Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (6): 475-485.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i6.7424

Alteración del perfil materno de adipocinas circulantes en preeclampsia

Altered maternal adipokine profile in preeclampsia.

Renata Saucedo,[1] Jorge Valencia-Ortega,[2] Rebeca González-Reynoso,[3] Edgar G Ramos-Martínez,[4] María I Peña-Cano,[5] José Gregorio Cruz-Durán[6]

Resumen

OBJETIVOS: Evaluar las concentraciones séricas maternas de las adipocinas: adiponectina, adipsina, leptina, lipocalina-2, proteína quimioatrayente de monocitos-1, factor de crecimiento nervioso, resistina y factor de necrosis tumoral alfa y su relación con el índice de masa corporal previo al embarazo y la ganancia de peso gestacional en mujeres con preeclampsia comparadas con mujeres sanas, y hacer un análisis de la clasificación de preeclampsia en temprana y tardía.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, comparativo, retrolectivo, con muestreo no probabilístico por conveniencia efectuado en pacientes atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). En el preoperatorio se tomó una muestra de sangre para determinar las concentraciones séricas de las adipocinas mediante ensayos multianalito.

RESULTADOS: Se estudió una muestra de 75 mujeres con embarazo sano y 44 con preeclampsia (temprana n = 20, tardía n = 24). Solo las concentraciones de adipsina, leptina y factor de necrosis tumoral alfa fueron mayores en preeclampsia que en el embarazo sano [mediana (rango intercuartílico): 3.9 µg/mL (2.9-5.4) vs 2.5 µg/mL (1.9-3.1), 10.6 ng/mL (6.0-19.1) en comparación con 7.1 ng/mL (3.8-12.4), 3.6 pg/mL (2.7-5.8) vs 2.9 (2.3-3.5), respectivamente]. Las concentraciones de las adipocinas no se correlacionaron con el índice de masa corporal previo al embarazo ni con la ganancia de peso gestacional. No hubo diferencias significativas en las concentraciones entre los subtipos de preeclampsia.

CONCLUSIÓN: En el tercer trimestre del embarazo la preeclampsia se asocia con un perfil sérico de adipocinas alterado, caracterizado por concentraciones elevadas de adipsina, leptina y factor de necrosis tumoral alfa, que no se relaciona con el índice de masa corporal previo al embarazo, la ganancia de peso gestacional y el subtipo de preeclampsia.

PALABRAS CLAVE: Adiponectinas; leptina; embarazo; índice de masa corporal; preeclampsia; ganancia de peso durante el embarazo; tercer trimestre del embarazo.

Abstract

OBJECTIVES: To evaluate maternal serum concentrations of adipokines: adiponectin, adipsin, leptin, lipocalin-2, monocyte chemoattractant protein-1, nerve growth factor, resistin and tumor necrosis factor-alpha and their relationship with pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain in women with preeclampsia compared with healthy women, and to perform an analysis classifying preeclampsia as early and late.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional, comparative, retrolective, non-probabilistic convenience sampling study carried out in patients attended at the Hospital de Gineco-Obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Preoperatively, a blood sample was taken to determine serum adipokine concentrations by multianalyte assays.

RESULTS: A sample of 75 women with healthy pregnancy and 44 with preeclampsia (early n = 20, late n = 24) was studied. Only adipsin, leptin, and tumor necrosis factor-

[1] Investigadora, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.
[2] Posdoctorante CONACYT, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.
[3] Estancia en Investigación, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.
[4] Posdoctorante DGAPA-UNAM en la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.
[5] Hospital de Ginecoobstetricia 221, Instituto Mexicano del Seguro Social, Toluca de Lerdo, Estado de México.
[6] Ginecoobstetra, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia 3 La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: marzo 2022

Correspondencia
Jorge Valencia Ortega
j.valencia.o@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Saucedo R, Valencia-Ortega J, González-Reynoso R, Ramos-Martínez EG, Peña-Cano MI, Cruz-Durán JG. Alteración del perfil materno de adipocinas circulantes en preeclampsia. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (6): 475-485.

alpha concentrations were higher in preeclampsia than in healthy pregnancy [median (interquartile range): 3. 9 µg/mL (2.9-5.4) vs. 2.5 µg/mL (1.9-3.1), 10.6 ng/mL (6.0-19.1) compared to 7.1 ng/mL (3.8-12.4), 3.6 pg/mL (2.7-5.8) vs. 2.9 (2.3-3.5), respectively]. Adipokine concentrations did not correlate with pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain. There were no significant differences in concentrations between preeclampsia subtypes.

CONCLUSION: In the third trimester of pregnancy, preeclampsia is associated with an altered serum adipokine profile, characterized by elevated concentrations of adipsin, leptin, and tumor necrosis factor-alpha, which is not related to prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and preeclampsia subtype.

