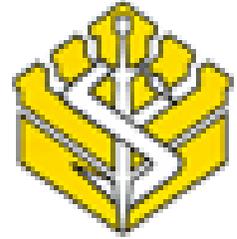




UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSTGRADO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ANGEL LARRALDE"



**Concentraciones séricas de interleucina 17 en pacientes con hipertensión arterial durante el embarazo y efecto del sulfato de magnesio, en el servicio de obstetricia del Hospital Universitario "Dr. Angel Larralde" durante el periodo Enero – Octubre 2013.**

**Tesis de grado presentada ante la ilustre Universidad de Carabobo para optar a la especialización en Ginecología y Obstetricia.**

**Autor:**

Rubén Darío Peralta Arias

**Tutor:**

Eliana Marina López Vilorio

Bárbula, mayo del 2015

## RESUMEN

### Concentraciones séricas de interleucina 17 en pacientes con hipertensión arterial durante el embarazo y efecto del sulfato de magnesio, en el servicio de obstetricia del Hospital Universitario “Dr. Angel Larralde” durante el periodo Enero – Octubre 2013.

Rubén Darío Peralta Arias

**Objetivos:** evaluar la concentración sérica de IL-17 en gestantes con HTA durante el embarazo comparada con la de gestantes normotensas que acudieron al Hospital Universitario “Dr. Angel Larralde” en el periodo enero-octubre 2013, así como los posibles efectos del sulfato de magnesio en los niveles de IL-17 de gestantes hipertensas. **Métodos:** la muestra estuvo conformada por 12 gestantes hipertensas (grupo A) y 9 gestantes normotensas (grupo B). Se obtuvieron muestras de suero de estas pacientes al momento del ingreso, 1 hora posterior al tratamiento con sulfato de magnesio (grupo A) y a las 24 horas de puerperio. Las concentraciones de IL-17 fueron determinadas por ELISA. **Resultados:** ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad cronológica, gestacional e IMC. Los valores promedio de la presión arterial sistólica en el grupo A fueron significativamente más elevados que los del grupo B ( $154 \pm 4,86$  mmHg, EEM versus  $108,11 \pm 2,88$  mmHg, EEM,  $p < 0,05$ ). Así mismo, los valores promedio de la presión arterial diastólica en el grupo A fueron más elevados que los del grupo B ( $98,3 \pm 3,55$  mmHg, EEM versus  $67,56 \pm 2,88$  mmHg, EEM,  $p < 0,05$ ). No hubo diferencias significativas entre las concentraciones de IL 17 al ingreso, a 1 hora posterior al sulfato de magnesio y a las 24 horas de puerperio en el grupo A. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de IL 17 en el grupo B al momento de la admisión y a las 24 horas de puerperio. Al comparar ambos grupos no se observaron diferencias significativas en los promedios de las concentraciones séricas de IL17 ni al momento del ingreso ni a las 24 horas de puerperio. **Conclusión:** los resultados sugieren que no existen diferencias en las concentraciones séricas de IL 17 entre las gestantes con HTA durante el embarazo y las normotensas, mientras que el sulfato de magnesio parece carecer de efecto alguno sobre las concentraciones séricas de esta citocina en gestantes hipertensas.

**Palabras clave:** embarazo, hipertensión arterial, IL 17, sulfato de magnesio.

## ABSTRACT

### **Serum concentrations of interleukin 17 in patients with hypertension during pregnancy and effect of magnesium sulfate, in the department of obstetrics of the University Hospital “Dr. Angel Larralde” during the period January – October 2013.**

**Rubén Darío Peralta Arias**

**Objectives:** to evaluate the serum concentration of IL-17 in pregnant women with hypertension during pregnancy compared with normal pregnant women who attended University Hospital “Dr. Angel Larralde” during the period January-October 2013, and the possible effects of magnesium sulfate in the levels of IL-17 of pregnant women with hypertension. **Methods:** the sample was composed of 12 pregnant women with hypertension (group A) and 9 normal pregnant women (group B). Serum samples were collected from patients upon admission, 1 hour after treatment with magnesium sulfate (group A) and 24 hours after delivery. IL-17 concentrations were determined by ELISA. **Results:** both groups were homogeneous in age, gestational age and BMI. The mean values of systolic arterial blood pressure in group A were significantly more elevated than those in group B ( $154 \pm 4,86$  mmHg, EEM versus  $108,11 \pm 2,88$  mmHg, EEM,  $p < 0,05$ ). Moreover, the mean values of diastolic arterial blood pressure in group A were significantly higher than those in group B ( $98,3 \pm 3,55$  mmHg, EEM versus  $67,56 \pm 2,88$  mmHg, EEM,  $p < 0,05$ ). There were no significant differences among the IL 17 concentrations upon admission, 1 hour after treatment with magnesium sulfate and 24 hours after delivery in group A. There were no significant differences in IL 17 concentrations in group B upon admission and after 24 hours of delivery. When both groups were compared, no significant differences were observed in the mean values of IL 17 concentrations in serum upon admission and after 24 hours of delivery. **Conclusion:** the results suggest that there are no differences on serum concentrations of IL 17 among pregnant women with hypertension during pregnancy and normal pregnant women, whereas magnesium sulfate seems to lack any effect over the serum concentrations of this cytokine in pregnant women with hypertension.

