

Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia

Drs. Rafael Molina Vílchez, Tania Romero Adrián, Ana Ruiz

Hospital Manuel Noriega Trigo, San Francisco, Estado Zulia, Universidad del Zulia,
Facultad de Medicina, Maracaibo

El vocablo citocina se debe a Cohen y Josmida (1), quienes lo aplicaron a mediadores solubles originados en células linfoides o no linfoides, capaces de ejercer efectos específicos en células dianas. Las citocinas son polipéptidos inmunorreguladores multifuncionales, que inducen la proliferación y diferenciación celular en los sistemas hemato-poyético e inmune. Producen efectos biológicos en tiempo corto, con gran potencia (basta cantidades picomolares), en interacción con receptores específicos de membrana, de alta afinidad. Median la comunicación intercelular y unas, estimulan o inhiben a otras (2).

La preeclampsia (PE) es una importante complicación del embarazo, a la cual se ha llamado enfermedad de las teorías, por las variadas explicaciones que motiva. Desde hace mucho tiempo, se ha planteado la posibilidad de que ciertos mecanismos inmunológicos estén implicados en su fisiopatología (3,4). Actualmente se acepta que este proceso mórbido se inicia con una defectuosa implantación placentaria (5). La invasión trofoblástica es incompleta y aparece una lesión en las arterias de la decidua y tercio interno del miometrio, que se conoce como aterosclerosis. En el segundo trimestre de la gestación normal, el trofoblasto realiza su segunda onda invasiva, se hace endovascular, sustituyendo al endotelio y a la lámina elástica interna, lo que permite una disminución del tono y un aumento de la relajación del vaso, que hacen posible la sobreperfusión necesaria para la unidad fetoplacentaria (6-9). Las arteriolas aumentan

considerablemente su luz. En muchos de los vasos de la preecláptica eso no ocurre, el trofoblasto no invade el endotelio (10), y la aterosclerosis es frecuente en las arterias deciduales y aún más en las miométricas, en las que hay hiperplasia y desorganización de la capa media. La aterosclerosis se caracteriza por depósito de material fibrinoide y células fagocíticas mononucleares cargadas de lípidos, o espumosas; patrón histológico similar al que aparece en los rechazos de aloinjerto (6,11,12). El resultado es la hipoperfusión e hipoxia; en grado superior a la hipoxia relativa que tiene normalmente el trofoblasto en el primer trimestre.

La placenta isquémica es el polo inicial de la PE. El otro es la disfunción endotelial generalizada, con activación endotelio-plaquetaria y depósito vascular de trombos de fibrina, es decir, coagulación intravascular, y liberación de sustancias vaso-presoras. Entre los dos extremos deben existir elementos de enlace aún por identificar, se habla del "eslabón perdido" en la cadena patogénica. Recientemente, ha cobrado importancia la llamada "deportación", o desprendimiento a la circulación del trofoblasto, hecho que ocurre en la gestación normal, pero que aumenta en la PE (13,14). Es posible que alguna sustancia producida en la placenta hipoperfundida, se distribuya por la circulación y desencadene el daño vascular. Algunos trabajos concluyen que el suero de las preeclápticas es citotóxico para células endoteliales humanas *in vitro*, ignorándose cuál (es) de sus componentes es (son) responsable (s) de esta propiedad, pero, por su rápida desaparición después del parto, se piensa que sea (n) de origen placentario (15). Otros afirman que el suero mismo no causa daño endotelial, sino que activa vías metabólicas específicas en las células endovasculares, capaces de llevar a la disfunción

(16,17). Entre las citocinas, tal vez no encontremos una sola sustancia capaz de llenar este vacío. Pero algunas de ellas participan en puntos claves del mecanismo de la enfermedad, y nos permiten colocar ciertas piezas en el incompleto rompecabezas de la PE.

¿Qué pasa en el embarazo normal?

El feto tiene material genético extraño a la madre; de modo que, es un hemialoinjerto. Pero en la gestación normal no es rechazado como tal. Se desarrolla en un ambiente de inmuno-supresión, condicionado por sustancias como los estrógenos, la progesterona, la hidrocortisona, la gonadotropina coriónica humana, la α -fetoproteína, prostaglandina E₂, anexina II, espermina y fetuina (18-22). Además, las células trofoblásticas que contactan los tejidos maternos, no expresan antígenos clásicos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), tal vez por la acción de un inhibidor transcripcional cuyo gen ha sido ya identificado (23). En cambio, es necesaria la expresión de una molécula no clásica del CMH, la proteína G de los antígenos leucocitarios humanos, HLA-G, para inhibir la actividad citolítica de las células asesinas naturales, la que, sin antagonismo, podría producir el aborto (24-26). La HLA-G modula la capacidad de los mononucleares de aumentar la producción de citocinas como la interleucina-3, o IL-3 y la IL-1B, y disminuir la del factor de necrosis tumoral alfa o TNF- α .

Se considera esencial para el embarazo, que el balance de citocinas producidas por los linfocitos T CD4 Th1 y Th2, se desvíe a favor de las últimas. La gestación normal, proponen Wegmann y col. (27), es un estado Th2, a predominio de IL-4, IL-5 e IL-10, citocinas facilitadoras de la inmunidad humoral, sobre la IL-2, el interferón gamma, o IFN- γ y el TNF, estimuladoras de la inmunidad mediada por células.

IL-1

La IL-I, antes conocida como hematopoyetina, factor activador de linfocitos y de células B, comparte muchos efectos biológicos con el TNF- α /B, aunque son estructuras disímiles y actúan sobre receptores de membrana diferentes. Las dos citocinas activan la proliferación de linfocitos T. Pueden promover la respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular. La IL-1 puede ser producida por todos los tipos de células nucleadas, principalmente por la línea de

monocitos-macrófagos, linfocitos B, asesinas naturales, células dendríticas y endoteliales. Hay dos tipos de IL-1, con moléculas distintas; el α y β , semejantes sólo en un 26%, pero que se fijan a los mismos receptores (28). Existe además un antagonista del receptor de IL-1, o IL-1RA, que se une a la citocina, y evita su acoplamiento con el receptor. La IL-1 está involucrada en el desencadenamiento de los mecanismos de parto, mediante la elaboración de prostaglandinas por las células amnióticas y deciduales (29,30). La activación de esta citocina es un signo del comienzo del trabajo de parto (31).