KEYWORDS: Adiponectin; Leptin; Pregnancy; Body Mass Index; Pre-Eclampsia; Gestational Weight Gain; Pregnancy Trimester.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una complicación del embarazo clínicamente definida por la aparición de hipertensión (presión arterial sistólica de 140 mmHg o más o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más en dos ocasiones con al menos cuatro horas de diferencia en una mujer con antecedentes de presión arterial normal o presión arterial sistólica de 160 mmHg o más o presión arterial diastólica de 110 mmHg o más) acompañada de alteraciones multiorgánicas (proteinuria de 300 mg o más por recolección de orina de 24 horas o cociente proteína-creatinina de 0.3 mg/dL o más o lectura de tira reactiva de 2+) a partir de la vigésima semana de embarazo.[1] Este trastorno afecta del 2 al 8% de las mujeres embarazadas de todo el mundo y representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y neonatal.[2,3]

Varios estudios han reportado una asociación entre el índice de masa corporal elevado y la preeclampsia, de manera que el sobrepeso y la obesidad son condiciones que afectan a poco más del 70% de las mujeres en edad reproductiva de México; se trata de factores de riesgo significativos para este trastorno hipertensivo.[4,5] La ganancia excesiva de peso durante el embarazo se asocia con diversos desenlaces adversos del embarazo, incluida la preeclampsia y, de manera alarmante, las mujeres con sobrepeso u obesidad tienen más probabilidades de experimentar una ganancia excesiva de peso durante este proceso.[6,7] La asociación entre el índice de masa corporal y la ganancia excesiva de peso en el embarazo con la preeclampsia se ha explicado, en parte, por la producción alterada de diversas moléculas solubles (adipocinas) en la grasa visceral, que median varios procesos metabólicos: inflamación, homeostasis vascular y función endotelial.[8] Los estudios informan desenlaces diversos.[9,10] La preeclampsia se clasifica en: temprana y tardía y considerar estos subtipos en el estudio del perfil de adipocinas es un tema de interés.

Con base en lo anterior, el objetivo del estudio fue: evaluar las concentraciones séricas maternas de adiponectina, adipsina, leptina, lipocalina-2, proteína quimioatrayente de monocitos-1, factor de crecimiento nervioso, resistina y factor de necrosis tumoral alfa y su relación con el índice de masa corporal y la ganancia de peso durante

https://doi.org/10.24245/gom.v90i6.7424

el embarazo en mujeres con preeclampsia comparadas con las de embarazo sano y analizar el tipo de desenlace según si la preeclampsia fue temprana o tardía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, comparativo, retrolectivo, con muestreo no probabilístico por conveniencia efectuado en pacientes atendidas en el Hospital de Gineco-Obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).[11] El estudio original fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica y el Comité de Ética en Investigación en Salud del IMSS. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes y se respetaron sus derechos de privacidad. El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula para diferencias entre medias de dos grupos con los datos de las concentraciones de adipocinas reportadas por los estudios de la sección de discusión.[12] La preeclampsia se diagnosticó conforme a los criterios del American College of Obstetricians and Gynecologists.[1] Se clasificó en preeclampsia temprana cuando apareció antes de la semana 34 y tardía cuando apareció en la semana 34 o después. El embarazo sano se definió como aquel que no registró ninguna complicación. Todas las mujeres se clasificaron en: ganancia de peso gestacional baja, adecuada y alta conforme a las recomendaciones del Instituto de Medicina.[13] Para controlar cualquier efecto del trabajo de parto en las mediciones, todas las muestras se obtuvieron de mujeres que finalizaron el embarazo mediante cesárea sin trabajo de parto previo. La indicación de cesárea en las mujeres sanas fue por: presentación de nalgas y cesárea previa y en las pacientes con preeclampsia por reunir uno o más criterios de severidad: presión arterial sistólica de 160 mmHg o más, o presión arterial diastólica de 110 mmHg o más en dos ocasiones con al menos cuatro horas de diferencia, trombocitopenia (menos de 100,000 plaquetas), deterioro de la función hepática indicado por coexistencia de enzimas hepáticas elevadas al doble de la concentración normal del límite superior y dolor grave y persistente en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico sin respuesta a la medicación y no explicado por diagnósticos alternativos, insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica superior a 1.1 mg/dL o el doble de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal), edema pulmonar, cefalea de inicio reciente sin respuesta a la medicación o alteraciones visuales).[1] En todas las mujeres, las semanas de embarazo se estimaron mediante el último periodo menstrual y se confirmó con mediciones ecográficas en el primer trimestre. El índice de masa corporal previo al embarazo se calculó como peso (kg)/[longitud (m)]^2. Las mujeres se clasificaron obesas conforme a la definición de la Organización Mundial de la Salud (índice de masa corporal $\geq$ 30 kg/m^2).[14] La ganancia de peso durante el embarazo se calculó como el registrado al final del embarazo menos el peso previo a éste. Se excluyeron del estudio las mujeres con trabajo de parto, embarazo múltiple, ruptura prematura de membranas, diabetes mellitus gestacional, hipotiroidismo, defectos genéticos-estructurales fetales o cualquier enfermedad previa al embarazo: nefropatía, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades autoinmunitarias e hipertensión crónica.

Recolección de las muestras

En el periodo preoperatorio se tomó una muestra de sangre venosa de la fosa antecubital. Las muestras se centrifugaron a 400 x g durante 15 minutos y el suero se almacenó a -75 ºC hasta su descongelación para los ensayos multianalito.