**Key words:** pregnancy, hypertension, IL 17, magnesium sulfate.

UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DIRECCIÓN DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN

**Concentraciones séricas de interleucina 17 en pacientes con hipertensión arterial durante el embarazo y efecto del sulfato de magnesio en las mismas, en el servicio de obstetricia del Hospital Universitario “Dr. Angel Larralde” durante el periodo Enero – Octubre 2013.**

**ASESOR:**

ACEPTADO POR LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL POSTGRADO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO

POR: \_\_\_\_\_

C.I:

Bárbula, Enero de 2014

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>5</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>7</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>16</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>19</b>

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen unas de las complicaciones médicas más frecuentes en la mujer gestante, teniendo una prevalencia a nivel de 5-10% a nivel mundial.<sup>1</sup> Cifras de la OMS han identificado a la hipertensión como la principal causa de muerte materna en países industrializados, resultando en 16% del total de muertes.<sup>1</sup> En África y Asia, los trastornos hipertensivos constituyen 9% de las muertes maternas, mientras que en Latinoamérica y el Caribe, ascienden a más 25%.<sup>1,2</sup> Se estima que anualmente hay 25.000 muertes maternas en África, 22.000 en Asia, 3.800 en Latinoamérica y el Caribe y 150 en países industrializados.<sup>1,2</sup> Entre los trastornos hipertensivos del embarazo se pueden mencionar la hipertensión gestacional, definida como aquella condición que cursa con valores de presión arterial sistólica (PAS) mayor de 140 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) mayor a 90 mmHg, la cual ocurre posterior a las 20 semanas de gestación, y que retorna a la normalidad antes de cumplir las 12 semanas del postparto.<sup>2</sup> La hipertensión arterial crónica se define como aquella que es diagnosticada antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación, o que es diagnosticada después de las 20 semanas de gestación pero persiste a las 12 semanas del postparto. La preeclampsia se caracteriza por cifras tensionales similares acompañadas de proteinuria mayor a 300 mg en una muestra de 24 horas, mientras que la eclampsia es una complicación de la preeclampsia en donde ocurre compromiso neurológico, principalmente convulsiones que no pueden atribuirse a otra causa.<sup>2</sup> Se denomina hipertensión arterial crónica con preeclampsia sobreagregada cuando una embarazada con hipertensión arterial crónica presenta proteinuria de nueva aparición, trombocitopenia, o cualquiera de los signos y síntomas de la preeclampsia. Finalmente, el síndrome HELLP es una forma grave

de preeclampsia que cursa con hemólisis, trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas que sugieren daño hepatocelular.<sup>2</sup> La culminación del embarazo determina el final de todos los signos y síntomas característicos de las patologías hipertensivas, por lo que se considera el único tratamiento definitivo.

Desde el punto de vista celular, se conoce que ocurre una falla en la invasión trofoblástica durante la segunda oleada del trofoblasto que conlleva a una deficiente perfusión útero-placentaria. Dichos trastornos en la migración trofoblástica llevan a una placentación anormal, hipoperfusión placentaria, y daño endotelial.<sup>3,4,5</sup> Se han postulado teorías inmunológicas, genéticas, ambientales, bioquímicas y vasculares para tratar de explicar la fisiopatología de dichas alteraciones, siendo la del desequilibrio en el sistema inmune una de las que ha tomado mayor interés.<sup>6,7,8</sup> Existe una creciente evidencia de que el embarazo es un estado pro-inflamatorio y que la preeclampsia es una exageración de esta respuesta.<sup>6,7,8</sup> Los resultados de investigaciones clínicas y experimentales han demostrado que el aumento en la respuesta inflamatoria relacionada a la inmunidad Th1 y la disminución en la respuesta anti-inflamatoria de las citocinas Th2 están asociados a la aparición de enfermedades cardiovasculares y la preeclampsia<sup>7</sup>. La interleucina (IL)-17, el miembro prototipo de una emergente familia de citocinas pro-inflamatorias, es producida por un subtipo de células T efectoras, denominadas Th17.<sup>9,10,11</sup> Recientemente se ha reportado que también es producida por monocitos, neutrófilos, basófilos y mastocitos.<sup>9,10</sup> Esta interleucina regula la producción de varias citocinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-1 beta por las células estromales-macrófagos y la producción del factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos.<sup>9,10</sup> Una función fisiológica importante de la IL-17 es la de producir células Th17 que reclutan leucocitos - tal como los neutrófilos- para el sitio de infección, como un mecanismo mayor de defensa

contra bacterias extracelulares.<sup>12</sup> En el sitio de reclutamiento, la IL-17 estimula la expresión de mediadores como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la IL-6, los cuales son importantes para comunicación celular e inducir inflamación.<sup>12</sup> La activación de los neutrófilos puede inducir lesión en tejidos normales, como la placenta, mediante la liberación de enzimas lisosomales, radicales libres y óxido nítrico.<sup>12</sup> En ratas embarazadas se ha visto que la IL-17 estimula la producción de radicales libres que favorecen la hipertensión durante el embarazo por expresión de autoanticuerpos activadores del receptor de la angiotensina II tipo I.<sup>12, 13</sup>

