



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



**CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA
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.**

Autor: Dra. Lama Saab
Tutor Clínico: Dr. Efraín Sukerman
Tutor Metodológico: MSc. Eliana M. López Viloría

Enero 2014



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

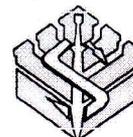
**CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA
EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL EMBARAZO,
Y EFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO, EN EL SERVICIO DE
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ANGEL LARRALDE",
DURANTE EL PERIODO ENERO – OCTUBRE 2013.**

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:



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 FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA 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:

SAAB, LAMA W.
C.I. V – 17666996

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. Mario José Muñoz S. (Pdte)

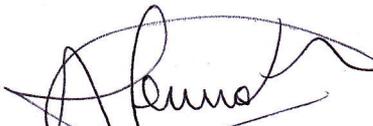
C.I. 4453756

Fecha 06-05-2015


Prof. Milagros Palacios

C.I. 4128560

Fecha 06-05-2015


Prof. Adrian Herrera

C.I. 17280441

Fecha 06-05-2015

TG: 137-14

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
MATERIALES Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19
ANEXOS	21

INTRODUCCIÓN

El embarazo es una condición que requiere de innumerables cambios fisiológicos para lograr el desarrollo de un nuevo ser vivo, entre los cuales están el establecimiento de un estado inmunológico especial, con un predominio del patrón linfocitario de producción de citocinas tipo Th2,^{1,2} las cuales son capaces de suprimir la respuesta celular.³ Se ha demostrado que los mecanismos inmunitarios que median esta respuesta especial, lo hacen a nivel del lecho placentario condicionando una inmunosupresión local, lo que evita el rechazo del aloinjerto fetal y permite el establecimiento de una circulación materno fetal eficaz.²

Es lógico asumir que una falla en cualquiera de los mecanismos inmunitarios responsables en permitir la placentación y el progreso de un embarazo, pudiera conllevar a cuadros patológicos que pondrían en riesgo el buen curso del mismo.²

Un grupo de patologías que llama la atención, son los procesos hipertensivos durante el embarazo categorizados en: a) Hipertensión inducida por el embarazo (HIE): Preeclampsia (PE) leve y grave; c) Eclampsia, d) Hipertensión arterial (HTA) crónica, e) Hipertensión arterial crónica con HIE sobreagregada. La propuesta clasificatoria de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo y la de grupos australianos acepta que el término PE debe incluir también a los casos con HTA que se presentan de forma asociada a alteraciones hepáticas, neurológicas o de la coagulación, aunque no esté presente la proteinuria.³

La PE, es la hipertensión que se presenta después de la semana 20 de gestación, y se acompaña de proteinuria $>0,3$ g/24 horas (o cociente proteínas/creatinina ≥ 300 mg/g). El edema, salvo que sea de aparición brusca y generalizada, no forma parte del cuadro clínico. La hiperuricemia es un hallazgo típico, aunque inconstante; mientras que la HIE se define como

la HTA que aparece después de la semana 20 y que no se acompaña de proteinuria ni, habitualmente, de otras manifestaciones orgánicas. Si persiste después de la semana 12 del puerperio se considerará una HTA crónica³. Es de hacer notar que ambos trastornos son muy similares y que las teorías que surgen para tratar de explicar el establecimiento de la PE pueden extrapolarse a la HIE, ya que ambas culminan con el término del embarazo.

La HIE y PE son procesos hipertensivos cuya fisiopatogenia se cree esté vinculada con una invasión trofoblástica defectuosa. Meekins y col.⁴ demostraron que esta invasión ocupa el 44% de los segmentos deciduales de las arterias espirales y el 18% de los segmentos miometriales, a diferencia del embarazo normal, en el cual todos los segmentos deciduales y el 76% de los miometriales muestran la invasión. Los trastornos en la migración trofoblástica llevan a una placentación anormal, hipoperfusión placentaria, daño endotelial y aterosclerosis.⁵ Se ha planteado la posibilidad de que ciertos mecanismos inmunológicos estén implicados en la fisiopatología de los mismos.¹

Se ha demostrado también que en los trastornos hipertensivos del embarazo, es el sistema Th1 el que domina sobre el sistema Th2.^{1,8,9,10,11} Debido a esto, aumenta la tasa de destrucción de las células trofoblásticas, por lo que dichas células no pueden cumplir sus roles necesarios como el anclaje del embrión en la decidua y la modificación de las arterias espirales uterinas.⁶

