

**EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
INTERLEUQUINA-6 Y LA PRESENTACIÓN DE PREECLAMPSIA. UN
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SANTANDER**

WILLER ORLANDO CASTELLAR LENGUA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD-ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA**

2008

**EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
INTERLEUQUINA-6 Y LA PRESENTACIÓN DE PREECLAMPSIA. UN
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SANTANDER**

WILLER ORLANDO CASTELLAR LENGUA

Trabajo de Investigación

Directora

ADRIANA GONZÁLEZ, MD

Asesores

LUIS ALFONSO DÍAZ, MD, MSc

MÓNICA BELTRÁN, MD

NORMA SERRANO, MD, MSc

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD-ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA**

2008

A mi adoración, por ser lo más importante en mi vida.

A mi familia, por su colaboración permanente.

A mi Esposa Norys, por hacerme un hombre feliz.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

Las pacientes que participaron en el estudio, su aporte fue indispensable para la realización de esta investigación.

Mi familia y esposa, por ser un apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida.

Doctor Luis Alfonso Díaz, Pediatra Epidemiólogo, por su apoyo y orientación permanente, sin usted no lo hubiese logrado.

Doctora Adriana González, Ginecobstetra, por su disponibilidad, asesoría y confianza.

Doctora Norma Serrano, Médica Genetista, por brindarme la oportunidad de trabajar con su grupo.

Doctora Mónica Beltrán, Ginecobstetra Especialista en Medicina Materno Fetal, por su asesoría, apoyo y principalmente por su amistad.

Profesores del Departamento de Ginecología y Obstetricia, por su ánimo y buenos consejos.

Universidad Autónoma de Bucaramanga UNAB, por su apoyo logístico y económico.

Universidad Industrial de Santander UIS y Hospital Universitario de Santander HUS, por su apoyo logístico.

Hospital Local del Norte HLN, por su apoyo logístico.

Grupo de Investigación y Estudio Genético de Enfermedades Complejas de la UNAB, por su apoyo permanente

Enfermeras y auxiliares de enfermería de Sala de Partos y quinto piso del HUS, por su colaboración incondicional.

Tabla de contenido

DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA LA PRESENTACIÓN DEL PROYECTO	18
1.1 DISPOSICIONES VIGENTES	18
1.2 DECLARACIÓN SOBRE EL IMPACTO AMBIENTAL DEL PROYECTO	22
1.3 DECLARACIÓN DE PERTINENCIA SOCIAL	25
1.4 DECLARACIÓN SOBRE EL APORTE A LA EDUCACIÓN	27
2. MARCO TEÓRICO	28
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	36
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	37
4.1 GENERAL	37
4.2 ESPECÍFICOS	37
5. METODOLOGÍA	38
5.1 TIPO DE ESTUDIO	38
5.2 UNIVERSO	39
5.3 MUESTRA	39
5.4 IDENTIFICACIÓN DE CASOS Y CONTROLES	41
5.5 DEFINICIÓN DE CASOS	42
5.6 DEFINICIÓN DE CONTROLES	42
5.7 VARIABLES	44
5.7.1 RAZA	44

5.7.2	ANTECEDENTE DE TABAQUISMO DURANTE EL EMBARAZO	46
5.7.3	ANTECEDENTES DE INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO	46
5.7.4	ANTECEDENTE FAMILIAR DE PREECLAMPSIA	46
5.7.5	ESTADO CLÍNICO	47
5.7.5.1	PRESENCIA DE SIGNOS PREMONITORIOS DE ECLAMPSIA	47
5.7.5.2	PRESIÓN ARTERIAL	47
5.7.6	LABORATORIOS	48
5.7.6.1	PROTEINURIA POR TIRA REACTIVA	48
5.7.6.2	PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS	48
5.7.7	DEFINICIÓN DE PREECLAMPSIA	49
5.7.8	DEFINICIÓN DE PREECLAMPSIA SEVERA	49
5.7.9	DEFINICIÓN DE ECLAMPSIA	51
5.7.10	DEFINICION DE SINDROME HELLP	51
5.7.11	PREECLAMPSIA PRECOZ	51
5.8	RECOLECCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA MUESTRA	52
5.9	ANÁLISIS BIOQUÍMICO	52
5.10	PROCESAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS	53
5.11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55
6.	RESULTADOS	58
6.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	58
6.2	NIVELES DE INTERLEUQUINA -6 Y SU RELACIÓN CON PREECLAMPSIA	61
6.3	NIVELES DE INTERLEUQUINA 6 Y SEVERIDAD DE LA PREECLAMPSIA	66
7.	DISCUSIÓN	68
8.	CONCLUSIÓN	72

REFERENCIAS	73
ANEXO 1	77
ANEXO 2 FORMATO PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	80

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tamaño de Muestra	40
Tabla 2. Características de la raza	45
Tabla 3. Características Sociodemográficas y Clínicas de las pacientes Incluidas en el estudio	60
Tabla 4. Niveles de IL6 (pg/mL) según antecedente étnico	63
Tabla 5. Niveles de IL6 por cuartiles entre casos y controles	64
Tabla 6. Niveles de IL6 (pg/mL) según antecedente personal o del embarazo	65
Tabla 7. Niveles séricos de IL6 (pg/mL) según la severidad de la preeclampsia	66

LISTA DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Histograma de los niveles séricos de IL6 entre las pacientes caso y el control	62

RESUMEN

TÍTULO: EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE INTERLEUQUINA-6 Y LA PRESENTACIÓN DE PREECLAMPSIA. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER

AUTOR: Willer Orlando castellar Lengua *

PALABRAS CLAVES: Disfunción Endotelial, Preeclampsia, HELLP, Citoquinas, Interleuquina-6

DESCRIPCIÓN:

OBJETIVO: Determinar si existe una asociación entre los niveles séricos elevados de Interleuquina – 6 y la presentación de Preeclampsia.

DISEÑO: Estudio de Casos y Controles

LUGAR: Realizado en los Hospitales Universitario de Santander y Hospital Local del Norte de la ciudad de Bucaramanga- Colombia.

MÉTODO: Fueron incluidas 530 pacientes. Caso: paciente con edad igual o menor a 25 años, primigestante, que presente los criterios clínicos de Preeclampsia Control: paciente con edad igual o menor a 25 años, primigestante, en trabajo de parto y con embarazo a término, que presente tensión arterial \leq a 140/90 y proteinuria negativa medida por tira reactiva.

INTERVENCIONES: Consentimiento informado verbal y escrito, entrevista escrita, examen físico, medición de proteinuria por tira reactiva (caso y control) y en orina de 24 horas (caso), toma de muestra de sangre, medición sérica de Interleuquina 6 con técnica de ELISA Sándwich.

RESULTADOS: Se incluyeron 174 pacientes con Preeclampsia (casos) y 356 gestantes normotensas (controles). Se encontraron diferencias significativas entre las pacientes con PE y los controles en cuanto a edad, antecedente de PE en la madre y en las hermanas, edad gestacional, historia de tabaquismo durante el embarazo, cifras de presión arterial al momento del parto (sistólica y diastólica), peso del neonato y puntaje bajo en la escala de Apgar neonatal, tanto al minuto de nacido como a los cinco minutos. La mediana de los niveles séricos de IL6 entre las pacientes con PE fue de 13.70 pg/mL (RIQ 6.28-27.2), mientras que entre las control fue de 12.10 pg/mL (RIQ 5.35-27.60), diferencia que no fue significativa ($p = 0.4709$). Se halló diferencia cuando se compararon las pacientes control con aquellas que presentan síndrome HELLP.

* Trabajo de Investigación

** Facultad de Salud- Escuela de Medicina. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Universidad industrial de Santander. Directora: Adriana González, MD Asesores: Luis Alfonso Díaz, MD, MSc, Mónica Beltrán, MD Norma Serrano, MD, MSc

ABSTRACT

TITLE: ASSESMENT OF THE ASSOCIATION BETWEEN SERIC LEVELS OF INTERLEUKIN-6 AND THE PRESENCE OF PREECLAMPSIA, A CONTROL AND CASES STUDY IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER.

AUTHOR: Willer Orlando Castellar Lengua*.

KEYWORDS: Endothelial Dysfunction, Preeclampsia, HELLP, Cytokines, Interleukin-6.