Experimentalmente, está demostrado que los tejidos placentarios humanos, en condiciones de cultivo y con tensión de oxígeno normal, son capaces de producir las citocinas proinflamatorias: TNF- α , IL- α , IL-1 β e IL-6, pero el sometimiento a hipoxia, hace que las placentas de 11 o más semanas de edad de gestación, respondan con aumento notable de la producción de IL-1 y TNF- α no la de IL-6. Con técnicas inmunohistoquímicas, puede verse que la IL-1B se expresa en el sincitiotrofoblasto, en intensidad creciente con la hipoxia (32,33). Que la hipoxia estimula las citocinas proinflamatorias, tiene apoyo, además, en observaciones como el incremento en la expresión de los genes de TNF- α e IL-1 α en ratas sometidas a isquemia cerebral por constricción de la carótida (34), y el aumento del número de monocitos y la liberación de citocinas, en el humano sometido a hipoxia hipobárica (35). La tensión baja de oxígeno, también provoca mayor expresión de los receptores de IL-1 y TNF- α (36). Todo esto puede ser relacionado con el concepto de isquemia placentaria en la PE. Benyo y col. (32) señalan que, además de la mayor producción de citocinas, la incubación hipóxica de la placenta resulta en hiperplasia de las capas de células madres del citotrofoblasto veloso, y expresión atenuada de las moléculas de adhesión celular que se requieren en una adecuada invasión trofoblástica, eventos ambos compatibles con la patología descrita en la placenta de la PE.

En la placenta de la PE, se consiguen cantidades aumentadas de la proteína fijadora del factor de crecimiento insulínico 1, o IGFBP-1, una sustancia sintetizada por el hígado y la decidua, capaz de inhibir la invasión citotrofoblástica en multicapas de estroma decidualizado (37). Está descrito el aumento del IL-1RA circulatorio en PE (38), lo que algunos invocan para explicar la mayor cantidad de

IGFBP-1, ya que la IL-1 β la inhibe (39). Pero todavía hay poca documentación sobre la influencia de citocinas en la IGFBP-1, tanto circulante como placentaria.

El incremento del IL-1RA plasmático en PE, con valores normales de IL-1 β , descrito por Greer y col. (38), está correlacionado positivamente con las concentraciones de moléculas de adhesión de células vasculares, o VCAM-1, lo que se interpreta como signo de disfunción endotelial. El aumento del antagonista del receptor refleja la actividad de la IL-1; es necesario elevar 100 veces los valores del IL-1RA, para inhibir 50% de los efectos de la citocina. Kupferminc y col. (40) tampoco han encontrado concentraciones plasmáticas elevadas de IL-1 β en PE, aunque sí de TNF- α , lo que los lleva a concluir que, a pesar de que ambas sustancias son producidas por macrófagos como respuestas a la infección, pudieran comportarse de modo diferente en la patogénesis de la enfermedad hipertensiva de la gestación.

La PE cursa con activación plaquetaria desde la fase preclínica (41,42), lo que puede detectarse tempranamente por medio de la citometría de flujo (43). Las investigaciones de Bar y col. (44) demuestran, *in vitro*, un efecto regulador de la IL-1B sobre la función plaquetaria, diferente en embarazadas normales, controles no gestantes y PE. La IL-1B, por sí sola, no parece tener efectos sobre la agregación *in vitro*, pero, al incubar plasma rico en plaquetas con la citocina, antes de añadir adenosin difosfato, o ADP, se obtienen curvas diferentes en las tres condiciones: la agregación máxima ocurre en el plasma de no embarazadas, seguidas del grupo con PE, mientras que en las muestras de embarazo normal la respuesta disminuye en 51%. La IL-1 β , de acuerdo a esto, parece perder con la sangre de PE, el efecto inhibitorio sobre la agregación que confiere al plasma de embarazadas normales. La producción de tromboxano B1, un potente vasoconstrictor, por las plaquetas, también aumenta al preincubar el plasma de no gestantes y PE, pero no el de las gestantes normales (44). Estos resultados, aunque experimentales, apuntan a la posible intervención de la IL-1 en los mecanismos de activación plaquetaria en esta enfermedad.

IL-2

La IL-2, llamada también factor de crecimiento de las células T, es una de las citocinas

inmunorreguladoras más importantes. Sus productores principales son los linfocitos CD4 Th1, los CD8 y las células asesinas naturales. Es una molécula con un peso de 15 400 D, codificada por un gen ubicado en el cromosoma 4 humano. Puesto que tiene una semidesintegración muy rápida, sus funciones son principalmente locales, auto y paracrin. El receptor de membrana de la IL-2, o IL-2R, no se expresa en las células T en reposo, pero alcanza sus valores pico al activarlas por dos o tres días, mientras que a los seis o diez disminuye considerablemente. Está formado por tres cadenas: α , β y γ que se relacionan en forma no covalente (45). En las células activadas, la porción extracelular de la cadena α se desprende a la circulación, convirtiéndose en el receptor soluble o IL-2Rs. La IL-2, junto al IFN- γ y el TNF- α , es considerada una sustancia nociva para el embarazo, y su administración puede provocar el aborto (46-48)

La literatura médica que estudia la relación de IL-2 y PE es escasa. Eneroth y col. (49) consiguieron, desde el primer trimestre, mayores concentraciones séricas del IL-2Rs en PE que en las gestantes no complicadas. Este hallazgo, muy significativo, parece apoyar la hipótesis sobre factores inmunológicos en esta patología de la gestación, puesto que los niveles del receptor, también han sido encontrados en cantidades superiores, durante episodios de rechazo de trasplantes (50-52). Hamai y col. (53), además, reportaron valores séricos significativamente elevados de IL-2 y TNF- α , durante el primer trimestre, en mujeres que tuvieron PE después de 28 semanas de edad de gestación. Estos mismos autores afirman que la expresión de IL-2 en los tejidos deciduales, pudiera reducir las sustancias angiogénicas procedentes del trofoblasto (54).

IL-4

Esta citocina Th2 es el factor 1 de crecimiento y estimulación de las células B. Además de las células Th2, también los mastocitos, algunas CD8 y basófilos activados, la producen. Interviene en la secreción de la IgE y en la expresión del CMH clase II (23,55) se inhibe mutuamente con la IL-10 (56) y bloquea los efectos activadores del IFN- γ sobre los macrófagos y la producción de IL-1, óxido nítrico y prostaglandinas (57). En ratones gestantes, la administración de anti-IL-4 restablece la secreción de IL-2 e IFN- γ , dañinos al embarazo (58).