Ensayos multianalito

Las concentraciones séricas de adiponectina, adipsina, leptina, lipocalina-2, proteína quimioa-

trayente de monocitos-1, factor de crecimiento nervioso, resistina y factor de necrosis tumoral alfa se midieron en ensayos multianalito analizados en el equipo MAGPIX (EMD Millipore Corp., Billerica, MA, USA) que permiten analizar múltiples analitos por unidad de ensayo, lo que disminuye los costos y el volumen de muestra. Estos ensayos se basaron en las características de los estuches prediseñados HADK1MAG-61K y HADK2MAG-61K.[15,16] Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron inferiores al 10% para todos los análisis.

El análisis estadístico se procesó con el programa Statistical Package for Social Sciences versión 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). La normalidad de las variables continuas se evaluó con las pruebas de Shapiro-Wilk (grupo de preeclampsia) y Kolmogorov-Smirnov (grupo de embarazo sano) y no se observó una distribución normal; por lo tanto, el análisis estadístico se llevó a cabo con pruebas no paramétricas. La comparación de variables continuas se efectuó con la prueba U de Mann-Whitney y la de variables categóricas con la prueba de χ^2. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para analizar variables continuas en más de dos grupos independientes. Para calcular las correlaciones se usó la prueba de Spearman. El ajuste se llevó a cabo en función del tratamiento, semanas de embarazo, índice de masa corporal previo al embarazo y ganancia de peso durante la gestación mediante un análisis estratificado (variables categóricas) y de covarianza (variables continuas). Las variables continuas se expresaron en mediana (rango intercuartílico) y las categóricas en número (porcentaje). Cualquier diferencia se consideró significativa con una $p < 0.05$

RESULTADOS

Se estudió una muestra de 75 mujeres con embarazo sano y 44 con preeclampsia (temprana n = 20, tardía n = 24). Las características clínicas de los grupos de estudio se detallan en el **Cuadro 1**. Las semanas de embarazo fueron menos, mientras que la ganancia de peso durante el embarazo, el porcentaje de mujeres con ganancia de peso gestacional alta y presión arterial en el momento de la toma de muestra sanguínea fueron mayores en preeclampsia en comparación con el embarazo sano. En el grupo de preeclampsia, 35 mujeres recibieron tratamiento con sulfato de magnesio, hidralacina o alfametildopa.

La **Figura 1** muestra las concentraciones maternas de cada adipocina. Las concentraciones de adipsina, leptina y factor de necrosis tumoral alfa fueron más altas en pacientes con preeclampsia que con embarazo sano [mediana (rango intercuartílico): 3.9 µg/mL (2.9-5.4) en comparación con 2.5 µg/mL (1.9-3.1), 10.6 ng/mL (6.0-19.1) *vs* 7.1 ng/mL (3.8-12.4), 3.6 pg/mL (2.7-5.8) en contra de 2.9 (2.3-3.5), respectivamente]. Las concentraciones de adiponectina, lipocalina-2, proteína quimioatrayente de monocitos-1, factor de crecimiento nervioso y resistina no difirieron entre los grupos. En todas las mujeres, las concentraciones de adipocinas no correlacionaron significativamente con el índice de masa corporal previo al embarazo y la ganancia de peso durante éste.

El **Cuadro 2** muestra las concentraciones maternas de adipocinas en cada grupo de estudio; las mujeres se clasificaron en obesas y no obesas. En el embarazo sano, las concentraciones de leptina, proteína quimioatrayente de monocitos-1 y factor de necrosis tumoral alfa fueron más altas en mujeres obesas en comparación con no obesas. Las concentraciones de adipsina, leptina y factor de necrosis tumoral alfa fueron más altas en mujeres con preeclampsia no obesas que en las de embarazo sano no obesas; es decir, que las diferencias identificadas en la **Figura 1** se mantienen cuando se excluye a las mujeres obesas en ambos grupos.

https://doi.org/10.24245/gom.v90i6.7424

Cuadro 1. Características clínicas de los grupos de estudio

Variables	Embarazo sano n= 75	Preeclampsia n = 44
Edad de las madres (en años)	27.0 (22.0-31.0)	29.0 (24.0-34.0)
Semanas de embarazo al momento de la toma de muestra de sangre	38.5 (38.0-39.5)	35.0 (32.1-37.1)*
Índice de masa corporal previo al embarazo (kg/m^2)	25.1 (22.8-26.9)	25.7 (22.6-28.1)
Ganancia de peso durante el embarazo (kg)	10.0 (7.0-12.0)	12.0 (9.0-16.0)*
Clasificación de la ganancia de peso durante el embarazo		
Baja	24 (32.0%)	5 (11.4%)
Adecuada	37 (49.3%)	15 (34.1%)
Alta	14 (18.7%)	24 (54.5%)*
Presión arterial en la toma de muestra sanguínea (mmHg)		
Sistólica	116.0 (110.0-121.0)	136.0 (125.8-154.0)*
Diastólica	71.0 (66.0-79.0)	80.5 (70.0-97.8)*
Primigesta (%)	26 (34.7%)	15 (34.9%)

*$p < 0.05$ en comparación con embarazo sano.