DESCRIPTION:

OBJETIVE: To determine whether there is an association between high seric levels of Interleukin-6 and the presentation of Preeclampsia.

DESING: control case study.

LOCATION: University Hospital of Santander and Local Hospital of the north. Bucaramanga, Colombia.

METHODS: 530 patients were included. Case: Patients aged less than 25 years, with clinical findings for preeclampsia. Control: Patients aged less than 25 years, pregnant with her first child, term pregnancy, in labor, with blood pressure $\leq 140/90$ and negative proteinuria measured by test strip.

INTERVENTIONS: Verb and writing informant consent, written interview, physical examination, measurement of proteinuria by dipstick (case and control) and in 24 hours (case), blood sampling, measurement of serum levels of Interleukin 6 with ELISA technique Sandwich.

RESULTS: The study included 174 patients with preeclampsia (cases) and 356 normotensive pregnant women (controls). Significant differences were found between patients with preeclampsia and controls for age, history of preeclampsia in the mother and sisters, gestational age, history of smoking during pregnancy, blood pressure in the moment of delivery (systolic and diastolic), weight of the neonate and low APGAR score at the minute as at five minutes. The medium seric levels of interleukin-6 in the cases (preeclampsia) was 13.70 pg/ml (RIQ 6.28-27.2) while among the control group was 12.10 pg/mL (RIQ 5.35-27.60), that difference was not significant ($p = 0.4709$), but there was a significative difference between the control group and the patients with HELLP syndrome.

* Research work.

** Health Faculty- Medicine School. Department of Obstetrics and Gynecology. Universidad Industrial de Sanatnder. Director: Adriana González, MD, Asesores: Luis Alfonso Díaz, MD, MSc, Mónica Beltrán, MD Norma Serrano, MD, MSc

INTRODUCCIÓN

La Preeclampsia (PE) es un desorden común e inherente al embarazo. Complica entre el 5 al 8% de las gestaciones y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal [1,30]. En Colombia, la incidencia de esta patología, alcanza porcentajes tan altos como los reportados en Cali (13 al 18%) [2], por lo que en nuestro país, la PE es considerada como la principal causa de mortalidad materna en la segunda mitad de la gestación, siendo responsable del 38% de las muertes maternas y de un aumento de cinco veces en la tasa de mortalidad Perinatal.[3]

La PE ha sido llamada “la enfermedad de las teorías”; y a pesar de la amplia investigación generada a su alrededor, los mecanismos

patogénicos involucrados en su origen no están totalmente determinados [30]. Sin embargo se propone que la inflamación es un factor precipitante de la disfunción endotelial, proceso característico de esta entidad [4].

La gestación normalmente cursa con una respuesta inflamatoria que en la mayoría de los embarazos es regulada, pero que en los embarazos complicados con PE se torna generalizada y persistente, hallazgos que apoyan a la PE como una reacción inflamatoria exacerbada durante la gestación. [4]

En la actualidad, se ha descrito, que las Citoquinas juegan un rol importante en la patogénesis de la PE. Recientes estudios han demostrado que las citoquinas (mediadores de respuesta inflamatoria), pueden causar Disfunción Endotelial a través de diferentes mecanismos tales como el estrés oxidativo [5] y el daño a la célula endotelial. [6,31]

El propósito del presente estudio consiste en determinar si existe una asociación entre los niveles séricos de Interleuquina-6 (una Citoquina proinflamatoria) y la presentación de Preeclampsia, tomando como población a estudio aquellas pacientes que consulten al servicio de obstetricia del Hospital Universitario de Santander por presentar esta patología.

1. DOCUMENTACIÓN REQUERIDA PARA LA PRESENTACIÓN DEL PROYECTO

1.1 DISPOSICIONES VIGENTES

De acuerdo a las disposiciones generales que plantea la Resolución No. 008430 del 4 de Octubre de 1993 del ministerio de Salud, en su artículo No 4, el presente estudio cuenta con el respaldo científico y ético del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander; y con el respaldo científico, ético y económico de la Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), para el desarrollo de acciones que contribuyen al conocimiento de factores involucrados en la génesis de enfermedades complejas, tales como la Preeclampsia.

El presente estudio se clasifica como “Investigación con riesgo mínimo” según el artículo numero 11, parágrafo b de la resolución ya descrita, por cuanto es un estudio de Casos y Controles, que empleara el registro de datos por medio de una entrevista, un examen físico diagnóstico y la extracción de sangre, por punción venosa con un volumen de 12 ml.

A continuación se presenta el parágrafo b del artículo mencionado:

“Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes

decíales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución.”

De acuerdo al artículo 6 de la resolución 008430 de 1993, toda investigación que se realice en seres humanos debe ajustarse a los principios éticos y científicos que la justifiquen y debe además contar con la presencia de un consentimiento informado y por

escrito del sujeto de investigación o de su representante legal, norma que se cumple a cabalidad en este estudio. Se anexa el consentimiento informado y carta de aprobación del departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander (Anexo 2).

1.2 DECLARACIÓN SOBRE EL IMPACTO AMBIENTAL DEL PROYECTO

El presente proyecto vincula mujeres a las cuales se les hará una extracción de sangre. La muestra requiere ser recolectada y los productos derivados de la toma y procesamiento de la misma deben ser descartados en condiciones especiales, para protección del personal que realiza la toma y del medio que lo rodea, evitando el posible contacto con otros humanos. Las agujas vacutainers serán recolectadas en contenedores rígidos de paredes imperforables “guardianes”, los tubos de vidrio, guantes y demás materiales de laboratorio, serán recolectados en bolsas rojas de material biológico, según las indicaciones establecidas por el Ministerio de Salud, para finalmente ser descartados por la empresa contratada por el Hospital Universitario de Santander para dicha actividad.

Como producto de la medición de los niveles séricos de Interleuquina-6 de las pacientes incluidas en el estudio, se generaran geles y puntas contaminadas con Bromuro de Etidio, estos productos serán

descartados en recipientes de plástico de sellado hermético, para posteriormente ser entregados a la empresa contratada por la Universidad Autónoma de Bucaramanga para el manejo de residuos contaminados, dando a conocer a la empresa el tipo de residuos que se entrega.

La manipulación de material biológico e inorgánico (plástico y vidrio), produce un impacto de alcance local transitorio, pues contribuye a generar material de desecho para la ciudad, que generalmente es quemado (impacto de alcance directo sobre la capa de ozono) o reciclado (ganancia ecológica). Además, el impacto ambiental según su intensidad es mínimo o bajo, solo por la afectación del ozono durante la quema de desechos orgánicos y la utilización de neveras (Freezers) para congelación de muestras recolectadas, mientras se procesan o mientras son llevadas del sitio de toma al sitio de almacenamiento.

En conclusión, este proyecto tiene mínimo impacto ambiental, que se genera de forma indirecta por realizar actividades que producen como cualquier actividad humana, residuos que son desechados de acuerdo a las normas vigentes para esto.

1.3 DECLARACIÓN DE PERTINENCIA SOCIAL

La preeclampsia es una enfermedad crítica que se presenta durante la gestación humana y se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal a través del mundo. Esta patología toma mayor importancia en un país como el nuestro, en donde la preeclampsia se considera responsable del 38% de las muertes maternas y de un aumento de cinco veces en la tasa de mortalidad perinatal.

A pesar de su importancia para la salud pública, la etiología de la preeclampsia, no ha sido aun completamente aclarada, Sin embargo en la actualidad, existe un interés muy particular en la relación existente entre inflamación y disfunción endotelial, las cuales se consideran, son los principales mecanismos involucrados en su presentación.

Cualquier estudio que intente aclarar esta relación y determinar una asociación entre niveles elevados de citoquinas y la presentación de preeclampsia, permitirá el desarrollo e investigación de nuevas modalidades diagnósticas y de tratamiento, la prevención de todas las complicaciones asociadas a esta patología y generará un gran impacto social en nuestro país sobre el binomio madre-hijo, que son los principales afectados.

1.4 DECLARACIÓN SOBRE EL APORTE A LA EDUCACIÓN

Con base en esta experiencia, se desea seguir estimulando la formación en investigación de docentes, estudiantes de postgrado y pregrado de la facultad de salud de la Universidad Industrial de Santander.

Pretendemos abrir espacios académicos e investigativos a través de la creación de una línea de investigación relacionada con todos los aspectos involucrados en la etiopatogenia de una enfermedad tan importante en nuestro medio como la preeclampsia, que se destaque a nivel nacional e internacional.

