



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ÁNGEL LARRALDE"



**CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES
CON HIPERTENSION ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO Y EFECTO
DEL SULFATO DE MAGNESIO. HOSPITAL UNIVERSITARIO "Dr.
ÁNGEL LARRALDE" ENERO-OCTUBRE 2013.**

Autor: Dra. María E. Grande R.
Tutor Clínico: Dr. Mario Muñoz
Tutor Metodológico: MSc. Eliana M. López Vilorio

Bárbula, mayo de 2015



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. ÁNGEL LARRALDE”



CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO Y EFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO. HOSPITAL UNIVERSITARIO ÁNGEL LARRALDE ENERO-OCTUBRE 2013.

Autora: Dra. María E. Grandez R.
Tutores: Dr. Mario Muñoz
MSc. Eliana López
Fecha: 06 mayo 2015

RESUMEN

La interleucina 6 (IL-6), es un mediador de la respuesta inflamatoria responsable del rechazo del aloinjerto fetal y causante de procesos patológicos, siendo la hipertensión la complicación obstétrica más común. El propósito de este estudio fue determinar las concentraciones séricas de IL-6 en mujeres con hipertensión arterial durante el embarazo y embarazadas normotensas, así como los posibles efectos del sulfato de magnesio en dicha citocina, para así comprender el vínculo de la IL-6 con la patogénesis de esta enfermedad. **MATERIALES Y METODOS:** la muestra estuvo conformada por 12 gestantes hipertensas (grupo A) y 9 gestantes normotensas (grupo B). Se obtuvieron muestras séricas al momento del ingreso, 1 hora posterior al sulfato de magnesio (grupo A) y 24 horas del puerperio. Las concentraciones de IL-6 fueron determinadas por ELISA. **RESULTADOS:** Se observó que las concentraciones de IL-6 en mujeres con HTA durante el embarazo en comparación con las embarazadas normotensas se elevaron levemente no siendo estadísticamente significativa. **CONCLUSIONES:** se demostró que la IL-6 está presente en suero de embarazadas con HTA, no estando estadísticamente significativa elevada al compararla con embarazadas normotensas, mientras que el sulfato de magnesio parece carecer de efecto alguno sobre las concentraciones séricas de esta citocina en gestantes hipertensas.

Palabras Claves: Interleucina 6 (IL-6), Hipertensión arterial durante el embarazo (HTA durante el embarazo, Sulfato de Magnesio.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. ÁNGEL LARRALDE”



SERUM CONCENTRATIONS OF INTERLEUKIN 6 IN PATIENTS WITH HYPERTENSIÓN DURING PREGNANCY AND EFECT OF MAGNESIUM SULFATE. HOSPITAL UNIVERSITARIO ÁNGEL LARRALDE ENERO-OCTUBRE 2013.

Autora: Dra. María E. Grandez R.
Tutores: Dr. Mario Muñoz
MSc. Eliana López
Fecha: 06 de mayo 2015

ABSTRACT

Interleukin 6 (IL-6), is a mediator of inflammatory response responsible fetal allograft rejection and causing pathological processes, hypertension being the most common obstetric complication. The purpose of this study was to determine serum concentrations of IL-6 in women with hypertension during pregnancy and normotensive pregnant women, and the possible effects of magnesium sulfate in this cytokine in order to understand the bond of IL-6 the pathogenesis of this disease. **MATERIALS AND METHODS:** The sample consisted of 12 pregnant women with hypertension (group A) and 9 normotensive pregnant women (group B). Serum samples on admission, 1 hour after the magnesium sulfate (group A) and 24 hours postpartum were obtained. Concentrations of IL | 6 were determined by ELISA. **RESULTS:** It was observed that the concentrations of IL-6 in women with hypertension during pregnancy compared with normotensive pregnant slightly raised not statistically significant. **CONCLUSIONS:** These results show that IL-6 is present in serum of pregnant women with hypertension, not being statistically significantly elevated when compared with normotensive pregnant while magnesium sulfate seems to have no effect on serum levels of this cytokine in hypertensive pregnant .
Keywords: Interleukin 6 (IL-6) Arterial Hypertension during pregnancy (HTA during pregnancy), Magnesium Sulfate.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ÁNGEL LARRALDE"



CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN

**CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES
CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO Y EFECTO
DEL SULFATO DE MAGNESIO. HOSPITAL UNIVERSITARIO "Dr.
ÁNGEL LARRALDE" ENERO-OCTUBRE 2013.**

ASESOR:

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

POR: _____

C.I:

Barbula, mayo de 2015

INDICE

Agradecimientos	1
Introducción	2
Materiales y métodos	11
Resultados	13
Discusión	19
Conclusiones y recomendaciones.....	19
Bibliografía	21
Anexos	23

INTRODUCCIÓN

La concepción del embarazo es el resultado de un estado adecuado de la adaptación inmunológica materna, condicionado por numerosas sustancias que se comportan como inmunosupresoras locales o sistémicas para evitar el rechazo del aloinjerto¹. Debe existir una disminución de la respuesta inmunitaria inflamatoria mediada por linfocitos TH1 y así la inducción de un ambiente TH2 a nivel de la interfase materno-fetal para evitar la aparición de complicaciones obstétricas como la hipertensión arterial durante el embarazo.

