



## clínica e investigación en ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



### ORIGINAL

## Concentraciones de interleucina-2 en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas

E. Reyna\*, J. Mejia, N. Reyna, D. Torres, J. Santos y J. Perozo

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad «Dr. Nerio Belloso», Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 23 de septiembre de 2009; aceptado el 2 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 1 de marzo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Interleucina-2;  
Preeclampsia;  
Citokinas

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las concentraciones de IL-2 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

**Material y métodos:** Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron a 50 pacientes preeclámpticas como los casos (grupo A) y un grupo control que fue seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares al grupo de estudio, y consistió en 50 embarazadas sanas (grupo B). Las muestras de sangre para la determinación de IL-2 se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo de casos.

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, edad gestacional e índice de masa corporal al momento de la toma de la muestra ( $p=ns$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica ( $p<0,05$ ). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativa en las concentraciones de IL-2 entre las pacientes en el grupo de estudio ( $68,7\pm 29,6$  pg/ml) y las pacientes del grupo control ( $59,9\pm 18,4$  pg/ml;  $p=ns$ ), pero si se observó una correlación débil, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r=0,227$ ;  $p<0,05$ ).

**Conclusiones:** Las preeclámpticas presentaron concentraciones similares de IL-2 al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Interleukin-2;  
Preeclampsia;  
Cytokines

### Interleukin-2 concentrations in preeclamptic and healthy normotensive pregnant patients

### Abstract

**Objective:** To compare interleukin-2 concentrations in patients with preeclampsia and healthy normotensive pregnant women.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com) (E. Reyna).

**Material And Methods:** One hundred patients were selected. Fifty preeclamptic patients were selected as cases (group A) and 50 healthy pregnant women with a similar age and body mass index to patients in group A were selected as controls (group B). Blood samples for interleukin-2 determination were collected in all patients before labor and immediately after diagnosis in the study group.

**Results:** There were no significant differences in maternal age, gestational age or body mass index at sample collection ( $p=ns$ ). Statistically significant differences were found between groups in mean values of systolic and diastolic blood pressure ( $p<0.05$ ). No significant differences were found in interleukin-2 concentrations in the study group ( $68.7\pm 29.6$  pg/ml) and patients in the control group ( $59.9\pm 18.4$  pg/ml), but a slight, positive and significant correlation was found with mean systolic blood pressure ( $r=0.227$ ;  $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Interleukin-2 concentrations were similar in preeclamptic patients and healthy normotensive pregnant women.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La preeclampsia es un desorden multisistémico del embarazo con manifestaciones clínicas como hipertensión y proteinuria. Aunque la causa del desorden aún desconocida, los conceptos actuales sugieren una disfunción generalizada del endotelio vascular materno como hallazgo patológico central<sup>1</sup>.

La hipótesis de mala adaptación sugiere que la preeclampsia se debe a una inapropiada regulación de la respuesta materna inmune Th2, llevando a una desviación hacia la perjudicial inmunidad Th1<sup>2,3</sup>. El inicio de la disfunción endotelial en la preeclampsia es desconocido, pero se ha demostrado que las citokinas producen activación de los neutrófilos y de la adhesión celular al endotelio produciendo daño vascular<sup>4</sup>.

Se conoce que las citokinas juegan un papel principal no solo en la señalización del sistema inmune, sino también en la ovulación, implantación, placentación y parto<sup>5</sup>. Ciertas citokinas (como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, factor I estimulante de colonias IL-3 e IL-10) parecen ser favorables para el éxito del embarazo<sup>6,7</sup>, mientras otras (como IL-2, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma) tiene efectos deletéreos<sup>8,9</sup>.

La IL-2, llamada también factor de crecimiento de las células T, es una de las citokinas inmunorreguladoras más importantes. Sus fuentes principales son los linfocitos CD4 Th1, los CD8 y las células *natural killer*. Es una molécula con un peso de 15.400 D, codificada por un gen ubicado en el cromosoma 4. Puesto que tiene una semidesintegración muy rápida, sus funciones son principalmente locales, auto y paracrinas. El receptor de membrana de la IL-2 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: alfa, beta y gamma que se relacionan en forma no covalente<sup>10</sup>. Aunque se conoce que las citokinas, incluyendo, IL-6 e IL-10, están alteradas en la preeclampsia<sup>11,12</sup>, existen resultados contradictorios sobre las concentraciones de IL-2 en las preeclámpticas.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de IL-2 en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

## Material y métodos

Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron 50 pacientes preeclámpticas como los casos (grupo A) y un grupo control seleccionado por tener una edad y un índice de masa corporal similares al grupo de estudio que consistió en 50 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1–2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente (antes de las 20 semanas), enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus, hábito tabáquico, embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar el metabolismo de la IL-2.