Servir como Investigación de base en nuestro medio, para la realización de otras tesis de grado y dejar la inquietud acerca del estudio de la Interleuquina-6 como factor predictor y pronóstico de la Preeclampsia.

2. MARCO TEÓRICO

La Preeclampsia continúa siendo una importante causa de mortalidad materna como también de morbilidad y mortalidad perinatal en el mundo[7], afectando a todas las poblaciones, con una incidencia general del 5 al 10%[1];pero diferencias sociodemográficas, económicas y nutricionales llevan a que esta incidencia sea mayor en países en vía de desarrollo. Se estima que cerca del 30% de las primigestantes se complican por Hipertensión Gestacional, PE o Eclampsia. [8]

En Colombia, la incidencia de esta enfermedad varía según la región estudiada, con porcentajes tan altos como los reportados en Cali, con una incidencia del 13 al 18%. [2] Esta prevalencia la convierte, en la principal causa de mortalidad materna, siendo responsable del 38% de las muertes maternas (42 muertes por 100.000 nacidos vivos). [9,10].

De igual forma, ésta entidad afecta de manera significativa al producto de la gestación, llevando a que el 33% de los recién nacidos (RN), productos de madres con PE, tengan bajo peso al nacer, incrementándose la mortalidad perinatal hasta cinco veces. [3]

La PE es una entidad que se caracteriza por la presencia de hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg) y proteinuria ($> 0.3\text{g}/24$ horas) después de la semana 20 de gestación, [11] y aunque su patogénesis es aún desconocida, se acepta que es una entidad de origen multifactorial, donde factores ambientales actúan como disparadores de una predisposición genética. [32]

Es la falta de entendimiento de la etiología y patofisiología de esta condición, el principal factor que ha creado un obstáculo, en la creación de medidas de prevención y tratamientos efectivos. [32]

Roberts y colaboradores, fueron los primeros en implicar claramente a la disfunción endotelial como el evento central en la patofisiología de la preeclampsia. [33] Se considera que la disfunción endotelial presente a lo largo de la circulación materna, resulta en Hipertensión, atribuible a vasoconstricción, Proteinuria, atribuible al daño glomerular y Edema, atribuible a un incremento en la permeabilidad vascular. [34]

En la actualidad existe un marcado interés por la relación entre la respuesta inflamatoria y la disfunción endotelial, presente en las pacientes con preeclampsia. [34]

Se consideran que las citoquinas (Interleuquina-6, IL-8, IL-10, Factor de Necrosis Tumoral Alfa),son los principales mediadores de respuesta inflamatoria, que pueden causar disfunción endotelial en la paciente gestante, y esto lo logran a través de mecanismos tan importantes como el estrés oxidativo y el daño a la célula endotelial. [34]

La Interleuquina-6 es una citoquina multifuncional proinflamatoria que es producida por las células endoteliales vasculares, fibroblastos, la placenta, y los leucocitos. La Interleuquina-6 juega un rol importante en los mecanismos de defensa del huésped y es implicada en el reclutamiento de células T, al sitio donde ocurre la inflamación.[24]

Los tejidos que son responsables de la producción incrementada de Interleuquina -6, que resultan en niveles elevados circulantes de Interleuquina - 6 en las pacientes con preeclampsia no son conocidos.[24]

La Interleuquina-6, puede incrementar la permeabilidad de las células endoteliales [25], ya que genera un cambio en la forma de la célula y el reordenamiento de las fibras de actina intracelular [26], además, reduce la síntesis de Prostaciclina (PG I₂) por inhibición de la Ciclooxygenasa [27], incrementado la producción de Tromboxano A₂, una anomalía que se encuentra presente en las pacientes con PE.

[27]

La Interleuquina-6, puede también, estimular el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un proceso observado en la PE. [25] Modula además, la producción de Factor de Necrosis Tumoral, otra de las citoquinas involucradas en la patofisiología de esta entidad. [31]

Recientemente Savvidou M & Hingorani AD, et al [12] mostraron cómo la alteración en la función endotelial, es una característica temprana en las mujeres quienes luego desarrollan PE y cuyo cambio tiene la propiedad de persistir a través del tiempo, incluso años después de haber presentado la entidad. [13] Algunos autores han sugerido que esta disfunción puede ser secundaria a una respuesta inflamatoria incrementada y persistente durante etapas tempranas de la gestación [14,15]. El incremento en los niveles séricos de Interleuquina 6, en pacientes con PE comparado con mujeres embarazadas normotensas, apoyan esta hipótesis. [16-18]. Esto es de gran interés, dado que el incremento en la respuesta inflamatoria es también una característica asociada con un aumento en el riesgo de varias enfermedades

cardiovasculares. [19-20] Así, dado que las mujeres con PE (entidad asociada con incrementos en la respuesta inflamatoria) tienen hasta dos veces más riesgo de enfermedad cardiovascular (hipertensión, enfermedad cerebro-vascular e infarto de miocardio) a futuro [21,22,23], se sugiere que la respuesta inflamatoria sea el mecanismo común que vincule a la PE con futuros eventos cardiovasculares y además, contribuye al síndrome de disfunción endotelial y a las alteraciones metabólicas y trombóticas observadas en esta patología. [21, 22,23]

Existen algunos estudios en diferentes poblaciones, que demuestran el posible rol de la Interleuquina-6 en la patofisiología de la PE. [28,29]

Sin embargo, diversos reportes en la literatura, contradicen esta teoría y sustentan que la IL-6, por el contrario, es un factor protector del embarazo y no debe encontrarse elevada en pacientes con Preeclampsia. [32] Este hecho se explica a través de dos mecanismos:

1. Simultáneamente, mientras la IL-6, exhibe algunas actividades proinflamatorias, esta estimula la producción de mediadores antiinflamatorios tales como la Hormona Adrenocorticotropa, corticosteroides y varias proteínas de fase aguda y Células B, para producir anticuerpos.

2. Además, regula la liberación de Gonadotropina Coriónica Humana, por el Trofoblasto a través de un mecanismo autocrino, que se encuentra asociado con la conservación del embarazo.

Resolver esta controversia se convierte en una de las motivaciones para la realización de este estudio de Casos y Controles, en donde se busca aclarar la importancia y si existe asociación, entre una respuesta inflamatoria materna excesiva (evidenciada por niveles séricos elevados de IL-6) y la presentación en las pacientes de preeclampsia. Busca además, ser uno de los trabajos con mayor número de casos y

controles, que analice esta relación, no solo a nivel local, sino a nivel nacional e internacional, poder definir si se pueden realizar estudios de esta citoquina como factor predictor de esta enfermedad en nuestro medio y permite crear las bases para la conformación de una línea de investigación relacionada con los aspectos inflamatorios involucrados en la etiopatogenia de la Preeclampsia.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una mayor proporción de mujeres preeclámpticas con niveles séricos elevados de Interleuquina-6, cuando se comparan con gestantes normotensas?

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1 GENERAL

Determinar si existe una asociación entre los niveles séricos elevados de Interleuquina – 6 y la presentación de Preeclampsia.

4.2 ESPECÍFICOS

- 1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada**
- 2. Determinar la concentración sérica de Interleuquina – 6, de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia y de las gestantes normotensas, que consulten a los servicios de obstetricia del HUS o del HLN.**
- 3. Comparar los niveles séricos de Interleuquina-6, de las pacientes con preeclampsia con los de las gestantes normotensas.**

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Para probar la hipótesis, se propuso un estudio de casos y controles, en donde se incluyeron mujeres embarazadas, con la presencia del evento a evaluar (Preeclampsia), que consultaron al servicio de Obstetricia del Hospital Universitario de Santander (HUS) o del Hospital Local del Norte, y a gestantes normotensas en trabajo de parto, que asistieron a los servicios de Obstetricia del Hospital Local del Norte (HLN) o del HUS.

5.2 UNIVERSO

Mujeres gestantes con edad igual o menor a 25 años, captadas en el servicio de Obstetricia del HUS (Bucaramanga) o del HLN.