La OMS ha identificado la enfermedad hipertensiva del embarazo como la principal causa de mortalidad materna en países industrializados, resultando el 16% del total de muertes¹⁴, con una incidencia variable en la morbilidad y mortalidad materno-fetal de 5-10% a nivel mundial, 2% en Estados Unidos y 6-8% en Venezuela², caracterizada por los cambios maternos en la vasculatura útero-placentaria, riñones e hígado llevando al daño endotelial³. Por lo que la hipótesis etiológica actual está enfocada a la mala adaptación inmunológica materna caracterizado por una respuesta inflamatoria excesiva quizá directamente en contra de los antígenos fetales extraños produce una cadena de eventos que incluyen escasa invasión trofoblástica y liberación de citocinas proinflamatorias⁴.

Las citocinas inflamatorias son conocidas como potentes activadores del endotelio vascular y han sido propuestas como las mediadoras de la disfunción endotelial en la preeclampsia³, ya que, pueden causar daño oxidativo o interferencia en los mecanismos de contracción y relajación vascular llevando a alteraciones en la integridad y tono vascular y a la activación de los componentes de la coagulación⁵.

Los linfocitos TH2 (CD4) y los B como los macrófagos, células endoteliales y fibroblastos producen la interleucina-6 que es una citocina pleiotropica con propiedades pro-inflamatorias y antiinflamatorias y que al contribuir a la producción excesiva de macrófagos deciduales implicados en la invasión trofoblástica puede ser

causa desencadenante de hipertensión arterial durante el embarazo por promover el daño endotelial. También actúa sobre el hepatocito para estimular o suprimir la síntesis de reactantes de fase aguda⁷. Entre los activadores de la IL-6, figuran la IL-1, el FNT y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. También parece que es uno de los más confiables y útiles marcadores circulantes de disfunción endotelial¹⁰.

En relación a lo mencionado los procesos hipertensivos en el embarazo se clasifican en: 1) Hipertensión arterial durante el embarazo cuando hay presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en dos tomas diferentes por encima de las 20 semanas de gestación 1.1) Preeclampsia al existir proteinuria ≥ 30 mg/dl en 2 muestras con intervalo de 6 horas o en una muestra de 24 horas ≥ 300 mg/dl; siendo leve cuando no existe afectación de órganos blanco y grave cuando hay elevación de la presión arterial $\geq 160/100$ mmHg mas afectación de órganos blanco 2.1) Eclampsia cuando aparte de la elevación de las cifras tensionales existe convulsiones 2) HTA crónica es cuando aparece la elevación de la presión arterial antes de las 20 semanas de la edad gestacional 3) HTA crónica más preeclampsia sobreañadida llamada así al aumento de la presión arterial antes de la semana 20 gestacional acompañado de proteinuria.¹⁶

En la patogénesis de la HTA durante el embarazo las causas inmunológicas e inflamatorias juegan un papel importante para la aparición de esta. Hasta el momento, cinco hipótesis han sido investigadas: a) teoría genética, b) falta de adaptación inmunológica; c) isquemia placentaria; d) disfunción endotelial generalizada y e) metabolismo defectuoso de ácidos grasos libres, lipoproteínas y/o lipoperoxidasas para intentar explicarla.¹⁵

En un estudio de casos y controles, realizado en Colombia cuyo propósito fue evaluar si concentraciones plasmáticas elevadas de marcadores inflamatorios y una función endotelial alterada preceden en el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo Evaluando la vasodilatación mediada por flujo (VMF) en la arteria braquial bajo ecografía doppler (pruebas más utilizadas para valorar la función endotelial) a 227 primigestas menores de 25 años antes de la semana 34 de gestación, para

posteriormente determinar las concentraciones plasmáticas de proteína C-reactiva y de interleucina 6, para luego concluir que las gestantes que desarrollan trastornos hipertensivos presentan desde temprano una VMF alterada, asociado a niveles elevados de marcadores inflamatorios como concentraciones de IL-6.²⁰

Los primeros estudios notables del efecto del Sulfato de magnesio sobre la preeclampsia fueron realizados entre 1925 y 1926 por Dorsett, Lazard, Alton y Lincoln. En 1929, con la introducción del uso del para la prevención de convulsiones eclámpicas en el *Lying-in Hospital* de Chicago, la incidencia de eclampsia descendió desde un 36% a un 7%.¹⁸

