflammation, and Angiogenesis are Independently Associated with Preeclampsia,” *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 68, no. 3, pp. 258–270, 2012.
- [27] S. H. Ross and D. A. Cantrell, “Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes,” *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 36, pp. 411–433, 2018.
- [28] R. R. Kalagiri *et al.*, “Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome,” *Am. J. Perinatol.*, vol. 33, no. 14, pp. 1337–1356, 2016.
- [29] S. Saito, “Cytokine network at the fetomaternal interface,” *J. Reprod. Immunol.*, vol. 47, no. 2, pp. 87–103, 2000.
- [30] A. E. Kara, G. Guney, A. Tokmak, and G. Ozaksit, “The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction,” *Eur. Cytokine Netw.*, vol. 30, no. 1, pp. 29–33, 2019.
- [31] R. Raghupathy, M. Al-Azemi, and F. Azizieh, “Intrauterine growth restriction: Cytokine profiles of trophoblast antigen-stimulated maternal lymphocytes,” *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 2012, 2012.
- [32] Rico Rosillo Maria Guadalupe and VegaRobledo Gloria Bertha, “Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo,” *Ginecol. Obstet. Mex.*, vol. 80, no. 5, pp. 332–340, 2012.
- [33] N. R. Sproston and J. J. Ashworth, “Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection,” *Front. Immunol.*, vol. 9, no. APR, pp. 1–11, 2018.
- [34] S. Haedersdal *et al.*, “Inflammatory markers in the second trimester prior to clinical onset of preeclampsia, intrauterine growth restriction, and spontaneous

- preterm birth," *Inflammation*, vol. 36, no. 4, pp. 907–913, 2013.
- [35] M. C. Álvarez-Cabrera *et al.*, "Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1 β and TNF α levels in serum of a term normal pregnancy and patients with preeclampsia development," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 22, no. 11, pp. 5748–5752, 2018.
- [36] D. M. C. E. Silva *et al.*, "Oxidative stress and immunological alteration in women with preeclampsia," *Hypertens. Pregnancy*, vol. 32, no. 3, pp. 304–311, 2013.
- [37] A. Ozler *et al.*, "Serum levels of neopterin, tumor necrosis factor-alpha and Interleukin-6 in preeclampsia: relationship with disease severity.," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 16, no. 12, pp. 1707–1712, 2012.
- [38] A. Batebi, B. Namavar-Jahromi, M. Ali-Hassanzadeh, M. Ahmadi, M. S. Hosseini, and B. Gharesi-Fard, "Evaluation of IL-17 and IL-35 serum levels in patients with preeclampsia," *J. Reprod. Infertil.*, vol. 20, no. 4, pp. 237–243, 2019.
- [39] D. Cemgil Arikan, M. Aral, A. Coskun, and A. Ozer, "Plasma IL-4, IL-8, IL-12, interferon- γ and CRP levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease and fetal birth weight," *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 25, no. 9, pp. 1569–1573, 2012.
- [40] M. B. Pinheiro *et al.*, "Severe preeclampsia: Are hemostatic and inflammatory parameters associated?," *Clin. Chim. Acta*, vol. 427, pp. 65–70, 2014.
- [41] L. Guillemette *et al.*, "Preeclampsia is associated with an increased pro-inflammatory profile in newborns," *J. Reprod. Immunol.*, vol. 112, pp. 111–114, 2015.
- [42] L. H. Tangerås *et al.*, "Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 35, no. 11, pp. 2478–2485, 2015.
- [43] K. D. Black and J. A. Horowitz, "Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review," *Nurs. Res.*, vol. 67, no. 3, pp. 242–251, 2018.
- [44] J. M. Orshal and R. A. Khalil, "Reduced Endothelial NO-cGMP-Mediated Vascular Relaxation and Hypertension in IL-6-Infused Pregnant Rats," *Hypertension*, vol. 43, no. 2, pp. 434–444, 2004.