5.3 MUESTRA

Con el objetivo de permitir estimar una asociación entre Interleuquina-6 y la presentación de Preeclampsia, del Orden de OR de 2, bajo errores Alfa de 0.05 y Beta de 0.20, con base en una prevalencia de Interleuquina-6 elevada entre los controles del 20%, se calculó un tamaño de muestra de 143 casos (pacientes con PE) y 286 controles (gestantes normotensas). A continuación se presenta la tabla de poder utilizada para calcular el tamaño de la muestra.

Tabla 1. Tamaño de Muestra

Prevalencia de Interleuquina 6 elevada en controles	OR Casos:Controles			
	5	4	3	2
5%	65:130	92:184	156:312	433:866
10%	38:76	53:106	88:176	237:474
20%	26:52	35:70	56:112	143:286
30%	23:46	31:62	47:94	116:232

5.4 IDENTIFICACIÓN DE CASOS Y CONTROLES

Las pacientes fueron captadas en los servicios de Obstetricia del HUS y del HLN. Se invitaron a participar en el estudio, primigestantes con edad igual o menor a 25 años, que ingresaron a la institución hospitalaria por trabajo de parto (controles) o con diagnóstico de PE (casos). Todas las pacientes candidatas a ingresar en el estudio, fueron adecuadamente informadas al respecto; y una vez cumplido este requisito, diligenciaron el documento correspondiente al consentimiento informado (ver anexo N° 1).

5.5 DEFINICIÓN DE CASOS

Los casos, serán mujeres primigestantes, con edad igual o menor a 25 años, quienes presenten diagnóstico de Preeclampsia, (Según los criterios de National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy [11]) al momento de su ingreso al HUS o al HLN.

5.6 DEFINICIÓN DE CONTROLES

Los controles, serán mujeres primigrávidas de la misma edad, normotensas, en trabajo de parto y con embarazo a término (≥ 37 semanas), asegurando de esta manera, la ausencia de presentación del evento a evaluar, que ingresen a los servicios de urgencias del HLN o del HUS.

Se excluirán del estudio las gestantes con antecedentes personales de enfermedad metabólica (incluyendo diabetes gestacional), renal, inmunológica, hepática, hipertensión crónica o Corioamnionitis clínica al momento de la evaluación.

5.7 VARIABLES

5.7.1 RAZA

La raza será atribuida en cada paciente de acuerdo a las características fenotípicas: inspección de sus rasgos faciales, color de la piel y tipo de cabello de acuerdo a sí es de raza Blanca, Negra o Indígena sea pura o con predominio marcado de alguna de ellas, de la siguiente manera (Tabla 2).

En caso de poca claridad respecto a la raza de la paciente, hubo posibilidad de marcar “Mestiza” con las diversas combinaciones posibles, teniendo en cuenta las características citadas en la Tabla 2. Si la paciente procedía de un grupo étnico distinto a los anteriores (judío, árabe, oriental), era posible considerar “Otra” raza para describirla.

Tabla 2. Características de la raza.

Características	Indígena	Negro	Blanco
Piel	Clara u Oscura	Oscuro	Clara
Cabello	Liso (Oscuro)	Oscuro	Oscuro
Pómulos	Sobresalientes	No Sobresalientes	No sobresalientes
Labios	Delgados	Gruesos	Delgados
Nariz	Fina	Ancha	Fina

5.7.2 ANTECEDENTE DE TABAQUISMO DURANTE EL EMBARAZO

Se definió tabaquismo como aquella gestante que fume o haya fumado durante el embarazo más de un cigarrillo al día.

5.7.3 ANTECEDENTES DE INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO

Se incluyeron específicamente la Infección de vías urinarias y vaginosis

5.7.4 ANTECEDENTE FAMILIAR DE PREECLAMPSIA

Si existe el antecedente de PE en familiares de primer grado (Madre y Hermanas).

5.7.5 ESTADO CLÍNICO

5.7.5.1 PRESENCIA DE SIGNOS PREMONITORIOS DE ECLAMPSIA. Si al indagar sobre presencia de síntomas, la gestante afirmó presentar epigastralgia, cefalea o fosfenos.

5.7.5.2 PRESIÓN ARTERIAL. Se mide en mmHg y se consideran preeclámpticas aquellas gestantes con PAS \geq 140, PAD \geq de 90, o ambas, tomada en posición sentada con el brazo extendido a la altura del corazón. Se hicieron dos tomas, mínimo con un intervalo de 6 horas.

5.7.6 LABORATORIOS

5.7.6.1 PROTEINURIA POR TIRA REACTIVA. Se midió en tira Cambur test por presencia de una + o más de proteínas en muestra de orina al azar.

5.7.6.2 PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS: se midió en gramos y se definió como excreción de 0,3 gramos (300 mg) o más de proteínas en muestra de orina recolectada durante 24 horas.

5.7.7 DEFINICIÓN DE PREECLAMPSIA Según los criterios de National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy [11]

a. Edad gestacional > 20 semanas.

b. Presión arterial Sistólica (PAS) \geq 140 mm Hg y/o Presión arterial Diastólica (PAD) \geq 90 mm Hg o ambas, en por lo menos dos tomas con un intervalo mínimo de seis horas entre una y otra toma.

c. Proteinuria \geq 300 mg en orina de 24 horas o una cruz (+) o más por tira reactiva.

5.7.8 DEFINICIÓN DE PREECLAMPSIA SEVERA paciente con diagnóstico de preeclampsia quien presenta al menos uno de los siguientes síntomas [11,35]:

- **Presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg y/o Presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg o ambas, en por lo menos dos tomas con un intervalo mínimo de seis horas entre una y otra toma.**
- **Proteinuria de 5 gramos o más en orina de 24 horas.**
- **Nivel incrementado de creatinina sérica (> 1.2 mg/dl)**
- **Conteo de plaquetas $<$ de 100.000 células/mm³ con o sin evidencia de anemia hemolítica microangiopática.**
- **Concentración de transaminasas séricas al menos dos veces lo normal.**
- **Cefalea severa, estado mental alterado, escotomas, visión borrosa.**
- **Dolor epigástrico persistente**
- **Oliguria**
- **Edema pulmonar o cianosis**
- **Accidente cerebrovascular**
- **Restricción severa del crecimiento fetal**

5.7.9 DEFINICIÓN DE ECLAMPSIA Presencia de convulsiones en una mujer con diagnóstico de Preeclampsia, que no pueden ser atribuidas a otras causas [11].

5.7.10 DEFINICIÓN DE SINDROME HELLP: Presencia de todos los siguientes criterios en una paciente con diagnóstico de preeclampsia [36]:

- Presencia de anemia hemolítica microangiopática.
- Conteo de plaquetas menor de 100.000 células/mm³.
- LDH sérica mayor de 600 UI/L o Bilirrubina Total \geq 1.2 mg/dl.
- AST sérica > 70 UI/L.

5.7.11 PREECLAMPSIA PRECOZ: Diagnóstico de Preeclampsia en paciente con embarazo de < de 32 semanas de edad gestacional.

5.8 RECOLECCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA MUESTRA

La toma de muestra sanguínea se hizo por punción de la vena antecubital con aguja Vacutainer, para recolección de 12 cc de sangre periférica distribuida en dos tubos Becton Dickeson, uno con EDTA y otro sin anticoagulante, llevándose en forma inmediata bajo refrigeración, al sitio donde las muestras serán procesadas.

5.9 ANÁLISIS BIOQUÍMICO

La Interleuquina-6 se cuantificó con la técnica de ELISA Sándwich (Biotech Laboratorios Ltda. USA). Esta elección fué basada en el hecho, de que esta es específica para Interleuquina-6 y no mide la presencia de otras citoquinas, dando una mayor confiabilidad al resultado [32]. La prueba tiene una alta sensibilidad y es capaz de detectar, 0.045 – 3 ng por mililitro de citoquina humana recombinante o natural [32].

5.10 PROCESAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Todos los datos del estudio se registran en un formato previamente diseñado y estandarizado de uso exclusivo del estudio (Anexo 2). La entrevista verbal y el examen físico estarán a cargo de un médico (Residente encargado del estudio, Médico general, interno o especialista del HLN). Una vez completado un formato, la persona responsable de su llenado lo revisa para verificar que está completo y que no tiene datos contradictorios y se entrega al residente encargado del estudio. Este último hace una nueva revisión de los datos del formato y si está correcto, se ingresa a una base de datos computarizada relacional, por duplicado.