Además, se ha estudiado que una prevalencia de la respuesta Th1 sobre la respuesta Th2 se asocia con tasas mayores de reabsorciones fetales y fallos en la implantación, causando efectos nocivos para el embarazo como abortos, retraso del crecimiento intrauterino y PE¹; así como también se puede conducir a un estado de hipoperfusión trofoblástica y tisular, con producción de sustancias que generan disfunción endotelial y un desbalance entre agentes vasodilatadores y vasopresores.⁷

Entre las citocinas Th1 estudiadas en relación con los trastornos hipertensivos del embarazo como la PE y la HTA gestacional, es de especial

interés el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), debido a que es una molécula que expresada en cantidades elevadas en el organismo, causa diversos tipos de patología y, en el caso particular del trofoblasto, se ha descrito que promueve la muerte celular por apoptosis.¹² Esta citocina es producida por los macrófagos, las células T citotóxicas, la placenta y los tejidos deciduales, siendo un inmunoestimulante y mediador de la inflamación, capaz de promover algunos factores de crecimiento. También, pudiera ejercer alguna función en la implantación, ya que es capaz de modular la invasión del trofoblasto al útero, e inhibir in vitro, la síntesis de ADN y la proliferación celular del trofoblasto¹.

Otra fuente de TNF- α es el adipocito, ya que la expresión de la citocina en las células grasas se incrementa en diferentes modelos de obesidad experimental y humana. Esto parece ser de interés, puesto que uno de los grandes factores de riesgo para la HTA gestacional es el sobrepeso preconcepcional. Cualquiera que sea su origen, el TNF- α , si pasa a la circulación general, es capaz de producir cambios vasculares comparables a la disfunción endotelial descrita en la HIE y PE, y activar mecanismos vasoconstrictores y protrombóticos¹, pudiendo causar daño tisular, mediante la acción de proteasas, colagenasas o fosfolipasa A2, o a través de radicales de oxígeno. La afectación de las células endoteliales lleva a alteraciones locales del flujo sanguíneo, obstrucción de vasos y aumento de la permeabilidad del endotelio, elementos señalados como característicos de la secreción patológica de esta citocina.^{1,8}

El TNF- α también actúa sinérgicamente con lipopolisacáridos para liberar el factor activador de plaquetas, producto celular inflamatorio que induce la necrosis tisular y estimula las contracciones miométriales.⁸

El TNF- α también induce la producción por el macrófago de la Interleucina 6 (IL-6), la cual es una citocina producida por varios tipos celulares, linfocitos T CD4 Th2, linfocitos B, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y durante la gravidez es secretada por las membranas fetales y células

deciduales.^{1,7} La IL-6 también actúa sinérgicamente con el TNF- α , e interviene en la inducción de la respuesta de fase aguda.¹

Entre los activadores de la IL-6, figura el TNF- α y el factor de crecimiento derivado de plaquetas¹. Estas citocinas tienen un efecto importante sobre el endotelio vascular materno, pudiendo producir la disfunción endotelial descrita en la HIE y PE. Por lo que se sospecha que las concentraciones de ambas citocinas posiblemente se encuentren alteradas en dichas patologías.¹³

Los niveles séricos del TNF- α varían según la edad gestacional; describiéndose significativamente más altos en el segundo trimestre al relacionarlo con el primero y el tercero; sin diferir de los valores en mujeres no embarazadas.^{14,15,16} Su comportamiento es controversial en la HIE y PE.

Los receptores solubles del TNF- α (sTNF α -Rs) consisten en moléculas proteicas que son liberadas postactivación celular y se encuentran presentes en la orina, el plasma, líquido amniótico y en los sobrenadantes de los cultivos celulares estimulados.²¹ Estos sTNF α -Rs se unen al TNF- α para antagonizar y controlar los efectos que produce la citocina al incrementar sus concentraciones. Con relación a la gestación se ha descrito que los sTNF α -Rs muestran una evolución paralela al TNF- α durante el embarazo¹⁵.