Omu y col. (59) reportaron en PE, niveles séricos de IL-4 mayores que los de embarazadas no complicadas y los del cordón umbilical de sus neonatos. Concluyen que, aunque la IL-4 aumenta la expresión de los antígenos clase II del CMH, por lo que se hace importante en el reconocimiento y la supresión inmune, en cantidades excesivas pudiera contribuir a la fisiopatología de la PE (lo que nos parece difícil de explicar). Otra investigación, ha resultado en niveles séricos de IL-4 e IL-10 no diferentes de los controles, mientras que las concentraciones de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CSF, son inferiores en PE (60).

IL-6

La IL-6 es producida por los linfocitos CD4 Th2 y los B, los macrófagos, células endoteliales y fibroblastos. Actúa sinérgicamente con la IL-1 y el TNF, e interviene en la inducción de la respuesta de fase aguda. La caquexia provocada por TNF o IL-1, se incrementa con IL-6. Al comienzo fue llamada IFN- β 2, creyéndose erróneamente que tenía poder antiviral; en realidad es inductora de la formación de IFN. Entre los activadores de la IL-6, figuran la IL-1, el TNF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Tiene receptores de membrana que constan de una cadena α y otra β , y se expresan en líneas celulares de macrófagos, hepatocitos, células B, etc. (28).

Hay publicaciones sobre elevación de los títulos de IL-6 en PE. Greer y col. (38) reportan concentraciones plasmáticas altas, junto con las de IL-2Ra; y sus valores de IL-6 se correlacionaron positivamente con los de la molécula de adhesión de células vasculares, o VCAM-1. Esto último, junto a otros datos, puede interpretarse como testimonio del daño endotelial, en el que estaría involucrada la citocina. Vince y col. (61) han encontrado valores plasmáticos de IL-6 altos, al igual que los de TNF-Rs, con correlación positiva entre IL-6 y TNF-Rs, y entre éste y el TNF- α . Las más altas concentraciones de las citocinas y del receptor, correspondieron a las pacientes con trombocitopenia.

Más recientemente, se ha publicado sobre cantidades aumentadas de IL-6 e IL-8, durante el segundo trimestre, en el líquido amniótico de pacientes que después se hicieron preeclámplicas (62). En esta misma investigación, se cuantificaron los niveles de trombosmodulina en trofoblasto

incubado con o sin adición de citocinas, se encontró que, el estimulado con TNF- α e IL-6, la contenía en cantidades significativamente inferiores. En grupos de pacientes con síndrome HELLP, se han conseguido niveles plasmáticos de IL-6, un día posparto, superiores a los de las puérperas normales (63), mientras que el TNF se elevó el día del parto en las afectadas. Estas pacientes tuvieron incremento plasmático de la anafilotoxina C5a y del complejo D5b-9 del complemento, durante el parto y en el día siguiente, en comparación con los controles.

En los eventos secuenciales que se presentan en un proceso inflamatorio, la IL-6 es una molécula que aparece después de la IL-1 y antes del TNF- α , y estimula la secreción de la IL-8, un factor quimiotáctico y activador de neutrófilos, que amplifica la inflamación (64).

Como se explicará al tratar sobre el TNF, la IL-6 actúa junto a esa sustancia y la IL-1 sobre algunos puntos del metabolismo o lipídico, propiciadores de la formación de esteatosis hepática en PE.

IL-8

La IL-8 es el miembro mejor caracterizado del grupo de las quimiocinas, o citocinas quimiotácticas. Se le describió anteriormente como péptido activador de neutrófilos-1 (65). La producen principalmente los macrófagos, neutrófilos, células NK, y los tejidos de la interfase materno-fetal. A diferencia de otras citocinas, de producción y acción rápida, la expresión del RNAm de IL-8 en los monocitos de los tejidos inflamados, persiste hasta por 24 horas. Su principal efecto parece ser mantener un flujo continuo de neutrófilos hacia el tejido, tiende a mantener la respuesta inflamatoria y contribuye a la producción de prostaglandinas como un mediador secundario (64).

La activación de neutrófilos está ligada a diferentes tipos de daño vascular. Con ella, los granos azurófilos de esos leucocitos liberan una serie de sustancias o mediadores, como la elastasa, una proteasa capaz de destruir las células endoteliales (66). En la hipertensión inducida por el embarazo hay una importante activación neutrofílica (67). El número de neutrófilos deciduals y la cantidad de elastasa detectada inmunocitoquímicamente, aumentan en esta patología con respecto a embarazos no complicados, aunque en la placenta y decidua normales hay algún grado de acumulación de neutrófilos y de activación celular. La cantidad de

elastasa decidual se correlaciona positivamente con los niveles sanguíneos de uratos, un reconocido indicador de gravedad en la enfermedad (68). Esto habla de la importancia de la activación neutrofílica en la fisiopatología de la PE, proceso ligado a la secreción de ciertas citocinas, entre ella la IL-8.

IL-10

La IL-10 actúa por inhibición de citocinas inflamatorias, algunos factores de crecimiento (como el GM-CSF y el G-CSF), quimiocinas producidas por fagocitos mononucleares (como la proteína inhibidora de macrófagos, o MIP-1 α), el IFN- γ y al TNF- α . Se le ha considerado una citocina Th2, aunque en la actualidad se afirma que pueda tener origen Th0, Th1 o Th2 (56). Roth y col. (69) postulan que la producción de IL-10 por la placenta, sirve para proteger al feto de la respuesta celular mediada por Th1.

A simple vista, los efectos de esta citocina son aparentemente contradictorios. Por un lado, la protección ya señalada, pero por el otro, puede afectar el flujo sanguíneo de la unidad fetoplacentaria, como consecuencia de la menor producción de óxido nítrico, e inhibir el CSF-1. Ambos mecanismos podrían contribuir a formar niños de bajo peso para la edad de gestación.

No conocemos reportes, ni nacionales ni internacionales, a excepción del precitado correspondiente a Gratacós y col., quienes hallaron concentraciones séricas normales de esta citocina (60), sobre el probable rol de la IL-10 en la PE. A diferencia de esos autores, en nuestro laboratorio hemos encontrado (datos no publicados) que las concentraciones séricas de pacientes con esa enfermedad, son superiores a los de las gestantes normales del tercer trimestre. Los valores supranormales tal vez tienden a disminuir la producción de las citocinas proinflamatorias, pero los efectos negativos ya citados, los hacen más bien posibles generadores de disfunción y enfermedad. Contra esos efectos indeseables, la IL-10 tiene la capacidad de autorregularse, inhibiendo su propio RNAm (56). El conocimiento del posible papel de la IL-10 en la fisiopatología de la PE, merece profundizarse con nuevas investigaciones.