Estudios más recientes indican que el sulfato de magnesio tiene varias funciones tales como síntesis de proteínas, anticonvulsivante al bloquear los canales de calcio y disminuir la liberación de acetilcolina para reducir la sensibilidad de la placa terminal motora, manteniendo la integridad de membranas celulares, además de antioxidante, por otro lado tiene efectos beneficiosos para la madre preecláptica entre los que cabe mencionar propiedades vasodilatadores, incremento de la liberación de prostaciclina por las células endoteliales, reducción de la agregación plaquetaria, además de una acción antiinflamatoria protección contra daño isquémico y reducción de la agregación plaquetaria.¹⁸

En los últimos años, el uso del sulfato de Magnesio para fines terapéuticos ha tomado considerable auge y pareciera representar una panacea en el área clínica. Así, el sulfato de Mg es administrado para una gran cantidad de desórdenes clínicos, entre los cuales podemos destacar: preeclampsia, partos pre-términos, neuroprotector fetal, anticonvulsivante, desórdenes cardiovasculares, procesos de isquemia cerebral, asma, migrañas, y síndrome Irukandji entre otros.¹⁸

En un estudio realizado en Maracaibo, Venezuela cuyo objetivo fue comparar las concentraciones de interleucina 6 en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas observaron un aumento significativo en las pacientes con

preeclampsia en comparación con las normotensas sanas, el cual se relaciona con otro estudio realizado en el Hospital Noriega Trigo, Donde evaluaron las citoquinas inflamatorias en preeclampsia en relación a la interleucina 6 regulan la expresión en células deciduales humanas, observaron la decidua es la fuente potencial de IL6 encontrándose elevados en pacientes preeclampticas, impidiendo la invasión del citotrofoblasto, contribuyendo al exceso de infiltración de macrófagos de la decidua.¹

Al determinar si las concentraciones plasmáticas de IL-6 e IL1 están elevadas en mujeres con preeclampsia, en un estudio realizado en Escocia, Reino Unido, donde incluyeron a 20 mujeres preeclampticas comparadas con 20 gestantes sanas, se observó que en las mujeres preeclampticas había un aumento de la IL 6 acompañada con la IL1 ya que son antagonistas de los receptores en el plasma de mujeres con preeclampsia, como un mecanismo de la disfunción endotelial.¹⁹

También se estudió en Venezuela las concentraciones de interleucina 6 en preeclámpticas y embarazadas normotensas y relacionar los valores de los parámetros de velocimetría doppler de las arterias uterinas con las concentraciones séricas. Se seleccionó a 160 gestantes: 47 preeclámpticas graves (grupo A), 33 preeclámpticas leves (grupo B) y un grupo control de 80 embarazadas sanas (grupo C). Las muestras de sangre se realizaron antes del trabajo de parto, e inmediatamente después del diagnóstico en las preeclámpticas. Concluyeron que las preeclámpticas presentan concentraciones plasmáticas de interleucina 6 más altas que las embarazadas normotensas y existe correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas y los parámetros de velocimetría doppler de las arterias uterinas.³

Otro estudio donde observaron elevación de la IL6 en pacientes preeclampticas fue el de Vince GS Y Col. Por lo que si hay suficiente documentación reportando elevación de esta citocina proinflamatoria en pacientes preeclampticas. Sin embargo los estudios realizados hasta la fecha sobre los cambios en las concentraciones de citocinas en plasma, células mononucleares en sangre periférica han reportado

resultados contradictorios. Aunque se han reportado concentraciones de IL-6 en la preeclampsia, estos no han podido ser confirmados en forma consistente^{11,12,13,14,15}.

La presente investigación tiene como finalidad evaluar las concentraciones séricas de IL-6 en pacientes con HTA durante el embarazo y de gestantes normotensas en diferentes tomas sanguíneas, con el objetivo de observar si existe elevación de esta interleucina en las pacientes hipertensas y poder utilizarlo en un futuro como marcador inmunológico para la determinación temprana de esta enfermedad; además se administró sulfato de magnesio con el fin de observar su efecto sobre procesos inflamatorios disminuyendo las concentraciones séricas de IL-6 posterior a su aplicación. Para ello se determinaron las concentraciones séricas de IL-6 en las pacientes con diagnóstico clínico de HTA gestacional antes de la aplicación del tratamiento, 1 hora después de la aplicación del sulfato de magnesio y a las 24 horas del puerperio. Así como, las concentraciones séricas de IL-6 en las pacientes con embarazos normotensos al momento del ingreso al centro hospitalario y en el puerperio. Además, se compararon las concentraciones de IL-6 séricas en el momento del parto, 1 hora post tratamiento y a las 24 horas del puerperio en ambos grupos en estudio.