García y cols. en el año 2005, realizaron una evaluación basal de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) y determinaron las concentraciones plasmáticas de proteína C-reactiva (PCR) y de IL-6 en mujeres embarazadas sanas y en pacientes que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo (HIE), obteniendo como resultado que las mujeres que posteriormente desarrollaron HIE presentaron mayores concentraciones de IL-6, en comparación con las embarazadas que permanecieron normotensas. Asimismo, concluyeron que las gestantes que desarrollan HIE presentan desde edades tempranas del embarazo una VMF alterada, la cual se asocia a niveles elevados de marcadores inflamatorios, alteraciones que preceden

las manifestaciones clínicas o paraclínicas características de la enfermedad.¹⁵

En el 2005, Rodríguez y cols, evaluaron los niveles séricos de citocinas proinflamatorias y marcadores de estrés oxidativo en mujeres embarazadas a término. Valoraron las diferencias entre las concentraciones y la detectabilidad sérica de IL-6, TNF- α , óxido nítrico (ON) y la enzima glutathion peroxidasa en 10 embarazadas sanas, y 18 mujeres no embarazadas, a través de un ensayo tipo inmunoanálisis enzimático (ELISA), encontrando una mayor detectabilidad sérica de IL-6 en embarazadas respecto a las mujeres no embarazadas, lo cual pudiera justificarse por la activación de la inmunidad innata materna, que ocurre en el embarazo normal como parte de los cambios en el sistema inmune de la madre y que desencadena, entre otros elementos, un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias. A pesar de ser también el TNF- α una citocina proinflamatoria, no encontraron una mayor proporción de sus niveles en plasma de embarazadas ¹⁴.

Por su parte, Molina y cols. en el 2001, determinaron las concentraciones séricas del TNF- α en embarazadas normales y en pacientes con PE durante los tres trimestres de embarazo, y en un grupo testigo de no gestantes, empleando un método de ELISA de doble anticuerpo.¹¹ Los resultados de este estudio evidencian un descenso progresivo de los niveles de la citocina durante el embarazo normal, conforme aumentaban los trimestres de gestación, y en el grupo con PE se obtuvieron cifras significativamente superiores con respecto a las de las embarazadas sanas. Por lo que ellos plantean la posibilidad de que su cuantificación en suero pueda utilizarse como indicador pronóstico.¹¹

Asimismo, en el año 2001, Gonzales y cols. realizaron una investigación titulada ON, malondialdehído, perfil lipídico, TNF- α y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas, utilizando un kit de ELISA de doble anticuerpo, obteniendo como resultados niveles significativamente elevados de TNF- α en el grupo con PE con

respecto a las pacientes no complicadas, concluyendo que estos cambios metabólicos en la PE son condicionados por la misma fuente fisiopatológica, la cual, indudablemente se trata de una alteración de la respuesta inmunitaria ante el producto de la gestación y su efecto sobre la producción del TNF- α .

¹⁶

El magnesio (Mg) es un catión importante que juega un rol esencial 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. La principal fuente de Mg es la dieta y los órganos responsables de mantener las concentraciones plasmáticas de Mg dentro de los límites normales son el intestino delgado y el riñón. El Mg actualmente es empleado para fines terapéuticos y se administra en forma de sales, entre las cuales cabe destacar al sulfato de Mg. Esta sal 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. En los últimos años, el uso del sulfato de Mg 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 y partos pre-términos, desórdenes cardiovasculares, procesos de isquemia cerebral, asma, migrañas, entre otros. Al ser administrado en las concentraciones consideradas como terapéuticas, basadas en la experiencia clínica, el sulfato de Mg posee mínimos efectos tóxicos.¹⁶

El sulfato de magnesio puede reducir el riesgo de eclampsia. Este efecto puede reflejarse en un riesgo menor de otras complicaciones de la eclampsia tales como la falla renal, los accidentes cerebrovasculares y la falla hepática y un mejor control de la presión sanguínea.¹⁶ El magnesio podría tener un efecto cerebral localizado. Es sabido, por ejemplo, que produce

vasodilatación con la subsiguiente reducción de la isquemia cerebral¹⁵ y/o bloquear algo del daño neuronal asociado con la isquemia^{25,26}. El mecanismo sugerido para la vasodilatación es la relajación del músculo liso y se ha sugerido que el magnesio puede tener un efecto generalizado sobre todo el músculo liso, incluyendo la vasculatura periférica y el útero. Alternativamente, cualquier efecto del sulfato de magnesio sobre el control de las convulsiones eclámpticas puede ser total o parcialmente, a través de su papel como bloqueador de los receptores N- metilaspartato (NMDA) en el cerebro. Estos receptores NMDA son activados en respuesta a la asfixia, llevando a un flujo de calcio hacia las neuronas que causaría la injuria celular. Se sugiere que el magnesio podría bloquear estos receptores, reduciendo así el mecanismo antedicho y protegiendo a las neuronas del daño.