Es de hacer notar que existe poca literatura disponible acerca del papel de la IL-17 en los trastornos hipertensivos del embarazo, y los pocos trabajos en humanos muestran resultados contradictorios. En uno de ellos, el porcentaje de linfocitos T CD3(+)CD4(+) productores de IL-17A detectado en el tercer trimestre, fue mayor en gestantes con preeclampsia que en las gestantes sanas.<sup>14</sup> Así mismo, un estudio en el Zulia mostró concentraciones elevadas de IL-17 en mujeres preeclámpticas en comparación con gestantes normotensas.<sup>10</sup> No obstante, otros grupos no han reportado diferencias significativas en la concentración de IL-17 entre normotensas y preeclámpticas.<sup>8,15,16</sup> Un reporte reciente muestra que las concentraciones de IL-17 en plasma fueron significativamente menores en las pacientes con preeclampsia que en las pacientes sanas.<sup>17</sup> Se ha demostrado que en la preeclampsia hay un aumento de la producción de radicales libres y la peroxidación lipídica en la placenta, lo que altera las membranas celulares. Como consecuencia de esto se afectan diversos sistemas enzimáticos como la bomba de calcio.<sup>18,19,20</sup> Los productos derivados del ambiente inflamatorio placentario aumentan la peroxidación lipídica de los glóbulos rojos, y por ende, favorecen su hemólisis.<sup>18,19,20</sup> La disminución de la actividad de la bomba de calcio conllevaría a elevación del calcio intracelular, resultando en hipertensión por

fenómenos de vasoconstricción y agregación plaquetaria. La producción de radicales libres, la peroxidación lipídica, y la actividad de la bomba de calcio, vuelven a sus niveles normales varias semanas después del parto o 24 horas posterior al sulfato de magnesio.<sup>18,19,20</sup>

El magnesio (Mg) es un catión importante en muchas funciones fisiológicas como: procesos metabólicos que requieren energía; síntesis de proteínas; mantenimiento de la integridad de membranas celulares y subcelulares; excitabilidad neuromuscular y, contracción muscular.<sup>21</sup> El sulfato de magnesio posee una gran variedad de efectos benéficos sobre el organismo, entre los cuales podemos mencionar un efecto antioxidante, propiedades neuro y cardioprotectoras, efecto anticonvulsivante, propiedades broncodilatadoras y efectos vasodilatadores, entre otras.<sup>21</sup> Dicha sal es administrada para una gran cantidad de desórdenes clínicos, entre los cuales podemos destacar: preeclampsia, amenaza de parto pretérmino, desórdenes cardiovasculares, procesos de isquemia cerebral, asma, migrañas, entre otros. Hoy en día el sulfato de magnesio es ampliamente usado como parte del arsenal terapéutico en pacientes con preeclampsia para prevenir la eclampsia.<sup>21</sup>

Los pocos trabajos evaluando el rol de la IL-17 en la HTA durante el embarazo presentan resultados contradictorios. Para mi conocimiento, no existen estudios que evalúen si la terapia con sulfato de magnesio influye en las concentraciones de IL-17 en este tipo de pacientes. En este trabajo se busca evaluar la concentración sérica de IL-17 de gestantes normotensas comparadas con pacientes con HTA durante el embarazo, así como el posible efecto que el sulfato de magnesio pueda tener en la regulación de esta citocina.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El estudio fue de tipo experimental de corte transversal. Se seleccionaron un total de 21 pacientes que acudieron al servicio de emergencia obstétrica del Hospital Universitario “Dr. Angel Larralde”, divididas en 12 pacientes con hipertensión arterial durante el embarazo como grupo de estudio (grupo A) y un grupo control de 9 embarazadas normotensas (grupo B), seleccionadas por tener edad, semanas de gestación e índice de masa corporal (IMC) similares al grupo de estudio. Las pacientes del grupo B se definirán como aquellas con presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o más, o presión arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg o más, confirmada por 1 hora o más de diferencia, que aparece después de las 20 semanas de gestación. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente (antes de las 20 semanas), enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus, obesidad mórbida, enfermedad autoinmune, hábito tabáquico, embarazo múltiple, patología infecciosa y tratamiento con medicamentos que puedan alterar las concentraciones de IL-17. La dosis usada de sulfato de magnesio fue de 5 gramos en 200 cc de solución dextrosa al 5% IV a pasar en 20 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento de 5 gramos en 500 cc de solución dextrosa al 5% IV a 28 gotas por minuto. Previo consentimiento informado (anexo 1), después de la explicación de la naturaleza del trabajo, se recopilaron los datos clínico-epidemiológicos mediante la ficha de trabajo, especialmente diseñada para el estudio (anexo 2). El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