IL-12

A la IL-12 también se le conoce factor estimulador de las células NK. Es una proteína heterodimérica,

compuesta de dos subunidades con distinto peso molecular: p40 y p35. Se forma principalmente en los macrófagos y estimula la producción de IFN- γ por las células T y las asesinas naturales (57).

La administración de IL-12 a ratones no gestantes, desencadena cambios patológicos similares al síndrome HELLP (70): hemólisis, elevación de enzimas hepáticas en sangre y trombocitopenia. Dudley y col. (71) han investigado los valores séricos del dímero y sus subunidades, en mujeres con PE y HELLP, y encuentran concentraciones elevadas del monómero p40 en ambas condiciones, comparadas con las de un grupo control, aunque las hipertensas crónicas tuvieron niveles detectables con más frecuencia que el control. El grupo de PE y HELLP fue igualmente más propenso a tener niveles detectables del monómero p75, y las pacientes con cifras elevadas de esta fracción molecular estaban en malas condiciones

La cinética de la producción y el metabolismo de la IL-12 no están bien dilucidados. Se ha afirmado que el monómero p40 puede funcionar *in vitro* como un antagonista del p75 (72). Permanece todavía oscura la posible contribución del p40 a la enfermedad.

Otros autores (73), han estudiado la IL-12, directamente o a través de su mediador principal: el IFN- γ , como un factor posiblemente contribuyente al desarrollo de la PE. Sus resultados señalan el papel potencial de la IL-12 plasmática, que se detectó en 35% de las preeclámpticas y sólo 5% de los controles normales, con $p < 0,01$; mientras que las concentraciones de IFN- γ no tuvieron diferencias significativas. Pero hay reportes opuestos a estos resultados. Sacka y col. (74) no hallaron elevaciones de IL-12 en suero o plasma de PE, lo cual niega la hipótesis de que ésta representa una condición tipo Th1 (27), pero comentan que se hacen necesarios estudios con métodos más específicos, relativos al nivel celular y en casos severos.

TNF- α

El TNF- α inicialmente llamado caquectina, por el papel que desempeña en el deterioro progresivo de los enfermos con cáncer y otros padecimientos crónicos, es un inmunoestimulante y mediador de la inflamación, capaz de promover algunos factores de crecimiento. Lo producen los macrófagos, las células T citotóxicas, la placenta y los tejidos deciduales (2). Tiene dos receptores de membrana o TNF α R:

uno con peso molecular de 55 Kd, tipo I, y otro con 75 Kd, tipo II, y de ambos puede liberarse a la circulación el dominio extracelular, para dar origen al receptor soluble, o Rs, que acoplado a la citocina, impide su actividad. Pudiera ejercer alguna función en la implantación, es capaz de modular la invasión del trofoblasto al útero, e inhibir *in vitro*, la síntesis de ADN y la proliferación celular del trofoblasto (40,75,76). El TNF- α es detectable por inmunotinciones en los extremos proliferativos de las vellosidades, en el citotrofoblasto intersticial (aunque no en las células gigantes multinucleadas) y en el trofoblasto que penetra a las arterias espirales (77). Además, está involucrado en el mecanismo de parto (78).

Su concentración plasmática en embarazadas muestra importantes variaciones interindividuales y dependientes de la edad de gestación; se ha descrito un aumento paralelo en el segundo trimestre, y luego una disminución, tanto de la citocina como de su receptor II, o p75 (79).

Hay opiniones contradictorias en cuanto a una posible relación entre TNF circulante y PE. Kupferminc y col. (40) han encontrado que, antes del parto, los valores plasmáticos de la citocina, cuantificados por inmunoanálisis, son más fácilmente detectables, y tienen concentraciones superiores en mujeres con PE, que en las embarazadas normales. Durante el parto, las cifras fueron superiores en PE, tanto en plasma como en líquido amniótico, pero se igualan entre 20 y 24 horas después. Viser y col. (80), reportaron niveles elevados de TNF bioactivo en plasma de PE estudiado por el efecto sobre la línea celular WEHI 164 del fibrosarcoma del ratón. Schiffy col. (81), por el contrario, no han hallado diferencias significativas en las concentraciones de TNF- α de pacientes con PE y controles, pero reportan que los valores de la citocina son inferiores, tanto en plasma fetal como materno, cuando hay recién nacido pequeño para la edad de gestación de causa indeterminada. Diferencias como éstas podrían tener explicación en la vida media corta de la proteína reguladora y, en la naturaleza auto y paracrina, más que endocrina, de sus funciones.

Sin embargo, otras investigaciones, en las cuales fue medida la citocina y sus receptores, apoyan la opinión primera: cifras circulantes elevadas en PE. Se ha descrito el TNF elevado en el suero de embarazadas del primer trimestre que, más tarde, desarrollaron cuadro clínico de PE (53). Vince y col. (61) estudiaron además la IL-6 y reportan niveles

altos de ésta, TNF- α y sus dos receptores, niveles que fueron superiores, para todos, en el grupo de pacientes con trombocitopenia. Comentan que, las concentraciones plasmáticas de los receptores del TNF, pueden ser un marcador clínico mejor que la misma citocina (82,83), como sucede en los casos de sepsis (84). Su receptor p55 se ha encontrado aumentado en el suero de futuras pre-eclámpicas, durante el segundo trimestre (85). Las concentraciones de este receptor han sido investigadas por Williams y col. (86), en una nutrida muestra de embarazadas de Zimbabwe (33 con eclampsia, 138 con PE y 185 controles); se incluyó que se eleva significativamente tanto en PE como en eclampsia

La placenta hipóxica parece ser la fuente de cantidades supranormales de TNF- α . Para la normalidad de la gestación, es necesario que el trofoblasto extraveloso exprese la proteína HLA-G, a fin de modular negativamente la formación de esta citocina (26), cuya producción exagerada pudiera conducir al aborto, así como limitar la invasión trofoblástica. En la supresión de la formación del TNF- α , tiene importancia la espermina, que a su vez, requiere de la presencia de fetuína (22). Con la PE no se expresa la proteína HLA-G en el trofoblasto extraveloso (87), por lo que es lógico pensar en un incremento del TNF- α . Como ya se comentó al tratar sobre la IL-1 (32), la hipoxia placentaria, en condiciones experimentales, estimula la secreción de citocinas proinflamatorias, entre ellas el TNF- α . La capacidad de responder a la hipoxia con una mayor secreción de IL-1 y TNF- α , pertenece principalmente a la placenta vellosa.