No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de adipocinas en o entre los grupos de estudio cuando las mujeres se clasificaron según la ganancia baja durante el embarazo, adecuada o alta (datos no mostrados). No hubo diferencias significativas en las concentraciones de adipocinas entre la preeclampsia temprana y la tardía. **Cuadro 3**

Cuando se hizo el ajuste en función del tratamiento con sulfato de magnesio, hidralacina o alfametildopa, semanas de embarazo, índice de masa corporal previo al embarazo y ganancia de peso gestacional, se observaron las mismas diferencias estadísticas.

DISCUSIÓN

En este estudio se observó que las concentraciones séricas de adipsina, leptina y factor de necrosis tumoral alfa fueron más altas en preeclampsia que en el embarazo sano. Esto concuerda con otros estudios que han evaluado las concentraciones de estas tres adipocinas en la preeclampsia.[17,18,19] Curiosamente, los hallazgos de este ensayo no se vieron influidos por el índice de masa corporal antes del embarazo o por la ganancia de peso gestacional, incluso al excluir a las mujeres obesas en ambos grupos se observaron las mismas diferencias. Esto sugiere que este perfil alterado de adipocinas circulantes es un mecanismo independiente de la obesidad y la ganancia de peso gestacional excesiva en la fisiopatología de la preeclampsia. Con base en esto, proponemos que la asociación entre la obesidad y el aumento de peso excesivo durante el embarazo con la preeclampsia puede estar mediada por otras moléculas, como las relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación.[20,21]

La adipsina, también conocida como factor D del complemento, es una proteasa de serina producida cuando hay altas concentraciones de tejido adiposo. La adipsina escinde el factor B cuando se une a C3, dando lugar a la convertasa C3 de la vía alterna de activación del complemento.[22] En una cohorte longitudinal, Poveda y colaboradores observaron que, solo en el tercer trimestre del embarazo, las concentraciones de adipsina sérica fueron significativamente más altas en la preeclampsia que en el grupo de embarazadas sanas. Los autores no obser-

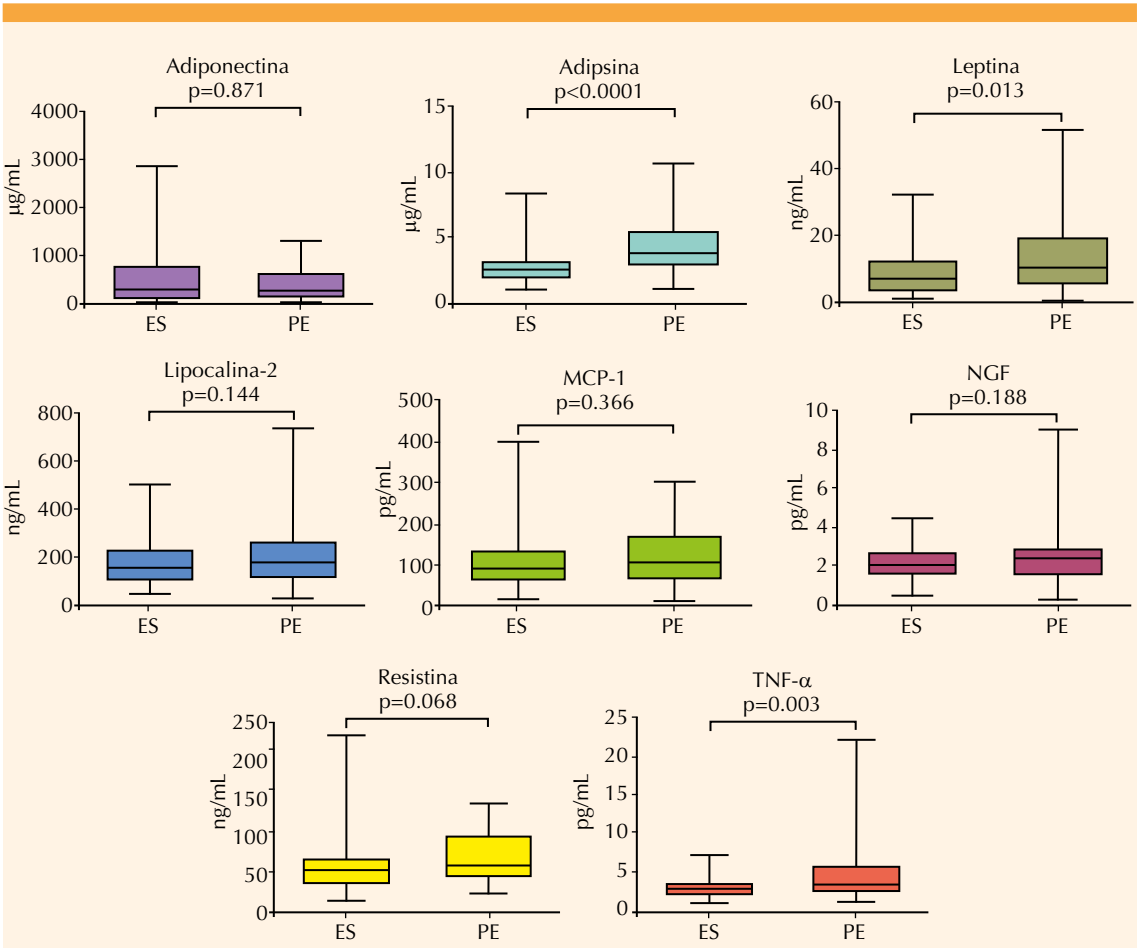


Figura 1. Concentraciones de adipocinas en suero materno. Solo las concentraciones de adipsina, leptina y TNF-α fueron significativamente más altas en preeclampsia que en el embarazo sano. PE: preeclampsia; ES: embarazo sano; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1; NGF: factor de crecimiento nervioso; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