La muestra de sangre se obtuvo mediante venopunción de la región flexora del codo, previa asepsia y luego colocadas en tubos sin anticoagulante de 6 mL de capacidad (tapa roja) al momento de la admisión de la paciente, una segunda muestra se tomó a la hora de recibir tratamiento con sulfato de magnesio (grupo A), y una tercera muestra se tomó a las 24

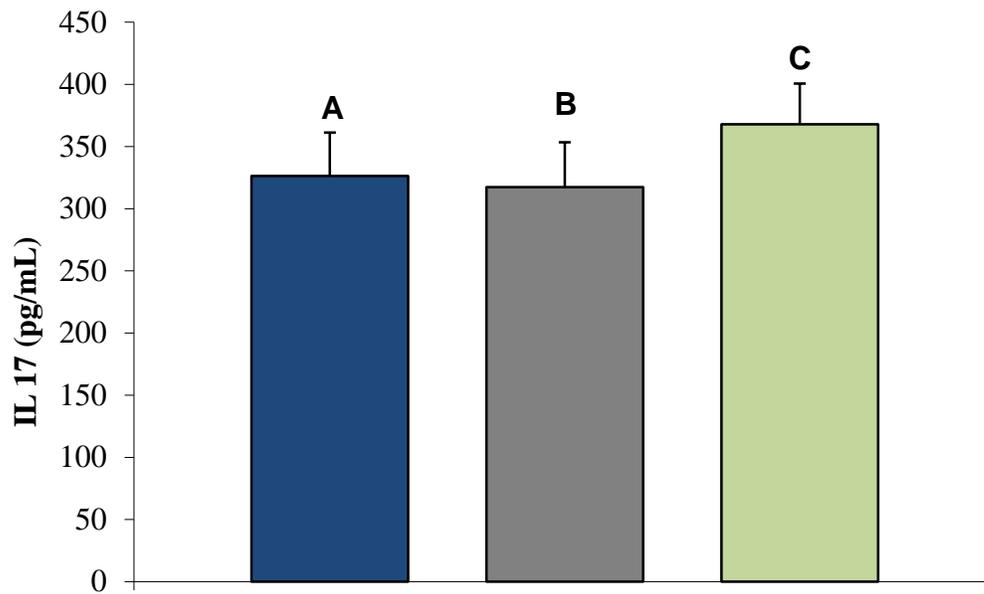
horas de puerperio. Las muestra obtenidas se centrifugaron a 3.500 revoluciones por minuto (rpm/min) por 10 minutos, de manera inmediata el suero de cada muestra fue aislado suavemente con pipetas Pasteur y almacenado a 8 °C hasta su traslado al Instituto Biomolp-UC, donde todas las muestras fueron conservadas a -20 °C hasta la determinación de IL-17. La determinación de los niveles IL-17 se realizó con la técnica de ELISA tipo sándwich, según las instrucciones de la casa comercial (Thermo Scientific, USA) para el estuche comercial “*Human IL-17 Screening Set ELISA*” código ESS0030 (Anexo 3) En esta técnica un anticuerpo policlonal anti IL-17 es inmovilizado (adsorción) en las paredes de los pozos de la placa de poliestireno. La molécula de IL-17 presente, en estándares y muestra, forma un complejo antígeno-anticuerpo al reaccionar con el correspondiente anticuerpo adsorbido en las paredes del pozo. Este complejo se pone en evidencia al agregar un anticuerpo policlonal anti IL-17 marcado con una enzima y el sustrato específico para la enzima, en este caso tetrametilbenzidina, donde la interacción de la enzima con su sustrato produce una reacción colorimétrica. La reacción fue detenida por una solución “Stop Solution 1X”, pudiéndose determinar la Densidad Óptica (DO), de cada pozo, dentro de los 30 minutos siguientes, usando un lector de ELISA, automatizado Multiskan EX (Thermo Scientific, USA), con un filtro a 450 nm. Dicho equipo posee un software que elabora una curva de calibración con las lecturas de densidad óptica (DO) de los patrones propuestos por la técnica, y ajusta cada lectura con la lectura del blanco, proporcionando las concentraciones para cada pozo. El valor referencial propuesto por la técnica es de 31,25-2000 pg/mL. Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM). El análisis estadístico de los datos obtenidos se hizo mediante la prueba t de Student para datos no pareados incluida en Excel® (Microsoft, USA).