Las muestras de sangre (10 ml) se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo de casos de la vena antecubital y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente, fueron centrifugadas a 4.500 g por 10 min a los 30 min de tomada la muestra y almacenadas posteriormente a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de la IL-2 en cada muestra. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las 2 mediciones fue el resultado final. La sensibilidad fue de 4 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 9%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. La prueba t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y comparar las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre la IL-2 y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión de la IL-2 para el diagnóstico de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión. Se utilizó el análisis receptor-operador para determinar el mejor valor de corte. Se consideró  $p<0,05$  como estadísticamente significativa.

**Tabla 1** Características generales

|                                            | Grupo A Preeclámpticas (n=50) | Grupo B Controles (n=50) | p     |
|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------|
| Edad materna, años                         | 22,3±2,6                      | 21,3±3,8                 | ns    |
| Edad gestacional, semanas                  | 36,9±1,9                      | 37,3±2,0                 | ns    |
| Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup> | 27,6±1,7                      | 27,5±1,7                 | ns    |
| Presión arterial sistólica, mm de Hg       | 148,6±11,8                    | 103,9±6,8                | <0,05 |
| Presión arterial diastólica, mm de Hg      | 103,2±8,1                     | 73,5±7,7                 | <0,05 |

**Tabla 2** Concentraciones de interleucina-2

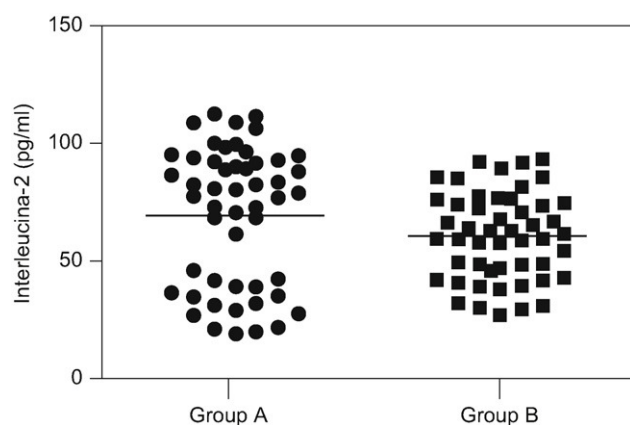
|                       | Grupo A Preeclámpticas (n=50) | Grupo B Controles (n=50) | p  |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|----|
| Interleucina-2, pg/ml | 68,7±29,6                     | 59,9±18,4                | ns |

## Resultados

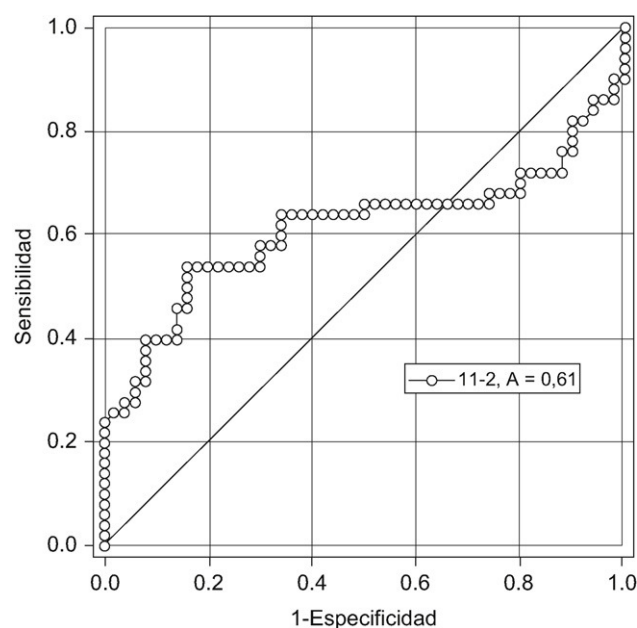
Las características generales de los dos grupos de pacientes se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna, edad gestacional e índice de masa corporal al momento de la toma de la muestra ( $p=ns$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica ( $p<0,05$ ).

En la [tabla 2](#) se muestran los valores promedio de IL-2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre las pacientes en el grupo de estudio ( $68,7\pm29,6$  pg/ml) y las pacientes del grupo control ( $59,9\pm18,4$  pg/ml;  $p=ns$ ) ([fig. 1](#)).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de IL-2 y los valores de presión arterial ([tabla 3](#)), se observó una correlación débil, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ( $r=0,227$ ;  $p<0,05$ ). No se observó una correlación significativa entre las concentra-

**Figura 1** Concentraciones de interleucina-2.**Tabla 3** Correlaciones entre las concentraciones de interleucina-2 y presión arterial

|                             | Correlación (r) | p     |
|-----------------------------|-----------------|-------|
| Presión arterial sistólica  | 0,227           | <0,05 |
| Presión arterial diastólica | 0,182           | <0,05 |

**Figura 2** Curva operador-receptor para interleucina-2 en el diagnóstico de preeclampsia.

ciones de IL-2 y los valores de presión arterial diastólica ( $r=0,182$ ;  $p<0,05$ ).