varon una correlación significativa entre las concentraciones de adipsina, el índice de masa corporal y otros parámetros relacionados con la obesidad, como las concentraciones de triglicéridos.[17] Sivakumar y su grupo encontraron que la placenta es una fuente importante de adipsina porque produce, aproximadamente, el 75% de lo que hace el tejido adiposo en el embarazo sano.[23] Si esto se toma en cuenta es posible que las concentraciones elevadas de adipsina en la preeclampsia, observadas en este ensayo, sean la consecuencia de la disfunción placentaria, que se sabe se acentúa en el tercer trimestre del embarazo.[24] Este planteamiento en relación con la adipsina hace sentido con la asociación bien descrita entre la activación del complemento en placenta y la preeclampsia.[25]

La leptina es una hormona que se produce en las células adiposas en proporción a la canti-

https://doi.org/10.24245/gom.v90i6.7424

Cuadro 2. Concentraciones circulantes de adipocinas en mujeres obesas y no obesas en cada grupo de estudio

Adipocinas	Embarazo sano		Preeclampsia	
	No obesas n = 67	Obesas n = 8	No obesas n = 36	Obesas n = 8
Adiponectina (µg/mL)	341.2 (130.9-888.6)	97.5 (53.9-481.0)	287.9 (148.7-819.0)	311.9 (63.7-2589.4)
Adipsina (µg/mL)	2.4 (1.9-3.1)	3.0 (1.9 -3.8)	3.9 (2.8-5.5)*	4.1 (3.2-4.6)
Leptina (ng/mL)	6.8 (3.7-9.7)	16.5 (9.9-21.2)*	10.9 (6.1-18.6)*	10.2 (5.1-39.4)
Lipocalina-2 (ng/mL)	165.3 (114.2-237.7)	116.2 (75.4-189.0)	189.1 (124.8-258.2)	159.0 (76.8-287.6)
MCP-1 (pg/mL)	91.0 (65.9-130.1)	133.2 (94.4-170.0)*	106.5 (65.0-165.2)	115.3 (74.3-186.9)
NGF (pg/mL)	2.0 (1.6-2.6)	2.2 (1.8-2.7)	2.3 (1.7-2.7)	2.8 (1.6-3.3)
Resistina (ng/mL)	58.0 (40.6-74.3)	51.4 (35.1-66.7)	71.7 (49.6-113.2)	69.3 (26.1-93.4)
TNF-α (pg/mL)	2.8 (2.3-3.4)	3.9 (2.8-6.5)*	3.4 (2.6-6.4)*	4.4 (3.0-5.8)

MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1; NGF: factor de crecimiento nervioso; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. * $p < 0.05$ en comparación con embarazo sano en no obesas.

Cuadro 3. Concentraciones circulantes de adipocinas en preeclampsia temprana y tardía

Adipocinas	Embarazo sano n = 75	Preeclampsia temprana n = 20	Preeclampsia tardía n = 24
Adiponectina (µg/mL)	301.3 (129.1-754.7)	279.9 (109.3-668.2)	305.5 (160.0-617.4)
Adipsina (µg/mL)	2.5 (1.9-3.1)	3.5 (2.7-5.8)*	4.1 (3.1-5.4)*
Leptina (ng/mL)	7.1 (3.8-12.4)	14.9 (8.0-23.4)*	9.1 (5.7-16.2)
Lipocalina-2 (ng/mL)	160.3 (113.7-232.3)	195.7 (123.6-303.4)	173.1 (123.0-263.8)
MCP-1 (pg/mL)	92.9 (68.0-133.0)	85.8 (50.7-166.6)	107.3 (76.2-145.8)
NGF (pg/mL)	2.1 (1.7-2.6)	2.3 (1.5-2.8)	2.4 (1.6-2.9)
Resistina (ng/mL)	56.0 (39.6-70.6)	77.5 (46.1-106.2)	60.5 (49.3-96.7)
TNF-α (pg/mL)	2.9 (2.3-3.5)	4.0 (2.6-6.8)*	3.3 (2.5-5.2)*

MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1; NGF: factor de crecimiento nervioso; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. * p < 0.05 en comparación con embarazo sano.

dad de depósito de lípidos. Está demostrado que en el embarazo la placenta es una fuente importante de leptina circulante. Durante éste, la leptina promueve el crecimiento placentario, el transporte de nutrientes, la angiogénesis y la invasión del trofoblasto, y aumenta la movilización de las reservas de grasa de la madre hacia el feto.[26] La relación entre leptina y preeclampsia ha sido ampliamente estudiada, por lo que hoy día se sabe que este trastorno hipertensivo se caracteriza por un aumento en las concentraciones circulantes de leptina, incluso existe un consenso en torno al papel de la placenta en esta observación. Haugen y su grupo encontraron que las concentraciones plasmáticas de ARNm placentario de leptina aumentan en la preeclampsia en comparación con el embarazo sano. También analizaron las concentraciones de ARNm de leptina en el tejido adiposo subcutáneo abdominal, pero no observaron diferencias significativas entre preeclampsia y embarazo sano.[27] Otros estudios han demostrado un aumento de la expresión proteica y del ARNm de la leptina en los tejidos placentarios de mujeres

con preeclampsia.[28,29] Esto sugiere que la placenta es una fuente importante de leptina en la preeclampsia. La sobreproducción placentaria de leptina puede resultar en hipoxia o un estado proinflamatorio.[30]