- [45] M. C. Nath, H. Cubro, D. J. McCormick, N. M. Milic, and V. D. Garovic, "Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 (Interleukin-10) Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis: Systematic Review and Meta-Analysis," *Hypertension*, vol. 10, pp. 1817–1827, 2020.
- [46] T. Spence, P. J. Allsopp, A. J. Yeates, M. S. Mulhern, J. J. Strain, and E. M. McSorley, "Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia," *J. Pregnancy*, vol. 2021, 2021.
- [47] A. ris Y. Collier, L. A. Smith, and S. A. Karumanchi, "Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy," *Hum. Immunol.*, vol. 82, no. 5, pp. 362–370, 2021.



Anexos

No	Autores y Lugar	Título de artículo de investigación	Resultados	Momento de la toma	Criterios de exclusión	Marcadores
1	Szarka A, Rigó J, Lázár L, Bekő G, Molvarec A. Budapest, Hungría 2010	Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array	Se midieron niveles séricos de IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL12p70, IL-18, IFN-γ, FNT-α, TGF-β1, IP-10, MCP-1, ICAM-1 y VCAM-1 en 60 mujeres con preeclampsia (PE), 60 mujeres embarazadas sanas y 60 mujeres no embarazadas . Todos se encontraban aumentadas excepto IL-1b y TGF-β1. IL-10 se encontró disminuida en el grupo de PE.	Tercer trimestre	Mujeres con HELLP, Eclampsia	IL-2: CT 4 / PE 7.5 p<0.001 IL-4: CT 2 / PE 3 p<0.001 IL-6: CT 7 / PE 15.5 p<0.001 IL-8: CT 24.5 / PE 78 p<0.001 IL-10: CT 15.7 / PE 23 p<0.001 FNT-α: CT 2 / PE 2 p<0.0001 IFN g: CT 3 / PE 5 p<0.001 Medias
2	Dávila D, Colleen J, Browne V, et al. Denver, EU. 2011	Role of cytokines in altitude-associated preeclampsia	Se trato de 33 mujeres, 6 con PE de inicio temprano (<34 Sem), 12 de inicio tardío (>34 Sem), 15 controles realizado en Bolivia (altura 3600-4000 m). Se midieron IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, FNT-α y IL-1ra. Al comparar con pacientes normotensas, el grupo con PE resultó con niveles elevados de IL-6 e IL-8, además de IL-10 disminuida. Mujeres con preeclampsia de inicio temprano mostraron niveles elevados de FNT-α.	Inicio temprano: 28 - 30 SDG Inicio tardío: 36 - 37 SDG	Vivir a baja altitud por más de 3 meses, tabaquismo, consumo de más de 2 bebidas alcohólicas a la semana o con factores de riesgo para presentar PE.	IL-6: CT 2.5 / PE 9.2 pg/mL p<0.01 IL-8: CT 2.9 / PE 4.05 pg/mL p<0.05 IL-10: CT 1.49 / PE 1.67 pg/mL NS Medias
3	Sharma, D., Singh, A., Trivedi, S. S., & Bhattacharjee, J. Nueva Delhi, India. 2011	Intergenotypic variation of nitric oxide and inflammatory markers in preeclampsia: a pilot study in a North Indian population	200 Mujeres, 100 con PE, 100 normotensas . Se midieron concentraciones de óxido nítrico (ON), IL-2, FNT-α e IFN-γ. Se compararon medias encontrándose las 3 en mayor medida en el grupo de PE (p <0.001). Además menor cantidad de ON en el grupo de Preeclampsia.	Tercer trimestre	Embarazo múltiple, DM, Incompatibilidad Rh, trastornos de la coagulación, LES, anomalías fetales.	IL-2: CT 71 / PE 276 p<0.001 FNT-α: CT 97.6 / PE 610 p<0.001 IFN g: CT 28 / PE 177 p<0.001 ON: CT 95 / PE 58 p<0.001 Medias