El TNF- α puede causar daño tisular, mediante la acción de proteasas, collagenasas o fosfolipasa A2, o a través de radicales de oxígeno (88). La afectación de las células endoteliales lleva a alteraciones locales del flujo sanguíneo, obstrucción de vasos y aumento de la permeabilidad del endotelio, elementos señalados como característicos de la secreción patológica de esta citocina (88,89). Entre sus acciones también figuran la facilitación de la actividad procoagulante, por inducción del factor tisular de células endoteliales y supresión de la activación de la proteína C, y la liberación de sustancias vasopresoras, como la endotelina-1 (90) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (91). Todas estas alteraciones son compatibles con lo que sucede en la PE.

Como se comentó de la IL-1, el TNF- α parece ejercer acciones sobre la activación plaquetaria que,

desde temprano, en fases preclínicas, tiene la PE. Añadir esta sustancia al plasma rico en plaquetas, antes de la prueba de ADP, resulta en disminución de la agregación en las muestras de no gestantes y de gestantes no complicadas, pero no en las de PE (44).

Stark (92) califica la PE como una enfermedad por insuficiencia de la antioxidación, una pérdida del equilibrio de los mecanismos oxidativos, que normalmente dependen de sustancias como: la vitamina E, la peroxidasa de glutatión, dismutasas y catalasas de superóxido y ceruloplasmina. El estrés oxidativo, opina el investigador, es efecto de citocinas, principalmente del TNF- α , por lo que llega a hablar de "enfermedad del TNF- α en el embarazo". En apoyo de tal hipótesis, reúne algunas observaciones que aquí citamos. Los antioxidantes son inhibidores selectivos de la liberación de TNF- α , mediante control de la óxido-reducción del glutatión, uno de sus posibles moduladores. El exceso de la citocina altera el flujo de electrones en las mitocondrias, por liberación de radicales libres, como los peróxidos lipídicos. La incidencia de PE aumenta en pacientes con una anomalía de la función, de las mitocondrias: la deficiencia de la NADH-ubiquinona-óxidorreductasa (93). La enfermedad ocurre en estos casos cuando, genéticamente, se determina una interrupción del flujo de electrones de las mitocondrias y no parece ilógico pensar que, se asocia igualmente con la disfunción de las mitocondrias causada por el TNF- α . En la PE, el examen de diversos tejidos con el microscopio electrónico de transmisión muestra cambios morfológicos importantes en las mitocondrias (94-96), lo que recuerda que la disfunción de mitocondrias es el primer efecto inducido por TNF, en las líneas de células tumorales (97-98). Torbergson y col. (93) se han preguntado, si la PE es una enfermedad de las mitocondrias.

A todo esto se añade, que el exceso de peróxidos baja la producción de prostaciclina, con la consecuente agregación plaquetaria; que las modificaciones morfológicas de la PE recuerdan en mucho a la reacción de Shwartzman (99), un modelo de daño tisular inducido por TNF- α , y que la patología hepática, con hemorragias irregulares, depósitos de trombo de fibrina e inclusión de grasa en el hepatocito, puede ser interpretada como consecuencia severa de la acción del TNF- α (92).

Sattar y col. (100), apoyados en observaciones hechas en la hiperlipidemia de algunas razas equinas, y la del síndrome de Reye, han elaborado una

hipótesis según la cual, muchos de los eventos fisiopatológicos de la PE, sobre todo los hepáticos y vasculares, pueden explicarse por una aberración del metabolismo lipídico, inducida (al menos parcialmente) por citocinas. Para entenderla, recordemos que, fisiológicamente, los ácidos grasos (AG) se liberan de los adipocitos en el proceso de lipólisis, bajo la acción de la lipasa sensible a hormonas. Cuando los AG circulantes llegan al hígado, tienen sólo dos posibles vías metabólicas: la incorporación a la síntesis de moléculas de triglicéridos (TG), y la β -oxidación, que genera energía y cetonas. Aquellas condiciones en las cuales aumenta notablemente el aporte de AG libres al hígado, con un mecanismo deteriorado de β -oxidación (como en los citados equinos sometidos a estrés), resultan en una desviación de la síntesis de TG, los que pasan a formar parte de lipoproteínas de muy baja densidad, (VLDL), cuya síntesis se incrementa. Pero el recurso de esta vía metabólica, basada en la síntesis de VLDL, puede agotarse, en cuyo caso, los TG pasan a ser depositados en el citoplasma de los hepatocitos, como sucede en PE, síndrome de HELLP e hígado graso agudo del embarazo (HGAE).

Durante el embarazo normal, al final del segundo trimestre, hay un aumento del flujo de AG libres, efecto de la estimulación de la lipasa sensible a hormonas por el lactógeno placentario humano (HPL) (101), y una resistencia relativa a los efectos de la insulina (102), que normalmente se opone a la lipólisis en los adipocitos. Además, está demostrado por la experimentación en ratones, que hay una ligera insuficiencia de la β -oxidación (103). En la PE, estos cambios se acentúan: el flujo de AG supera al de la gestación normal, antes de la aparición de síntomas (104), aparentemente por aumento de la lipólisis periférica, lo que aunado a una deficiencia de la β -oxidación, reproduce la secuencia patológica del modelo equino: desviación a un aumento de TG, elevación de la síntesis de VLDL y, agotada ésta, depósito de los primeros en el citoplasma. En embarazadas con PE, las concentraciones de TG plasmáticos, también se elevan antes de la aparición de signos clínicos (104,105). Las alteraciones se hacen de grado máximo cuando hay ciertas deficiencias de enzimas que participan en la β -oxidación, como la 3-hidroxiacil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (106). Entonces se llega al HGAE. En la PE, el depósito de grasa en el hepatocito es, sobre todo, microvesicular (107). La

hipertrigliceridemia actuaría, además, como causa de disfunción del endotelio.