El factor de necrosis tumoral alfa es un regulador central de la inflamación producido por monocitos, macrófagos, células T, neutrófilos, fibroblastos y adipocitos. La asociación entre este factor y la preeclampsia ha sido ampliamente estudiada, por lo que se sabe que sus concentraciones elevadas corresponden a la inflamación sistémica que caracteriza al trastorno hipertensivo.[19] Por lo tanto, el hallazgo con respecto a las concentraciones elevadas del factor de necrosis tumoral alfa en la preeclampsia se suma al consenso general.

En este estudio, las concentraciones maternas de adiponectina, lipocalina-2, proteína quimioatrayente de monocitos-1, factor de crecimiento nervioso y resistina fueron similares entre preeclampsia y embarazo sano. No está clara la asociación entre adiponectina y preeclampsia porque existen estudios que muestran desenlaces mixtos.[31,32] Con respecto a la lipocalina-2, lo aquí encontrado difiere de lo reportado en otros estudios que observaron un aumento en las concentraciones maternas de esta adipocina;[33] además, esta elevación de la concentración circulante se asocia con la gravedad de la preeclampsia.[34]

Con respecto a la proteína quimioatrayente de monocitos-1, Szarka y su grupo reportaron concentraciones maternas elevadas de esta molécula en preeclampsia en comparación con el embarazo sano. Los autores atribuyen este hallazgo a la inflamación sistémica de la preeclampsia.[35] Nuestros desenlaces con respecto al factor de crecimiento nervioso corresponden con los de D'Souza y colaboradores observados en un estudio longitudinal, en donde las concentraciones maternas de este factor fueron similares entre mujeres con preeclampsia y normotensas en los tres trimestres del embarazo.[36] Por el contrario, en el tercer trimestre del embarazo, Dangat y coautores encontraron que las concentraciones plasmáticas maternas del factor de crecimiento nervioso eran más bajas en preeclampsia que en el grupo control.[37]

En relación con la resistina, los hallazgos de este ensayo son contrarios a los de otros estudios. Song y coautores informaron concentraciones maternas más altas en preeclampsia en comparación con el embarazo sano. Sin embargo, los autores reportaron que el 70.3% de las mujeres con preeclampsia tenían un índice de masa corporal ≥ 28 kg/m^2, mientras que en el grupo control solo el 30.3% tenían esas cifras de índice de masa corporal.[38] Esta diferencia puede ser un factor que influye en las concentraciones de resistina materna.

Seol y su grupo analizaron las concentraciones de resistina en suero y placenta y encontraron una mayor concentración de resistina en la preeclampsia en comparación con los controles, mientras que la expresión de la proteína en la placenta fue similar entre los grupos. El índice de masa corporal tuvo una tendencia a ser más alto en el grupo con preeclampsia.[39] Estos hallazgos sugieren que el aumento de las concentraciones de resistina sérica en mujeres con preeclampsia puede estar relacionado con la grasa visceral y no con la producción placentaria.

En este ensayo no se observaron diferencias significativas en las concentraciones circulantes de adiponectina, adipsina, leptina, lipocalina-2, proteína quimioatrayente de monocitos-1, factor de crecimiento nervioso, resistina y factor de crecimiento tumoral alfa entre la preeclampsia temprana y la tardía. Pocos estudios se han centrado en la comparación de las concentraciones maternas de adipocinas entre estos subtipos de

https://doi.org/10.24245/gom.v90i6.7424

preeclampsia. En un estudio anidado de casos y controles, D'Anna y coautores observaron que, en el primer trimestre del embarazo, las concentraciones maternas de adiponectina fueron mayores en la preeclampsia temprana que en la tardía, pero, similares al momento del parto.[40]

Masuyama y colaboradores analizaron las concentraciones maternas de adiponectina y leptina en la preeclampsia temprana y en la tardía, pero no compararon los subtipos entre sí, solo los compararon con sus respectivos controles de inicio temprano y tardío.[41]

Salimi y su grupo encontraron que las concentraciones de leptina materna eran más altas en la preeclampsia temprana que en la tardía, mientras que las de adiponectina eran similares entre estos grupos.[42] Molvarec y coautores reportaron que las concentraciones de leptina materna eran similares entre estos subtipos de preeclampsia.[43] En el estudio longitudinal de D'Souza y colaboradores las mujeres con preeclampsia se dividieron en preeclampsia temprana (antes de la semana 37 del embarazo) y de término (después de las 37 semanas). No observaron diferencias en las concentraciones maternas del factor de crecimiento nervioso en ninguno de los trimestres del embarazo entre estos subgrupos.[36] Szarka y su grupo informaron concentraciones maternas similares de la proteína quimioatrayente de monocito-1 y del factor de necrosis tumoral alfa entre la preeclampsia temprana y la tardía, aunque solo cinco mujeres (8.3%) de su muestra de estudio tenían preeclampsia temprana.[35] Valencia-Ortega y coautores encontraron que las concentraciones maternas del factor de necrosis tumoral alfa eran similares entre preeclampsia temprana y tardía.[11] De acuerdo con nuestro conocimiento, este es el primer estudio centrado en la comparación de las concentraciones maternas de adipsina, lipocalina-2, factor de crecimiento nervioso y resistina entre la preeclampsia temprana y la tardía.