La administración de sulfato de Mg antes del parto o después del mismo, podría mejorar el resultado para los niños hipóxicos,²⁷ y en la exposición in-útero puede reducir el riesgo de parálisis cerebral para los niños de bajo peso al nacer¹⁴.

A pesar de la importancia de la PE e HTA durante el embarazo en términos de salud pública, ya que constituye la mayor causa de mortalidad materna en los países desarrollados, así como de morbilidad gestacional a corto y largo plazo, de muerte perinatal, parto pretérmino y retardo del crecimiento intrauterino,^{4,5} los mecanismos que la desencadenan no están totalmente precisados y han sido múltiples las teorías que se han enumerado para explicar su etiología. Por esta razón, la teoría inmunitaria es uno de los grandes pilares de la fisiología del embarazo, constituyendo la llave a la comprensión de muchos procesos patogénicos.¹³

Por todo lo anteriormente expuesto queda claro que, la PE es una patología en donde se ha descrito que el proceso inflamatorio es mayor que en los embarazos normotensos, es por ello, que el TNF- α , por ser un marcador de inflamación, pudiera jugar un papel importante en el diagnóstico precoz de esta patología. En la presente investigación se evalúan las concentraciones

séricas de TNF- α en pacientes con HTA durante el embarazo y con embarazos normotensos, del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. Angel Larralde", durante el periodo Enero – Octubre 2013, así como los posibles efectos del sulfato de magnesio en los niveles de TNF α de gestantes hipertensas Para ello, se determinan las concentraciones séricas del TNF- α en las pacientes con diagnóstico clínico de HTA durante el embarazo al momento del ingreso, 1 hora post tratamiento con sulfato de magnesio y 24 horas post tratamiento, así como las concentraciones séricas del TNF- α en las pacientes con embarazos normotensos al momento del ingreso y puerperio, comparando las concentraciones del mismo en el momento del ingreso y durante el puerperio en ambos grupos en estudio.

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 HTA durante el embarazo como grupo de estudio (grupo A) y un grupo control de 9 embarazadas normotensas (grupo B), seleccionadas por tener edad e IMC similares al grupo de estudio. Las pacientes del grupo A 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. La HTA durante el embarazo se define como aquellas pacientes con cifras tensionales en los niveles descritos anteriormente. Los criterios de exclusión serán antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente (antes de las 20 semanas), enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad autoinmune, hábito tabáquico, embarazo múltiple, embarazo pretérmino, patología infecciosa y tratamiento con medicamentos que puedan alterar las concentraciones de factor de TNF- α . 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).

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. La muestra obtenida se centrifugó a 3.500 revoluciones por minuto (rpm/min), durante 10 minutos y almacenadas a 8 °C hasta su traslado al Instituto Biomolp-UC. 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 TNF α .

La determinación de los niveles TNF α se hizo siguiendo las instrucciones de la casa comercial (Thermo Scientific) para el estuche comercial "*Human TNF α ELISA*" código EH3TNFA, se determinaron las concentraciones de ambos grupos en un lector de ELISA automatizado Multiskan EX de ThermoLab System, 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 15,6-1000 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

En la tabla 1, se presentan las características generales de los grupos en estudio. No se observó diferencia significativa en relación a la edad cronológica, gestacional e IMC al momento de la toma de la muestra ($p>0,05$). Por otra parte se observó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en los valores promedio de PAS y PAD ($p<0,05$).

	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	< 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 estudiadas. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. IMC: índice de masa corporal. Valores expresados como media ± EEM. P < 0,05 vs normotensas.