4	Kronborg C. S., Gjedsted, J., Vittinghus, E., Hansen, T. K., Allen, J., & Knudsen, U. B. Arhus, Dinamarca. 2011	Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies	Comprendió 32 mujeres con PE y 67 embarazadas normotensas . Se midieron IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, FNT-α, IFN-γ y Factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF). Se asoció a un aumento en FNT-α entre las semanas 26-29 p 0.04 en el grupo de PE y aumento de IL-6 después de las 36 SDG en el grupo de PE.	18-19 SDG <25 SDG 26-29 SDG 30-35 SDG >36 SDG	No reportado	26-29 SDG FNT-α: CT 0.29 / PE 1.33 p=0.042 >36 SDG IL-6: CT 41.3 / PE 73.9 p=0.004
5	Catarino C, Santos-Silva A, Belo L, Rocha-Pereira P, Rocha S, Patricio B, Quintanilha A y Rebelo I. Porto, Portugal. 2012	Inflammatory disturbances in preeclampsia: relationship between maternal and umbilical cord blood	42 mujeres normotensas y 46 mujeres con PE, se tomó muestra de sangre materna previo a desembarazo. Se midió IL-6, FNT-α, PCR las cuales fueron mayores en mujeres con PE.	Tercer trimestre	Pacientes con DM, DMG, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal o hepática	IL-6: CT 1.9 / PE 4 pg/mL p<0.013 FNT-α: CT 1.2 / PE 1.9 pg/mL p<0.001 PCR: CT 3.1 / PE 4.1 mg/L p<0.03 Medias
6	A. Ozler, A. Turgut, M.E. Sak, M.S. Evsen, H.E. Soydic, O. Evliyaoglu, T. Gul. Diyarbakir, Turquía. 2012	Serum levels of neopterin, tumor necrosis factor-alpha and Interleukin-6 in preeclampsia: relationship with disease severity	24 mujeres embarazadas sanas , 22 mujeres con PE sin datos de severidad , 20 mujeres con PE con datos de severidad , 20 mujeres con Sd. HELLP. No hubo diferencias entre grupos (p > 0.05).	Tercer trimestre	Uso de medicamento, condiciones preexistentes como enfermedades inflamatorias crónicas y agudas.	IL-6: CT 44.3 / PE 55.7 NS FNT-α: CT 7.05 / PES 7.7 ng/L NS Medias
7	Boij, R., Svensson, J., Nilsson-Ekdahl, K., Sandholm, K., Lindahl, T. L., Palonek, E., Matthiesen, L. Linköping, Suecia. 2012	Biomarkers of Coagulation, Inflammation, and Angiogenesis are Independently Associated with Preeclampsia	114 mujeres con PE: 31 inicio temprano , 83 inicio tardío , 100 controles . Se midieron 32 biomarcadores: GM-CSF, IFN-γ, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF. Concentraciones de IL-4 fueron menores en mujeres con PE que en controles (P = 0.02) significativamente en el grupo de inicio temprano, no hubo diferencia para las demás citocinas.	Tercer trimestre	Diabetes, enfermedad renal, embarazo múltiple, hipertensión pregestacional, uso de esteroides.	IL-4: CT 46 / PE inicio temprano 29 pg/mL p<0.01 Medias
8	Cemgil Arıkan, D., Aral, M., Coskun, A., & Ozer, A. Turquía. 2012	Plasma IL-4, IL-8, IL-12, interferon-γ and CRP levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease and fetal birth weight	138 mujeres, 56 embarazadas normotensas , 42 mujeres con PE, 40 mujeres con PE con datos de severidad . IL-8, PCR se encontraron aumentados en el grupo 3 comparados con el grupo de mujeres sanas, IL-4, IL-12, IFN-γ fue similar en todos los grupos.	Tercer trimestre	Pacientes con gestación múltiple, DM, HTC, Enfermedad del tejido conectivo, enfermedades cardiovasculares, uso de aspirina, antiinflamatorios o drogas, ruptura de membranas, trabajo de parto, polihidramnios.	IL-8: CT 3.43 / PES 13.55 p<0.05 PCR: CT 16.67 / PES 36.6 p<0.05 Medias