Como estrategia de control de calidad, luego de analizar todas las muestras del estudio de marcadores inflamatorios, se tomaron al azar 65 pacientes (35 casos y 30 controles) para repetir la medición de niveles séricos de IL6. Los resultados fueron similares: en la primera medición la mediana fue de 15.6 pg/mL (RIQ 7.7-34.4), mientras que la

segunda fue de 12.0 pg/mL (RIQ 6.7-36.2); esto no representa diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.875$ en la prueba de suma de los rangos de Wilcoxon).

Por otro lado, tampoco se encontró efecto sobre los niveles séricos de IL6 por el tiempo transcurrido entre la toma de la muestra y su análisis, ya que el coeficiente β de todas las mediciones de IL6 por cada 100 días transcurridos fue de -0.301 (IC 95% de -0.891 a 0.290).

5.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hizo descripción por separado de las variables demográficas y clínicas de tanto casos como controles. Para las variables nominales se estimaron proporciones e intervalos de confianza del 95% (IC 95%), comparándose por medio de la prueba Chi cuadrado (χ^2); para las variables continuas se estimó promedio y desviación estándar, cuando las distribuciones fueron normales, o mediana y rango intercuartil si no lo fueron; las comparaciones se hicieron utilizando la prueba t de student o la prueba de Wilcoxon.

Se aceptaron como significativas todas aquellas diferencias con una probabilidad de cometer error tipo I inferior al 5%, en modelos a dos colas, excepto cuando se compararon los niveles séricos de Interleuquina-6 entre casos y controles, donde se utilizarán modelos de una sola cola.

Para evaluar en profundidad la relación entre los niveles séricos de Interleuquina-6 y tener Preeclampsia, y dado que no se han determinado niveles “normales” de IL-6 durante la gestación como punto de referencia, se compararon los valores crudos de la misma, transformados según la mejor opción si no presentaron distribución normal, o agrupados en categorías dadas por los cuartiles de la distribución resultantes de la combinación de los resultados de los dos grupos; adicionalmente, se estimaron modelos de regresión lineal múltiple o de regresión logística, verificando en todos los casos su bondad de ajuste. Las comparaciones se ajustaron teniendo en cuenta los potenciales confusores.

Para comparar los niveles séricos de IL6, tanto crudos como agrupados, con la severidad de la PE, se compararon las pacientes que tenían características de tal (PE severa, eclampsia, PE precoz o síndrome HELLP) con las pacientes control, así como entre aquellas que eran caso pero que no las tenía versus las control. En las cuatro circunstancias se estimaron modelos de regresión logística politómica.

Cuando no se encontró asociación se hizo estimación post-hoc del poder del estudio para evaluar la hipótesis a partir del cual se estimó el tamaño de muestra. Todos los análisis se realizaron con STATA 9.2

6. RESULTADOS

En los Hospitales Universitario de Santander y Hospital Local del Norte, de la ciudad de Bucaramanga (Santander-Colombia), se captaron 530 pacientes desde el 1 de Enero de 2007, hasta el 1 de Febrero de 2008, superando el tamaño de la muestra calculada, que fue de 429 pacientes.

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Del total de la población, 174 pacientes presentaban Preeclampsia (casos) y 356 eran gestantes normotensas (controles). En el grupo de pacientes con PE, 23 (13.2%) tenían PE precoz (< de 32 semanas de edad gestacional), 108 (62.1%) tenían PE severa; 31 (17.8%) presentaban Síndrome HELLP; y 13 (7.5%) cursaron con Eclampsia.

Se encontraron diferencias significativas entre las pacientes con PE y los controles en cuanto a edad, antecedente de PE en la madre y en las

hermanas, edad gestacional, historia de tabaquismo durante el embarazo, cifras de presión arterial al momento del parto (sistólica y diastólica), peso del neonato y puntaje bajo en la escala de Apgar neonatal, tanto al minuto de nacido como a los cinco minutos (tabla 3).

La historia de PE en la familia (madres o hermanas) fue positiva en 38 (10.7%) pacientes con PE y entre 39 (22.4%) controles, lo que es un hallazgo significativo (OR 2.418, IC95% 1.435 - 4.064, $p = 0.0003$).

Tabla 3. Características Sociodemográficas y Clínicas de las pacientes incluidas

Característica	Casos (n = 174)	Controles (n = 356)	OR (IC 95%)	p
De las pacientes				
Grupo étnico				
Blanco	22 (12.6%)	47 (13.2%)	N/A	0.8330
Afrocaribe	5 (2.9%)	16 (4.5%)		
Indígena	1 (0.6%)	2 (0.6%)		
Mestizo	146 (83.9%)	291 (81.4%)		
Nivel socioeconómico bajo	163 (93.7%)	320 (89.9%)	1.667 (0.804-3.726)	0.1494
Edad (años)	18.5 (17.0-21.0)*	19.0 (17.0-22.0)*	N/A	0.0262
Historia de PE en madre	28 (16.1%)	27 (7.6%)	2.337 (1.276-4.272)	0.0026
Historia de PE en hnas	15 (8.6%)	14 (3.9%)	2.305 (1.008-5.281)	0.0258
Del embarazo				
Embarazo múltiple	3 (1.7%)	1 (0.3%)	6.228 (0.494-327.8)	0.0714
Edad gestacional (sem)	37.9 (34.0-39.3)*	39.6 (38.6-40.4)*	N/A	<0.001
Fumó durante embarazo	2 (1.2%)	17 (4.8%)	0.232 (0.026-0.997)	0.0350
Infección en embarazo	86 (49.4%)	183 (51.4%)	0.924 (0.632-1.350)	0.6687
PA sistólica BP (mm Hg)	150.0 (142.0-159.5)*	115.0 (110.0-122.0)*	N/A	<0.001
PA diastólica (mm Hg)	95.0 (90.5-101.0)*	70.5 (65.3-75.0)*	N/A	<0.001
Del neonato				
Sexo masculino	92/167 (55.1%)	157/330 (42.4%)	1.113 (0.537-1.647)	0.5737
Peso (gr)	2710 (2000-3120)*	3200 (2940-3500)*	N/A	<0.001
Apgar <7 - 1 ^{er} minuto	24/163 (14.7%)	11/320 (3.4%)	4.850 (2.205-11.25)	<0.001
Apgar <7 - 5 ^o minuto	6/163 (3.7%)	1/318 (0.3%)	12.11 (1.442-558.8)	0.0035
* Mediana y rango intercuartil.				
** El valor de p fue calculado con χ^2 (variables discretas) o la prueba U de Mann-Whitney (variables continuas)				
PA: Presión arterial.				

6.2 NIVELES DE INTERLEUQUINA -6 Y SU RELACIÓN CON PREECLAMPSIA

Los niveles de IL6 no tuvieron distribución normal (figura 1); adicionalmente, se encontraron, 17 pacientes (9 casos y 8 controles) en los cuales los niveles de IL6 estuvieron por debajo del umbral de detección (< 2 pg/mL), mas 8 pacientes adicionales (3 casos y 5 controles) que estuvieron por arriba de este umbral (> 300 pg/mL). No hay diferencia en la proporción de casos y controles que está por fuera de los límites de detección ($\chi^2 = 0.75$, 1 gl, $p = 0.3865$).