En vista de que la HTA gestacional sigue siendo un problema de salud pública, causando alta tasa de morbilidad materno fetal, y observando que en la actualidad se busca mayor entendimiento del inicio de esta patología hacia el factor inmunológico, se decide realizar este estudio buscando ampliar los conocimientos acerca de la fisiopatología de esta enfermedad, así mismo se podrían desarrollar protocolos de prevención que permitirían identificar a las pacientes con alto riesgo de presentar la patología, lo que se traduciría en un importante ahorro en vidas humanas, complicaciones médicas derivadas de la enfermedad y costos para el sistema de atención médica, por lo que es de gran importancia este estudio para ayudar a comprender completamente la fisiología y así mejorar la terapéutica.

MATERIALES Y METODOS

El estudio es de tipo transversal, experimental. Se seleccionó un total de 21 pacientes, divididas en 12 pacientes con HTA durante el embarazo como grupo de estudio (grupo A) y un grupo control de 9 embarazadas normotensas, seleccionadas por tener edad e IMC similares al grupo de estudio (grupo B). Las pacientes del grupo A fueron las que presentaron $PAS \geq 140$ mmHg y $PAD \geq 90$ mmHg, confirmada por 1 hora o más de diferencia, después de las 20 semanas de gestación. La dosis usada de sulfato de magnesio fue administrada posterior a la primera toma sanguínea en el ingreso de la paciente 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. Antes del ingreso de la paciente se le explico el trabajo de investigación y firmaron el consentimiento informado, autorizando la administración de sulfato de magnesio y la toma de 3 muestras sanguíneas, luego se recopilaron los datos clínico-epidemiológicos. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

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, habito tabáquico, embarazo múltiple y embarazo pretérmino, enfermedad infecciosas y medicamentos que alteren las concentraciones de IL-6.

Las muestras de sangre se obtuvieron mediante venopunción de la región flexora del codo, previa asepsia y luego serán colocadas en tubos sin anticoagulante de 6 ml de capacidad (tapa roja) al momento de la admisión de la paciente, sin haber recibido tratamiento alguno. Una segunda muestra se tomará a 1 hora de recibir tratamiento de sulfato de magnesio (sólo en el grupo A). Una tercera muestra se tomará a las 24 horas de puerperio.

La muestra obtenida se centrifugo a 3.500 revoluciones por minuto (rpm/min) durante 10 minutos y almacenadas a 8 °C hasta su traslado al Instituto BIOMOLP-UC. Todas las muestras fueron procesadas en las primeras 4 horas de su extracción. Una vez en el laboratorio se aisló el suero suavemente con pipetas Pasteur, el cual fue colocado en tubos cónicos de poliestireno estériles debidamente identificados, (Tubos Eppendorf) y conservado a -20°C hasta la determinación del IL6.

La determinación de los niveles IL-6 se realizó con la técnica de ELISA tipo sándwich, según las instrucciones de la casa comercial (Thermo Scientific) para el estuche comercial “*Human IL-6 ELISA Kit*” código EH2IL6 (Anexo 3) En esta técnica un anticuerpo policlonal anti IL-6 es inmovilizado (adsorción) en las paredes de los pozos de la placa de poliestireno. La molécula de IL-6 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-6 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 de ThermoLab System, con un filtro a 450 nm, cuyo Software 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 10,24-400 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 incluida en Excel® (Microsoft, USA).

RESULTADOS

Un total de 21 pacientes fueron examinadas, 12 con diagnóstico de HTA durante el embarazo (grupo A) y 9 gestantes normotensas (grupo B). Las características generales de las pacientes expresan en la tabla 1. Observándose que son homogéneas al comparar las edades de las pacientes, así como la edad gestacional e IMC ($p>0,05$). Se observaron diferencias significativas entre la PAS y la PAD entre ambos grupos ($p<0,05$).

	GRUPO A HTA GESTACIONAL (N=12)	GRUPO B NORMOTENSAS (N=9)	P
EDAD CRONOLÓGICA (años)	24,5 ± 1,75	24,66 ± 1,31	NS
EDAD GESTACIONAL (semanas)	36,83 ± 0,62	37,78 ± 0,27	NS
PAS (mmHg)	154 ± 4,86	108,11 ± 2,88	< 0,05
PAD (mmHg)	98,3 ± 3,55	67,56 ± 2,88	< 0,05
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.