Nuestras discrepancias con los estudios citados pueden deberse a los diferentes antecedentes genéticos o condiciones ambientales de las poblaciones estudiadas, el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, los criterios de diagnóstico de preeclampsia y los ensayos utilizados para medir las adipocinas.

Las limitaciones de este estudio radican en el tamaño de la muestra, en que los grupos de estudio no se parearon por semanas de embarazo, índice de masa corporal previo al embarazo y ganancia de peso durante éste; sin embargo, el análisis de las concentraciones de adipocinas se ajustó por estas variables y se observaron las mismas diferencias, lo que sugiere que éstas no tuvieron efecto en las concentraciones de las adipocinas. La concentración materna de adipocinas cambia durante el embarazo,[14,38,41] de manera que este perfil de adipocinas identificado al final del embarazo no puede extrapolarse al primer y segundo trimestres. Debido a que el 81.4% de las mujeres con preeclampsia recibieron tratamiento farmacológico, se hizo un análisis estratificado en función a esta variable y no se observaron diferencias significativas, lo que sugiere que el tratamiento no influyó en las concentraciones de las adipocinas.

CONCLUSIONES

En el tercer trimestre del embarazo la preeclampsia se asocia con un perfil sérico de adipocinas alterado, caracterizado por concentraciones elevadas de adipsina, leptina y factor de necrosis tumoral alfa, que no se relaciona con el índice de masa corporal previo al embarazo, la ganancia de peso gestacional y el subtipo de preeclampsia.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica y el Comité

de Ética en Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Declaración de financiamiento

Esta investigación fue financiada por el Instituto Mexicano del Seguro Social [FIS/IMSS/PROT/PRIO/13/021]. El IMSS no participó en el diseño del estudio, recopilación, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito ni en la decisión de enviarlo para su publicación.

Agradecimientos

JVO, RS y EGRM pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT. JVO posee una beca posdoctoral por parte del CONACYT. EGRM posee una beca posdoctoral por parte de DGAPA-UNAM.

REFERENCIAS

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2019;133:e1-e25. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006; 367: 1066-74. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9
3. Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33: 130-37. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
4. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
5. Poorolajal J, Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29: 3670-76. doi: 10.3109/14767058.2016.1140738
6. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, He X, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. BMC Pregnancy Childbirth 2017; 17: 400. doi 10.1186/s12884-017-1567-2
7. Campbell EE, Dworatzek PDN, Penava D, de Vrijer B, Gilliland J, Matthews JI, et al. Factors that influence excessive gestational weight gain: moving beyond assessment and counselling. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29: 3527-31. doi: 10.3109/14767058.2015.1137894
8. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism 2015; 64: 131-45. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.016
9. Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. Semin Fetal Neonat Med 2010; 15: 70-76. doi: 10.1016/j.siny.2009.09.006
10. Huda SS, Jordan F, Bray J, Love G, Payne R, Sattar N, et al. Visceral adipose tissue activated macrophage content and inflammatory adipokine secretion is higher in preeclampsia than in healthy pregnancies. Clin Sci 2017; 131: 1529-40. doi: 10.1042/CS20160832
11. Valencia-Ortega J, Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M, Cruz JB, Puello E. Placental Proinflammatory State and Maternal Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2019; 84:12-19. doi: 10.1159/000491087
12. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V. Tamaño de muestra. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (5): 517-22. https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=38846
13. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academy Press,2009. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669500/
14. Organización Mundial de la Salud 2021.Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
15. Merck. Human adipokine magnetic bead panel 1-Endocrine multiplex assay. https://www.merckmillipore.com/MX/es/product/MILLIPLEX-MAP-Human-Adipokine-Magnetic-Bead-Panel-1-Endocrine-Multiplex-Assay,MM_NF-HADK1MAG-61K>
16. Merck. Human adipokine magnetic bead panel 2-Endocrine multiplex assay. Dirección URL: <https://www.merckmillipore.com/MX/es/product/MILLIPLEX-MAP-Human-Adipokine-Magnetic-Bead-Panel-2-Endocrine-Multiplex-Assay,MM_NF-HADK2MAG-61K?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F&bd=1>
17. Poveda NE, Garcés MF, Ruiz-Linares CE, Varón D, Valderrama S, Sanchez E, et al. Serum adipsin levels throughout normal pregnancy and preeclampsia. Sci Rep 2016; 6: 20073. doi: 10.1038/srep20073
18. Chrelias G, Makris G-M, Papanota A-M, Spathis A, Salamalekis G, Sergentanis TN, et al. Serum inhibin and leptin: Risk factors for preeclampsia? Clin Chim Acta 2016; 463: 84-87. doi: 10.1016/j.cca.2016.10.013
19. Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, Chen Q, McCowan L, Jordan V, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Reprod Immunol 2013; 70: 412-27. doi: 10.1111/aji.12138
20. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflam-

https://doi.org/10.24245/gom.v90i6.7424

mation. Obstet Gynecol 2001; 98: 757-62. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01551-4

