

ORIGINAL

Concentraciones de interferón gamma 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 Beloso», Hospital Central «Dr. Urquizaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

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

Disponible en Internet el 26 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Interferón gamma;
Preeclampsia;
Citokinas

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones de interferón gamma 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 interferón gamma 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 ($p<0,05$). Las concentraciones de interferón gamma fueron significativamente superiores en el grupo A ($75,5 \pm 27,7$ pg/ml) comparado con el grupo B ($54,2 \pm 29,6$ pg/ml, $p<0,05$) y se observó una correlación leve, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r=0,383$; $p<0,05$) y con los valores de presión arterial diastólica ($r=0,259$; $p<0,05$).

Conclusión: Las pacientes preeclámpticas presentaron concentraciones significativamente más altas de concentraciones de interferón gamma al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

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

KEYWORDS

Interferon gamma;
Preeclampsia;
Cytokines

Interferon-gamma concentrations in preeclamptic patients and healthy normotensive pregnant women

Abstract

Objective: To compare concentrations of interferon-gamma in patients with preeclampsia and healthy normotensive pregnant women.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 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 interferon-gamma 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 ($p<0.05$). Interferon-gamma concentrations were significantly higher in group A (75.5 ± 27.7 pg/ml) than in group B (54.2 ± 29.6 pg/ml, $p<0.05$) and there was a slight, positive and significant correlation with values of systolic blood pressure ($r=0.383$; $p<0.05$) and diastolic blood pressure ($r=0.259$; $p<0.05$).

Conclusion: Interferon-gamma concentrations were significantly higher in preeclamptic patients than in healthy normotensive pregnant women.

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

Introducción

La preeclampsia es un síndrome heterogéneo que va desde la hipertensión leve y proteinuria hasta la preeclampsia severa con complicaciones¹. Se ha reportado que esta complicación severa del embarazo puede estar asociada con un aumento de la respuesta inflamatoria materna y activación de las células endoteliales^{2,3}. Aunque la patogénesis de la preeclampsia no es completamente comprendida, se ha propuesto un papel fundamental para las citokinas proinflamatorias circulantes, en particular el factor de necrosis tumoral, la IL-1 y la IL-6³.

El interferón gamma es una linfocina producida por los linfocitos T activados, los macrófagos y las células *natural killer*. Forma parte de las citokinas Th1 que participan en la respuesta inmunitaria mediada por las células e inhibe la proliferación Th2, disminuyendo la inmunidad humoral⁴. Su receptor específico de membrana se ha encontrado en casi todos los tipos celulares. Esta linfocina es el más potente activador conocido de los macrófagos, aumentando su actividad microbicida y, en menor grado, la citotoxicidad⁵. Las respuestas celulares de esta citokina incluyen: proliferación, apoptosis, interacciones leucocito-endotelio, regulación de la producción inducible de la sintetasa de óxido nítrico en los macrófagos, metabolismo del triptófano y regulación de numerosos genes cuya función aún está por ser definida⁶.

Se piensa que el interferón gamma puede jugar un importante papel en la implantación y en las fases iniciales de la gestación, ya que incrementa la expresión de antígenos clase I del complejo mayor de histocompatibilidad en las células trofoblásticas de roedores y humanos⁷ y tienden a expresarse de manera codominante los antígenos maternos y paternos^{8,9}. Se necesita la supresión de los antígenos de clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad para el mantenimiento del embarazo normal⁹ y para los de clase I esto puede ser revertido por las citokinas proinflamatorias⁸. Debido a que la preeclampsia se caracteriza por un defecto de la implantación del trofoblasto¹⁰, es posible que el interferón pudiera estar involucrado como factor contribuyente a esta.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de interferón gamma en pacien-

tes con preeclampsia y embarazadas normotensas sanas.

Material y métodos

Se seleccionó un total de 100 pacientes. Se incluyeron 50 pacientes preeclámpicas 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, 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 del interferón gamma.

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 °C. Se utilizó una prueba de inmunoabsorbencia ligada a enzima para la medición cuantitativa de interferón gamma 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 3 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 10%.