9	Tayal D, Goswami B, Patra S. K., Tripathi R, Khaneja A. Nueva Delhi, India. 2013	Association of Inflammatory Cytokines, Lipid Peroxidation End Products and Nitric Oxide with the Clinical Severity and Fetal Outcome in Preeclampsia in Indian Women	3 grupos: G1. 50 no embarazadas , G2. 50 embarazadas , G3. 50 embarazadas con preeclampsia . Se midió MDA, ON, IL-6, FNT-α. Todos fueron elevados en las pacientes con preeclampsia. FNT-α predijo la severidad de preeclampsia, seguido por IL-6.	Tercer trimestre	Enfermedad renal, hepática, metabólica. Historia de proceso inflamatorio crónico, infecciones agudas o intervenciones quirúrgicas en los últimos 3 meses.	IL-6: CT 2.4 / PE 31.7 pg/mL p<0.001 FNT-α: CT 43.9 / PE 271.1 pg/mL p<0.001 ON: CT 66.1 / PE 115.8 mmol/L p<0.001 Medias
10	Pinheiro, M. B., Carvalho, M. G., Martins-Filho, O. A., Freitas, L. G., Godoi, L. C., Alpoim, P. N., Dusse, L. M. Belo Horizonte, Brasil. 2013	Severe preeclampsia: Are hemostatic and inflammatory parameters associated?	59 mujeres embarazadas con PE severa , 49 embarazadas sanas , 48 no embarazadas , se midieron niveles séricos de dímero D, PAI-1, IL-8, IL-6, TNF-α, and IFN-γ. IL-8, IL-6 e IFN-γ se encontraron aumentadas en el grupo de PE comparado con embarazadas sanas. No hubo diferencia en FNT-α en ningún grupo.	Tercer trimestre	Hipertensión crónica, anomalías de la coagulación, cáncer, diabetes, enfermedad cardiovascular, autoinmune, renal, hepática, terapia con esteroides	IL-6: CT 8.4 / PE 13.8 p<0.001 IL-8: CT 2.3 / PE 3.5 p<0.001 FNT-α: CT 4 / PE 4.1 NS IFN-γ: NE 3.6 / PE 3.9 p<0.001 Medias



11	Haedersdal, S., Salvig, J. D., Aabye, M., Thorball, C. W., Ruhwald, M., Ladelund, S., Secher, N. J. Copenhague, Dinamarca. 2013	Inflammatory Markers in the Second Trimester Prior to Clinical Onset of Preeclampsia, Intrauterine Growth Restriction, and Spontaneous Preterm Birth	29 pacientes con PE y 127 controles. Se midieron niveles de PCR, IP-10, suPAR. No hubo correlación con la aparición de PE.	Segundo trimestre	No reportado	PCR: CT 2 / PE 2 mg/L p=0.4 IP10: CR 57 / PE 63 pg/mL p=0.2
12	Archana Singh, Deepika Sharma, Chitra Raghunandan, Jayashree Bhattacharjee. Nueva Delhi, India. 2013	Role of Inflammatory Cytokines and eNOS Gene Polymorphism in Pathophysiology of Pre-Eclampsia	50 mujeres con PE, 50 mujeres embarazadas sanas. Se encontraron niveles disminuidos de ON en grupo de PE y aumentados de FNT- α , IL-2 e IL-6 (P < 0.001).	Tercer trimestre	Embarazo múltiple, DM, Incompatibilidad Rh, trastornos de la coagulación, LES, anomalías fetales	IL-6: CT 2.8 / PE 33 pg/mL p<0.001 IL-2: CT 79 / PE 497 pg/mL p<0.001 FNT- α : CT 46 / PE 278 pg/mL p<0.001 ON: CT 66.1 / PE 96 mmol/L p<0.05 Medias