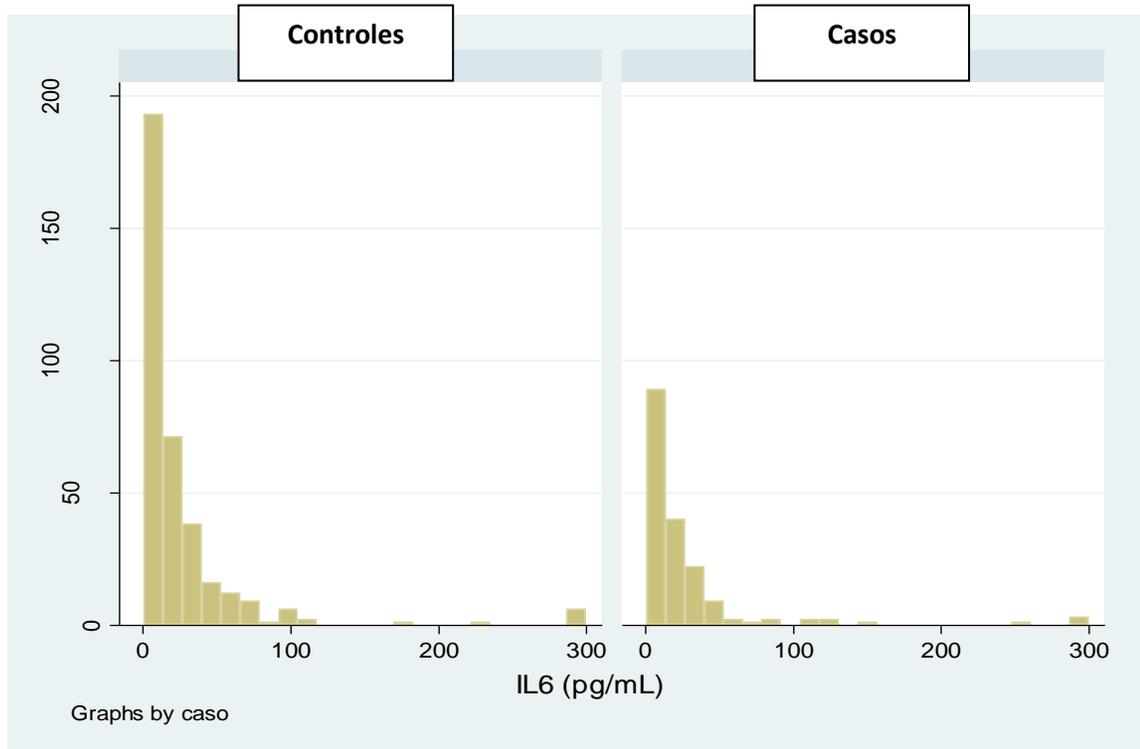


Figura 1. Histograma de los niveles séricos de IL6 entre las pacientes caso y el control

La mediana de los niveles séricos de IL6 entre las pacientes con PE fue de 13.70 pg/mL (RIQ 6.28-27.2), mientras que entre las control fue de 12.10 pg/mL (RIQ 5.35-27.60), diferencia que no es significativa ($p = 0.4709$). Este fenómeno se repite cuando se comparan casos con controles según el antecedente étnico declarado por las pacientes (tabla 4).

Tabla 4. Niveles de IL6 (pg/mL) según antecedente étnico

Población	Casos		Controles		p*
	n	Mediana (RIQ)	n	Mediana (RIQ)	
Todas	174	13.70 (6.28-27.20)	356	12.10 (5.35-27.6)	0.4709
Blancas	22	12.35 (5.84-22.70)	47	9.64 (3.64-21.4)	0.3438
Afrocaribes	5	15.1 (2.45-19.10)	16	6.03 (4.02-11.60)	0.4826
Mestizas	146	13.65 (6.45-28.40)	291	12.80 (5.84-28.50)	0.9063

* Prueba U de Mann-Whitney

Esta ausencia de asociación es igualmente evidente cuando se analizan los niveles de IL6 agrupados en los grupos que se generan con los cuartiles de la distribución global de esta (<5.48, 5.49-13.00, 13.01-27.60, >27.60 pg/mL)), tal como se aprecia en la tabla 5, fenómeno que se mantiene cuando se ajusta por aquellas variables potencialmente confusoras.

Tabla 5. Niveles de IL6 por cuartiles entre casos y controles

Niveles de IL6 (pg/mL)	Grupo de pacientes		OR (IC 95%)	
	Casos (n = 174)	Controles (n = 356)	Crudo	Ajustado*
<5.48	39 (22.4%)	94 (26.4%)	Referente	Referente
5.48-13.00	39 (22.4%)	94 (26.4%)	1.000 (0.590-1.696)	1.176 (0.632-2.189)
13.01-27.60	53 (30.5%)	80 (22.5%)	1.597 (0.959-2.659)	1.418 (0.771-2.605)
>27.60	43 (34.7%)	88 (24.7%)	1.178 (0.699-1.985)	1.212 (0.652-2.252)

* Ajustados por edad materna, edad gestacional y antecedente de tabaquismo durante el embarazo

Tampoco se hallan diferencias entre casos y controles cuando se hace análisis estratificado entre estos dos tipos de pacientes según tengan o no antecedente familiar de PE, de haber fumado durante el embarazo o de haber tenido una infección durante el mismo (tabla 6).

Tabla 6. Niveles de IL6 (pg/mL) según antecedente personal o del embarazo

Antecedente	Casos		Controles		p*
	n	Mediana (RIQ)	n	Mediana (RIQ)	
Preeclampsia en la familia					
<i>Si</i>	39	15.80 (3.79-33.70)	38	16.65 (6.04-3.23)	0.6793
<i>No</i>	135	13.60 (6.28-26.70)	318	11.95 (5.17-26.30)	0.4510
Tabaquismo durante el embarazo					
<i>Si</i>	2	7.23 (3.86-10.60)	17	13.40 (9.30-30.40)	0.1838
<i>No</i>	172	13.75 (6.37-27.80)	339	12.00 (5.32-27.30)	0.3698
Infecciones durante el embarazo					
<i>Si</i>	86	14.70 (7.31-27.20)	183	12.00 (5.62-28.50)	0.4866
<i>No</i>	83	13.35 (5.70-27.55)	173	12.10 (4.87-25.20)	0.7163

* Prueba U de Mann-Withney

6.3 NIVELES DE INTERLEUQUINA 6 Y SEVERIDAD DE LA PREECLAMPSIA

Al comparar los niveles séricos de IL6 (agrupados o como valores crudos) con aquellos aspectos relacionados con la severidad de la preeclampsia, no se halló asociación con la definición de severidad ni con la presencia de preeclampsia precoz o de eclampsia. Sin embargo, sí se halló diferencia cuando se compararon las pacientes control con aquellas que presentan síndrome HELLP (tabla 7).

Tabla 7. Niveles séricos de IL6 (pg/mL) según la severidad de la preeclampsia

Población	Casos		OR (IC 95%)*		p***
	n	Mediana (RIQ)	Crudo	Ajustado**	
Controles	356	12.10 (5.35-27.6)	Referente	Referente	
PE leve	66	12.70 (4.57-26.7)	0.843 (0.404-1.762)	0.880 (0.402-1.926)	0.7928
PE severa	108	14.70 (7.04-28.85)	1.495 (0.756-2.845)	1.615 (0.758-3.443)	0.2405
PE sin HELLP	143	13.10 (4.64-27.10)	0.982 (0.567-1.699)	1.072 (0.571-2.013)	0.9401
PE con HELLP	31	18.60 (13.50-31.50)	4.806 (1.011-22.86)	5.394 (1.001-29.09)	0.0292
PE precoz	151	13.80 (6.61-27.20)	1.235 (0.709-2.152)	1.198 (0.684-2.102)	0.3384
PE tardía	23	11.20 (4.01-33.20)	0.916 (0.296-2.830)	0.889 (0.285-2.768)	0.8328
PE sin eclampsia	162	13.95 (6.04-28.40)	1.166 (0.687-1.978)	1.227 (0.661-2.280)	0.3968
PE con eclampsia	13	11.20 (6.68-37.10)	3.241 (0.331-31.75)	3.535 (0.340-39.88)	0.8287

*OR estimado a partir de la comparación de cuartil inferior vs el cuartil superior y frente a las pacientes control.
 **Ajustado según la edad gestacional (excepto para precocidad), edad materna y haber fumado durante la gestación.
 *** Prueba U de Mann-Withney frente al valor de las pacientes control.

Tomando de referencia la media de la distribución general se encuentra que 168 de las 356 pacientes control (47.2%) estaban por arriba de este punto de referencia, al igual que 72 de las 143 pacientes con PE pero sin HELLP (50.4%) y 24 de las 31 pacientes con HELLP (77.4%); estas diferencias son estadísticamente significativas ($\chi^2 = 10.45$, 2 gl, $p = 0.050$). Esto implica un OR ajustado por edad gestacional, edad materna e historia de haber fumado de 1.069 (IC 95% 0.689-1.658) entre las pacientes control y las pacientes caso que no tienen HELLP; de 3.564 (IC 95% 1.322 – 9.609) entre las maternas normales de control y las pacientes con HELLP; y de 3.129 (IC 95% 1.184 – 8.270) entre las pacientes con PE pero no HELLP y las pacientes con HELLP.