## RESULTADOS

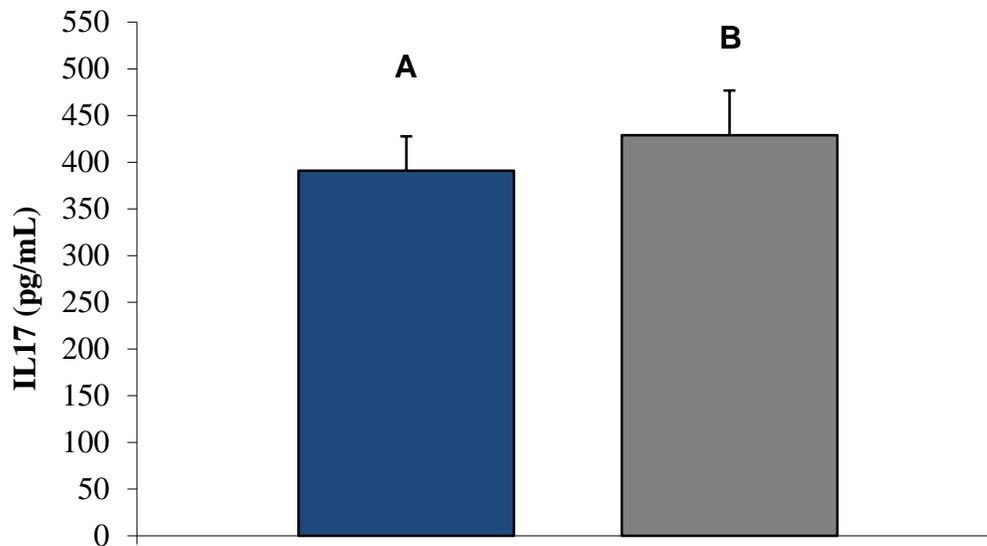
En la tabla 1 se presentan las características generales de los grupos en estudio. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la edad promedio del grupo de hipertensas ( $24,5 \pm 1,75$  EEM) y la de las normotensas ( $24,66 \pm 1,31$  EEM). Tampoco hubo diferencias significativas en la edad gestacional ( $36,83 \pm 0,62$  EEM para HTA versus  $37,78 \pm 0,27$  EEM para normotensas) y el índice de masa corporal ( $27,9 \pm 1,28$  EEM para HTA versus  $25,55 \pm 0,82$  EEM para normotensas). Los valores promedio de la presión arterial sistólica en gestantes con HTA fueron significativamente superiores a los de las normotensas ( $154 \pm 4,86$  EEM versus  $108,11 \pm 2,88$  EEM,  $p < 0,05$ ). Así mismo, los valores promedio de la presión arterial diastólica en hipertensas fueron más elevados que los hallados en normotensas ( $98,3 \pm 3,55$  EEM versus  $67,56 \pm 2,88$  EEM,  $p < 0,05$ ). Se evaluaron las concentraciones séricas de IL 17 en las pacientes con HTA (grupo A), evidenciándose que no hubo diferencias significativas entre las concentraciones séricas de IL 17 en el momento de la admisión ( $326,28 \pm 34,9$  pg/mL, EEM), 1 hora posterior al sulfato de magnesio ( $317,4 \pm 36$  pg/mL, EEM), y a las 24 horas de puerperio ( $367,91 \pm 32,7$  pg/mL, EEM) (Figura 1). No hubo diferencias en tales concentraciones en las pacientes que recibieron sulfato de magnesio cuando se compararon con aquellas en puerperio. Los valores en normotensas (grupo B) al momento de la admisión y a las 24 horas de puerperio, no mostraron diferencias ( $390,9 \pm 36,9$  pg/mL, EEM versus  $428,9 \pm 47,9$  pg/mL, EEM) (Figura 2). No hubo diferencias en las concentraciones de IL 17 entre los grupos A y B al momento de la admisión ( $326,2 \pm 34,9$  pg/mL; EEM versus  $390,9 \pm 36,9$  pg/mL; EEM) (Figura 3). Igualmente no hubo diferencias significativas entre ambos grupos durante el puerperio ( $367,9 \pm 32,7$  pg/mL; EEM versus  $428,9 \pm 47,9$  pg/mL; EEM) (Figura 4).

	GRUPO A HTA DURANTE EL EMBARAZO (N=12)	GRUPO B NORMOTENSAS (N=9)	P
EDAD CRONOLÓGICA (años)	24,5 ± 1,75	24,66 ± 1,31	NS
EDAD GETACIONAL (semanas)	36,83 ± 0,62	37,78 ± 0,27	NS
PAS (mmHg)	154 ± 4,86	108,11 ± 2,88	<b>&lt; 0,05</b>
PAD (mmHg)	98,3 ± 3,55	67,56 ± 2,88	<b>&lt; 0,05</b>
IMC (%)	27,9 ± 1,28	25,55 ± 0,82	NS