Las concentraciones séricas de IL-6 en embarazadas con HTA gestacional están representadas en la figura 1. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) al comparar los valores promedio en cada una de las tomas de la muestra (A: al momento de la admisión, B: 1 hora posterior al sulfato de magnesio,

C: a las 24 horas del puerperio). El promedio de concentración de IL-6 se elevó al comparar la muestra al momento de la admisión al centro fue de $195,04 \pm 5,86$ pg/mL, con la concentración de IL-6 una hora posterior al sulfato de magnesio la cual fue de $214,01 \pm 8,51$ pg/mL; y al observar las concentraciones séricas a las 24 horas de puerperio, el promedio fue de $205,84 \pm 6,19$ pg/mL

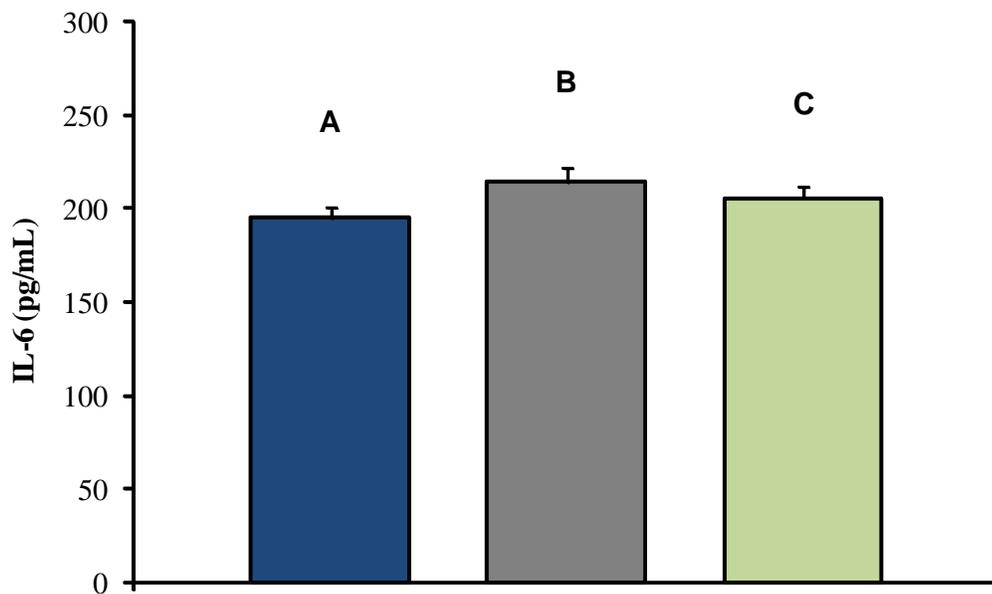


Figura 1: Concentraciones séricas de IL-6 en embarazadas con HTA gestacional (n=12). A: al momento de la admisión. B: 1 hora posterior al sulfato de magnesio. C: a las 24 horas de puerperio. Datos expresados como media \pm EEM

En la figura 2, se muestran las concentraciones séricas de IL-6 de embarazadas normotensas. Al comparar las concentraciones promedio de este grupo al momento

de la admisión ($190,99 \pm 6,53$ pg/mL) y 24 horas de puerperio ($201,86 \pm 4,64$ pg/mL), no se evidencia diferencias significativas ($p > 0,05$).

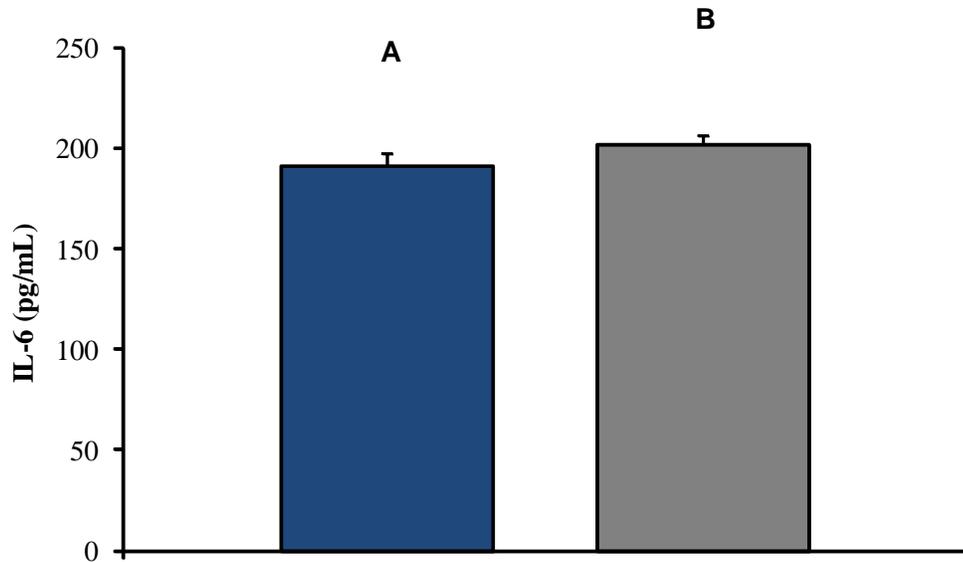


Figura 2: Concentraciones séricas de IL-6 en embarazadas normotensas (n=9). A: al momento de la admisión. B: a las 24 horas de puerperio. Datos expresados como media \pm EEM.