Dentro de este esquema del mecanismo de la enfermedad, las citocinas actúan a distintos niveles. Se conoce que, el TNF- α y la IL-1 inducen la lipólisis en las células grasas (108,109). Las dos sustancias, más la IL-6, promueven la síntesis de novo de AG en el hígado (108-110), y sin la última, actúan negativamente sobre la oxidación hepática de los AG y la cetogénesis (111). El TNF y la IL-6, además, disminuyen la actividad de la lipasa lipoproteica, y empeoran la remoción de la circulación de lipoproteínas ricas en TG (112). Algunos productos de la oxidación de LDL, inducen la liberación de IL-1B por las células mononucleares sanguíneas (113).

Por estudios inmunohistológicos sobre citocinas en tejido hepático de pacientes con HELLP y con HGAE (114), se encuentran en la primera condición fuertes tinciones anti-TNF- α humano y anti-elastasa neutrofílica. En el HGAE, estos cambios tienen grado menor. La conclusión de los investigadores es que, en el desarrollo del síndrome HELLP, el TNF- α tiene acciones más importantes, bien directamente o a través de otras citocinas.

En el mecanismo de enfermedad de la PE, la acción del TNF- α puede ser más un hecho reactivo que causal (115). Pero, como ya se ha dicho, influye en eventos muy tempranos del embarazo, como la falta de expresión de la HLA-G por el trofoblasto.

Conclusión

Algunas citocinas están ligadas a distintos procesos que forman parte de la compleja fisiopatología de la PE. El conocimiento sobre ésta, aún permanece incompleto, pero las acciones de las primeras, permiten hilvanar con lógica, muchos eventos, hasta hace poco difíciles de explicar.

REFERENCIAS

1. Cohen S, Yoshida T. Regulation of lymphokine function. *Ann N Y Acad Sci.* 1979;332:356-362.
2. Raynor BD. Cytokines. En: Rock JA, editor. *Advances in Obstetrics and Gynecol.* Volumen 3. St. Louis: Mosby; 1996.p.27-46.
3. Sibai BM. Immunologic aspects of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:27-34.
4. Taylor RN. Immunobiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37(1):79-86.
5. Rogers BB, Bloom SL, Leveno KJ. Atherosclerosis revisited: Current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. *Obstet Gynecol Survey* 1999;54(3):189-195.
6. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens J. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;93:1049-1059.
7. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercauteren L, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648-655.
8. Pijnenborg R. The placental bed. *Hypertens Pregnancy* 1996;15:7-23.
9. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997;99:2152-2164.
10. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McPhadyen JR, Van Assche A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669-674.
11. Kitzmiller JL, Benirschke K. Immunofluorescence study of placental bed vessels in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:248-251.
12. Roberts JM, Redman Ch WG. Pre-eclampsia: More than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447-1451.
13. Sargent IL, Johansen M, Chua S, Redman CWG. Clinical experience isolating trophoblasts from maternal blood. *Ann N Y Acad Sci* 1994;731:154-161.
14. Chua S, Wilkins T, Sargent IL, Redman CWG. Trophoblast deportation in preeclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:973-979.
15. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:908-914.
16. Endresen MJ, Tosti E, Lorentzen B, Henriksen T. Sera of preeclamptic women are not cytotoxic to endothelial cell culture. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:199-201.
17. McCarthy AI, Woolfson RG, Rajuj SK, Poston L. Abnormal endothelial cells function of resistant arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1323-1330.
18. Iwatani Y, Watanabe M. The maternal immune system in health and disease. *Current Opinion Obstet Gynecol*

- 1998;10:453-458.
19. Olding LB, Papadogiannakis N, Barbieri B, Murgita RA. Suppressive cellular and molecular activities in maternofetal immune interactions; suppressor cell activity, prostaglandins and α -fetoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997;222:159-187.
 20. Hunt JS, Miller L, Roby KS, Huang J, Platt JS, DeBrot BL. Female steroid hormones regulate production of pro-inflammatory molecules in uterine leukocytes. *Reprod Immunol* 1997;35:87-99.
 21. Aarli A, Kristoffersen EK, Jensen TS, Ulvestad, Matre R. Suppressive effect on lymphoproliferation in vitro by soluble Annexin II released from isolated placental membranes. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:313-319.
 22. Wang H, Zhang M, Soda K, Sama A, Tracey KJ. Fetuin protects the fetus from TNF. *Lancet* 1997;350:861-862.
 23. Janeway Jr Ch A, Travers P. *Immunobiology. The immune system in health and disease.* 2^a edición. Londres-Nueva York: Current Biology Limited/Garland Publishing Inc.; 1996.
 24. Münz C, Holmes N, King A, Loke YW, Colonna M, Schild H, et al. Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA-G molecules inhibit NKAT3 expressing natural killers cells. *J Exp Med* 1997;185:385-391.
 25. Crisa L, McMaster MT, Ishii JK, Fischer SJ, Salomon DR. Identification of a thymic epithelial cell subset sharing expression of the class Ib HLA-G molecule with fetal trophoblasts. *J Exp Med* 1997;186:289-298.
 26. Maejima M, Fujii T, Kozuma S, Okai T, Shibata Y, Shibata Y, Taketani Y. Presence of HLA-G expressing cells modulate the ability of peripheral blood mononuclear cells to release cytokines. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:79-82.
 27. Wegmann TG, Lim H, Guilbert L, Mosmann Tr. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-356.
 28. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. *Citocinas.* En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editores. *Inmunología básica y clínica.* 8^a edición. México: Editorial Manual Moderno; 1996.p.133-155.
 29. Romero R, Wu YK, Brody D, Oyarzun E, Duff GW, Durum SK. Human decidua: A source of interleukin-1. *Obstet Gynecol* 1989;73:31-34.
 30. Romero R, Durum SK, Dinarello C, Oyarzun E, Hobbins JC, Mitchell MD. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1989;37:13-22.
 31. Romero R, Brody DT, Oyarzun MD, Mazor J, Wu YK, Hobbins JC, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1: A signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1117-1123.
 32. Benyo DF, Miles TM, Conrad KP. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1582-1588.
 33. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37(3):240-249.
 34. Szaflarski J, Burtrum D, Silverstein FS. Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine-gene expression in perinatal rats. *Stroke* 1995;26:1093-1100.
 35. Pedersen BK, Kappel M, Klokner M, Nielsen HB, Secher NH. The immune system during exposure to extreme physiological conditions. *Int J Sports Med* 1994;15:116-121.
 36. Simms H, D Amico R. Regulation of polymorphonuclear leukocyte cytokine receptor expression: The role of altered oxygen tensions and matrix proteins. *J Immunol* 1996;157:3605-3616.
 37. Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tasuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:751-758.
 38. 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 Gynecol* 1994;84:937-940.
 39. Lee PDK, Conover CA, Powell DR. Regulation and function of insulin like growth factor binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;204:4-29.
 40. Kupfermanc MJ, Peaceman AM, Wigton TR, Rehnberg KA, Socol ML. Tumor necrosis factor- α is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1752-1759.
 41. Whigham KA, Howie PW, Drummond HA, Prentice CR. Abnormal platelet function in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:28-32.
 42. Sullivan MHF, Johnson S, Elder MG. Platelet malfunction preceding the onset of pregnancy induced hypertension. *J Obstet Gynecol* 1990;10:215-216.
 43. Janes SL, Kyle PM, Redman C, Goodall AH. Flow cytometry detection of activated platelets in pregnant women prior to the development of preeclampsia. *Throm Haemost* 1995;74:1059-1063.