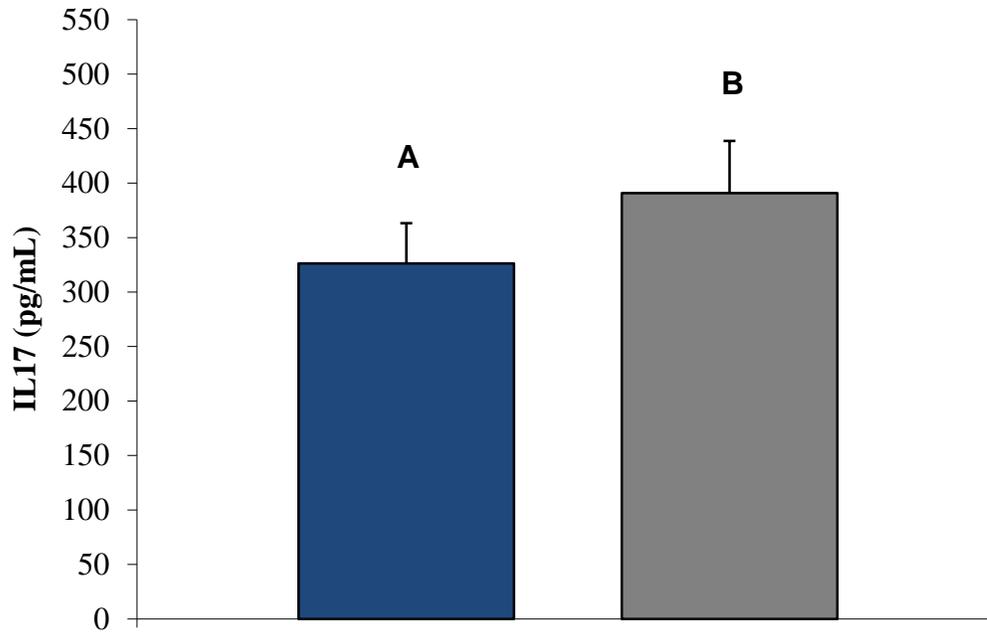
**Tabla 1. Características generales de la muestra de pacientes estudiada. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. Valores expresados como media ± EEM. P < 0,05 vs normotensas.**



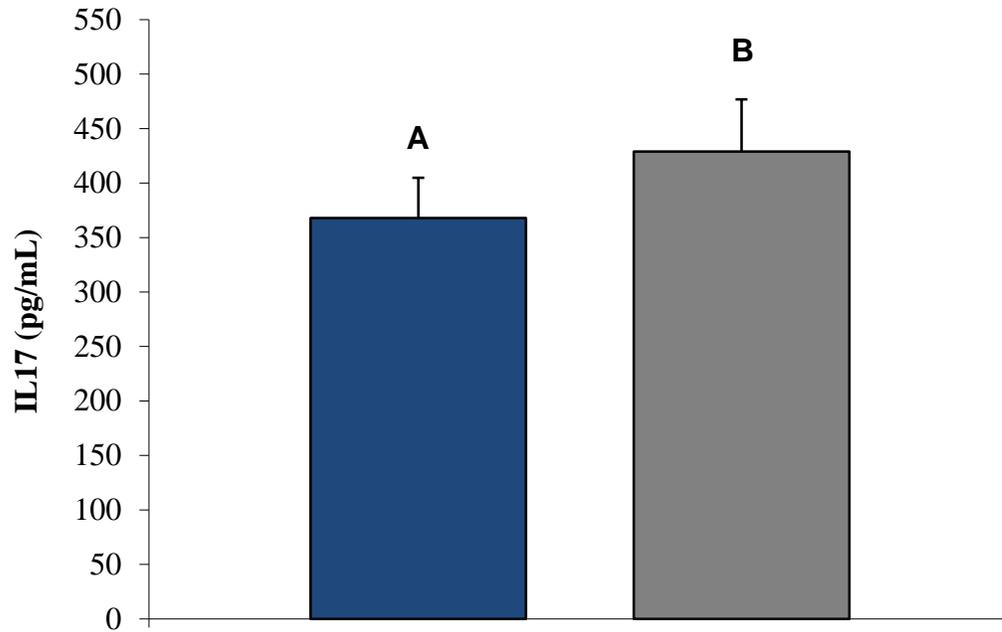
**Figura 1: Comparación de niveles séricos de interleucina 17 en embarazadas con HTA durante el embarazo. A: al momento de la admisión. B: 1 hora posterior al sulfato de magnesio. C: a las 24 horas de puerperio. Valores expresados como media  $\pm$  EEM (n=12).**



**Figura 2: Comparación de niveles séricos de interleucina 17 en embarazadas normotensas. A: al momento de la admisión. B: a las 24 horas de puerperio. Valores expresados como media  $\pm$  EEM (n=9).**



**Figura 3: Comparación de concentraciones séricas de interleucina 17 en A: embarazadas con HTA durante el embarazo (n=12) y B: embarazadas normotensas (n=9) al momento de la admisión. Datos expresados como media  $\pm$  EEM.**



**Figura 4: Comparación de concentraciones séricas de interleucina 17 en A: embarazadas con HTA durante el embarazo (n=12) y B: embarazadas normotensas (n=9) a las 24 horas de puerperio. Datos expresados como media  $\pm$  EEM.**