En la figura 3, se muestran las concentraciones séricas de IL-6 de pacientes con HTA gestacional ($195,04 \pm 5,86$ pg/mL) y embarazadas normotensas ($190,99 \pm 6,53$ pg/mL) al momento de la admisión. Al comparar las concentraciones séricas de IL-6 de ambos grupos, se observó una discreta elevación la cual no llega a ser estadísticamente significativa.

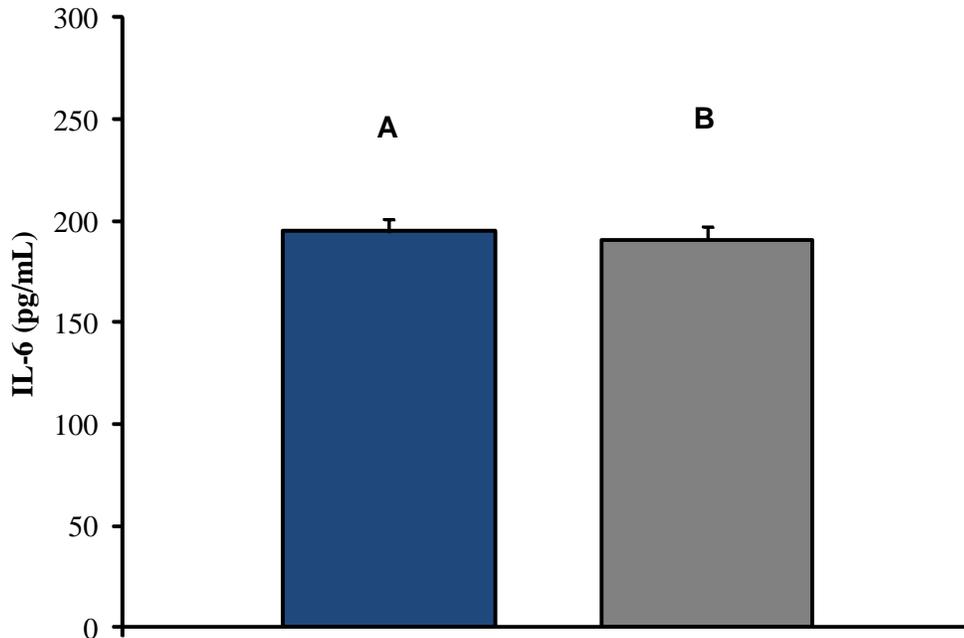


Figura 3: Comparación de concentraciones séricas de IL-6 en A: embarazadas con HTA gestacional (n=12) y B: embarazadas normotensas (n=9) al momento de la admisión. Datos expresados como media ± EEM.

Al comparar las concentraciones séricas de IL-6 en pacientes con HTA gestacional (205,84±6,19 pg/mL) y gestantes normotensas (201,86±4,64 pg/mL) a las 24 horas de puerperio no se observó elevación significativamente alta de dicha citocina (figura 4).

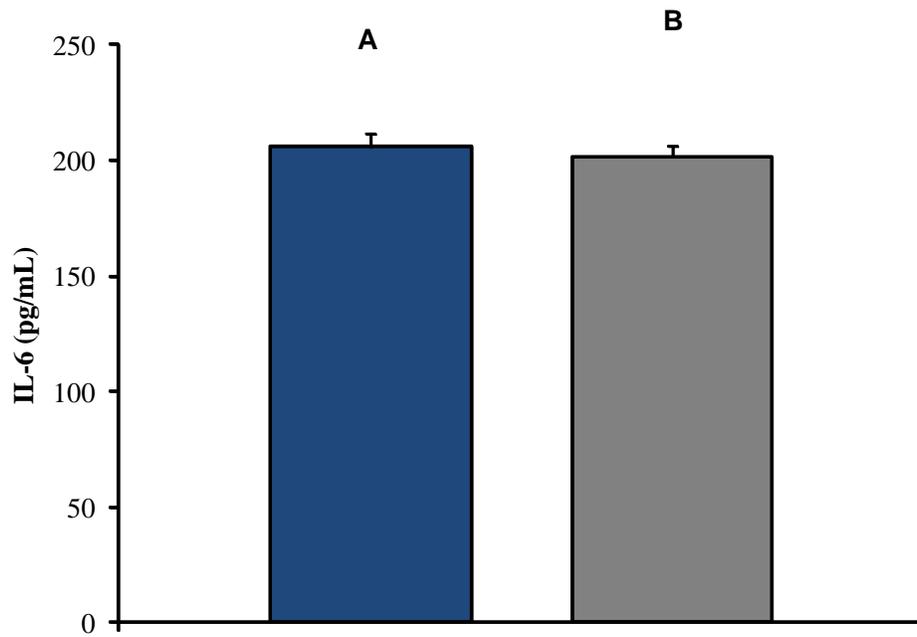


Figura 4: Comparación de concentraciones séricas de IL-6 en A: embarazadas con HTA gestacional (n=12) y B: embarazadas normotensas (n=9) a las 24 horas de puerperio. Datos expresados como media ± EEM.