En la [figura 2](#) se muestra la curva receptor operador para la precisión de la IL-2 para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 70 pg/ml tienen una sensibilidad 61,1%, especificidad 63,0%, valor predictivo positivo 66% y valor predictivo negativo 58% con una exactitud diagnóstica de 62,1%.

## Discusión

En el presente estudio, las pacientes con preeclampsia presentaron concentraciones de IL-2 similares a las pacientes embarazadas normotensas sanas. Uno de los cambios importantes en la preeclampsia es la activación generalizada o la lesión de las células vasculares endoteliales maternas. Se han descrito cambios físicos y funcionales en el endotelio vascular como alteraciones de la permeabilidad y resisten-

cia vascular<sup>13,14</sup>, por lo que la enfermedad parece ser en forma primaria un desorden de las células endoteliales<sup>15</sup>.

Dados los efectos dramáticos de las citokinas, se ha propuesto que el trofoblasto y las células endoteliales maternas son los blancos para la agresión inmune en la preeclampsia, ya que son las sustancias efectoras de esta agresión<sup>15</sup>. Redman et al<sup>14</sup> sugieren que los hallazgos clínicos de la preeclampsia son bien descritos por una respuesta inflamatoria materna excesiva y Massé et al<sup>15</sup> sugieren que la acción de las citokinas es una de las hipótesis más atractivas de la disfunción inmune en este síndrome.

Las citokinas, incluyendo las IL, representan un diverso grupo de moléculas que ejercen una amplia acción son diferentes células en el sistema inmune, hematopoyético, endocrino, cardiovascular y nervioso central. Pueden ser producidas por casi cualquier célula nucleada en el cuerpo y, generalmente, están asociadas con inflamación, activación del sistema inmune, diferenciación y muerte celular<sup>16</sup>. Las citokinas han sido clasificadas por ser proinflamatorias (IL-1, factor de necrosis tumoral alfa e IL-6) o antiinflamatorias (IL-10 y factor de crecimiento y transformación beta) dependiendo del balance final de sus efectos sobre el sistema inmune. La expresión tanto de las citokinas proinflamatorias como antiinflamatorias induce ciertas patologías que pueden ser observadas en las preeclámpticas (por ejemplo, isquemia, hemorragia y convulsiones)<sup>17</sup>.

La literatura médica que estudia la relación de IL-2 y preeclampsia es escasa. Eneroth et al<sup>18</sup> consiguieron, desde el primer trimestre, mayores concentraciones séricas del receptor de IL-2 en la preeclampsia que en las gestantes sin complicaciones. Este hallazgo significativo apoya la hipótesis sobre factores inmunológicos en esta patología de la gestación, puesto que los niveles del receptor de IL-2, también han sido encontrados en cantidades elevadas, durante episodios de rechazo de trasplantes<sup>19-21</sup>. Hamai et al<sup>22</sup> reportaron valores séricos significativamente elevados de IL-2 y factor de necrosis tumoral alfa durante el primer trimestre, en mujeres que tuvieron preeclampsia después de 28 semanas de gestación. Estos mismos autores afirman que la expresión de IL-2 en los tejidos deciduales, pudiera reducir las sustancias angiogénicas procedentes del trofoblasto.

La IL-2 se detecta en células estromales endometriales deciduizadas y linfocitos en la decidua de preeclámpticas, pero no en la decidua de mujeres sanas<sup>23</sup>. El posible papel de la IL-2 en la fisiopatología de la preeclampsia es sugerido por los hallazgos de disminución de la angiogénesis en la placenta de las preeclámpticas inducido por las células *natural killer* activadas por linfocitos<sup>24</sup>. En las células activadas, la porción extracelular de la cadena alfa se desprende a la circulación, convirtiéndose en el receptor soluble. La IL-2, junto al interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, es considerada una sustancia nociva para el embarazo, y su administración puede provocar el aborto<sup>25-27</sup>. En estudios experimentales, se ha encontrado que la IL-2 esta relacionada con la presencia de convulsiones<sup>28</sup>.

Los hallazgos de aumento en las concentraciones de algunas IL sugieren que existe una respuesta inflamatoria en la preeclampsia, aunque la respuesta misma no puede ser explicada por las faltas de signos de la alteración del balance Th1/Th2. Los hallazgos de la presente investigación sugieren una falta de activación de los linfocitos T en las preeclámpti-

cas. Estos hallazgos, junto con otras investigaciones previas, reflejarían la verdadera condición in vivo, pero también puede explicar la conocida acción paracrina de las citokinas de las células T, ya que las citokinas secretadas se unen rápidamente a los receptores de las células vecinas<sup>29</sup>.