13	Silva, D. M. C. e, Marreiro, D. do N., Moita Neto, J. M., Brito, J. A., Neta, E. A. da S., Matias, J. P., Nogueira, N. do N. Teresina, Brasil. 2013	Oxidative stress and immunological alteration in women with preeclampsia	50 mujeres con PE (17 con PE sin datos de severidad y 33 con PE con datos de severidad) y 50 mujeres embarazadas sanas. Las concentraciones de IL-6, IL-10 y TNF- α fueron mayores en el grupo de PE comparado con el grupo control. No hubo diferencias en la concentración de IL-2. No hubo diferencias de acuerdo a la severidad.	Tercer trimestre	Enfermedades sistémicas: DM, HTC, Enfermedad renal crónica, enfermedades tiroideas, LES, ITU, infección vaginal	IL-2: CT 0 / PE 0 IL-6: CT 4.6 / PES 23.2 p<0.05 IL-10: CT 4.19 / PES 9.22 p<0.05 FNT- α : CT 6.6 / PE 10.5 p<0.05 Medias
14	Mosimann, B., Wagner, M., Poon, L. C. Y., Bansal, A. S., & Nicolaides, K. H. Londres, Reino Unido. 2013	Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia	39 mujeres con PE, 39 controles embarazo sanas. Se midieron FNT- α , IL-2, IL-6, IFN- γ , IL-4, IL-15, VEGF <10% de las muestras y IL-1 β , MIP-1a, IL-1ra, IL-10, IL-8, IL-12p70, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 en >10%. MIP-1a, IL-1b, IL-8 (angiogenico) resultaron disminuidas en PE que son proinflamatorias.	Tercer trimestre	No reportado	IL-1b: CT 0.60 / PE 0.38 p=0.05 IL-8: CT 3.5 / PE 3.2 p=0.0001
15	Ozkan, Z. S., Simsek, M., Ilhan, F., Devenci, D., Godekmerdan, A., & Sapmaz, E. Elazig, Turquía. 2013	Plasma IL-17, IL-35, interferon- γ , SOCS3 and TGF- β levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease	40 mujeres con PE, 40 mujeres sanas. IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IL-35. Se encontraron niveles de e IFN- γ y TGF-beta elevados en el grupo con PE (p<0.01). IL-35 e IL-17 más bajas (p<0.01).	Segundo y tercer trimestre	No reportado	IL-35: CT 15.3 / PE 6.6 p<0.01 IL-17: CT 1.5 / PE 1.28 p=0.44 IFN- γ : CT 0 / PE 0.42 pg/ml p<0.01 Medias
16	Mihu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C Cluj-Napoca, Rumania. 2014	Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia	230 mujeres, 80 en el grupo de PE, 78 en el grupo de No PE, 72 en el de No embarazo. Criterios de niveles séricos de FNT- α > 13.2 pg/mL, interleucina-6 (IL-6) > 2.4 pg/mL y PCR > 2000 ng/mL, al menos 2 de ellos en el grupo de Preeclampsia.	Tercer trimestre	No reportado	IL-6: CT 1 / PE 7.5 p<0.0001 FNT- α : CT 1.7 / PE 30 p<0.0001 PCR: CT 847 / PE 4034 p<0.0001 Medias
17	Udenze I, Amadi C, Awolola N, Chigozie Makwe C. Lagos, Nigeria. 2015	The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia	50 mujeres con Preeclampsia con datos de severidad (PES). Citocinas inflamatorias, IL-6 (p < 0.021), FNT- α (p < 0.023) y proteína C reactiva (p < 0.0002) se encontraron elevadas en el grupo de preeclampsia severa.	Tercer trimestre	Embarazo múltiple, DM, VIH	IL-6: CT 12 / PE 95 p<0.021 FNT- α : CT 8 / PE 44 p<0.023 PCR: CT 6 / PE 44 p<0.0002 Medias
18	Guillemette, L., Lacroix, M., Allard, C., Patenaude, J., Battista, M.-C., Doyon, M. Quebec, Canadá. 2015	Preeclampsia is associated with an increased pro-inflammatory profile in newborns	Cohorte 636 embarazos, Normotensas, Preeclampsia, Hipertensión gestacional. Se midió FNT- α en sangre materna. No hubo diferencias en cuanto a niveles séricos maternos en el grupo de PE en primer o segundo trimestres (p > 0.1).	Primer y segundo trimestre	Pacientes con diabetes pregestacional, terapia antihipertensiva, embarazo múltiple, uso de drogas o alcohol, enfermedades inflamatorias crónicas o con infección aguda	FNT- α : HTG 1T 1.2, 2T 1.7 p 0.001