DISCUSIÓN

Durante la gestación existen cambios de adaptación inmunológica materna para evitar el rechazo del semialoinjerto caracterizados por disminución de la respuesta inmune Th1 materno, ausencia de complejos de inmunohistocompatibilidad tipo I y II en el trofoblasto, además del acoplamiento de sistemas de receptores fas ligando/fas para inducir a la apoptosis de células T maternas las cuales son antipaternas, llevando a un ambiente inmune uterino adecuado y lograr la implantación adecuada del semialoinjerto fetal. Se ha demostrado que en patologías como la preeclampsia, hay una marcada elevación de la producción de radicales libres y peroxidación lipídica,²⁰ lo cuales son marcadores de estrés oxidativo que están involucrados en inflamación. La IL-6 ha sido relacionada con la patogénesis de la inflamación vascular y celular, favoreciendo la expresión de citosinas inflamatorias. En un estudio realizado por García R y Celedón J, las gestantes que desarrollan trastornos hipertensivos presentaron desde temprano una vasodilatación mediada por flujo temprano de la arteria braquial alterada, asociado a niveles elevados de marcadores inflamatorios como concentraciones de IL-6.²⁰

Existen condiciones maternas que pueden elevar la respuesta inflamatoria, tal como el trabajo de parto, prematuridad, infecciones, medicamentos, entre otros. Aunque existen muchas teorías de la patogénesis de los trastornos hipertensivos en el embarazo, las causas inmunológicas e inflamatorias juegan un papel importante para la aparición de la misma. La IL-6 es un componente importante tanto en la respuesta inflamatoria Th1 (pudiendo participar en la fisiopatología de esta enfermedad) como en la Th2 por lo que normalmente se puede encontrar elevada en una gestación normal.

En relación a que varios estudios afirman que las concentraciones plasmáticas circulantes de interleuquina 6 están aumentadas en la preeclampsia,^{1,3,8,13,19} La presente investigación demuestra que la IL-6 está presente en sueros de pacientes con

HTA durante el embarazo como embarazadas normotensas. Asimismo, las concentraciones séricas de IL-6 en las pacientes con HTA gestacional, se encontraron ligeramente elevadas pero no estadísticamente significativas al compararlas en el momento de la admisión, 1 hora después del sulfato de magnesio y 24 horas del puerperio.

Por otra parte, debido al componente inflamatorio e inmunológico relacionado con este tipo de trastornos, y a las conocidas acciones del sulfato de magnesio con antioxidante y disminuyendo el estrés oxidativo, además de vasodilatador y antiinflamatorio, se quiso evaluar si la terapia con sulfato de magnesio era capaz de regular la expresión de IL-6, sin embargo los valores de esta citocina no se observaron en descenso posterior a la administración del farmaco a las 24 horas del puerperio.¹⁸

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se encontraron valores de IL-6 en el suero tanto en las pacientes con HTA durante el embarazo como en embarazadas normotensas, sin embargo al comparar ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, tanto al momento del ingreso como a las 24 horas de puerperio, por lo que no se podría plantear la determinación de dicha interleucina como marcador inmunológico predictivo para HTA durante el embarazo. Al analizar varios estudios realizados sobre la IL6 en pacientes gestantes con HTA, se observan que los resultados de las investigaciones son contradictorios.^{1,11,12,13,14,15,19} Por otro lado el sulfato de magnesio parece no tener ningún efecto en la disminución de la interleucina 6. Aunque se han reportado concentraciones de IL-6 en la preeclampsia, estos no han podido ser confirmados en forma consistente, por lo que hace falta la elaboración de más estudios para aclarar la utilización de dicha interleucina en la clínica obstétrica, ya que es significativo utilizar marcadores bioquímicos para la detección temprana de los trastornos hipertensivos en el embarazo y así disminuir las complicaciones propias de la patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reyna, E; Mejía, N; Torres, D; Santos, J. y Peroso J. Concentraciones de interleucina 6 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. Hospital Manuel Nogueira Trigo. Edo. Zulia, Venezuela. Vol. 38. Núm. 04. Julio 2011 – Agosto 2011* doi: 10.106/j.gine.2009.07.003.
2. Ochoa R, Parrella M. Morbilidad por Preeclampsia leve y severa en pacientes embarazadas atendidas en Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Luis Ortega, Porlamar. 2008-2009 Universidad del Oriente.
3. Reyna E, Mejia J, Santos J, Duly T, Yolimar N, Aragon J, Reyna N. Interleucina 6 plasmática y velocidad Doppler de las arterias uterinas en preeclampsia y embarazadas normotensas sanas. *Rev. Diagnóstico prenatal. Elsevier Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona. Edo. Zulia, Venezuela 2012; 88-6*
4. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez. 2009; 69:97-110.*
5. Luppi P, Deloia J. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol. 2006; 118:268-75.*
6. Castell J, Andus T, Kunz D, Heinrich P. Interleukin-6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci. 1989; 557:87-99.*
7. Bonnotte B, Olsson NO, Lorcerie B. Acute-phase reaction. *Rev Prat. 2003; 53:489-94.*
8. Erzen B, Sabovic M, Sebestjen M, Keber I, Poredos P. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients. *Cardiology. 2007; 107:111-6.*
9. Rein D, Schondorf T, Gohring U, Kurbacher C, Pinto I, Breidenbach M, et al. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to

T(HELPER) cells in patients with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2002; 54:133-42.