7. DISCUSIÓN

La falta de entendimiento de la etiología y patofisiología de la Preeclampsia, se ha convertido en el principal factor que ha creado un obstáculo, en la creación de medidas de prevención y tratamientos efectivos. [32]

En la actualidad existe un marcado interés por la relación entre la respuesta inflamatoria y la disfunción endotelial presente en las pacientes con preeclampsia; [34] y son la citoquinas, uno de los principales marcadores objeto de estudio.

El principal objetivo del proyecto de investigación, era resolver la controversia existente en cuanto a si la Interleuquina -6, una citoquina proinflamatoria, que se encuentra involucrada en la respuesta inmune fisiológica del embarazo, puede estar involucrada en su desenlace, pudiendo ser normal o anormal.

Esta situación se ha planteado en diversos trabajos, con pequeños grupos de pacientes y en la mayoría se asocian los niveles séricos elevados de Interleuquina- 6 con la presentación de Preeclampsia [24,28,29,31,34]. Sin embargo, recientes estudios han mostrado un efecto positivo de la Interleuquina -6 para el desarrollo y curso normal del embarazo que explican y justifican porqué los niveles séricos de Interleuquina 6 no deben encontrarse elevados en un proceso patológico como la Preeclampsia [32,37].

Se ha visto aumento de la producción de prostaglandinas cuando las células deciduales y del amnios humano son tratadas con IL-6; esto lo logran a través de un mecanismo autocrino, en el cual, el Trofoblasto libera Hormona Gonadotropina Coriónica Humana y esto puede jugar papel en la conservación del embarazo temprano, además es conocido que la IL-6, estimula la producción de mediadores antiinflamatorios con funciones inmunomoduladoras, que permiten la preservación y el mantenimiento del mismo[38,39].

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles séricos de Interleuquina 6 de las pacientes con Preeclampsia y las gestantes normotensas (controles), lo cual apoya la teoría de que la IL-6, puede no estar comprometida en la activación celular y respuesta inflamatoria exagerada presente en las pacientes con Preeclampsia y por lo tanto no hacer parte de su patofisiología.

Se ha demostrado que bajo muchas condiciones inflamatorias agudas y crónicas en las cuales se expresa la Interleuquina-6 su elevación es proporcional a la severidad del cuadro y a la magnitud de la subsecuente respuesta [32]. En situaciones como esta, la secreción anormalmente alta de IL-6 es determinada por las otras citoquinas T1 ayudadoras como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa y la IL-1 y no por la IL-6 como tal, lo cual puede explicar cómo pacientes con formas severas de Preeclampsia (síndrome de HELLP), pueden presentar

niveles séricos más elevados de esta Interleuquina. Estos hallazgos son corroborados en este estudio.

Es probable que la expresión de Interleuquina 6 en mujeres con embarazos normales y anormales, pueda ser modulada por muchos factores propios del embarazo, tales como la progesterona, otros factores de crecimiento y corticosteroides, y no solo por la activación celular endotelial vista en las pacientes con preeclampsia.

8. CONCLUSIÓN

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas y no se halló asociación entre los niveles séricos de Interleuquina 6 de las pacientes con Preeclampsia y las gestantes normotensas (controles), que consultaron a los servicios de obstetricia del Hospital Universitario de Santander (HUS) o del Hospital Local del Norte.

Se encontró asociación entre síndrome HELLP y niveles séricos elevados de Interleuquina-6.

REFERENCIAS

1. Gómez P, Ruiz N, Pulido J. Mortalidad materna en el Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá D.C. 1985-1989. Rev Col Obst Ginecol 1993; 44:39 -47.
2. Cifuentes R. Hipertensión Arterial y Embarazo. En: Cifuentes R (ed), Obstetricia, quinta edición, Cali, 2000; 749-751.
3. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of Preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology 1998; 91:85-590.
4. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of Preeclampsia. Lancet 2001; 357:53-6.
5. Stark JM : Preeclampsia and cytokine induced oxidative stress. Br J Obstet Gynecol 1993, 100:105-109.
6. Nawroth PP, Stern DM: Modulation of Endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. J Exp Med 1986,163:740-745.
7. E.U Population Reference Bureau (PRB). Resumen de las conclusiones del Consejo Nacional de Investigación de la Academia nacional de Ciencias de Los E.U. "Cómo mejorar la salud reproductiva de los países en desarrollo". Washington. Oct 1997.
8. Campbell DM. Hipertensión in Pregnancy. In Bulpitt CJ. Ed. Handbook of Hypertension Vol. 20. Epidemiology of Hipertensión. New York , NY: Elsevier Science, 2000.
9. Encuesta demográfica y de salud familiar (ENDES 2000). Disponible en:
[URL:http://www.minsa.gov.pe/enfermedad/salud-materna.htm](http://www.minsa.gov.pe/enfermedad/salud-materna.htm)
10. Presidencia de la República. Departamento nacional de Planeación. Ministerio de Salud. Mortalidad materna en Colombia. Sept 2001.
11. Gifford RW, August PA, Cunningham FG at el. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

Evaluation and treatment of High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.

12. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361:1511-7.
13. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with Preeclampsia. *JAMA* 2001; 285:1607-12.
14. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2):499-506.
15. Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia, The placenta and the Maternal Systemic Inflammatory Response A review. *Placenta* 2003;17, Supplement A: 21-S27.
16. Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and Preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
17. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WHH, Martin JN, Bebbett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor α , interleukine 1 beta and interleukin 10 is increased in Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:915-20.
18. Wolf MS, Kettyle EP, Ecker JL, Frigoletto FD, Thadhani RI. First Trimester High resolution C reactive protein and risk of hypertensive disorders of pregnancy. *J Soc Gynecol Invest* 2001; 8(supple):278A.
19. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399-403.
20. Inflammatory markers and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003 1;92(5):522-8.
21. Smith GCS, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129290 births. *Lancet* 2001; 357:2002-6.

22. Hannaford P, Ferry S, Hirsch S. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart* 1997;77:154-8.
23. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sundeland S, Campbell DM, Hannaford P et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in late life: results from cohort study. *BMJ* 2003;19 April 326:845.
24. Peter Takacs, MD, Kermic L. Green, BS, Athip Nikaeo. Increased vascular endothelial cell production of interleukin – 6 in severe Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;volumen 188, Number 3:740-44.
25. Akira S, Taga T, Kishimoto T: Interleukin – 6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993, 54:1-78.
26. Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S: IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology* 1992, 131:710-714.
27. Maruo N, Morita I, Ishizaki Y, Murota S: Inhibitory effects of interleukin-6 on prostaglandin I2 production in cultured bovine vascular endothelial cells. *Arch Biochem Biophys* 1992, 292:600-604.
28. Vince GS, Starkey PM, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman CWG: Interleukin- 6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:20-25.
29. Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara LM: Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with Preeclampsia: A mechanism for endothelial Dysfunction. *Obstet Gynaecol* 1994; 84:937-940.
30. Khalid Farag, Ismail Hassan, William L. Ledger: Prediction of Preeclampsia: Can It Be Achieved? *Obstetrical and Gynecological Survey* 2004; Volume 59, Number 6:464-477.
31. Michael J. Kupferminc, Alan M. Peaceman, Dan Aderka, David Wallach, Michael L. Socol. Soluble Tumor Necrosis Factor receptors and Interleukin-6 levels in patients with Severe Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 1996;Vol. 88, N^o 3:420-26.

32. Saed Al Othman, Alexander E. Omu, F.M.E. Diejomaoh, Magda Al-Yatama, Fawzia Al Catan. Differential levels of Interleukin 6 in Maternal and Cord Sera and Placenta in Women with Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52:60-65.
33. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-4.
34. J Tavakkol Afshari, N Ghomian et al. Determination of Interleukin-6 and tumor Necrosis Factor Alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with Preeclampsia. *BMC pregnancy and childbirth* 2005; 5-14.
35. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159.
36. Sibai, BM, Ramadan, MK, Usta, I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000.
37. Borekci B, Aksoy H, Al RA, Demircan B, Kanadali S. Maternal serum interleukin-10, interleukin-2 and Interleukin-6 in preeclampsia and eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58:56-64.
38. Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Lundin-Schiller S: Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur J Pharmacol* 1991;102: 189-191.
39. Nishino E, Matsuzaki N, Masuhiro K, Kameda T, Taniguchi T, Takagi T, Saji F, Tanizawa O: Trophoblast-derived interleukin-6 (IL-6) regulates human chorionic gonadotropin release through IL-6 receptor on human trophoblast. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:436-441.