44. Bar J, Zosmer A, Hod M, Elder MG, Sullivan MHF. The regulation of platelet aggregation in vitro by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α : Changes in pregnancy and in pre-eclampsia. *Thromb Haemost* 1997;78:1255-1261.
45. Feldmann M. Colaboración celular en la respuesta de anticuerpos. En: Roitt I, Brostoff J, Male D, editores. *Inmunología*. 4ª edición. Madrid: Harcourt Brace; 1997.p.1-16.
46. Tezabwala BU, Johnson PM, Rees RC. Inhibition of pregnancy viability in mice following IL-2 administration. *Immunology* 1989;67:115-119.
47. Marzi M, Vigano D, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Clereci E, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996;106:127-133.
48. Romero Adrián T, Ruiz A, Molina Vílchez R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-2 en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59:3-6.
49. Eneroth E, Remberger M, Vahline A, Ringden O. Increased serum concentrations of interleukin-2 receptor in the first trimester in women who later developed severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:591-593.
50. Colvin RB, Fuller TC, Mac Keen L, Kung PC, Ip SH, Cosimi AB. Plasma interleukin-2 receptor level in renal allograft recipients. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;43:273-276.
51. Simpson MA, Young-Fadock TM, Madras PN, Freeman RB, Dempsey A, Schaffer D, et al. Sequential interleukin-2 and interleukin-2 receptor levels distinguish rejection from cyclosporin toxicity in liver allograft recipient. *Arch Surg* 1991;126:717-719.
52. Remberger M, Ringden O. Increased levels of soluble IL-2 receptor in occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1995;60:1293-1299.
53. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Nishina H, Kozuma S, Mikami Y, et al. Evidence for an elevation in serum interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha levels before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;38(2):89-93.
54. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Kosuma S, Okai T, Taketany Y. Pathogenetic implication of interleukin-2 expressed in preeclamptic decidual tissues: A possible mechanism of deranged vasculature of the placenta associated with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;38(2):83-88.
55. O'Garra A. Interleukins and the immune system. *Lancet* 1989;1:943-947.
56. Borish L. Updates on cells and cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:293-297.
57. Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Inmunología celular y molecular*. 2ª edición. Madrid: Editorial Interamericana Mc-Graw-Hill; 1995.
58. Gao Q, Chen N, Rouse TM, Field EH. The role of interleukin-4 in the induction phase of allogeneic neonatal tolerance. *Transplantation* 1996;62:1847-1854.
59. Omu AE, Makhseed M, Al-Qattan F. The comparative value of interleukin-4 in sera of women with preeclampsia and cord sera. *Nutrition* 1995;11(5 Suppl):688-691.
60. Gratacós E, Filella X, Palacio M, Caracach V, Alonso PL, Fortuny A. Interleukin-4, interleukin 10, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in second-trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;92:849-853.
61. Vince GS, Starkey PM, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman Ch WG. Interleukin-6 tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:20-25.
62. Nakabayashi M, Sakura M, Takeda Y, Sato K. Elevated IL-6 in midtrimester amniotic fluid is involved with the onset of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;39(5):329-334.
63. Haeger M, Unander M, Anderson B, Tarkowski A, Arnestad JP, Bengtsson A. Increased release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in women with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75(8):695-701.
64. Dudley DJ, Trautman MS, Mitchell MD. Inflammatory mediators regulate interleukin-8. Production by cultured gestational tissues: Evidence for a cytokine network at the chorio-decidual interface. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:404-410.
65. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide 1/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989;84:1045-1049.
66. Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand* 715(Suppl):123-129.
67. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnstone FD, Calder AA. Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:978-982.
68. Butterworth BH, Greer IA, Liston WA, Haddad NG, Johnston IA. Immunocytochemical localization of neutrophil elastase in term placenta decidua and myometrium in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:929-933.