En la figura 1, se puede observar los valores promedio de TNF α obtenidos en las pacientes con HTA durante el embarazo (grupo A). No se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre dichos valores al momento de la admisión ($163,13 \pm 15,70$ pg/mL, EEM), 1 hora después del sulfato de magnesio ($158,97 \pm 16,51$ pg/mL, EEM) y a las 24 horas de puerperio ($180,76 \pm 16,38$ pg/mL, EEM)

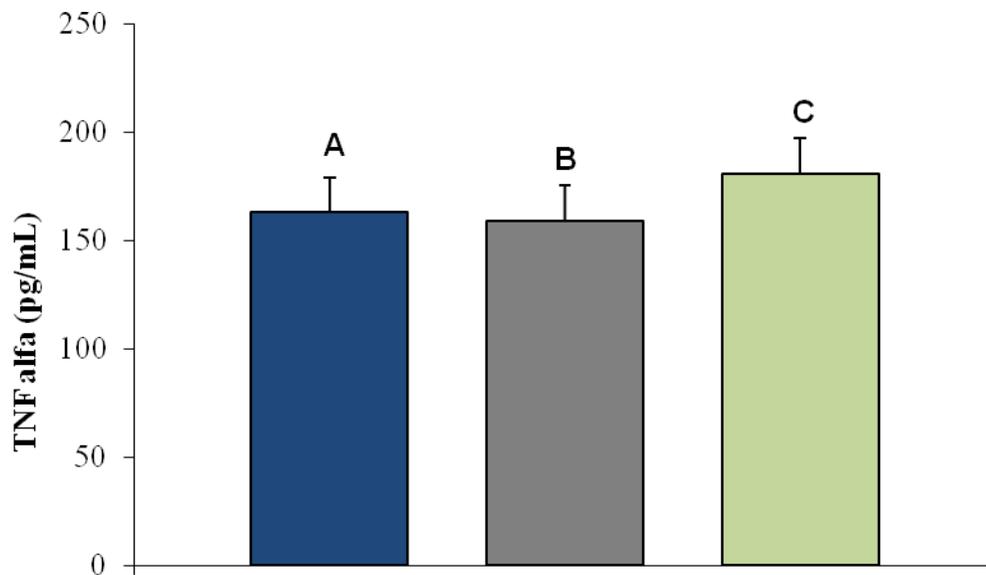


Figura 1: Concentraciones séricas de TNF alfa en embarazadas con HTA durante el embarazo (n=12). A: al momento de la admisión. B: 1 hora posterior al sulfato de magnesio. C: a las 24 horas de puerperio. Datos expresados como media \pm EEM.

En la figura 2, se muestran las concentraciones séricas de TNF α , en embarazadas normotensas (Grupo B). Al comparar las concentraciones promedio de este grupo al momento de la admisión ($198,22 \pm 17,87$ pg/mL, EEM) y a las 24 horas de puerperio ($167,43 \pm 22,39$ pg/mL, EEM), no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

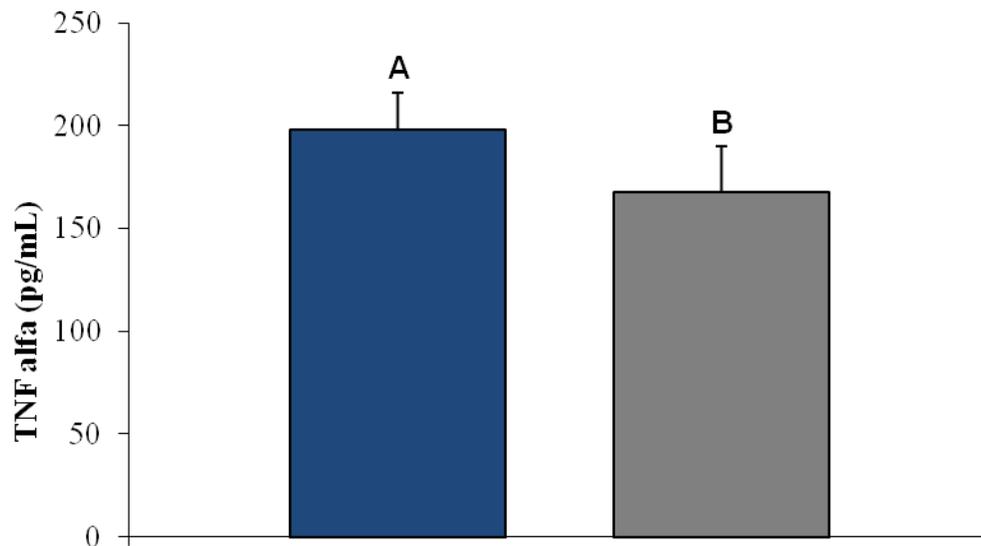


Figura 2: Concentraciones séricas de TNF alfa de embarazadas normotensas (n=9). A: al momento de la admisión. B: a las 24 horas de puerperio. Datos expresados como media \pm EEM.