ANEXO 1



EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE INTERLEUQUINA-6 Y LA PRESENTACIÓN DE PREECLAMPSIA. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN

INTRODUCCIÓN

La Preeclampsia, enfermedad caracterizada por hipertensión arterial durante el embarazo, se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Por lo anterior, se lleva a cabo un estudio, avalado por el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander y la Facultad de Medicina de la UNAB, para esclarecer la tan desconocida etiología de esta patología.

OBJETIVOS

Se pretende aclarar la importancia de la asociación entre una respuesta inflamatoria materna excesiva y la presentación en las pacientes de preeclampsia; crear las bases para la conformación de una línea de investigación relacionada con los aspectos involucrados en su etiopatogenia y poder definir si se pueden realizar estudios de esta Citoquina como factor predictor de esta enfermedad en nuestro medio.

PARTICIPACIÓN

Sí decide participar, se le haría lo siguiente: responderá un cuestionario que incluyen sus datos de identificación, antecedentes de enfermedades personales y familiares. Luego se realizarán dos tomas de tensión arterial y se le pedirá que recoja una muestra de orina. Finalmente, se tomará una muestra de sangre por punción en la vena del antebrazo, utilizando material desechable, la cual será prácticamente indolora y sin repercusiones para su salud. Esta muestra será manejada únicamente por personas involucradas en el proyecto y almacenada en el laboratorio de Biología Molecular de la UNAB. La muestra de sangre será analizada para conocer los niveles

séricos en su sangre de una sustancia llamada Interleuquina-6. Este procedimiento no implica manipulación genética.

GARANTÍAS PARA SU PARTICIPACIÓN

Todos sus datos de identificación, resultados y análisis del estudio serán mantenidos en anonimato. La decisión de participar es totalmente voluntaria, sin costo alguno; usted es libre de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin que por ello se creen perjuicios de tipo laboral, social, económico o relación médico-paciente. La información generada es estrictamente confidencial y a ella sólo tendrán acceso los investigadores. Los resultados generales del estudio pueden ser publicados o presentados en congresos, pero en ningún caso usted será identificado personalmente.

Sí decide retirarse del estudio la muestra será inmediatamente descartada.

Es importante aclarar que ninguna persona involucrada en el estudio, incluyéndolo, recibirá beneficios sociales, políticos, económicos o laborales, como pago por su participación. Este estudio no tiene ningún interés económico por parte nuestra o de las instituciones colaboradoras. Usted recibirá fiel copia de este documento. Si tiene alguna pregunta, no dude en hacerla, con mucho gusto el personal investigador le aclarará sus inquietudes.

BENEFICIOS

La utilización de la información y de la muestra de sangre obtenida para el desarrollo de la investigación, podrían ayudar en el desarrollo de nuevas modalidades de prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en nuestro medio. Es importante que usted tenga en cuenta que si decide que su información y muestra de sangre puedan ser utilizadas en estudios futuros, siempre tendrá el derecho de mantener su anonimato y a retirar este consentimiento en cualquier momento que considere conveniente.

Yo, _____, identificado con documento de identidad N° _____ de _____, de manera voluntaria dispongo que la muestra de sangre obtenida para el estudio “**EVALUACION DE LA ASOCIACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE INTERLEUQUINA-6 Y LA PRESENTACION DE PREECLAMPSIA. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**”, sea:

- **DESECHADA** una vez termine el presente estudio de investigación _____
- **CONSERVADA** para estudios posteriores _____

Hago constar que he sido informado y he comprendido suficientemente los procedimientos que se realizarán en el estudio titulado “**EVALUACION DE LA**

ASOCIACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE INTERLEUQUINA-6 Y LA PRESENTACION DE PREECLAMPSIA. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER". En consecuencia doy mi consentimiento para la participación en este estudio.

Firma participante _____ C.C. _____

Firma testigo _____ C.C. _____

RESERVADO PARA EL INVESTIGADOR PRINCIPAL

En nombre del estudio "EVALUACION DE LA ASOCIACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE INTERLEUQUINA-6 Y LA PRESENTACION DE PREECLAMPSIA. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER", me comprometo a guardar la identidad de _____, como participante, acepto su derecho a conocer el resultado de todas las pruebas realizadas y a retirarse del estudio a su voluntad en cualquier momento. Me comprometo a manejar los resultados de esta evaluación de acuerdo a las normas éticas para la investigación biomédica de la Organización Mundial de la Salud.

Firma: _____ C.C: _____

Cualquier información adicional usted puede obtenerla del investigador, o directamente con el director del proyecto:

Dr. Willer Orlando Castellar Lengua
MD., Residente Ginecología y Obstetricia
Investigador Principal
Universidad Industrial de Santander UIS
Tel: 3003050628
mdcastellar@hotmail.com
Bucaramanga- Colombia

ANEXO 2 FORMATO PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN



Determinación de la concentración sérica de Interleuquina-6 en pacientes con Preeclampsia que consultan al servicio de obstetricia del Hospital Universitario de Santander: Estudio de Casos y Controles

Caso ____ Control ____

I. Identificación del Formato

Paciente N°: _____

Institución: HUS: ____ HLN: ____

Historia Clínica: _____

Fecha: Día ____ Mes ____ Año ____

II Aspectos demográficos e Identificación de la paciente

Nombre _____

Edad: ____

Raza: Blanca ____ Negra ____ Indígena ____ Mestiza ____

Otra __Cuál ____

Natural _____ Procedencia _____

Dirección _____

Teléfono _____

Estrato social _____ (0 a 6) No sabe _____

III Antecedentes personales

¿Se ha realizado Control prenatal durante este embarazo?

No ___ Si ___ ¿A qué edad gestacional (sem.) se realizó el primero? _____

¿Cuántos controles se ha realizado hasta el momento? _____

¿Ha consumido ácido fólico?

No ___ Si ___ Preconcepcional ___ 1er trimestre ___ 2do trimestre ___ 3er trimestre ___

¿Ha consumido complejo B?

No ___ Si ___ Preconcepcional ___ 1er trimestre ___ 2do trimestre ___ 3er trimestre ___

¿Fumó durante este embarazo? No ___ Si ___ Nº cigarrillos/día _____

¿Sufrió alguna infección durante el embarazo?

No ___ Si ___ ¿Cuál? _____ Tratada: No ___ Si ___ No sabe _____

No ___ Si ___ ¿Cuál? _____ Tratada: No ___ Si ___ No sabe _____

No ___ Si ___ ¿Cuál? _____ Tratada: No ___ Si ___ No sabe _____

¿Ha sufrido de enfermedades autoinmunes?

No ___ Si ___ ¿Cuál? _____ Tratada: No ___ Si ___

IV Antecedentes familiares

Madre viva No ___ Si ___

Hermanas No ___ Si ___ ¿Cuántas? _____ Edades _____

¿La madre de la paciente tuvo Preeclampsia? No ___ Si ___ No sabe _____

¿Alguna hermana tuvo Preeclampsia? No ___ Si ___ No sabe _____

¿Alguno de sus padres ha sufrido de las siguientes enfermedades?

Patología	Padre	Madre
Infarto Agudo de Miocardio		
Hipertensión arterial		
Diabetes tipo 2		
Enfermedad Cerebrovascular		

V Estado clínico de la paciente

Semanas de gestación al momento de la evaluación ____ sem

Preeclampsia No__ Si__

Presenta: Epigastralgia __ Cefalea __ Hiperreflexia __ Fosfenos __

TA (1): / TA (2): / Intervalo de Toma ____ (horas)

¿Se administró tratamiento a la paciente entre ambos intervalos? No __ Si __

Proteinuria: Tira reactiva (cruces) ____ Orina 24 Hrs ____ mg/dl

Complicaciones: Eclampsia __ Falla Renal aguda __ Trombocitopenia __
HELLP__ Otros __ Cuál_____

VI datos del recién nacido

Semanas de gestación al momento de finalizar el embarazo ____ sem

Terminación del embarazo: Vaginal____ Cesárea____

Género: Masculino ____ Femenino ____

Peso _____ gramos

Talla _____ cms

Apgar: Al minuto ____ A los cinco minutos ____

VII Observaciones

Datos tomados por: _____

Cargo: _____

Firma del encuestador: _____