## DISCUSIÓN

Se ha demostrado que en patologías como la preeclampsia, hay una marcada elevación de la producción de radicales libres y peroxidación lipídica,<sup>20</sup> lo cuales son marcadores de estrés oxidativo que están involucrados en inflamación. La IL-17 ha sido relacionada con la patogénesis de la inflamación vascular y celular, favoreciendo la expresión de citosinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la IL-6.<sup>9,10</sup> A pesar de existir evidencia que muestra mayores concentraciones de IL-17 en mujeres preeclámpticas,<sup>10</sup> otros estudios no han logrado ver diferencias significativas en la concentración de IL-17 entre normotensas y preeclámpticas.<sup>8,15,16</sup> Esta variabilidad arroja pocas luces en el rol de esta citocina en la enfermedad. No obstante, los resultados obtenidos en el estudio acá presentado están en concordancia con la mayoría de los reportes, que indican que no hay diferencias en las concentraciones séricas de IL-17 entre las gestantes normotensas y las portadoras de HTA.

Para mi conocimiento, este es el primer estudio evaluando la influencia del sulfato de magnesio en las concentraciones séricas de IL-17 en las gestantes con hipertensión arterial durante el embarazo. Debido al componente inflamatorio e inmunológico relacionado con este tipo de trastornos, y a las conocidas acciones del sulfato de magnesio como antioxidante y disminuyendo el estrés oxidativo, se quiso evaluar si la terapia con sulfato de magnesio era capaz de regular la expresión de IL-17, pero los resultados no mostraron diferencias significativas en la concentración de esta citocina con el tratamiento. Esto parece indicar que la IL-17 no participa activamente en la cascada de eventos de inflamación y estrés oxidativo donde el sulfato de magnesio tiene su acción. Es de destacar, que debido a que no se pudo realizar proteinuria en 24 horas en las pacientes de este estudio, no se puede diferenciar qué proporción de mujeres tenían hipertensión gestacional

y que proporción tenían preeclampsia. Por lo que no se puede descartar que haya diferencias en el patrón de secreción de IL-17 de acuerdo a cada condición, ya que es bien sabido el papel de diversos mediadores inmunológicos en la fisiopatología de la preeclampsia, más esto no es necesariamente aplicable a la hipertensión gestacional.

Los resultados obtenidos en este grupo de pacientes sugieren que las concentraciones séricas de IL-17 en embarazadas con hipertensión arterial durante el embarazo no difieren de aquellas encontradas en embarazadas normotensas, y que la terapia con sulfato de magnesio no modifica las concentraciones séricas de esta citocina.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Se encontraron valores detectables de IL- 17 en suero de pacientes con HTA durante el embarazo y en el de embarazadas normotensas.

Las concentraciones séricas de IL- 17 en pacientes con HTA durante el embarazo no arrojaron diferencias significativas al momento de la admisión, 1 hora posterior al sulfato de magnesio y a las 24 horas de puerperio.

Al comparar las concentraciones séricas promedio de IL-17 en embarazadas normotensas al momento de la admisión y a las 24 horas de puerperio, los resultados fueron similares para ambos grupos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las concentraciones séricas de IL-17 en pacientes con HTA durante el embarazo y embarazadas normotensas al momento de la admisión.

Las concentraciones séricas de IL-17 en pacientes con HTA durante el embarazo y en embarazadas normotensas a las 24 horas de puerperio fueron similares.

Se recomienda realizar más investigaciones para aumentar la muestra y así determinar el papel de la IL-17 sobre la patogenia de la HTA durante el embarazo, y corroborar si existe algún efecto por parte del sulfato de magnesio. Se deben realizar estudios separando a las pacientes en un grupo con hipertensión gestacional y otro con preeclampsia, para evaluar si existen diferencias en las concentraciones séricas de IL-17 entre ambos grupos.

Se deben evaluar las concentraciones de IL-17 en placenta de mujeres normotensas y de aquellas portadoras de HTA gestacional y preeclampsia.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006 Apr 1; 367(9516):1066-74.
- 2- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Aug; 25(4):391-403.
- 3- Briones G, Meneses J, Moreno A, Gonzàles J , Diaz M A, Briones J C. Preeclampsia: una nueva teoría para un viejo problema. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008; 22(2):99-104-100.
- 4- Marín R, Gorostidi M, Álvarez R. Hipertensión arterial y embarazo. *NefroPlus* 2011; 4(2):21-30.
- 5- Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007; April (28): 192–209.
- 6- Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2009; 69:97-110, 2009.
- 7- Szarka A, Rigó J Jr, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol*. 2010 Dec 2; 11:59.
- 8- Furuya M, Ishida J, Aoki I, Fukamizu A. Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy-induced hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4:1301-13.