En la figura 3, se muestran los valores promedio de TNF α , de las pacientes del grupo A ($163,13 \pm 15,70$ pg/mL, EEM) y el grupo B ($198,22 \pm 17,87$ pg/mL, EEM) al momento de la admisión. Al comparar estos promedios en ambos grupos no fueron estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

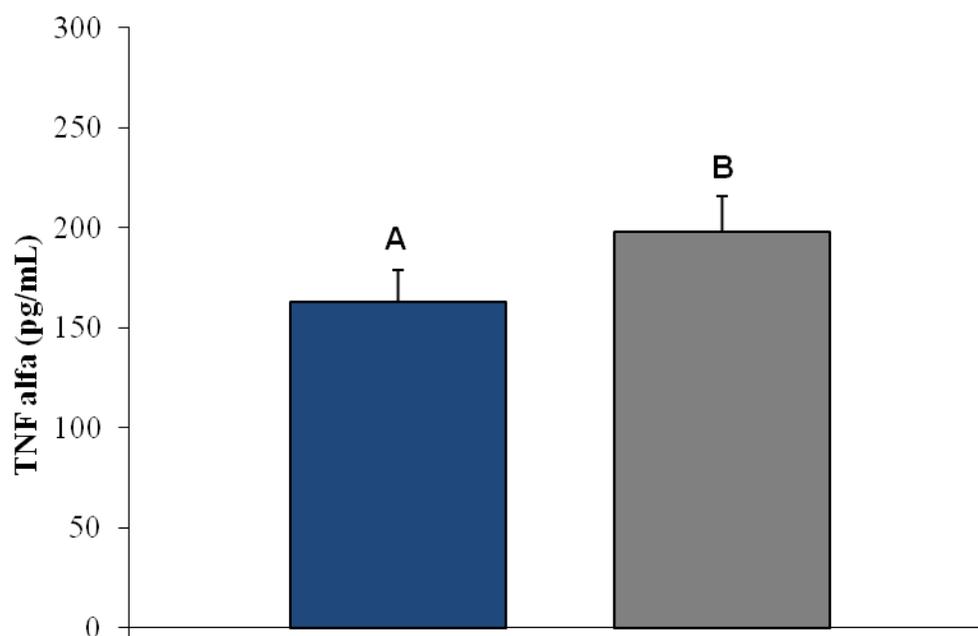


Figura 3: Comparación de concentraciones séricas de TNF alfa en A: embarazadas con HTA durante el embarazo (n=12) y B: embarazadas normotensas (n=9) al momento de la admisión. Datos expresados como media \pm EEM.

En la figura 4, se muestran los valores promedio de TNF α , en las pacientes del grupo A ($180,76 \pm 16,38$ pg/mL, EEM) y el grupo B ($167,43 \pm 22,39$ pg/mL, EEM) a las 24 horas del puerperio. Al comparar estos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