10. Jonsson Y, Ekerfelt C, Berg G, Nieminen K, Sharma S, Ernerudh J, et al. Systemic Th1/Th2 cytokine responses to paternal and vaccination antigens in preeclampsia: no differences compared with normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2004; 51:302-10.
- Azizieh F, Raghupathy R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2005; 54:30-7.
11. 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; 70:83-91.
12. Casart Y, Tarrazzi K, Camejo M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-1beta and human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23:300-3.
13. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006 Apr 1; 367 (9516):1066-74.
14. Molina R, Romero T, Bermúdez I, Flóres J, Fuenmayor J, Níñez J, Calderón A. Factor de necrosis tumoral alfa en sueros de embarazadas normales y preeclámicas. *Hospital Manuel Nogiera Trigo. IVSS, San Francisco, Edo. Zulia* 2001; 109 (4):526-531.
15. Guariglia D. Hipertensión en el embarazo. Preeclampsia, eclampsia y otros estados hipertensivos. Editorial Distribuna. 2006 Caracas. Venezuela.
16. Cunningham GF, Mac Donald CP, Gant FN, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GD et al. Complicaciones frecuentes del embarazo. Trastornos hipertensivos del embarazo. 20 ma. ed. Williams Obstetricia. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1998: 646-692.
17. Abad C, Piñero S, Proverbio T, Proverbio F, Marín R. Sulfato de magnesio ¿Una panacea?. *Interciencia,* 2005; 30 (9):543-549

18. Greer I, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara L. Increased concentration of cytokines Interleukin-6 and Interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia : a mechanism of endothelial dysfunction? Rev. Obstet Gynecol. 1994 Dec; 84(6):937-40
19. García R, Celedón J, Alarcón M, Luengas C, Silva F, López P. Concentraciones aumentadas de PCR e IL6 y una menor vasodilatación mediada por flujo temprano en la gestación predicen el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo. Acta Med Colomb vol.30 no.3 Bogotá July/Sept. 2005



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 DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO Y EFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO. HOSPITAL UNIVERSITARIO ANGEL LARRALDE ENERO-OCTUBRE 2013. 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 hace el paciente por parte del equipo de salud. Acepto que he leído y conozco la normatividad 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:			

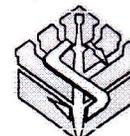
ELABORADO POR: ELIANA LÓPEZ VILORIA 2012

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

La duración del estudio será dos años, donde participará personal del Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. La recolección de las muestras se realizará desde enero del 2012 hasta Agosto del 2013. La determinación de los niveles de IL-6 se realizarán entre Septiembre y Octubre del 2013 y el análisis estadístico de los datos se ejecutará entre Noviembre y Diciembre del 2013. La tesis será presentada en enero de 2014.

Procedure Summary

 1. Add 50µL of Standards or samples to each well in duplicate. Cover plate. Incubate at room temperature (20-25°C) for 1 hour.	 2. Wash plate THREE times.	 3. Add 50µL of Biotinylated Antibody Reagent to each well.	 4. Cover plate and incubate at room temperature for 1 hour.
 5. Wash plate THREE times.	 6. Add 100µL of prepared Streptavidin-HRP Solution to each well.	 7. Cover and incubate plate at room temperature for 30 minutes.	 8. Wash plate THREE times.
 9. Add 100µL of TMB Substrate to each well.	 10. Develop plate in the dark at room temperature for 30 minutes.	 11. Stop reaction by adding 100µL of Stop Solution to each well.	 12. Measure absorbance on a plate reader at 450 minus 550nm. Calculate results.



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INTERLEUCINA 6 EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO Y EFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO, HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ÁNGEL LARRALDE" ENERO - OCTUBRE 2013

Presentado para optar al grado de **Especialista en Obstetricia y Ginecología** por el (la) aspirante:

GRANDEZ R., MARIA E.
C.I. V – 16777702

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

En Valencia, a los seis días del mes de mayo del año dos mil quince.

Prof. Milagros Palacios (Pdte)

C.I. 4128560

Fecha 06.05.2015

Prof. Ana Maria Fraga

C.I. 7114.032

Fecha 06.05.2015

Prof. Efrain Sukerman

C.I. 1377559

Fecha 06.05.2015

TG: 133-14