69. Toth I, Corry DB, Locksley RM, Abrahams JS, Litton MJ, Fisher SJ. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *J Exp Med* 1996;184:539-548.
70. Gately MK, Gubler U, Brunda MJ, Nadeau RR, Anderson TD, Lipman JL, et al. Interleukin-12: A cytokine with therapeutic potential in oncology and infectious diseases. *Ther Immunol* 1994;1:187-196.
71. Dudley DJ, Hunter CH, Mitchell MD, Varner MW, Gately M. Elevations of serum interleukin-12 concentrations in women with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome. *J Reprod Immunol* 1996;31:97-107.
72. Ling P, Gately MK, Gubler U, Stern AS, Hollfelder K, Su C, et al. Human interleukin-12 p40 homodimer binds to the IL-12 receptor but does not mediate biologic activity. *J Immunol* 1995;154:116-127.
73. Daniel Y, Kupferminc MJ, Baram A, Jaffa AJ, Fait G, Wolman I, et al. Plasma interleukin-12 is elevated in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;36(9):376-380.
74. Sacks GP, Scott D, Tivnann H, Mire-Sluis T, Sargent IL, Redman CWG. Interleukin-12 and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 1997;34:155-158.
75. Hunt JS. Cytokines network in the utero-placental unit. Macrophage as pivotal regulatory cells. *Reprod Immunol* 1989;16:1-25.
76. Hunt JS, Soares M, Lei MG. Products of lipopolysaccharide-activated macrophages (tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- β) but not lipopolysaccharide modify DNA synthesis by rat trophoblast cells exhibiting the 80-kDa lipopolysaccharide-binding protein. *J Immunol* 1989;143:1606-1613.
77. Pijnenborg R, McLughlin PJ, Vercruyse L, Hanssens M, Johnson PM, Keith JC, et al. Immunolocalization of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in the placental bed of normotensive and hypertensive human pregnancies. *Placenta* 1998;19(4):231-239.
78. Romero R, Mazor M, Sepúlveda W, Avila C, Copeland D, Williams J. Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1576-1587.
79. Beckmann Y, Viser W, Struijk PC, van Dooren M, Glavimans J, Wallemburg HCS. Circulating bioactive tumor necrosis factor- α , tumor necrosis factor- α , receptors, fibronectin, and tumor necrosis factor- α inducible cell adhesion molecule VCAM-1 in uncomplicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;77:1247-1252.
80. Viser W, Beckman I, Bremer HA, Lim HI, Wallemburg HCS. Bioactive tumor necrosis factor- α in pre-eclamptic patients with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1081-1082.
81. Schiff E, Friedman SA, Baumann P, Sibai BM, Romero R. Tumor necrosis factor- α in pregnancies associated with preeclampsia or small for-gestational age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1224-1229.
82. Van Zee KJ, Kohno T, Fischer E. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:4845-4849.
83. Austgulen R, Johnsen H, Johnsen H, Kjollesdal AM, Liabakk NB, Espevik T. Soluble receptors for tumor necrosis factor: Occurrence in association with normal delivery at term. *Obstet Gynecol* 1993;82:34.
84. Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Suter P, Gallati N, Dayer JM. Imbalance between tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF-receptor concentrations in severe meningococcaemia. *Immunology* 1992;76:20-23.
85. Williams MA, Farrand A, Mittendorf R, Sorensen TK, Zingheim RW, O Reilly GC, et al. Maternal second trimester serum tumor necrosis factor alpha-soluble receptor p55 (sTNFp55) and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1999;149:323-329.
86. Williams MA, Mahomed K, Farrand A, Woelk GB, Mudzamiri S, Madzime S, et al. Plasma tumor necrosis factor-alpha soluble receptor p55 (sTNFp55) concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive Zimbabwean women. *J Reprod Immunol* 1998;40:159-173.
87. Hara N, Fujii T, Yamashita TH, Kozuma S, Ohai T, Taketani Y. Altered expression of human leucocyte antigen G (HLA-G) on extravillous trophoblasts in preeclampsia. Immunohistological demonstration with anti HLA-G specific antibody 82G and anti-cytokeratin antibody "CAM5.2" *Am J Reprod Immunol* 1996;36:349-358.
88. Le J, Vilcek J. Biology of disease. Tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987;56:234-238.
89. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379-385.
90. Vemulapalli S, Chiu PJS, Rivelli M, Foster CJ, Sybertz EJ. Modulation of circulating endotelin levels in hypertension and endotoxemia in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:895-902.
91. Hajjar KA, Hajjar DP, Silverstein RL, Nachman RL. Tumor necrosis factor mediated release of platelet-derived growth factor from cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1987;166:235-245.
92. Stark JM. Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:105-109.

93. Torbergsen T, Oian P, Mathiesen E, Borud O. Preeclampsia a mitochondrial disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:145-148.
94. Altchek A. Liver-kidney interrelation in pregnancy and toxemia. *Clin Obstet Gynecol* 1968;11:487-505.
95. Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural aspects of preeclampsia. II. Mitochondrial changes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:943-953.
96. Barton JR, Hiatt AK, O Connor WN, Nissen SE, Greene JW. Endomyocardial ultrastructural findings in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:389-391.
97. Matthews N. Antitumour cytotoxin produced by human monocytes: Studies on its mode of action. *Br J Cancer* 1983;48:405-410.
98. Matthews N, Neale ML. Studies on the mode of action of tumor necrosis factor on tumor cells in vitro. *Lymphokines* 1987;14:223-252.
99. McKay DG, Merrill SJ, Weiner AT, Hertig AT, Reid DE. The pathologic anatomy of preeclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis, and other acute fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Schwartzmann phenomenon. *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:507-539.
100. Sattar N, Gaw A, Packard Ch J, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:614-620.
101. Martín-Hidalgo A, Hom C, Belfrage M, Schotz MC, Herrera E. Lipoprotein-lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy. *Am J Physiol* 1994;266:930-935.
102. Silliman K, Shore V, Forte T. Hypertriglyceridemia during late pregnancy is associated with the formation of small, dense low-density lipoprotein and the presence of large buoyant high-density lipoproteins. *Metabolism* 1994;43:1035-1041.
103. Grimbirt S, Fromenty B, Fisch C. Decreased mitochondrial oxidation of fatty acids in pregnant mice: Possible relevance to development of acute fatty liver of pregnancy. *Hepatology* 1993.
104. Lorentzen B, Endersen MJ, Clausen T, Henriksen T. Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation in women who later developed preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994;13:103-109.
105. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidaemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:165-170.
106. Wilcken B, Leung K, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993;341:407-408.
107. Minakami H, Oka N, Sato T. Preeclampsia: A microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1043-1047.
108. Chajek-Schaul T, Friedman G, Stein O. Mechanism of the hypertriglyceridaemia induced by tumor necrosis factor administration in rats. *Biochim Biophys Acta* 1989;1001:316-324.
109. Feingold KR, Soued M, Adi S. Effects of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat: Similarities to and differences from tumor necrosis factor. *Arterioscler Thromb* 1991;11:495-450.
110. Greenberg AS, Nordan SP, McIntosh. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 1988;8:2394-2401.
111. Memon RA, Feingold KR, Moser AH. Differential effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on ketogenesis. *Am J Physiol* 1992;263:E301-E309.
112. Saxena U, Witte LD, Goldberg IJ. Tumor necrosis factor induced release of endothelial cell lipoprotein lipase. *Arteriosclerosis* 1990;10:470-476.
113. Thomas CE, Jackson RL, Ohlweiler DF, Ku G. Multiple oxidation products in LDL induce II-I β release from human blood mononuclear cells. *J Lipid Res* 1994;35:417-427.
114. Kanayama H, El Maradny E. Immunohistochemical study in cases of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) and acute fatty liver of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1989;41:106-112.
115. Miller JM Jr. Discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1758-1759.