

# Interleucina-10 sérica en preeclampsia

Drs. Tania Romero Adrián, Ana Ruiz, Rafael Molina Vílchez, Wintila Heredia, Ricardo Atencio

Cátedra de Inmunología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad del Zulia

## RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar las concentraciones séricas de interleucina-10 en el suero de pacientes con preeclampsia.

**Ambiente:** Cátedra de Inmunología. Departamento de Ciencias Fisiológicas.

**Método:** Investigación prospectiva de 30 pacientes con preeclampsia y 30 controles con embarazo no complicado en el tercer trimestre. Cuantificación de la citocina por inmunoanálisis enzimático de doble anticuerpo.

**Resultados:** Concentraciones superiores y estadísticamente significativas en el grupo preeclampsia.

**Conclusión:** Es posible que las cantidades elevadas de la citocina jueguen algún papel en el mecanismo de esta complicación.

**Palabras clave:** Citocinas. Embarazo. Interleucina-10. Preeclampsia.

## SUMMARY

**Objective:** To study interleukin-10 serum concentration in preeclampsia.

**Setting:** Chair of Immunology. Department of physiological sciences.

**Method:** Prospective research on 30 patients with preeclampsia and a control group of 30 non complicated third trimester pregnant women. Cytokine was quantified by double antibody enzymatic immunoanalysis.

**Results:** Significantly elevated serum levels in preeclampsia.

**Conclusions:** Interleukin-10 might play a role in the mechanism of disease.

**Key words:** Cytokines. Pregnancy. Interleukin-10. Preeclampsia.

## INTRODUCCIÓN

La interleucina-10 (IL-10) es una citocina que se considera principalmente como producto Th2, aunque puede ser secretada indistintamente por los fenotipos celulares Th0, Th1 y Th2. Una gran variedad de células, incluyendo algunas neoplásicas, tienen la capacidad de sintetizarla.

En el embarazo se le conocen funciones duales. Localmente es beneficiosa para el feto (1), pero también disminuye la producción de óxido nítrico y modula en sentido negativo al factor estimulante de colonias-uno, o CSF-1 siglas en inglés (2,3). En su

acción fisiológica predominante, de tipo protector, inhibe de forma indirecta al sistema Th1, actuando sobre las células presentadoras de antígenos (4). Al oponerse a Th1 evita el rechazo de órganos trasplantados y prolonga la vida del injerto (5).

Las embarazadas normales tienen fluctuaciones en la concentración sérica de IL-10, con descenso significativo respecto al grupo control de no gestantes en los trimestres primero y tercero, y nivelación durante el segundo (6).

Es muy escasa la información disponible sobre esta citocina en relación con preeclampsia (PE).

Este trabajo ha sido subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universidad del Zulia.

Recibido: 09-11-99

Aceptado para publicación: 04-04-00

## MATERIAL Y MÉTODO

El grupo de estudio estuvo formado por 30 pacientes con PE, escogidas entre embarazadas normotensas antes de las 20 semanas de gestación, que después tenían tensión arterial igual o superior a 140/90 mmHg en por lo menos dos tomas separadas por cuatro horas, proteinuria de una cruz o mínimo de 300 mg por 24 horas, y edema (7). Las pacientes tenían edades entre 15 y 35 años, con media de  $22,1 \pm 1,2$  error estándar (EE) y sus edades de gestación al momento de la toma de muestra variaron entre 30 y 40 semanas, con media de  $37,0 \pm 0,5$  EE.

El grupo control lo conformaron 30 embarazadas normotensas y sanas, con edades entre 23 y 34 años, media de  $27,5 \pm 0,5$  EE, y edad de gestación al tiempo del estudio entre 27 y 39 semanas, con media de  $30,8 \pm 0,6$  EE.

La citocina se midió en suero con técnica de inmunoanálisis enzimático de doble anticuerpo (reactivos "*Quantikine immunoassays*" del laboratorio "*R and D Systems*"), según método previamente descrito (6,8-10). La sensibilidad del método para IL-10 es menor de 2 pg/ml. Los resultados del grupo PE y el control se compararon utilizando el test de ANOVA en una dirección, con "*post test*" de Turkey. El índice de confiabilidad estadística fue 95%,  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

El grupo con PE tuvo una concentración media, expresada en pg/ml, de  $18,2 \pm 0,8$  EE. Para el control de tercer trimestre, los resultados fueron:  $13,2 \pm 1,8$  pg/ml. La diferencia fue estadísticamente significativa, con  $p < 0,001$ . Estos resultados, junto a los de los otros dos trimestres en embarazo normal (6), pueden verse en la Figura 1.