- 9- Von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; November (21): 463-469.
- 10- Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Aragón-Charry J. Concentraciones de interleucina-17 en pacientes preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Prog Obstet Ginecol.* 2012; 55(1): 4-7.
- 11- Santner-Nanan B, Peek M, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas B, St Groth, Nanan R. Systemic increase in the ratio between Foxp3 and IL-17-producing CD4 T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol.* 2009; November (183): 7023-7030.
- 12- Dhillion P, Wallace K, Herse F, Scott J, Wallukat G, Heath J, Mosely J, Martin JN Jr, Dechend R, LaMarca B. IL-17-mediated oxidative stress is an important stimulator of AT1-AA and hypertension during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Aug 15; 303(4):R353-8.
- 13- Cornelius DC, Hogg JP, Scott J, Wallace K, Herse F, Moseley J, et al. Administration of interleukin-17 soluble receptor C suppresses TH17 cells, oxidative stress, and hypertension in response to placental ischemia during pregnancy. *Hypertension.* 2013 Dec; 62(6):1068-73.
- 14- Darmochwal-Kolarz D, Kludka-Sternik M, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Rolinski J, Leszczynska-Gorzela B, Oleszczuk J. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2012 Mar; 93(2):75-81.

- 15- Jonsson Y, Rubèr M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol.* 2006 Jun; 70(1-2):83-91.
- 16- Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, Ekbote UV, Cadogan E, Walker JJ. Host inflammatory response profiling in preeclampsia using an in vitro whole blood stimulation model. *Hypertens Pregnancy.* 2008; 27(1):1-16.
- 17- Ozkan ZS, Simsek M, Ilhan F, Deveci D, Godekmerdan A, Sapmaz E. Plasma IL-17, IL-35, interferon- $\gamma$ , SOCS3 and TGF- $\beta$  levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Dec 2 [Epub ahead of print].
- 18- Abad C, Teppa-Garrán A, Proverbio T, Piñero S, Proverbio F, Marín R. Effect of magnesium sulfate on the calcium-stimulated adenosine triphosphatase activity and lipid peroxidation of red blood cell membranes from preeclamptic women. *Biochem Pharmacol.* 2005 Nov 25; 70(11):1634-41.
- 19- Abad C, Carrasco MJ, Piñero S, Delgado E, Chiarello DI, Teppa-Garrán A, et al. Effect of magnesium sulfate on the osmotic fragility and lipid peroxidation of intact red blood cells from pregnant women with severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2010; 29(1):38-53.
- 20- Abad C, Proverbio T, Piñero S, Botana S, Chiarello DI, Marín R, Proverbio F. Preeclampsia, placenta, oxidative stress and PMCA. *Hypertens Pregnancy.* 2012; 31(4):427-41.
- 21- Abad C, Piñero S, Proverbio T, Proverbio F, Marín R. Sulfato de magnesio ¿una panacea? *Interciencia.* 2005; 30(9):543-549.

## ANEXOS



Anexo 1

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Yo, \_\_\_\_\_, portador de la C.I \_\_\_\_\_ he recibido y comprendido la información que me ha sido suministrada por el equipo de investigación del proyecto titulado: CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INTERLEUCINA 17 EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN GESTACIONAL DURANTE EL EMBARAZO Y EFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO. De igual manera, mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria, motivo por el cual, manifiesto apoyar el uso de la muestra con fines científicos y posterior publicación de los resultados obtenidos. Así mismo declaro que no recibiré ninguna compensación monetaria o material por participar en el mismo. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
**Firma del participante o del padre o tutor.**

\_\_\_\_\_  
**Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Testigo**

\_\_\_\_\_  
**Fecha**

**Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. La negativa a participar en el estudio no supondrá modificaciones en la conducta terapéutica a tomar o el trato hacia el paciente por parte del equipo de salud. Acepto que he leído y conozco la normativa correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
**Firma del investigador. Fecha**

## Anexo 2

**FICHAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA TESIS**

## HISTORIA CLÍNICA DE LA PACIENTE

NOMBRES Y APELLIDOS:	CI:	EDAD:	EDAD GESTACIONAL:
DIAGNÓSTICO CLÍNICO:			
TENSIÓN ARTERIAL:			
1RA MEDIDA:	2DA MEDIDA:	3RA MEDIDA:	
PROTEINURIA:			
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:		GESTAS:	
CANT DE PARTOS:	A TÉRMINO:	ESPONTÁNEO:	INSTRUMENTAL:
	PREMATURO:	ESPONTÁNEO:	INSTRUMENTAL:
CANT ABORTOS:	CAUSAS:	TIPO:	EDAD GESTACIONAL:
EMBARAZOS ANTERIORES CON:	PREECLAMPSIA:	ECLAPMSIA:	HTA GESTACIONAL:
	DIABETES:	OTROS (INDIQUE)	
OBSERVACIONES:			
ANTECEDENTES PERSONALES (ANTES DEL EMBARAZO)			
OVARIO POLIQUISTICO:	TRASTORNOS HORMONALES:	MENSTRUACIONES (REGULARES?)	
CIGARRILLO:	HTA:	DIABETES:	NEFROPATÍAS:
ALCOHOL:	CARDIOPATÍAS	ENF AUTOINMUNES:	ALERGIAS:
DROGAS (INDIQUE):	OTROS (INDIQUE):		
OBSERVACIONES:			