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 el interferón gamma y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. La precisión del interferón gamma

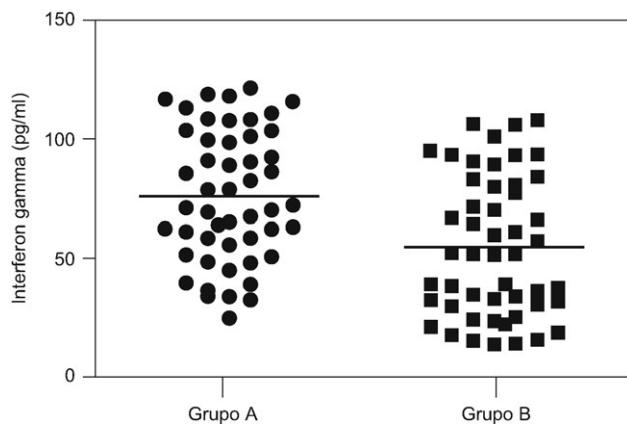


Figura 1 Concentraciones de interferón gamma.

para el diagnóstico de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica. Se utilizó el análisis receptor-operador para determinar el mejor valor de corte. Se consideró $p<0,05$ como estadísticamente significativa.

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 interferón gamma. Se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre las preeclápticas ($75,5\pm27,7$ pg/ml) y los pacientes del grupo control ($54,2\pm29,6$ pg/ml; $p<0,05$) (fig. 1).

Al realizar la correlación entre las concentraciones de interferón gamma y los valores de presión arterial (tabla 3), se observó una correlación moderada, positiva y significativa con los valores de presión arterial sistólica ($r=0,383$; $p<0,05$) y una correlación débil, positiva y significativa con los valores de presión arterial diastólica ($r=0,259$; $p<0,05$).

Tabla 3 Correlaciones entre las concentraciones de interferón gamma y presión arterial

	Correlación (r)	p
Presión arterial sistólica	0,383	<0,05
Presión arterial diastólica	0,259	<0,05

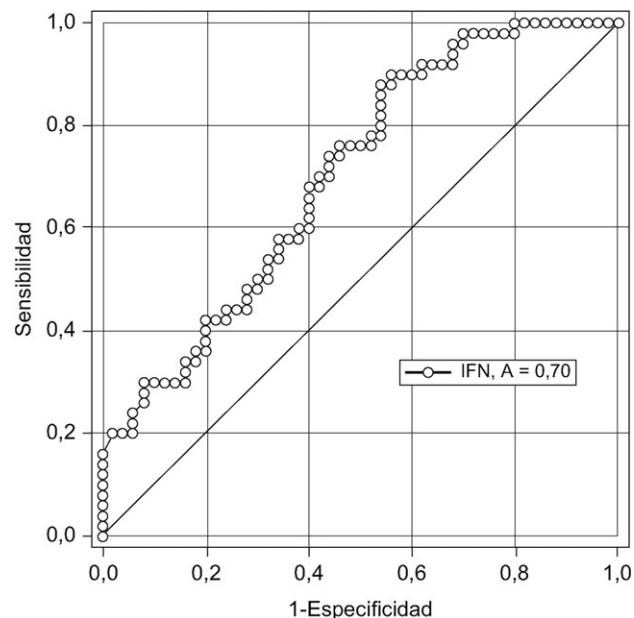


Figura 2 Curva operador-receptor para interferón gamma en el diagnóstico de preeclampsia.

En la **figura 2** se muestra la curva receptor operador para la precisión del interferón gamma para el diagnóstico de preeclampsia. Un valor de corte de 60 pg/ml tienen una sensibilidad 65,9%, especificidad 62,5%, valor predictivo positivo 58,0% y valor predictivo negativo 70,0% con una exactitud diagnóstica de 62,1%.

Discusión

En el presente estudio, las preeclápticas presentaron concentraciones significativamente más altas de interferón

Tabla 1 Características generales.

	Grupo A Preeclápticas (n=50)	Grupo B Controles n=50)	p
Edad materna, años	$22,3\pm2,6$	$21,3\pm3,8$	ns
Edad gestacional, semanas	$36,9\pm1,9$	$37,3\pm2,0$	ns
Índice de masa corporal, kg/m ²	$27,6\pm1,7$	$27,5\pm1,7$	ns
Presión arterial sistólica, mm de Hg	$148,6\pm11,8$	$103,9\pm6,8$	<0,05
Presión arterial diastólica, mm de Hg	$103,2\pm8,1$	$73,5\pm7,7$	<0,05

Tabla 2 Concentraciones de interferón gamma

	Grupo A Preeclápticas (n=50)	Grupo B Controles (n=50)	p
Interferón gamma, pg/ml	$75,5\pm27,7$	$54,2\pm29,6$	<0,05

gamma en comparación con las embarazadas normotensas sanas. El hallazgo de altas concentraciones de interferón gamma puede ser un reflejo de la activación y posible acción paracrina (las citokinas secretadas se unen rápidamente a los receptores de las células vecinas) de las células T¹¹. Las diferencias en las concentraciones de interferón gamma podrían indicar la presencia de un estado Th1 dominante¹².