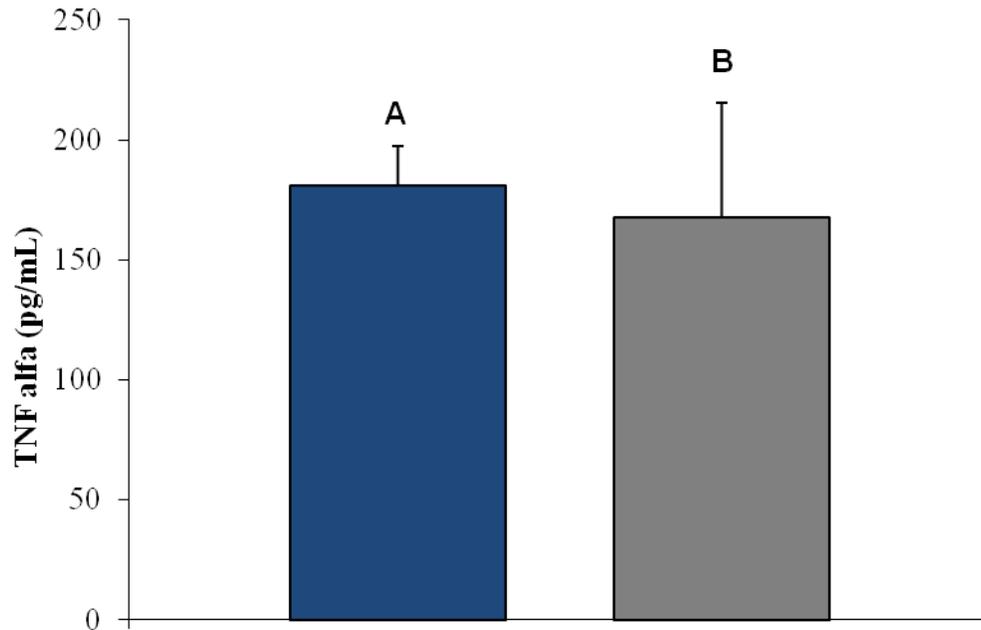


Figura 4: Comparación de concentraciones séricas de TNF alfa en A: embarazadas con HTA durante el embarazo (n=12) y B: embarazadas normotensas (n=9) a las 24 horas de puerperio. Datos expresados como media \pm EEM.

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que la elevación de TNF α es fundamental para el desarrollo tanto de la PE como de otras condiciones del embarazo, como el aborto, parto pretérmino y la restricción del crecimiento intrauterino.^{11,12}

En mujeres sanas, se piensa que el TNF α modula el crecimiento e invasión del trofoblasto en las arterias espirales.⁸ Este factor puede contribuir a la invasión placentaria anormal, daño de las células endoteliales y estrés oxidativo.^{4,10,14} También se conoce que puede estimular la producción de la interleucina (IL)-6, debido a que esta inhibe la liberación del TNF α .¹⁵ Sin embargo hay opiniones contradictorias en cuanto a una posible relación entre TNF α circulante y la PE.

En la presente investigación, se observaron concentraciones séricas de TNF α equivalentes, tanto en el momento de la admisión, 1 hora después del sulfato de magnesio y a las 24 horas de puerperio, de las pacientes del grupo A. El mecanismo sugerido para el sulfato de magnesio como estabilizador de membrana, vasodilatador y de relajación del músculo liso, hace pensar que éste juegue un papel importante en el proceso inflamatorio, disminuyendo las concentraciones de TNF α ; sin embargo los valores de esta citocina no mostraron diferencias significativas con el uso del sulfato de magnesio, lo que pudiera indicar que en las pacientes con HTA durante el embarazo dicho tratamiento no regula la respuesta inflamatoria producida por el TNF α .

Las pacientes con HTA durante el embarazo presentaron concentraciones de TNF α similares a las pacientes con embarazos normotensos, tanto en el momento de la admisión como a las 24 horas de puerperio. Hay que hacer notar que la toma de muestra de las pacientes del grupo B se realizó durante el trabajo de parto, momento en el cual se ha demostrado que existe un aumento en la respuesta inflamatoria.¹⁶ Este hecho pudiera haber influido en los resultados obtenidos en el presente trabajo, ya que las pacientes del

grupo A no habían iniciado el trabajo de parto en el momento la toma de muestra.

Molina y cols. en el 2001, determinaron las concentraciones séricas del TNF- α en embarazadas normales y en pacientes con PE durante los tres trimestres de embarazo, y en un grupo testigo de no gestantes.¹ Los resultados de ese estudio evidencian un descenso progresivo de los niveles de la citocina durante el embarazo normal, conforme aumentaban los trimestres de gestación, y en el grupo con PE se obtuvieron cifras significativamente superiores con respecto a las de las embarazadas sanas. En contraposición, Schiff, no reportó diferencias significativas en las concentraciones de TNF α de pacientes con PE y controles, pero resalta que los valores de la citocina son inferiores, tanto en plasma fetal como materno, cuando existe restricción intrauterina del crecimiento del feto de causa indeterminada.¹⁷

Por otra parte se ha descrito la presencia de concentraciones elevadas de TNF α en el suero de embarazadas del primer trimestre que, más tarde, desarrollaron cuadro clínico de hipertensión arterial durante el embarazo¹⁴.

Cualquiera que sea su origen, el TNF- α , si pasa a la circulación general, es capaz de producir cambios vasculares comparables a la disfunción endotelial descrita en PE^{2,3} y activar mecanismos vasoconstrictores y protrombóticos. A pesar de que la mayoría de las acciones biológicas de las citocinas son de naturaleza autocrina o paracrina, cuantificar el TNF- α circulante, pudiera ser un indicador pronóstico de la enfermedad.