19	Tangerås, L. H., Austdal, M., Skråstad, R. B., Salvesen, K. Å., Austgulen, R., Bathen, T. F., & Iversen, A.-C. Trondheim, Noruega. 2015	Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia	548 mujeres: 504 normotensas, 19 desarrollaron hipertensión gestacional, 25 preeclampsia. Se midieron 27 citocinas. El perfil de citocinas de mujeres que posteriormente desarrollaron PE no fue diferente al de las mujeres normotensas en primer trimestre.	Primer trimestre	No reportado	IL-5: CT 2.53 / HTG 2.89 p<0.05 IL-12: CT 26.5 / HTG 38.6 p<0.05 Medias
20	Taylor, B. D., Tang, G., Ness, R. B., Olsen, J., Hougaard, D. M., Skogstrand, K., Haggerty, C. L. Pittsburg, Estados Unidos. 2016	Mid-pregnancy circulating immune biomarkers in women with preeclampsia and normotensive controls	410 mujeres con PE y 297 embarazadas sanas. Se midieron IL-6, receptor de IL-6, IL-4, receptor de IL-4, IL-5, IL-12, IL-2, FNT- α , TNF- β , TNF-receptor, IL-1b, IL-1a, IL-8, IL-10, IFN-c, IL-18, TGF- β . TNF β se asoció con preeclampsia y preeclampsia de inicio tardío pero no de inicio temprano. IL-6 se encontró elevada en PE a término.	Primer y segundo trimestre	No reportado	IL-6: CT 81 / PE 143 OR 1.4



21	Ferguson, K. K., Meeker, J. D., McElrath, T. F., Mukherjee, B., & Cantonwine, D. E. Estados Unidos. 2017	Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies	441 mujeres: 50 PE, 391 normotensas sanas. Se midieron concentraciones de PCR y citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10, y TNF- α . Mujeres que posteriormente desarrollaron PE tuvieron concentraciones elevadas de PCR y FNT- α a las 10 sdg. FNT- α se mantuvo elevado en las 4 mediciones.	A las 10, 18, 26 y 35 SDG (en promedio)	Se excluyeron HTG, o PE agregada.	10 SDG PCR: CT 3.9 / PE 7.85 mcg/mL p=0.05 FNT- α : CT 2.85 / PE 3.35 p<0.01 Medias
22	Sharma, K., Singh, R., Kumar, M., Gupta, U., Rohil, V., & Bhattacharjee, J. Nueva Delhi, India 2017	First-Trimester Inflammatory Markers for Risk Evaluation of Pregnancy Hypertension	199 embarazadas normotensas , 199 mujeres con hipertensión , 151 hipertensión gestacional , 45 con PE , 3 Eclampsia . Se midió FNT- α e INF- γ , ambos fueron altos en mujeres con hipertensión.	Primer trimestre	Sin condiciones hepáticas, renales o cardíacas.	FNT- α : CT 64.9 / PE 80.40 pg/ml p<0.0001 INF- γ : CT 85.3 / PE 94.11 pg/ml p<0.014 Medias
23	Valencia-Ortega J, Záratea A, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Cruz J, Puello E. Ciudad de México, México. 2018	Placental Proinflammatory State and Maternal Endothelial Dysfunction in Preeclampsia	50 mujeres con PE (Inicio temprano: 30, inicio tardío: 20), 50 mujeres normotensas . Se tomaron muestras séricas de TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1RA. Además de ICAM-1 y VCAM-1. Solo VCAM-1 fue mayor en el grupo de la PE. IL-6 se encontró elevado en el gpo de inicio tardío.	Periodo preoperatorio	No reportado	IL-6: CT 4.4 / PE 5.7 p<0.05 VCAM1: CT 0.6 / PE 0.9 p<0.05 Medias