La bibliografía sobre interferón gamma y embarazo es bastante escasa, por lo que su localización y funciones en la interfase materno-fetal están escasamente documentadas. Durante el embarazo normal, esta citokina producida por el grupo de linfocitos Th1 debería estar suprimida para facilitar la tolerancia al aloinjerto. Al disminuir facilita la producción de citokinas tipo Th2, consideradas predominantes en condiciones fisiológicas y promotoras de la sobrevida fetal¹³.

Diferentes investigaciones han demostrado que el receptor específico del interferón gamma se expresa ampliamente en la placenta humana al término del embarazo y en forma específica en la capa externa de las vellosidades^{14,15}. Paulescus et al¹⁶ describieron que esta citokina se encuentra en la placenta durante la implantación pero no al término del embarazo, mientras que el receptor se observa en ambas fases de la gestación, expresándose en forma casi imperceptible al final de esta.

En el embarazo de ratones, el interferón gamma se detecta en los tejidos a los 6 y 12 días, pero no se encuentra a los 18 días¹³. La IL-10 interviene para modular negativamente la producción de interferón gamma ya que el sobrenadante de células deciduales es capaz de inhibir la liberación por células esplénicas activadas de la IL-2, lo que se bloquea añadiendo anticuerpos monoclonales anti-IL-10. En la decidida de estos animales aumenta la relación de citokina Th2/Th1. El cociente IL-10/interferón gamma en el sobrenadante de células endoteliales es de 10:1 en el día 2 y de 3:1 en el día 6. En cambio, para el sobrenadante de células esplénicas, la relación se invierte a 1:45¹⁷.

Al igual que lo reportado en la presente investigación, Saito et al¹⁸ observaron una correlación positiva entre los promedios de presión arterial y las concentraciones de interferón gamma. Igualmente, Borzychowski et al¹⁹ reportaron aumento de las concentraciones del interferón gamma en la preeclampsia con una pobre correlación con la IL-2, una citokina cuya posible influencia sobre la patogenia del síndrome aún está por determinarse. Otros informes^{20,21} coinciden en señalar concentraciones séricas elevadas, proponiendo que el interferón gamma regula positivamente la expresión de moléculas de adhesión intercelular y la síntesis de IL-6, lo que contribuye al aumento de esta en la preeclampsia²². Algunos estudios no han podido detectar variaciones en las concentraciones de interferón gamma, pero sí de IL-12, una citokina estrechamente relacionada a esta²³. Sin embargo, se ha demostrado que la disminución en las concentraciones de IL-12 no produce inhibición de la secreción de interferón gamma²⁴.

El incremento de las concentraciones del interferón gamma es dañino para el embarazo, debido a que en modelos animales produce abortos espontáneos y recurrentes²⁵. También puede ser responsable de la apoptosis del trofoblasto²⁶. Debido a que en vez de presentar su efecto paracrino fisiológico sobre el trofoblasto, activaría las células *natural killer* uterinas, las cuales activan los macrófagos que inducen las

vías proapoptóticas en la preeclampsia. Este esquema apoya la tesis que la inmunidad innata del trofoblasto regularía el perfil de citokinas sobre las células efectoras inmunes en la interfase materno-fetal²⁷.