21. Hansson SR, Nääv Å, Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. Front Physiol 2015; 5: 516. doi: 10.3389/fphys.2014.00516
22. Choy LN, Rosen BS, Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. J Biol Chem 1992; 267: 12736-41. doi: doi.org/10.1016/S0021-9258(18)42338-1
23. Sivakumar K, Bari MF, Adaikalakoteswari A, Guller S, Weickert MO, Randeva HS, et al. Elevated fetal adipsin/acylation-stimulating protein (ASP) in obese pregnancy: novel placental secretion via Hofbauer cells. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4113-22. doi: 10.1210/jc.2012-4293
24. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. Pregnancy Hypertens 2012; 2: 72-83. doi: 10.1016/j.preghy.2012.01.001
25. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H, Saisto T, Lokki M-L, Laivouri H, et al. Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. Front Immunol 2014; 5: 312. doi: 10.3389/fimmu.2014.00312
26. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. J Cell Mol Med 2018; 22: 716-27. doi: 10.1111/jcmm.13369
27. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290: E326-333. doi: 10.1152/ajpendo.00020.2005
28. Meller M, Qiu C, Kuske BT, Abetew DF, Muy-Rivera M, Williams MA. Adipocytokine expression in placentas from pre-eclamptic and chronic hypertensive patients. Gynecol Endocrinol 2006; 22: 267-73. doi: 10.1080/09513590600630421
29. Park M-J, Lee D-H, Joo B-S, Lee Y-J, Joo J-K, An B-S, et al. Leptin, leptin receptors and hypoxia-induced factor-1α expression in the placental bed of patients with and without preeclampsia during pregnancy. Mol Med Rep 2018; 17: 5292-99. doi: 10.3892/mmr.2018.8539. doi: 10.3892/mmr.2018.8539
30. Garonna E, Botham KM, Birdsey GM, Randi AM, Gonzalez-Perez RR, Wheeler-Jones CPD. Vascular endothelial growth factor receptor-2 couples cyclo-oxygenase-2 with pro-angiogenic actions of leptin on human endothelial cells. PLoS One 2011; 6: e18823. doi: 10.1371/journal.pone.0018823
31. Dalamaga M, Srinivas SK, Elovitz MA, Chamberland J, Mantzoros CS. Serum adiponectin and leptin in relation to risk for preeclampsia: results from a large case-control study. Metabolism 2011; 60: 1539-44. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.021
32. Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Gotsch F, et al. Adiponectin in severe preeclampsia. J Perinat Med 2007; 35: 503-12. doi: 10.1515/JPM.2007.121
33. Stepan H, Philipp A, Reiche M, Klostermann K, Schrey S, Reisenbuchler C, et al. Serum levels of the adipokine lipocalin-2 are increased in preeclampsia. J Endocrinol Invest 2010; 33: 629-32. doi: 10.1007/BF03346661
34. Artunc-Ulkumen B, Guvenc Y, Goker A, Gozukara C. Relationship of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and procalcitonin levels with the presence and severity of the preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2015; 28: 1895-1900. doi: 10.3109/14767058.2014.972926
35. Szarka A, Rigó J Jr, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. BMC Immunol 2010; 11: 59. doi: 10.1186/1471-2172-11-59
36. D'souza V, Kilari A, Pisal H, Patil V, Mehendale S, Wagh G, et al. Maternal nerve growth factor levels during pregnancy in women with preeclampsia: A longitudinal study. Int J Dev Neurosci 2015; 47: 340-46. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2015.08.003
37. Dangat K, Kilari A, Mehendale S, Lalwani S, Joshi S. Higher levels of brain derived neurotrophic factor but similar nerve growth factor in human milk in women with preeclampsia. Int J Dev Neurosci 2013; 31: 209-13. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2012.12.007
38. Song Y, Gao J, Qu Y, Wang S, Wang X, Liu J. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal pregnancy and preeclampsia. Clin Chim Acta 2016; 458: 133-37. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.036
39. Seol HJ, Oh MJ, Yeo MK, Kim A, Lee ES, Kim HJ. Comparison of serum levels and the placental expression of resistin between patients with preeclampsia and normal pregnant women. Hypertens Pregnancy 2010; 29: 310-17. doi: 10.3109/10641950902849850
40. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, De Vivo A, Nicocia G, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset preeclampsia. BJOG 2006; 113: 1264-69. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01078.x
41. Masuyama H, Segawa T, Sumida Y, Masumoto A, Inoue S, Akahori Y, et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset preeclampsia. BJOG 2010; 117: 314-20. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02453.x
42. Salimi S, Farajian-Mashhadi F, Naghavi A, Mokhtari M, Shahrakipour M, Saravani M, et al. Different profile of serum leptin between early onset and late onset preeclampsia. Dis Markers 2014; 2014: 628476. doi: 10.1155/2014/628476
43. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beko W, Karádi I, Prohászka Z, et al. Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and preeclampsia. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 124. doi: 10.1186/1477-7827-9-124