Se concluye que las preeclámpticas presentaron concentraciones similares de IL-2 al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Olusi S, Diejomaoh M, Omu A, Abdulaziz A, Prabha K, George S. Interleukins in preeclampsia. *Ann Saudi Med.* 2000;20:4-7.
2. Challis J, Lockwood C, Myatt L, Norman J, Strauss J, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci.* 2009;16:206-15.
3. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2003;59:161-73.
4. Nadar S, Al Yemeni E, Blann A, Lip G. Thrombomodulin, von Willebrand factor and E-selectin as plasma markers of endothelial damage/dysfunction and activation in pregnancy induced hypertension. *Thromb Res.* 2004;113:123-8.
5. Bowen J, Chamley L, Mitchell M, Keelan J. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta.* 2002;23:239-56.
6. Dealtry G, O'Farrell M, Fernández N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123:107-19.
7. Chaouat G, Assal Meliani A, Martal J, Raghupathy R, Elliott J, Mosmann T, et al. IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBA x DBA/2 mating combination, and local defect in IL-10 production in this abortion-prone combination is corrected by in vivo injection of IFN-tau. *J Immunol.* 1995;154:4261-8.
8. Miranda S, Malán Borel I, Margni R. Altered modulation of the in vitro antibody synthesis by placental factors from the CBA/J x DBA/2 abortion-prone mating combination. *Am J Reprod Immunol.* 1998;39:341-9.
9. Robertson S, Sjöblom C, Jasper M, Norman R, Seamark R. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes glucose transport and blastomere viability in murine preimplantation embryos. *Biol Reprod.* 2001;64:1206-15.
10. Holthe M, Staff A, Berge L, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1128-34.
11. Hennessy A, Painter D, Orange S, Horvath J. Placental tissue interleukin-10 receptor distribution in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2003;49:377-81.
12. Al-Othman S, Omu A, Diejomaoh F, Al-Yatama M, Al-Qattan F. Differential levels of interleukin 6 in maternal and cord sera and placenta in women with pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;52:60-5.
13. Sanguansermisri D, Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008;26:171-81.
14. Redman C, Sargent I. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta.* 2003;24:S21-7.
15. Massé J, Giguère Y, Kharfi A, Girouard J, Forest J. Pathophysiology and maternal biologic markers of preeclampsia. *Endocrine.* 2002;19:113-25.

16. Ozaki K, Leonard W. Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem*. 2002;277:29355–8.
17. Buttram S, Wisniewski S, Jackson E, Adelson P, Feldman K, Bayir H, et al. Multiplex assessment of cytokine and chemokine levels in cerebrospinal fluid following severe pediatric traumatic brain injury: effects of moderate hypothermia. *J Neurotrauma*. 2007;24:1707–17.
18. Eneroth E, Remberger M, Vahlne 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;77:591–3.
19. Mehta R, Shah G, Adler W, Kittur D. Soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) levels in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2004;18:67–71.
20. Gorin N, Piantadosi S, Stull M, Bonte H, Wingard J, Civin C. Increased risk of lethal graft-versus-host disease-like syndrome after transplantation into NOD/SCID mice of human mobilized peripheral blood stem cells, as compared to bone marrow or cord blood. *J Hematother Stem Cell Res*. 2002;11:277–92.
21. Shaiegan M, Iravani M, Babaee G, Ghavamzadeh A. Effect of IL-18 and sIL2R on aGVHD occurrence after hematopoietic stem cell transplantation in some Iranian patients. *Transpl Immunol*. 2006;15:223–7.
22. 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;38:89–93.
23. Hara N, Fujii T, Okai T, Taketani Y. Histochemical demonstration of interleukin-2 in decidua cells of patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1995;34:44–51.
24. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, Okai T, Taketani Y. Pathogenetic implication of interleukin-2 expressed in pre-clamptic decidua tissues: a possible mechanism of deranged vasculature of the placenta associated with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1997;38:83–8.
25. Tezabwala B, Johnson P, Rees R. Inhibition of pregnancy viability in mice following IL-2 administration. *Immunology*. 1989;67:115–9.
26. Bates M, Quenby S, Takakuwa K, Johnson P, Vince G. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss? *Hum Reprod*. 2002;17:2439–44.
27. Romero T, Ruiz A, Molina R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interleucina-2 en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1999;59:3–6.
28. Jonsson Y, Rubèr M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2006;70:83–91.
29. De Sarro G, Rotiroti D, Audino M, Gratteri S, Nisticó G. Effects of interleukin-2 on various models of experimental epilepsy in DBA/2 mice. *Neuroimmunomodulation*. 1994;1:361–9.