Se concluye que las pacientes preeclámpicas presentaron concentraciones significativamente mas altas de interferón gamma al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Solomon C, Seely E. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:157-71.
2. Sargent I, Borzychowski A, Redman C. Imunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:680-6.
3. Jonsson Y, Rubér M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Ctokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2006;70:83-91.
4. Omu A, Al-Azemi M, Al-Qattan F, Al-Yatama M. Connection between human leucocyte antigens D region and T helper cytokines in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;269:79-84.
5. Ruiz A, Romero T, Molina R, Heredia W, Atencio R, Montero M. Interferón-Gamma en el suero de pacientes con preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2000;60:161-4.
6. Leaman D, Chawla-Sarkar M, Jacobs B, Vyas K, Sun Y, Ozdemir A, et al. Nvel growth and death related interferon-stimulated genes (ISGs) in melanoma: greater potency of IFN-beta compared with IFN-alpha2. *J Interferon Cytokine Res*. 2003;23:745-56.
7. Grabowska A, Chumbley G, Carter N, Loke Y. Iterferon-gamma enhances mRNA and surface expression of class I antigen on human extravillous trophoblast. *Placenta*. 1990;11: 301-8.
8. Lenfant F, Fort M, Rodríguez A, Campan A, Aguerre-Girr M, Sommer E, et al. Asence of imprinting of HLA class I genes leads to co-expression of biparental alleles on term human trophoblast cells upon IFN-gamma induction. *Immunogenetics*. 1998;47:297-304.
9. Sargent I, Borzychowski A, Redman C. N cells and human pregnancy-an inflammatory view. *Trends Immunol*. 2006;27:399-404.
10. Norwitz E. Dfective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:591-9.
11. Nagai T, Devergne O, Mueller T, Perkins D, van Seventer J, van Seventer G. Ting of IFN-beta exposure during human dendritic cell maturation and naive Th cell stimulation has contrasting effects on Th1 subset generation: a role for IFN-beta-mediated regulation of IL-12 family cytokines and IL-18 in naive Th cell differentiation. *J Immunol*. 2003;171:5233-43.
12. Knutson K, Disis M. Tmor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54:721-8.
13. Ruiz A, Romero T, Molina R, González E, Taborda J, Estévez J. Cncentraciones séricas de interferón-gamma en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1999;59:173-5.
14. Hampson J, McLaughlin P, Johnson P. Lw-affinity receptors for tumour necrosis factor-alpha, interferon-gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor are expres-

- sed on human placental syncytiotrophoblast. *Immunology*. 1993;79:485–90.
15. Stefanos S, Ahn Y, Pestka S. Characterization of human interferon-gamma receptor purified from placenta. *J Interferon Res*. 1989;9:719–30.
 16. Paulesu L, Romagnoli R, Fortino V, Cintorino M, Bischof P. Distribution of type-I interferon-receptors in human first trimester and term placental tissues and on isolated trophoblast cells. *Am J Reprod Immunol*. 1997;37:443–8.
 17. Jin LP, Zhou Y, Zhu X, Wang M, Li D. Adoptive transfer of paternal antigen-hyporesponsive T cells facilitates a Th2 bias in peripheral lymphocytes and at materno-fetal interface in murine abortion-prone matings. *Am J Reprod Immunol*. 2006;56:258–66.
 18. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, et al. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1999;41:297–306.
 19. Borzychowski A, Croy B, Chan W, Redman C, Sargent I. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol*. 2005;35:3054–63.
 20. Weiss G, Goldsmith L, Taylor R, Bellet D, Taylor H. Inflammation in reproductive disorders. *Reprod Sci*. 2009;16:216–29.
 21. Bakheet K, Bayoumi N, Eltom A, Elbashir M, Adam I. Cytokines profiles in Sudanese women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:224–9.
 22. Madazli R, Aydin S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:797–802.
 23. Daniel Y, Kupferminc M, Baram A, Jaffa A, Fait G, Wolman I, et al. Plasma interleukin-12 is elevated in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1998;39:376–80.
 24. Nagai T, Devergne O, Mueller T, Perkins D, van Seventer J, van Seventer G. Timing of IFN-beta exposure during human dendritic cell maturation and naive Th cell stimulation has contrasting effects on Th1 subset generation: a role for IFN-beta-mediated regulation of IL-12 family cytokines and IL-18 in naive Th cell differentiation. *J Immunol*. 2003;171:5233–43.
 25. Clark D, Chaouat G, Arck P, Mittruecker H, Levy G. Cytokine-dependent abortion in CBA x DBA/2 mice is mediated by the procoagulant fgl2 prothrombinase. *J Immunol*. 1998;160:545–9.
 26. Chisaka H, Johnstone J, Premyslova M, Manduch Z, Challis J. Effect of pro-inflammatory cytokines on expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in cultured human term placental trophoblast and human choriocarcinoma JEG-3 cells. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12:303–9.
 27. Guleria I, Pollard J. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy. *Nat Med*. 2000;6:589–93.