## DISCUSIÓN

Es llamativo que esta sustancia, a la que se considera como uno de los "protectores" del peculiar estado inmunológico de la gestación, eleve sus concentraciones circulantes en PE. Para comparar con hallazgos de otros investigadores, tenemos sólo los de Gratacós y col. (11), quienes cuantificaron la citocina de muestras de PE en el momento del diagnóstico y controles, sin obtener diferencias válidas. Lo mismo les ocurrió con la IL-4, producto Th2 de acciones biológicas parecidas a las de la IL-10 (11).

Para interpretar el ascenso en PE es necesario recordar las concentraciones en el embarazo normal (Figura 1). El descenso del primer trimestre pudiera formar parte de una depresión global de citocinas, como reflejo de una menor actividad celular. En el segundo trimestre los valores suben, pero sin sobrepasar los de los controles, y vuelven a caer en el tercero (6). La disminución en el tercer trimestre puede ser importante en el sentido de frenar lo que ocurría en el segundo, pues una exagerada acción de la IL-10, podría conducir a sus efectos negativos: caída del óxido nítrico y del CSF-1. Lo primero generaría trastornos circulatorios, y lo segundo, se asocia a feto de bajo peso (3). Las concentraciones encontradas en PE, por lo significativo de la diferencia, hablan a favor de un rol de la citocina en su patogenia. La inhibición crónica de óxido nítrico, en experimentos con animales, produce un síndrome parecido a la PE, al revertir la fisiológica refractariedad a las sustancias vasopresoras (12). Un mecanismo antióxido nítrico, pudiera ser la contribución de la IL-10 a la patología vascular preeclámpsica.

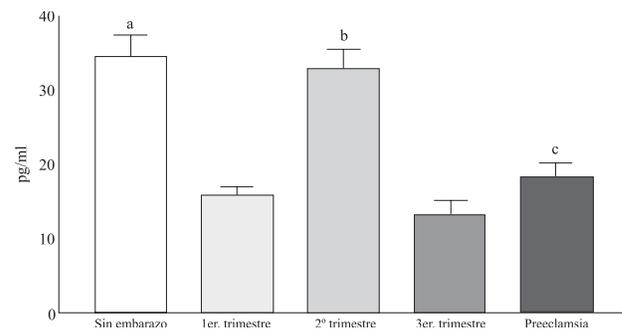


Figura 1. Concentración sérica de IL-10. \*Las cifras representan la media  $\pm$  E.E. de 30 individuos de cada grupo. <sup>a</sup>Diferente significativamente del 1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre ( $p < 0,001$ ). <sup>b</sup>Diferente significativamente del 1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> trimestre ( $p < 0,001$ ). <sup>c</sup>Diferente significativamente del 3<sup>er</sup> trimestre ( $p < 0,001$ ).

## REFERENCIAS

1. Wegmann TG, Lin 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.
2. Heyborne KD, Witkin SS, McGregor JA. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in midtrimester amniotic fluid is associated with impaired fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:920-925.

## INTERLEUCINA-10 SÉRICA

3. Heyborne KD, McGregor JA, Witkin SS, Abrams JS. Interleukin-10 in amniotic fluid at midtrimester: Immune activation and suppression in relation to fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:55-59.
4. Janeway C, Travers P. *Immunobiology*. 2ª edición. New York: Current biology Limited & Garland Pub Inc. edit 1996.
5. Howard M, O'Garra A. Biological properties of interleukin-10. *Immunol Today* 1992;13:198-200.
6. Romero Adrián T, Ruiz A, Molina Vílchez R, González E, Tabora J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-10 en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(3):177-179.
7. Zuspan FP. The hypertensive disorders of pregnancy. Report of a World Health Organization Study Group. Technical report series 758. Geneva WHO, 1987.
8. Romero Adrián T, Ruiz A, Molina Vílchez R, González E, Tabora J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-2 en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(1):3-6.
9. Molina Vílchez R, Romero Adrián T, Ruiz A, González E, Estévez J, Atencio R. Concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral-alfa en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(3):167-171.
10. Ruiz A, Romero Adrián T, Molina Vilchez R, González E, Tabora J, Estévez J. Concentraciones séricas de interferón- $\gamma$  en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(3):173-175.
11. Gratacós E, Filella X, Palacio M, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Interleukin-4, interleukin-10, and granulocyte-macrophage colony stimulant factor in second trimester serum from women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;92:849-853.
12. Molnar M, Suto T, Toth T, Hertelendy F. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1458-1466.