24	Álvarez-Cabrera, M. C., Barrientos-Galeana, E., Barrera-García, A., Osorio-Caballero, M., Acevedo, J. F., Flores-Herrera, O., Flores-Herrera, H. Ciudad de México, México. 2018	Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1 β and TNF α levels in serum of a term normal pregnancy and patients with pre-eclampsia development	62 pacientes con PE con datos de severidad , 28 pacientes normotensas de 34 SDG, 50 mujeres normotensas de 37 SDG. Se midieron concentraciones de eHsp-60, -70, IL-1 β y TNF α los cuales se encontraron aumentados en las pacientes con preeclampsia	Tercer trimestre	No reportado	Aumento desde las 34 semanas a PE IL-1 β : 5.4 veces más p=0.001 FNT- α : 4. veces más p=0.003
25	Aggarwal R, Kumar Jain A, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Nueva Delhi, India. 2019	Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia	194 mujeres con preeclampsia (PE) con sus controles . 55 mujeres en grupo I, 139 en grupo II. Los niveles de FNT- α e IL-6 se encontraron elevados en los casos de preeclampsia (P=0.0001), IL-4 e IL-10 se encontraron disminuidos.	Grupo I: 28 - 36 SDG Grupo II: >37 SDG	Pacientes con diabetes, enfermedades crónicas, sangrado transvaginal, anomalías congénitas, tabaquismo, consumo de alcohol.	IL-6: CT 193 / PE 337 p<0.0001 FNT- α : CT 189 / PE 309 p<0.0001 IL-4: CT 377 / PE 171 p<0.0001 IL-10: CT 313 / PE 177 p<0.0001 Medias
26	Ayse Ekin K, Gurhan G, Aytakin T, Gulnur O. Ankara, Turquía. 2019	The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction	Estudio prospectivo. 44 mujeres embarazadas, 20 con PE , 20 con RCIU , 36 normales . Se midieron concentraciones de PCR, ácido siálico e IL-6. Se comparó la media siendo mayor en el grupo de PE y RCIU, pero no fue estadísticamente significativo.	Tercer trimestre	Pacientes con HTC, DMG, embarazo múltiple, enfermedad de la colágena, enfermedad renal o autoinmune, malformación fetal, infección vaginal, taquicardia fetal, tabaquismo, uso de esteroides y drogas	IL-6: CT 4.2 / PE 3.7 pg/mL p<0.132 Ácido siálico: CT 19.5 / PE 23.1 pg/mL p<0.116 PCR: CT 4.7 / PE 5.1 mg/L p<0.99 Medias
27	Batebi A, Namavar-Jahromi B, Ali-Hassanzadeh M, Ahmadi M, Sadat Hosseini M y Gharesi-Fard B. Shiraz, Iran. 2019	Evaluation of IL-17 and IL-35 Serum Levels in Patients with Preeclampsia	100 mujeres con PE (54 PE severa , 46 PE sin datos de severidad), 100 embarazadas sanas . Se midieron concentraciones de IL-17 e IL-35. Se encontraron concentraciones mayores de IL-35 en comparación de PE vs NT además de ser mayor en el grupo de PE con datos de severidad. No hubo diferencias en IL-17.	Tercer trimestre	Mujeres con hipertensión previa, enfermedades autoinmunes, malignidades, infección activa.	IL-35: CT 483 / PE 729 / PES 927 p<0.05 IL-17: CT 2.86 / PE 2.79 / PES 2.5 NS Medias

Tabla 1. Características de los estudios y resultados. PE: Preeclampsia, DM: Diabetes mellitus, HTC: Hipertensión crónica, RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.