El presente estudio demuestra que no hay una diferencia significativa del TNF α en el embarazo normal y, en las pacientes con HTA durante el embarazo. A pesar de que esa patología gestacional es un fenómeno inmune o inflamatorio tipo Th1⁶ y que, en su fisiopatología, desempeña un rol importante esa citocina.^{2,3,8} Queda para investigaciones futuras, determinar si las concentraciones séricas de TNF α tienen utilidad como marcador pronóstico.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se encontraron valores detectables de TNF α en el suero tanto en las pacientes con HTA durante el embarazo como en las embarazadas normotensas.

Las concentraciones séricas de TNF α 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.

El sulfato de magnesio parece carecer de efecto alguno sobre las concentraciones séricas de TNF α en gestantes hipertensas.

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

No se observó diferencias estadísticamente significativas al comparar las concentraciones séricas de TNF α en pacientes con HTA durante el embarazo y embarazadas normotensas al momento de la admisión.

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

Se recomienda realizar más investigaciones para determinar el efecto del TNF α , sobre la patogenia de la HTA durante el embarazo, para dilucidar de manera más específica que papel que juega el factor inmunológico.

Al momento de investigaciones futuras, se recomienda seleccionar pacientes con diagnóstico establecido de PE.

Realizar estudios en placenta de pacientes con PE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina R, Romero T, Ruiz A. "Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia". *Gac Méd Caracas* 1999;107(4):505-516
2. Rojo D, Garcia L, Clapes S, Alvarez M. "El óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas en la preeclampsia". *Rev Cubana Invet Biomet* 2003;22(2):130-40.
3. Marín R, Gorostidi M, Álvarez R. Hipertensión arterial y embarazo. *NefroPlus* 2011;4(2):21-30.
4. 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.
5. Fuentes Z, Rodriguez O, Salazar M. Factores de riesgo de la hipertensión arterial inducida por el embarazo en la comunidad limbè 2001. *Archivo Medico de Camagüey* 2004;8(6).
6. Rojo D, Garcia L, Clapes S, Alvarez M. "El óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas en la preeclampsia". *Rev Cubana Invet Biomet* 2003;22(2):130-40.
7. Pacheco J. Inmunología en la Reproducción. *An. Fac.med.,Univ.nac.mayor San Marcos* 1996;57(4).
8. Yegüez F, Castejòn O. Etiopatogenia de la preeclampsia. *Gac Méd Caracas* 2007;115(4)1-13.
9. Carballo S, Casagrandi D, Sánchez C. Rol de las citoquinas en la patogenia de la preeclampsia-eclampsia. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2007;33(1): 1-7.
10. Cabrera J. Lo frecuente en medicina clínica materno fetal. 1ra edición. Dirección de medios y Publicaciones Universidad de Carabobo; 2009. pp 214.

11. Molina R, Romero T, Bermúdez I, Flores J, Fuenmayor J, Nuñez J R, Calderón A. Factor de necrosis tumoral-alfa en suero de embarazadas normales y preeclámpticas. *Gac Méd Caracas* 2001;109(4):526-531.
12. Vico I, Salamanca. "INMUNOLOGÍA Y EMBARAZO". Revista en línea disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia/documentos/clases/inmunologia_embarazo.pdf.
13. Nuñez J, Sanabria C, Romero T, Nuñez L, Montiel I, Boscán F, Boccechiampe E. "Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas". *Gac Méd Caracas* 2001;109(3):1-11.
14. Rodríguez M, Sosa L, Marcos A, Araña M, Alerm A, León A. Evaluación de niveles séricos de citocinas proinflamatorias y marcadores de estrés oxidativo en mujeres embarazadas a término. *Rev Cubana Endocrinol* 2005;16(2):1-11.
15. 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* 2005;30(3):92-99.
16. Cilia Abad, Sandy Piñero, Teresa Proverbio, Fulgencio Proverbio y Reinaldo Marín "sulfato de magnesio ¿una panacea?" 2008.
17. Schiff E, Tamarkin M, Ben Baruch G, Goldenberg M, Mashiach S. Prediction of pregnancy-induced hypertension by a combination of rollover test and Doppler flow velocity measurement. *J Perinat Med* 1991; 19(4):245-50
18. Hernández R, Fernández C, Baptista P. "Metodología de la investigación". México. Mc Graw Hill. 1991. 505 p.

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 de factor de necrosis tumoral alfa 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.** 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 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:			

